



C'est avec un grand plaisir que deux patients d'ARTuR ont pu participer cette année encore au congrès scientifique de l'association aux côtés des 235 professionnels de santé concernés par le cancer du rein. Nous étions 2 "malades" parmi tous ces médecins, mais nous ne nous sommes pas sentis seuls car, ce sont bien les patients et leurs préoccupations qui ont été au cœur des débats. Le Dr Escudier et le Pr Méjean avaient mis en place un format qui se voulait instructif et encore plus interactif au travers de cas cliniques réels qu'ils ont eu à traiter. Les présentations et débats qui ont suivi ont permis de faire le point sur les problèmes médicaux rencontrés dans la prise en charge des cancers du rein et de partager les expériences de chacun. Nous avons pu constater que des progrès ont été réalisés en 2 ans. Bien sûr, ce ne sont pas encore des "pas de géant", car aucun traitement ne permet d'envisager la guérison de tous ceux qui sont touchés par le cancer du rein, mais des avancées importantes nous permettent, à nous malades et à nos familles, de garder l'espoir et de continuer à vivre en oubliant parfois la maladie. Le Dr Escudier et le Pr Méjean en ont profité pour annoncer la date de la prochaine Rencontre Patients ARTuR (le 3 avril 2014 à Paris) et pour lancer un appel devant les médecins présents afin d'aider à organiser des rencontres entre patients en province avec des patients qui souhaiteraient s'impliquer.

Il est difficile de rendre compte de tous les échanges qui ont eu lieu dans la salle mais voici les points qui nous ont parus importants pour vous informer des avancées et partager avec vous l'optimisme que nous avons ressenti à la fin de ce congrès.

Une grande variété de tumeurs du rein :

Les tumeurs du rein représentent un groupe très hétérogène de tumeurs dont l'évolution peut être différente, certaines étant très agressives alors que d'autres ne donneront jamais de métastases. En 1981, 9 types de tumeurs du rein avaient été identifiés. Cette première classification histologique s'est depuis beaucoup enrichie, principalement grâce aux techniques de cytogénétique (elles permettent l'identification d'anomalies chromosomiques caractéristiques de certains types tumoraux) et de biologie moléculaire. La dernière classification OMS date de 2004 et distingue 49 sous-types de tumeurs rénales. Une conférence de consensus a eu lieu en mars 2012 à Vancouver ([The International Society of Urological Pathology \(ISUP\) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Srigley JR et al. Am J Surg Pathol. Oct 2013, 37\(10\),1469-89](#)). Elle a permis de mettre en évidence 5 nouvelles entités ainsi que des entités émergentes qui n'ont encore pas été validées faute de données suffisantes. Certaines tumeurs ont été décrites comme "hybrides", car composées de deux sous-types histologiques de tumeurs plus connues : le carcinome à cellules chromophobes (tumeur maligne qui présente un potentiel métastatique) et l'oncocytome (tumeur bénigne). Ces formes sont le plus souvent observées dans le cadre du syndrome de Birt-Hogg-Dubé. Retenons que 75% des carcinomes du rein sont des carcinomes à cellules claires (CRCC). Les carcinomes du rein non à cellules claires les plus fréquents sont le cancer du rein papillaire (10 à 15%) et le cancer du rein chromophile.

La prise en charge du cancer du rein

Rappelons que la chirurgie reste le traitement de référence des tumeurs du rein dans la très grande majorité des cas.

La place de la biopsie tumorale :

Les examens d'imagerie (scanner, IRM) permettent de faire le diagnostic de la majorité des tumeurs du rein en complément de l'examen clinique. La biopsie est actuellement peu utilisée en pré-opératoire : moins de 6% des gestes chirurgicaux pour tumeurs du rein sont précédés d'une biopsie. La biopsie est utile si elle permet d'optimiser la prise en charge thérapeutique de la tumeur. Dans certaines indications, la biopsie représente un outil diagnostique. C'est le cas pour des petites masses rénales indéterminées suite au scanner, des petites tumeurs pouvant faire l'objet d'une surveillance active ou encore des tumeurs rénales en présence de métastases. 20% des tumeurs de moins de 4 cm sont bénignes. La vitesse de croissance de la tumeur ne permet pas de faire la distinction entre tumeur bénigne et tumeur maligne (en moyenne, la croissance des tumeurs du rein est lente, environ 0,5 cm par an). La biopsie permet généralement de déterminer le type histologique de la tumeur, le grade de Fuhrman et la présence éventuelle de composantes qui peuvent être liées à un pronostic plus sombre. Elle représente ainsi potentiellement un outil pronostic (avec ses limites). Elle permet, dans la majorité des cas, d'apporter des éléments concrets utiles à un dialogue entre le chirurgien et son patient pour une prise en charge "personnalisée". La réalisation d'une biopsie peut ainsi permettre de réduire le nombre de néphrectomies inutiles (et par conséquent, les complications liées à la chirurgie) et offre la possibilité d'adapter au cas par cas le traitement des lésions complexes (tumeurs bilatérales, présence d'un rein unique, patients ayant des contre-indications à la chirurgie...). Par conséquent, la biopsie entraîne un bénéfice non discutable par rapport à la diversité de prise en charge thérapeutique.

Le résultat de la biopsie est relativement fiable à condition qu'elle soit bien réalisée. Il existe pour cela des recommandations : elle doit être pratiquée par un radiologue expérimenté qui

doit respecter les critères d'indication et de contre-indications (comme les problèmes de coagulation), effectuer deux prélèvements au minimum en zone non nécrosée avec un repérage radiologique par échographie ou scanner. Le prélèvement doit être aussitôt fixé dans du formol et dans certains cas congelé pour ensuite être analysé correctement par un anatomopathologiste, grâce aux techniques aujourd'hui disponibles (immuno-histochimie et techniques moléculaires qui permettent de mieux différencier les types histologiques). La présence de nécrose au sein du prélèvement entraîne un problème d'identification. L'utilisation de l'échographie de contraste peut aider l'opérateur à diriger l'aiguille directement dans les sites vascularisés pour éviter les échecs de prélèvements liés à la nécrose parfois présente au sein de la tumeur. La biopsie ne permet pas toujours d'évaluer avec justesse le grade de Fuhrman à cause de l'hétérogénéité de la tumeur, surtout pour les tumeurs de grosse taille et les formes kystiques. L'absence de cellules cancéreuses sur une biopsie n'élimine pas formellement un cancer, car certaines tumeurs du rein sont hétérogènes (comme les formes hybrides). Il existe donc un risque de prise en charge inappropriée des tumeurs hybrides en cas de biopsie faussement négative ne prélevant que la composante oncocyttaire mais pas la composante maligne chromophile (simple surveillance à la place d'une exérèse complète avec marges saines). Si la biopsie est pratiquée par un radiologue expérimenté, le risque de dissémination est très faible, les complications mineures étant de 3 à 5%, majeures (risque hémorragique, apparition d'une fistule urinaire) de moins de 1%.

