

9^{ème} Rencontre Patients A.R.T.u.R., 9 avril 2015

Cancer, nodules, métastases... et beaucoup d'espoir

Dr Bernard Escudier

1. Quelques rappels...

Le **CANCER** est une prolifération anormale et anarchique de cellules au sein d'un tissu normal de l'organisme. Ces cellules dérivent toutes d'un même clone qui va être capable de se multiplier de manière indéfinie.

Les mutations d'un ou de plusieurs gènes au sein d'un tissu normal représentent une des principales raisons qui font que les cellules deviennent anormales, ces mutations pouvant être encouragées par le tabac, par exemple.

Le mot **NODULE** est utilisé par les radiologues pour décrire des anomalies radiologiques de forme ronde et visibles sur un scanner ou une IRM. Les nodules ne sont pas tous des métastases. Il peut s'agir d'infection ou d'autre chose. Mais dans le contexte d'un cancer, ils représentent souvent des métastases du cancer du rein.

Les **MÉTASTASES** ne sont pas un « autre » cancer. Ce sont des cellules cancéreuses du même cancer qui se sont greffées sur un autre organe que l'organe d'origine, mais qui ont les mêmes caractéristiques que celles de la tumeur primaire.

Il est important de comprendre que ce sont les mêmes cellules qui viennent du même organe qui vont ensuite diffuser ailleurs. Les métastases d'un cancer du rein, même si elles sont situées dans le poumon, n'ont rien à voir avec un cancer du poumon, elles se comportent comme les cellules d'un cancer du rein.

Lorsque des métastases d'un cancer du rein apparaissent dans le poumon, le foie ou le pancréas, il ne s'agit pas d'un 2^{ème} cancer, ce n'est pas un cancer du poumon, du foie ou du pancréas, mais une rechute du cancer du rein qui se manifeste par des métastases à distance. C'est pourquoi le pronostic et le traitement de métastases pancréatiques ou pulmonaires sont différents de ceux d'un cancer du pancréas ou du poumon, mais sont ceux du cancer du rein métastatique.

Dans certains cas, suivant l'histoire du cancer du rein, il semble évident qu'il s'agit d'une métastase du cancer du rein. Dans d'autres cas, une biopsie est nécessaire pour s'assurer qu'il s'agit bien du même cancer et orienter le traitement.

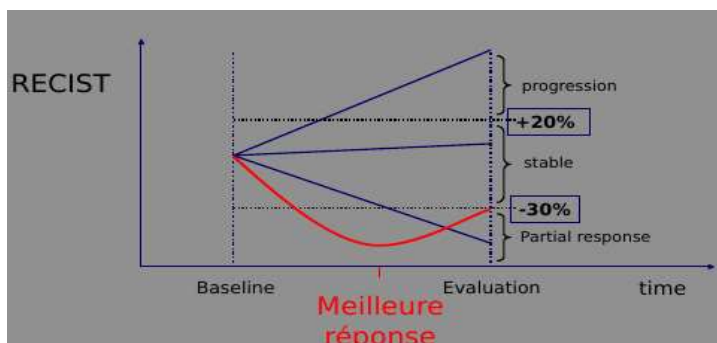
Parfois un patient peut avoir deux cancers différents situés sur deux organes différents ; par exemple, un cancer du rein et un cancer de la prostate, ou un cancer du poumon.

Les métastases se développent à un rythme très variable. Chez certains patients, les métastases vont rester inchangées pendant de nombreuses années, ce qui permet de retarder la mise sous traitement. Parfois, elles se multiplient beaucoup plus vite, il est alors important d'agir rapidement. Il est très important pour l'oncologue de connaître la vitesse de croissance des métastases pour se rendre compte de ce qui va se passer sous traitement et ainsi de l'efficacité de ce traitement.

2. Comment évalue-t-on l'efficacité du traitement ?

Des critères sont nécessaires pour évaluer l'efficacité d'un traitement avant sa commercialisation. Pour cela, un **OBJECTIF PRINCIPAL** est fixé et le plus souvent, il s'agit de la **SURVIE SANS PROGRESSION**. C'est le critère le plus simple et le plus rapide pour mesurer l'efficacité d'un traitement.

Le temps de survie sans progression est le temps pendant lequel la maladie est stable. Son évaluation se fait par des mesures répétées de la taille des métastases et la comparaison au scanner de début de traitement. Selon une convention internationale, ce sont les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) qui sont utilisés :



Il peut y avoir une diminution ou une augmentation régulières de la maladie sous l'action du traitement, ou encore une stabilité (ligne bleue : même si la taille des métastase augmente un peu, elle reste dans l'intervalle stable). Très souvent, la taille des métastases diminue (courbe rouge), il y a ensuite un plateau avec le nadir (moment de la réponse la plus forte), la maladie stagne, ce qui inquiète les patients, et parfois re-augmente un peu, il est alors difficile de savoir si le traitement est encore efficace.

Tant que la tumeur n'augmente pas de plus de 20 % (somme de la taille de métastases cibles), la maladie est dite **STABLE**, ce qui permet d'évaluer la survie sans progression (en nombre de mois). C'est la survie sans progression qui est utilisée pour amener un nouveau médicament à sa mise sur le marché.

Si la tumeur était déjà stable avant le traitement, l'efficacité du traitement est difficile à apprécier. C'est pourquoi deux scanners sont nécessaires avant la mise en place du traitement pour connaître l'évolution naturelle du cancer.