L'importance de la fonction rénale dans la stratégie thérapeutique :

Les néphrologues ont souligné qu'il est important que les chirurgiens estiment la fonction rénale avant toute intervention. En effet, le débit de filtration glomérulaire (DFG, quantité de sang filtré par les reins par unité de temps) va diminuer de moitié après une néphrectomie totale. Une insuffisance rénale avec un débit très bas avant la chirurgie (20ml/minute) doit conduire à préparer le patient à la dialyse avant la chirurgie. La présence de sang (hématurie) ou de protéines (protéinurie) dans les urines doit également être évaluée avant l'intervention ainsi que la tension artérielle. Les antécédents médicaux et prescriptions médicales sont également à prendre en considération. Pendant l'intervention, les chirurgiens doivent s'appliquer à préserver la fonction rénale (bénéfice en termes de survie) en étant le plus conservateur possible, quelle que soit l'option thérapeutique choisie (chirurgie ou traitement ablatif) car «tout néphron est bon à garder surtout chez les patients âgés». Le temps de clampage (acte qui permet de contrôler le flux sanguin rénal pendant l'intervention) doit être aussi réduit que possible afin de préserver une bonne fonction rénale. Après la chirurgie, la tension artérielle doit être surveillée, car une hypertension peut favoriser l'installation d'une insuffisance rénale. La réduction néphronique peut entraîner secondairement des lésions liées à une adaptation fonctionnelle qui vise à maintenir une bonne fonction rénale globale malgré la perte de néphrons. La présence de protéines dans les urines doit également être surveillée. Les patients dont le DFG est inférieur à 60 ml/mn après la chirurgie doivent être orientés vers un médecin néphrologue. En phase métastatique, une protéinurie induite par la thérapie anti-angiogénique, même faible et non associée à une insuffisance rénale, pourrait refléter une maladie rénale et conduire à une pause de traitement.

La greffe rénale après une chirurgie pour cancer du rein :

Quand la capacité de filtration des reins ou du rein unique est inférieure à 15% de la normale, on parle d'insuffisance rénale terminale. Ce stade nécessite d'envisager des techniques de remplacement de la fonction rénale (dialyse et transplantation rénale). Il arrive parfois que la fonction rénale soit très altérée après le traitement chirurgical du cancer du rein ; les patients

se retrouvent alors en dialyse (par exemple, lorsque les 2 reins sont concernés par des tumeurs comme dans la maladie de von Hippel-Lindau, ou parce qu'une insuffisance rénale était déjà présente avant l'intervention). La greffe de rein est envisageable pour ces patients, à la condition qu'ils soient indemnes de tumeur évolutive. Selon la littérature, environ 2% des greffés ont des antécédents de cancer du rein. Lorsque les recommandations sont respectées, très peu de ces greffés présentent ensuite une récurrence (3 à 5% des cas). Plus les années passent, plus le risque de récurrence du cancer diminue. Par conséquent, plus le délai entre le traitement du cancer et la greffe est long, plus le risque de récurrence du cancer est faible, mais chaque année passée en dialyse augmente par 2 le risque de décès par rapport à une personne greffée. Globalement, si la tumeur fait moins de 4 cm, la greffe peut se faire sans délai car les risques de récurrence sont faibles. Si la tumeur est plus grosse, ou si la petite tumeur a une croissance rapide, il est préférable de respecter un délai de 2 ans voire de 5 ans. La greffe rénale n'est pas conseillée chez les patients métastatiques, mais elle peut être envisagée pour des patients en rémission à 5 ans.

Les tumeurs du rein localisées :

Le traitement des tumeurs du rein localisées est chirurgical dans la très grande majorité des cas. L'équipe médicale doit réaliser un bilan d'extension complet avant la chirurgie pour exclure la présence de métastases. La néphrectomie partielle (NP) permet des résultats carcinologiques (contrôle de la maladie) équivalents à la néphrectomie totale. Elle s'est développée ces dernières années grâce à la maîtrise du geste chirurgical et l'extension de ses indications. Alors qu'elle se limitait aux tumeurs périphériques, ses limites ont été repoussées par certaines équipes bien rodées qui peuvent maintenant opérer des tumeurs centrales. En permettant de préserver le maximum de néphrons, elle limite le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique et les maladies cardio-vasculaires. Par conséquent, elle doit être proposée en première intention chez tout patient atteint d'un cancer du rein à un stade localisé. Seule la faisabilité technique semble en limiter les indications, car une néphrectomie partielle n'est pas toujours une chirurgie simple. Elle est parfois complexe et doit être réalisée par une équipe expérimentée.

Avant l'intervention, l'équipe chirurgicale doit disposer d'une imagerie de qualité pour décider de la meilleure technique à utiliser pour préserver les éléments vasculaires et retirer la totalité de la tumeur. Toute la tumeur doit être retirée : on parle de marges chirurgicales positives lorsque des cellules cancéreuses sont observées au bord du tissu retiré, ce qui laisse supposer que toutes les cellules cancéreuses n'ont pas été éliminées. Il existe un risque de complication lorsque les saignements sont importants ou que la voie excrétrice a été ouverte (risque de fistule urinaire liée à la localisation de la tumeur). Les chirurgiens peuvent utiliser le Renal Score pour prédire les risques de complications. Environ 63% des NP sont réalisées par voie ouverte. Il n'existe pas de différence significative avec la voie chirurgicale (ouverte ou coelioscopique) en termes de survie. Les rechutes locales sont extrêmement rares. Dans 3 cas sur 4, la récurrence locale est isolée et accessible à un traitement curatif. Une néphrectomie partielle de la récurrence peut souvent être envisagée ; les chirurgiens parlent de néphrectomie partielle itérative (repeat partial nephrectomy). La présence de tumeurs sur les 2 reins, d'une tumeur supérieure à 4 cm, de marges positives sont des facteurs prédictifs de récurrence.

Les traitements ablatifs (radiofréquence ou cryoablation) représentent une alternative à la chirurgie des petites tumeurs localisées (inférieures à 4 cm). Ils peuvent être proposés à des patients à haut risque chirurgical comme les patients âgés ou ayant d'importants facteurs de comorbidité (autres pathologies associées), lors de récurrence (dans un contexte de maladie

héréditaire ou non) ou encore à des patients refusant la chirurgie. Le choix de la technique se fait selon les recommandations en vigueur, la localisation de la tumeur, l'expérience et l'équipement dont dispose l'équipe. Le risque de complication est plus faible par voie percutanée par rapport à la voie chirurgicale. Ces techniques permettent de mieux préserver la fonction rénale, car il n'y a pas d'ischémie du rein pendant l'intervention (le rein ne va pas être privé de sang). Si la tumeur est centrale, l'opérateur doit éviter de diriger son aiguille au travers du parenchyme rénal sain pour ne pas endommager des néphrons. La perforation digestive est une des complications possibles. Une prise en charge multidisciplinaire est indispensable pour certains cas complexes (par exemple, pour réaliser une cryoablation et une tumorectomie par laparoscopie robot-assistée).

Les tumeurs du rein localement avancées :

Il s'agit des tumeurs non confinées au rein, mais sans métastases à distance. Le bilan d'imagerie avec la recherche d'éléments en faveur d'une tumeur localement avancée est fondamental pour définir la stratégie thérapeutique. La réalisation d'un angioscanner (examen qui permet la visualisation des vaisseaux sanguins) s'avère parfois utile. La chirurgie reste le traitement standard avec l'objectif d'être curative (marges saines). Les chirurgiens doivent pratiquer une exérèse la plus large possible afin de retirer l'ensemble de la masse tumorale. Cette chirurgie doit être réalisée dans un centre expert car il s'agit d'une chirurgie qui peut parfois être "lourde". La néphrectomie totale élargie est le traitement de référence, mais une chirurgie conservatrice (néphrectomie partielle) peut être envisagée afin de préserver la fonction rénale (par exemple, lors de rein unique), sauf lors de tumeur étendue à la veine rénale ou de tumeur T4. L'extension tumorale à la veine cave nécessite une équipe entraînée avec un plateau technique disponible afin de pouvoir retirer le thrombus en totalité avec le maximum de sécurité. C'est parfois lors de la chirurgie que les chirurgiens se rendent compte de l'étendue réelle de la tumeur. Si une néphrectomie élargie est nécessaire, les résultats obtenus sont identiques par voie ouverte ou coelioscopique quand les indications sont bien posées. La voie d'abord n'est pas primordiale par rapport à l'expérience du chirurgien.

Si la tumeur localement avancée semble difficilement extirpable dans sa totalité, un traitement néo-adjuvant peut être envisagé avant la chirurgie pour faciliter la résection tumorale complète de la tumeur, mais uniquement dans le cadre d'un essai clinique (études AXIPAN et NEORAD). Il semblerait que les inhibiteurs de tyrosines kinases (TKIs) soient ici de meilleurs candidats que les inhibiteurs de mTOR (voir plus bas le tableau des médicaments). Une réduction de la taille tumorale est observée chez 70% des patients qui reçoivent un traitement néo-adjuvant ; cette réduction est d'environ 10%. Mais il semble difficile d'affirmer que la réduction tumorale facilite systématiquement la chirurgie. Il semblerait que le traitement néo-adjuvant conduise à un changement de stratégie chirurgicale dans peu de cas. La chirurgie est généralement réalisée après 2 mois de traitement néo-adjuvant. Dans certains cas, la tumeur reste stable ou même progresse malgré le traitement. Il est à noter que, si cette stratégie peut faciliter la résection de la tumeur, son bénéfice sur la survie globale n'est pas connu. Des essais cliniques doivent permettre de comprendre s'il existe des situations particulières (rein unique, thrombus cave, large extension ganglionnaire...) qui pourraient réellement bénéficier d'un traitement néo-adjuvant avec les anti-angiogéniques actuellement sur le marché et si d'autres drogues seraient plus efficaces.

Après la chirurgie, un traitement adjuvant est parfois proposé pour certains cancers. Le but d'un tel traitement est de détruire les éventuelles micrométastases afin de prévenir la

survenue de récurrences et donc à terme d'obtenir la guérison des patients. Mais à l'heure actuelle, aucun traitement adjuvant n'a été validé dans le cancer du rein, car les données de la littérature sont encore limitées ; plusieurs essais cliniques sont actuellement en cours, les résultats sont attendus dans les prochaines années (avec TKIs ou essais de vaccination). Des essais cliniques devraient tester prochainement l'immunothérapie sélective en adjuvant (anti-PD-1 ou anti-PD-L1). Les médecins ne savent pas quel est réellement l'impact des anti-angiogéniques sur les micrométastases. Ils essaient de mettre en évidence des facteurs prédictifs de rechute qui permettraient de cibler les patients ayant un risque de rechute élevé. Mais ils se demandent s'il ne faudrait pas également cibler des essais adjuvants pour les patients de bon pronostic ou à risque intermédiaire de rechute. Ils ne savent pas si le traitement adjuvant doit être considéré comme un traitement curatif (le traitement serait alors d'un an maximum), ou d'un traitement "à vie" pour simplement retarder la rechute (avec alors la nécessité de prendre en compte les effets secondaires). Lors de récurrence chez des patients inclus dans des essais adjuvants, les médecins considèrent que c'est une preuve d'absence d'efficacité de la drogue testée et que le traitement doit être modifié en se basant sur les recommandations en 2ème ligne de traitement du cancer du rein métastatique.

Les cancers du rein métastatiques :

Lors de maladie métastatique synchrone (présence de métastases au moment du diagnostic du cancer du rein), la chirurgie de la tumeur du rein était souvent réalisée d'emblée à l'ère de l'immunothérapie et des cas de rémissions spontanées post-opératoires ont été observés (disparition des nodules pulmonaires après la néphrectomie). La néphrectomie systématique est controversée depuis l'arrivée des anti-angiogéniques. Si elle est toujours actuellement recommandée dans les formes métastatiques d'emblée chez les patients en bon état général, son intérêt serait plus limité chez les patients de mauvais pronostic ; l'inclusion dans un essai clinique serait à privilégier. Les études en cours doivent permettre de mieux définir la place de ce geste dans la séquence thérapeutique : 229 patients ont déjà été inclus dans l'essai CARMENA qui évalue l'intérêt d'une néphrectomie première chez des patients atteints d'un cancer du rein métastatique traités par le sunitinib.

Régression spontanée de tumeurs du rein métastatiques : mythe ou réalité ?

Les régressions spontanées de cancer sont rares mais c'est pour le cancer du rein qu'on recense dans la littérature le plus grand nombre de régressions spontanées : 59 cas publiés en 40 ans. Ces études révèlent une grande variété de description (localisation, thérapeutiques avant la rémission spontanée, rapidité de la disparition de la tumeur, apparition d'autres métastases dans le même temps ou à distance...) et une grande variété de tentatives d'explications. Les régressions spontanées sont plus souvent rencontrées chez les hommes que chez les femmes. Elles concernent principalement les lésions secondaires thoraciques et sont souvent partielles. Des régressions spontanées ont été observées dans les bras placebo lors d'essais cliniques (c'est à dire chez des patients qui ne recevaient pas le traitement étudié mais une substance inactive). Ces études soulèvent de nombreuses questions :

- Est-ce qu'il s'agissait bien de métastases ? Un diagnostic histologique de la tumeur primitive, de la métastase ou de la régression partielle n'est pas toujours réalisé. Il peut exister des faux diagnostics : par exemple, 5 à 15% des nodules pulmonaires ne sont pas des métastases mais sont liés à une infection, une sarcoïdose ou de la tuberculose par exemple. Quand l'histologie est connue, il s'agit le plus souvent de carcinome rénal à cellules claires.
- Quel est le rôle de la chirurgie de la tumeur primitive ? Est-ce que la diminution de la

masse tumorale entraîne une déplétion d'antigènes tumoraux permettant au système immunitaire d'agir à nouveau ou une élimination de substances sécrétées par la tumeur (comme des facteurs de croissance) ?

- Quel est le rôle des traitements non conventionnels ou de l'hormonothérapie dans ces régressions spontanées ? Quel rôle est joué par des variables psychologiques (le stress, la méditation, la prière) ?
- Est-ce qu'un psoriasis (maladie chronique de la peau) associé peut entraîner une excitation du système immunitaire permettant de surmonter la tolérance à la tumeur (car il a été remarqué que suite au traitement de leur psoriasis des patients font une rechute de leur cancer du rein stabilisé) ?
- Est-ce que les thérapeutiques actuelles (nouveaux médicaments, techniques radiologiques interventionnelles) modifient l'histoire naturelle des tumeurs rénales métastatiques ?

La prise en charge des métastases pulmonaires

Sur le scanner, les métastases pulmonaires peuvent se présenter sous différents aspects : nodule bien limité et arrondi, ou plus diffus avec présence de ganglions associés ou non. Parfois les métastases sont situées sur la plèvre. Le poumon est un site privilégié de métastases du cancer du rein, mais tout nodule pulmonaire visible sur un scanner n'est pas systématiquement une métastase, d'où l'intérêt des biopsies. Les ganglions situés dans le médiastin (entre les 2 poumons) sont rarement biopsiés en France, alors qu'ils sont accessibles à travers la paroi bronchique. L'hémoptysie (saignement) et le pneumothorax (passage d'air dans l'espace pleural) peuvent représenter des complications des biopsies pulmonaires. Les faux négatifs ne sont pas à exclure. Le rapport bénéfices/risques doit être évalué avant d'effectuer une biopsie. Le prélèvement doit être congelé avant l'envoi au laboratoire pour permettre des analyses ultérieures. L'intérêt du PET scan (Tomographie par Émission de Positrons), qui utilise un traceur semblable au glucose, est limité car les cellules du carcinome à cellules claires consomment peu de glucose. Un temps d'observation est à respecter avant d'envisager un traitement local d'une métastase pulmonaire. Les facteurs pronostiques favorables sont une métastase pulmonaire isolée (ou en petit nombre), l'absence d'atteinte ganglionnaire, l'exérèse complète et un délai d'apparition (entre le diagnostic du cancer du rein et celui de la métastase) long.

Les prises en charge des métastases pancréatiques

Les métastases du pancréas ne sont pas très fréquentes, mais dans 40% des cas elles sont liées à un cancer du rein. En règle générale, leur survenue est tardive et des métastases sont également présentes sur d'autres organes. Les métastases pancréatiques sont visibles sur le scanner et l'IRM, examens de choix par rapport à l'échographie. La chirurgie des métastases pancréatiques est possible. Elle est raisonnable, à visée curative, lorsque la métastase s'est développée après 2 ans, qu'elle est unique et asymptomatique. En présence d'une grosse métastase pancréatique, un traitement néo-adjuvant peut s'avérer utile avant l'intervention (la zone du pancréas qui contient la tumeur prend un aspect fibreux suite au traitement). Parmi les techniques ablatives, la radiofréquence n'est pas adaptée car le risque de complications est assez élevé. Il semblerait que les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU pour High Intensity Focused Ultrasound) puissent être utilisés dans cette indication. Selon l'expérience des médecins, les patients ayant une métastase pancréatique de leur cancer du rein ont une survie relativement longue (par rapport à d'autres localisations métastatiques). Si une chirurgie ne peut pas être envisagée, le traitement systémique avec les médicaments

actuellement disponibles permet souvent de stabiliser les métastases pancréatiques.

Le traitement médical du cancer du rein métastatique

Dans la majorité des cas, un traitement médical sera proposé en présence de métastases car son bénéfice thérapeutique n'est plus à discuter. En 7 ans, 7 molécules ont été approuvées, ce qui a constitué une vraie révolution dans la prise en charge des malades du cancer du rein. Leur utilisation séquentielle (c'est-à-dire la possibilité de donner un nouveau traitement après échec d'un premier traitement ou d'un second) se fait selon les recommandations établies (basées sur des critères d'efficacité), l'expérience du clinicien, le profil de toxicité du médicament et la préférence du patient. Environ la moitié des patients traités en 1ère ligne auront une 2ème ligne de traitement et 20% auront un traitement de 3ème ligne. Pour rappel :

Les thérapies ciblées	Présentation	Médicaments qui disposent d'une autorisation de mise sur le marché pour le cancer du rein
Les inhibiteurs du facteur de croissance VEGF	Médicaments qui empêchent ce facteur de croissance d'accomplir sa fonction, à savoir favoriser la croissance des vaisseaux sanguins, ce qu'on appelle aussi l'angiogenèse.	Le bevacizumab (AVASTIN)
Les inhibiteurs de tyrosines kinases (TKIs)	Une autre famille de médicaments capables de bloquer l'angiogenèse. Ils agissent en bloquant les récepteurs de différents facteurs de croissance des vaisseaux sanguins.	Le sunitinib (SUTENT), le sorafenib (NEXAVAR), l'axitinib (INLYTA) et le pazopanib (VOTRIENT)
Les inhibiteurs de l'enzyme mTOR (<i>mammalian target of rapamycin</i>)	Médicaments qui bloquent l'enzyme mTOR dont le rôle est de contrôler, notamment, la multiplication des cellules.	Le temsirolimus (TORISEL) et l'évérolimus (AFINITOR)

En première ligne, ces sont les anti-angiogéniques inhibiteurs du VEGF (vascular endothelium growth factor) qui sont les plus utilisés (bevacizumab associé à l'interféron, sunitinib, pazopanib), même lors de mauvais pronostic. Un inhibiteur mTOR (temsirolimus) peut également être proposé si le patient souhaite éviter les effets secondaires des TKIs (par exemple, diarrhées ou syndrome mains-pieds). Si la réponse au traitement est bonne, il est possible d'envisager des pauses de traitement (drug holiday) pour permettre au patient de récupérer. Certains oncologues pensent que le sunitinib (mis sur le marché en 2010) reste le traitement de choix en première ligne, car des réponses complètes ont été observées avec cette drogue et les cliniciens ont appris à mieux gérer ses effets secondaires et son utilisation (possibilités d'adaptation de doses) sur le long terme. D'autres préfèrent proposer le bevacizumab associé à l'interféron, car les effets secondaires sont souvent plus faciles à gérer (mais la plupart des patients préfère avoir un traitement par voie orale). Le pazopanib (qui devrait être très prochainement disponible) a recueilli la préférence des patients en termes d'effets secondaires, lors de l'étude PISCES.

Il ressort des discussions que le choix du traitement de 2ème ligne (c'est-à-dire quand le premier traitement ne montre plus d'efficacité) revêt une grande importance. La durée de réponse au traitement de première ligne peut orienter le choix, car une première bonne réponse à un TKI augure une bonne réponse avec un autre TKI. Par conséquent, si le sunitinib a été efficace plus d'un an, le choix devrait se porter sur un 2ème inhibiteur de tyrosines kinases (pazopanib ou axitinib disponible depuis peu en France). L'évérolimus (anti mTOR) a toujours sa place en 2ème ligne car sa tolérance est différente en termes de toxicité. Les patients qui souhaitent éviter la toxicité cutanée vont se voir proposer ce médicament, sauf les patients diabétiques. L'axitinib ne doit pas être prescrit chez les patients ayant des antécédents cardiaques. L'alternance (TKI/anti mTOR) permet d'éviter la toxicité cumulée des TKIs. Le choix peut également se faire selon le profil d'évolution de la tumeur. L'action de l'axitinib est plus rapide, il sera prescrit lorsqu'une réponse rapide au traitement est nécessaire (croissance rapide de la tumeur). Pour les patients qui présentent des facteurs de mauvais pronostic, il ne semble pas ressortir de consensus sur le choix du traitement de 2ème ligne (axitinib ou sunitinib) après le temsirolimus. Moins de 10% de patients sont dans ce cas de figure.

En 3ème ligne, le choix des cliniciens s'oriente souvent vers un anti mTOR (évérolimus) si le traitement de 2ème ligne était un TKI, alors qu'un TKI sera prescrit en 3ème ligne (axitinib, sunitinib) après un anti mTOR en 2ème ligne. Certains patients répondent très bien à l'évérolimus alors qu'ils progressaient sous sunitinib. Le « rechallenge » est efficace : le choix de prescrire du sunitinib en 3ème ligne à un patient qui avait bien répondu à ce traitement en première ligne est justifié. Mais globalement, à entendre les débats, il ne semble pas y avoir de grosses différences d'efficacité entre les traitements disponibles en 3ème ligne. Si le patient répond aux critères d'inclusion d'un essai clinique, il est important qu'il se voit proposer cet essai. Le clinicien doit alors présenter à son patient toutes les informations nécessaires (objectifs et contraintes de l'essai proposé) pour que ce dernier puisse décider ou non de sa participation.

Les traitements existants ont permis d'augmenter la survie globale des patients atteints d'un cancer du rein métastatique, leur efficacité reste malgré tout limitée dans le temps. Le cancer du rein est une maladie hétérogène. Les durées de réponse au traitement et de survie sans progression sont variables. Le cancer progresse parfois rapidement chez certains patients, à l'inverse, des formes indolentes permettent des survies prolongées, même en présence de métastases, ce qui a été confirmé par les cas cliniques présentés lors de ce congrès. Mais plus on avance dans les lignes de traitement, moins la durée de survie sans progression est longue. C'est pourquoi il est important que les cliniciens puissent partager l'expérience qu'ils ont acquise au fil des années pour réfléchir ensemble à des pistes permettant d'optimiser le traitement du cancer du rein métastatique. Voici quelques-unes des pistes qui ont été évoquées lors de ce congrès :

- Savoir ne pas débuter trop vite : Il est parfois difficile pour le médecin de savoir quel est le meilleur moment pour initier le traitement ou dans quels cas il faut le différer. Le rapport bénéfices/risques doit être évalué ainsi que l'impact de la toxicité sur la qualité de vie du patient car les toxicités sont fréquentes, chroniques, gênantes et parfois graves, en particulier chez certains patients fragiles (patients âgés ou avec des antécédents médicaux). Une surveillance active peut être proposée : l'évolution du cancer sera évaluée grâce à des examens réguliers. Dans certains cas, des alternatives thérapeutiques sont envisageables. Le traitement chirurgical des métastases peut être curatif. Il permet parfois de contrôler la maladie et de différer le traitement médical. Il

est envisageable lors de métastase apparue plus de 12 mois après la chirurgie du rein, si le patient est en bon état général, si un seul organe est atteint et qu'une résection complète de la métastase est possible. Dans certains cas, la chirurgie est suivie par de la radiothérapie ou radiochirurgie (radiothérapie stéréotaxique) avec un contrôle local sur la cible irradiée satisfaisant.

- Analyser la réponse au traitement : Au début de l'utilisation des traitements anti-angiogéniques, les médecins pensaient que le plus important était d'empêcher la progression du cancer. Aujourd'hui, des études ont montré qu'une réduction tumorale la plus importante possible est souhaitable, car l'amplitude de la réponse tumorale est prédictive de la survie, ceci est valable en 1ère et en 2ème ligne et quel que soit le traitement (TKI ou anti mTOR). Il est donc important que le traitement de première ligne soit celui qui permette la meilleure réduction de la masse tumorale possible voire, une réponse complète.
- Optimiser la dose et la durée de traitement : Il a été montré que l'efficacité et le taux de réponse au sunitinib étaient directement liés à l'exposition au produit. Un effet-dose a également été décrit sous sorafénib. Très récemment, un essai international de phase 2, mené sur 213 patients atteints d'un cancer du rein métastatique, a montré que le titrage individuel de la dose d'axitinib (le titrage est le processus d'adaptation progressive de la dose d'un médicament jusqu'à ce que les meilleurs résultats soient atteints, comme par exemple avec la morphine) est associé à un taux plus élevé de réponse objective. Il existe donc un effet-dose capable d'augmenter potentiellement l'efficacité de ces molécules. L'optimisation de la prescription du traitement pour un patient donné est d'obtenir un effet anti tumoral maximal tout en limitant les effets secondaires de ce traitement. Les traitements au long cours sont possibles avec les TKIs malgré une majoration de la toxicité au cours du temps. Les médecins se demandent quelle est la meilleure attitude face à une bonne réponse sous TKI. Proposer une pause thérapeutique offrirait au patient une meilleure qualité de vie et pourrait permettre une diminution des risques de résistance et du coût du traitement, sachant qu'il sera possible d'utiliser à nouveau, et avec une bonne efficacité, ce même traitement lors de récurrence. Ils se demandent également à partir de quel moment ils doivent envisager de changer de traitement. Avant tout changement, les cliniciens doivent d'abord s'assurer qu'il s'agit bien d'une progression. Et si le même médicament est continué malgré la progression ? Dans certains cas, lors de progression minime, il semble possible de continuer avec le même médicament et ainsi éviter un arrêt précoce du traitement.
- Personnaliser la prise en charge : Les cliniciens présents s'accordent à dire que les effets indésirables dans la "vraie vie" sont plus fréquents que ce qui est décrit dans les essais cliniques. Plus la ligne de traitement est élevée, plus le risque d'effets indésirables est important, mais la tolérance à une drogue peut s'améliorer avec le temps. Les médecins ont bien compris que la prévention et la gestion des effets secondaires revêtent une importance majeure dans l'adhérence et l'observance du traitement. Le Dr Brigitte Duclos, excellente comédienne dans le rôle de la patiente (un grand moment du congrès qui a valu de nombreux fous rires !), a très bien exposé les préoccupations des patients dont la majorité souhaite conserver une bonne qualité de vie. Les patients et les proches sont demandeurs d'informations claires et objectives sur les effets indésirables qui peuvent survenir. Pour continuer à garder espoir, ils souhaitent apprendre à vivre avec leur traitement pour pouvoir le continuer. Pour cela,

ils ont besoin de se sentir écoutés, aidés et soutenus. Le retentissement d'un effet secondaire sur la vie quotidienne est variable selon les patients. Les oncologues doivent tenir compte de la réalité du quotidien et des contraintes de chacun (familiales et professionnelles) et intégrer les proches dans la démarche de prise en charge. Grâce à leur expérience et aux résultats d'études, ils ont compris qu'il est souvent possible de diminuer la dose d'un médicament ou de modifier son schéma d'administration (par exemple, donner du sunitinib 4 semaines sur 6, ou 2 semaines sur 3, ou 5 jours sur 7, selon la tolérance du patient) pour avoir un profil de toxicité plus tolérable, garder une efficacité et ainsi aller le plus loin possible avec ce traitement "à la carte". Les médecins présents ont confirmé que les patients qui bénéficient d'un schéma adapté ont souvent une meilleure survie. Certains oncologues ont mis en place un accompagnement de leurs patients par consultation téléphonique avec une infirmière une fois par semaine, en contact avec le médecin traitant et le pharmacien, afin de les aider à gérer les effets indésirables (éducation thérapeutique). Ces expériences ont montré qu'il y a moins d'arrêts de traitement avec cet accompagnement. Courant 2014, une étude permettra d'évaluer l'impact d'un centre d'appel pour aider les patients sous sunitinib en 1ère ligne à mieux gérer les effets secondaires de leur traitement. Les patients âgés doivent avoir une prise en charge adaptée (notion d'oncogériatrie qui vise à garantir à tout patient âgé atteint de cancer un traitement adapté à son état grâce à une approche multidisciplinaire et multiprofessionnelle). Il en est de même des patients obèses.

- Utilisation de marqueurs cliniques : L'étude des différences cliniques entre les patients "bons répondeurs" et "mauvais répondeurs" inclus dans des essais cliniques laisse à penser que certains marqueurs cliniques pourraient représenter des facteurs prédictifs d'une bonne réponse au traitement. L'hypertension est l'un des marqueurs cliniques les plus prometteurs. En effet, l'apparition d'une hypertension pendant le traitement (sunitinib, bevacizumab associé à l'IFN- α , axitinib) semble liée à une meilleure efficacité mais cette hypothèse doit être validée dans des études prospectives. On comprend tout l'intérêt de tels marqueurs cliniques facilement utilisables en routine si ces hypothèses sont confirmées. Leur utilisation permettrait d'identifier rapidement les patients qui ne répondent pas (sans attendre le scanner), de sorte que le traitement pourrait être interrompu et éviter ainsi des effets toxiques inutiles. Les médecins pensent qu'amener le patient à une toxicité spécifique gérable de manière appropriée (par exemple, l'hypertension) permettrait de maintenir la dose thérapeutique optimale. Des résultats sont attendus prochainement pour confirmer (ou infirmer) cette hypothèse. A côté de ces marqueurs cliniques, les chercheurs se penchent également sur l'étude de l'expression de certains gènes et de polymorphismes nucléotidiques.
- Traiter localement la maladie résiduelle : Chez des patients qui ont eu une bonne réponse au traitement médical, la radiothérapie, la chirurgie ou un traitement ablatif à visée curative est parfois envisageable pour supprimer la tumeur qui persiste après ce traitement.

Le rôle de l'oncogénéticien

Les prédispositions héréditaires aux tumeurs rénales sont rares (3% de l'ensemble des cancers du rein). Elles peuvent représenter un modèle permettant d'identifier les voies moléculaires qui aboutissent au développement d'un cancer du rein. Quatre gènes principaux ont été identifiés (VHL, MET, FH, FLCN). La maladie de von Hippel-Lindau (VHL) est la principale

cause de cancer du rein héréditaire. Tout cancer du rein survenant chez un patient avant 45 ans, bilatéral ou multiple ou d'aspect inhabituel (tumeurs kystiques) doit faire l'objet d'une prise en charge spécialisée. Le diagnostic précoce de l'affection en cause permet la mise en place d'une surveillance clinique régulière et d'un traitement spécifique. La mise en évidence de la mutation causale permet de proposer un test génétique aux membres de la famille. [Le Centre PREDIR](#) (PREDispositions aux tumeurs du Rein), entièrement dédié à la prise en charge des prédispositions héréditaires au cancer du rein, est l'un des 17 Centres Experts Nationaux Cancers Rares créés depuis 2009 par l'Institut National du Cancer (INCa). Il est coordonné depuis l'Hôpital du Kremlin-Bicêtre (AP-HP, Hôpital de Bicêtre), et comporte 25 centres experts régionaux répartis sur l'ensemble du territoire. Le Pr Stéphane Richard, qui coordonne le Centre PREDIR, sera présent lors de la Rencontre Patients le 3 avril 2014 pour nous présenter ce sujet.

Nouvelles drogues, nouvelles voies thérapeutiques

Les essais cliniques :

Pendant très longtemps, les phases 2 et 3 ont été prépondérantes dans le développement des nouveaux médicaments. Environ dix années étaient nécessaires entre une phase 1 et une phase 3. Les études de phase 1 prennent maintenant de plus en plus d'importance. Elles ne servent plus seulement à déterminer la dose d'un nouveau médicament, mais également à mettre en évidence son efficacité. C'est pourquoi les oncologues travaillent de plus en plus souvent avec les équipes de phase 1 et orientent leurs patients vers ces essais, car ces équipes disposent de médicaments qui pourraient être efficaces dans le traitement du cancer du rein. Les patients sont également demandeurs et ceux qui participent ne se considèrent plus comme de simples cobayes, car ils ont compris qu'ils peuvent avoir un bénéfice à participer à une étude de phase 1. L'exemple de l'AMG172 a été cité. Il s'agit d'une thérapeutique assez novatrice permettant de cibler une chimiothérapie directement dans les cellules du rein et ainsi de limiter ses effets secondaires. Après les résultats prometteurs obtenus en phase 1 chez des patients ayant un cancer du rein réfractaire au traitement, le laboratoire va certainement ouvrir prochainement une phase 2 avec ce médicament. Mais il faut savoir que la sélection des patients dans les essais de phase 1 est rigoureuse. L'état clinique des patients doit être satisfaisant car, l'efficacité du traitement n'étant pas encore prouvée, l'oncologue et le patient prennent le risque, pendant 1 mois ou 2, d'un traitement qui pourrait être inefficace. Actuellement, si une étude de phase 1 montre qu'une nouvelle drogue a une très bonne efficacité, un essai de phase 3 peut être directement mis en place, sans passer par une phase 2. C'est ce qui se passe actuellement pour plusieurs nouveaux médicaments dans différents types de cancer, comme par exemple avec les anti-PD-1 et anti-PD-L1. L'exemple du crizotinib illustre parfaitement cette évolution : il s'agit d'un nouveau médicament (anti MET et anti ALK) qui a été testé en phase 1 sur différents cancers mais avec des résultats décevants, sauf chez une patiente atteinte d'un cancer du poumon, ce qui a permis de mettre en évidence une anomalie génétique spécifique (translocation du gène ALK) ; l'étude de phase 1 a été stoppée pour aussitôt mettre en place une étude de phase 3 incluant uniquement des patients ayant un cancer du poumon présentant cette anomalie génétique spécifique et par conséquent, susceptibles d'obtenir un bénéfice thérapeutique réel (la translocation ALK concerne environ 2% des cancers du poumon). Il est intéressant de remarquer avec cet exemple qu'il n'est plus question du cancer du poumon mais de plus de 10 cancers du poumon ayant chacun une anomalie spécifique et qui doivent donc être traités spécifiquement. Actuellement, pour des questions réglementaires, la phase 3 reste un

passage obligé pour que les autorités de santé approuvent un médicament mais si une étude de phase 1 incluant un grand nombre de patients permet de montrer une efficacité spectaculaire d'un médicament, il se pourrait, qu'à l'avenir, il soit possible de se passer des études de phase 3 pour des médicaments ciblant une anomalie bien spécifique.

Des études sont justement en cours pour que des patients puissent bénéficier d'une thérapie ciblant une anomalie spécifique présente dans leur tumeur, citons par exemple :

- L'étude MOSCATO (MOlecular Screening for CAncer Treatment Optimization) qui permet de sélectionner, grâce à des techniques d'analyse à haut débit permettant d'obtenir le portrait moléculaire de chaque tumeur, les patients atteints de cancers de différents types en impasse thérapeutique (notamment cancers gastriques, de la vessie et de l'ovaire) et porteurs d'une anomalie moléculaire contre laquelle il est possible d'agir avec un traitement approprié.
- L'étude AcSé-crizotinib qui a été conçue pour permettre l'accès au crizotinib à des patients atteints de cancers en situation d'échec thérapeutique avec une altération génétique d'au moins une des cibles du crizotinib (dont ALK et MET). Cette étude concerne le cancer du rein car le crizotinib est un anti MET qui peut avoir un intérêt pour traiter les cancers du rein papillaires. Les médecins qui le souhaitent peuvent demander une analyse de la tumeur du rein sur la plateforme INCa dans le cadre de ce programme.
- L'étude SHIVA qui compare une thérapie basée sur le profil tumoral moléculaire versus une thérapie conventionnelle, chez des patients ayant un cancer réfractaire (quel que soit le site) avec une métastase accessible à la biopsie.

Ces études témoignent de l'amorce d'un changement de paradigme où le traitement est décidé en fonction du profil génétique et moléculaire de la tumeur (dans 20% des cas, des cibles sont trouvées). Elles permettent également de constituer de grosses bases de données qui pourront être utilisées pour la recherche. On peut espérer que dans les prochaines années, il en sera de même avec le cancer du rein, on ne parlera plus du "cancer du rein à cellules claires" mais du "cancer du rein avec telle ou telle anomalie génétique" associée à un traitement spécifique de cette anomalie. Mais il semblerait que ce soit plus complexe pour le cancer du rein et en particulier le carcinome à cellules claires car, jusqu'à maintenant, il ne semble pas y avoir d'anomalies évidentes à rechercher. Pour trouver des pistes, les médecins vont essayer de recenser leurs patients qui ont eu une très bonne réponse à un traitement pour que les chercheurs puissent ensuite trouver pourquoi.

Les nouvelles cibles et molécules potentielles :

- Le crizotinib, qui semble prometteur pour les cancers du rein papillaires présentant une altération de ALK ou MET ; une étude de phase 2 est en cours.
- Le cabozantinib, un inhibiteur du VEGF et de MET ; un essai de phase 2 a démontré son efficacité dans le cancer du rein avec de bonnes réponses sur les métastases osseuses ; une étude de phase 3 évalue actuellement son efficacité par rapport à l'évérolimus (Afinitor) chez les sujets atteints de cancer du rein avancé qui a progressé après traitement par TKI.
- Les anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1 (immunothérapie), qui permettent de relancer la réponse immunitaire contre le cancer. Les médecins savent que l'immunothérapie représente un élément essentiel dans la thérapie du cancer du rein, mais jusqu'à présent, les tentatives réalisées avec des vaccins ou des cytokines ne se sont pas montrées réellement fructueuses (seulement 10% d'efficacité et effets toxiques

importants). Mais beaucoup d'espoir renaît depuis l'avènement des anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1 qui permettent de réactiver le système immunitaire. Rappelons que PD-1 est exprimé à la surface des lymphocytes T (une catégorie de globules blancs qui jouent un rôle important dans la réponse immunitaire), et le PDL-1, exprimé par les cellules tumorales ; quand ces 2 molécules sont liées, une sorte de bouclier se forme, rendant "invisible" la cellule cancéreuse au système immunitaire ; les anti-PD-1 et les anti-PD-L1, en bloquant cette liaison, permettent au système immunitaire de reconnaître et de réagir à nouveau contre la cellule cancéreuse.

Le développement de ces molécules d'immunothérapie est actuellement en plein essor, si bien qu'il existe une compétition entre les laboratoires. Plusieurs molécules sont en développement pour différents cancers, comme par exemple, le nivolumab du laboratoire BMS (BMS-936558) et le pembrolizumab (MK-3475) du laboratoire Merck qui sont des anti-PD-1, et le MPDL3280A (Genentech/Roche) qui est un anti-PD-L1. Les résultats obtenus avec ces traitements sont spectaculaires pour le mélanome métastatique et le cancer bronchique non à petites cellules et très encourageants pour le cancer du rein (30% de réponses et des stabilisations longues observées). Les résultats de phase 3 avec le nivolumab dans le cancer du rein sont attendus prochainement. Le développement de tels médicaments coûte très cher, si bien que les laboratoires préfèrent pour le moment cibler leurs recherches sur les cancers pour lesquels les résultats obtenus sont meilleurs (le mélanome et le cancer bronchique) mais le laboratoire Genentech/Roche va quand même mettre en place en 2014 une étude randomisée de phase 2 de première ligne pour le cancer du rein comparant l'efficacité de son anti PD-L1 (le MPDL3280A) donné seul ou en association avec le bévacizumab ou le sunitinib. L'efficacité de l'association du pembrolizumab (MK-3475) et du pazopanib (le Votrient) dans le cancer du rein sera bientôt testée en phase 1 aux États-Unis.

Des études ont également montré que l'efficacité du nivolumab dans le mélanome est d'autant plus importante quand il est associé à l'ipilimumab (un anticorps se fixant sur la protéine CTLA-4 et utilisé dans le traitement des mélanomes évolués). Il semblerait donc que ce soit la combinaison de nouvelles molécules d'immunothérapie différentes qui permettrait d'observer des réponses durables.

Les actualités scientifiques

Hétérogénéité intratumorale : La présentation du Dr James Larkin (oncologue à Londres) a porté sur la notion d'hétérogénéité intratumorale, récemment mise en évidence par l'équipe du professeur Swanton, grâce à l'analyse de données génomiques (analyse des mutations génétiques) d'échantillons de cancers du rein. Cette étude a révélé de nombreuses mutations différentes au sein d'échantillons de cancers du rein qui témoignent d'une diversité insoupçonnée, à l'intérieur d'une même tumeur ou entre la tumeur primitive et ses métastases. Une seule biopsie de la tumeur ne se serait donc pas représentative du paysage des anomalies génomiques au sein d'une tumeur. Ces différences génomiques apparues au cours du développement de la maladie pourraient être le résultat d'une évolution indépendante entre différentes régions tumorales, ce qui apporte un nouvel éclairage sur la compréhension de la biologie des tumeurs. Ces hypothèses doivent être confirmées dans d'autres types de cancers. Leur impact sur le traitement personnalisé du cancer du rein pourrait être considérable.

Le phénotype angiogénique : Il s'agit d'une méthode d'évaluation de l'angiogenèse qui est fiable et qui peut avoir une valeur pronostique dans le carcinome à cellules claires, mais non

prédictive de réponse ou de résistance au sunitinib.

Immunité et cancer du rein : Le microenvironnement tumoral (constitué de cellules non tumorales et du stroma) intervient à de nombreux stades de la progression tumorale, notamment dans le processus d'angiogenèse. Il constitue, outre les cellules tumorales, une cible thérapeutique de première importance dans la lutte contre le cancer. Les chercheurs pensent que la faible efficacité des stratégies d'immunothérapie est liée au rôle joué par le microenvironnement tumoral lors de la reconnaissance de la cellule tumorale par un lymphocyte T. L'association de stratégies qui ciblent ce microenvironnement tumoral et l'hypoxie tumorale (manque d'oxygène au sein de la tumeur), à des approches d'immunothérapie visant au rétablissement du contrôle immunitaire anti-tumoral, pourrait être une option très prometteuse en immunothérapie des cancers et du cancer du rein en particulier.

c-MET dans les cancers du rein papillaires : Le Dr Laurence Albigès a présenté un travail réalisé sur 3 ans et financé en grande partie par la bourse ARTuR 2011 "pRCC projet, caractérisation des carcinomes papillaires du rein". Rappelons que les carcinomes rénaux qui ne sont pas à cellules claires n'ont aucun standard thérapeutique spécifique et répondent mal aux traitements classiques. Le pronostic des carcinomes papillaires localisés est meilleur que celui du carcinome rénal à cellules claires localisé, mais c'est l'inverse en phase métastatique (surtout pour les carcinomes papillaires non de type 1). Les carcinomes papillaires répondent mal aux médicaments actuellement disponibles (survie sans progression de 3 à 5 mois en première ligne, survie globale d'un an 1/2 en phase métastatique). Mais des études récentes ont montré que les inhibiteurs de MET auraient une certaine efficacité dans les carcinomes papillaires du rein. La première étape de ce projet a été de constituer une collection clinico-biologique française de carcinomes papillaires sporadiques (c'est à dire qui surviennent spontanément, par opposition aux cancers héréditaires), en partant de la disponibilité de matériel congelé (200 prélèvements). Cette cohorte a permis d'approfondir les connaissances sur les carcinomes papillaires. L'équipe s'est concentrée sur l'analyse des anomalies de l'oncogène c-MET qui expliquent l'activation de la voie MET au sein des carcinomes papillaires. Ces travaux ont permis de montrer l'intérêt des inhibiteurs de MET dans le traitement des carcinomes papillaires et d'identifier une nouvelle cible, LRRK2 (probablement importante dans le rôle oncogénique de MET), comme un marqueur possible de l'activité des inhibiteurs de MET.

Les bourses A.R.Tu.R.

Deux bourses de 20 000 euros chacune ont été attribuées par le jury scientifique :

- Une bourse AFU (Association Française d'Urologie)/ARTuR attribuée à **Johnny Jean-Baptiste** : « **Sensitivity - resistance to anti-VEGFR-targeted therapy in clear renal carcinoma** », sous l'égide du Dr Beuselinck (INSERM Paris X). Ce projet de recherche s'intéresse à la sensibilité et à la résistance des carcinomes à cellules claires aux thérapies anti-angiogéniques inhibiteurs de tyrosines kinases. Son objectif est de mieux caractériser les voies impliquées dans la cellule métastatique et d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.
- Bourse ARTuR à **Cindy Gallerne** : « **Cellules souches du carcinome rénal : hétérogénéité et sensibilité à l'interleukine-15** » sous l'égide des Drs Eid et Giron-Michel (UMR 1014 Paris-Sud 11, Hôpital Brousse). Ce projet s'intéresse à une sous-population de cellules minoritaires au sein des carcinomes à cellules rénales, les

cellules souches du cancer rénal (CSC). Ces cellules sont caractérisées par la présence d'un marqueur particulier, le CD105, qui est associé à la résistance au traitement et à la récurrence. Ce pool de cellules représente une cible prioritaire à éliminer pour traiter efficacement les cancers du rein. L'IL-15 sensibilise les cellules souches tumorales rénales aux traitements anti-tumoraux par son action différenciatrice. Ce projet de recherche pourrait aboutir vers de nouvelles stratégies visant l'élimination ou la différenciation de ce pool cellulaire responsable de la récurrence tumorale, en combinaison avec un traitement traditionnel pour optimiser le traitement.

En conclusion

Les tumeurs du rein représentent un groupe de tumeurs très hétérogènes avec chacune une évolution clinique différente. Leur prise en charge globale a bénéficié des avancées majeures liées en particulier à une meilleure compréhension de l'anatomopathologie, de l'oncogénétique et de la biologie moléculaire. Les recommandations de prise en charge évoluent en fonction des données de la littérature qui sont basées sur les résultats d'études cliniques. La néphrectomie reste le traitement de référence dans l'attente d'études prospectives sur son impact réel. Avant toute chirurgie, un bilan initial doit être réalisé (examen clinique, antécédents médicaux, analyse de la fonction rénale, imagerie irréprochable, prise en considération des choix du patient). Une exérèse tumorale complète de la tumeur, tout en préservant la fonction rénale, est le challenge que l'équipe chirurgicale se doit de relever. La néphrectomie partielle s'est développée ces dernières années grâce à la maîtrise du geste chirurgical de chirurgiens expérimentés et l'extension de ses indications. En phase métastatique, l'utilisation séquentielle des nouveaux traitements du cancer du rein, désormais codifiés après 7 années d'utilisation, a permis d'augmenter de manière significative l'espérance de vie de malades du cancer du rein métastatique. Ces résultats ont été obtenus grâce aux avancées de la recherche, aux données obtenues des essais cliniques et à l'expérience des cliniciens qui avancent par "tâtonnement". Les cliniciens ont en effet acquis au cours de ces années une certaine expérience pour optimiser au maximum, pour chacun de leurs patients, l'utilisation des traitements aujourd'hui disponibles, en vue d'obtenir une réduction tumorale la plus importante possible, voire une réponse complète. Cette réflexion s'inscrit dans le cadre d'une stratégie thérapeutique d'une maladie chronique incluant la gestion de la toxicité des traitements et la prise en considération des choix et besoins du patient et de ses proches. Si on ne peut toujours pas parler de traitement "personnalisé" du cancer du rein, on peut évoquer un traitement "à la carte" (réduction de dose, modification de schémas d'administration, pauses de traitement...) permettant d'obtenir une efficacité maximale des traitements disponibles, tout en garantissant une qualité de vie satisfaisante. Cette façon de procéder doit être validée dans des essais cliniques appropriés. De nouvelles études sont également indispensables pour évaluer l'efficacité de nouvelles molécules ainsi que pour rechercher des marqueurs pronostiques de réponse aux traitements et de risque de toxicité. La recherche progresse, elle est primordiale pour comprendre les phénomènes de résistance aux traitements, trouver des marqueurs (en particulier des marqueurs circulants, ce qui éviterait d'avoir recours à la biopsie) et permettre d'envisager dans un futur que nous espérons proche un véritable traitement personnalisé du cancer du rein.

Compte-rendu rédigé par Nathalie Bedu et Denis Brézillon (bénévoles ARTuR), validé par le Dr Bernard Escudier, à destination des malades du cancer du rein et de leurs proches à titre d'information. Il ne peut être utilisé que pour un usage strictement privé.