L'objectif principal d'un essai clinique peut être la **SURVIE GLOBALE**. Dans le cas du cancer du rein, l'espérance de vie a triplé grâce aux médicaments utilisés ces 15 dernières années. La survie globale est facile à mesurer : c'est le temps entre le début du traitement et le décès. Mais beaucoup d'éléments peuvent perturber son interprétation :

- Les autres traitements : dans la plupart des cas les patients vont avoir plusieurs lignes de traitement, il est donc difficile de savoir si la survie observée est due au premier ou au 2ème traitement.
- Le décès peut être imputé à d'autres causes, d'autres pathologies ou accidents.

De plus, il faut attendre longtemps pour avoir cette donnée, ce qui risquerait d'entraîner un retard de la mise sur le marché du médicament. De ce fait, la survie globale est rarement choisie pour évaluer directement l'impact d'un traitement donné dans le cancer du rein.

D'autres objectifs sont parfois utilisés dans les études, comme la **TOXICITÉ DU TRAITEMENT** dans les

essais de phase I ou la **PRÉFÉRENCE DES PATIENTS** comme dans l'étude PISCES qui visait à savoir si les patients préféraient le sutent ou le votrient.

3. Quel est le meilleur moyen de « tester » un nouveau médicament ?

Des essais cliniques sont nécessaires pour évaluer l'efficacité d'un médicament. Ces essais cliniques sont encadrés par des règles comme l'obligation de bien informer le patient grâce à la note d'information qui lui est remise. On distingue 4 phases :

- La phase I correspond à la recherche de la bonne « dose » et du bon schéma d'administration d'un médicament et permet de découvrir les toxicités.
Les critères d'inclusion sont souvent stricts, ce qui est mal compris par les patients qui sont souvent prêts à tout essayer quand les traitements classiques ne fonctionnent plus. S'il apparaît un effet secondaire grave qui n'est pas forcément lié au médicament mais parce que le patient était déjà un peu trop faible, l'essai est arrêté avant même de comprendre ce qui se passe. La commercialisation d'un médicament qui serait potentiellement très efficace pour d'autres patients se retrouve alors retardée.
- La phase II permet ensuite d'évaluer son efficacité dans un groupe homogène de patients, mais pas nécessairement en comparaison avec un autre traitement.
La nécessité de groupes homogènes exclut certains patients, ce qui peut être frustrant pour les patients et leurs familles : un essai peut, par exemple, concerner uniquement les patients atteints de cancer du rein à cellules claires, après échec d'un traitement classique, ou au contraire, des patients n'ayant reçu aucun traitement.
- La phase III est la phase indispensable pour l'enregistrement et donc la commercialisation d'un nouveau médicament. Il s'agit d'évaluer l'efficacité d'un traitement par rapport au traitement conventionnel dans la situation donnée.
S'il n'y a pas de traitement de référence, la comparaison peut se faire avec un placebo. Ni les patients, ni les oncologues n'apprécient ce cas de figure, même si parfois, il s'est avéré que le placebo faisait aussi bien que le médicament et qu'il pouvait même entraîner des effets secondaires !
- La phase IV permet l'enregistrement des données d'un grand nombre de patients pour détecter des effets secondaires imprévus.

4. Les grandes questions ? Les espoirs ?

4.1. Peut-on prédire le risque de rechute après l'ablation d'une tumeur du rein ?

Jusqu'à maintenant, des critères comme la taille de la tumeur, son grade ou la présence de ganglions étaient utilisés. Le Dr Escudier a présenté les résultats d'une étude⁽¹⁾ réalisée avec le Pr Méjean, en collaboration avec la Cleveland Clinic (Ohio), qui consistait à valider sur un groupe de patients opérés en France, la signature génétique dans le cadre du cancer du rein localisé (voir diapo 15). Certains gènes considérés comme importants dans le développement du cancer du rein ont été analysés, ce qui a permis ensuite de calculer un score de récurrence (de rechute). L'étude a montré que ce score permet parfaitement de prédire le risque de récurrence : plus le score est important, plus le risque de rechute est important.

Des étapes sont encore nécessaires pour sa commercialisation et son utilisation courante. Si ce score devient disponible, il permettra de modifier le mode de surveillance : les scanners seront plus fréquents ou espacés selon le risque de récurrence et un traitement adjuvant préventif (qui permet de d'empêcher une récurrence) pourrait être proposé aux patients à risque de rechute si un jour un tel traitement devient possible pour le cancer du rein.

4.2. Peut-on éviter la rechute par un traitement « adjuvant » ?

Il existe aujourd'hui des traitements efficaces pour lutter contre les métastases du cancer du rein, mais est-ce qu'ils peuvent être également efficaces pour prévenir la formation de métastases ? Des essais sont en cours actuellement pour répondre à cette question, notamment en France : SORCE, S-TRAC, PROTECT...

Les résultats d'un essai américain (essai ASSURE) qui comparait le risque de récurrence chez des patients opérés d'un cancer du rein prenant soit du Nexavar, soit du Sutent, soit un placebo pendant 1 an, viennent d'être rapportés : la courbe de survie sans récurrence et de survie globale sont identiques pour les 3 groupes de patients.

4.3. Faut-il retirer le rein d'emblée lorsque l'on découvre en même temps la tumeur et des métastases ?

Faut-il d'abord enlever le cancer du rein ? Commencer par un traitement médical et voir ensuite selon l'évolution s'il faut enlever le rein ? Les médecins ne le savent toujours pas. C'est le but d'un grand essai français appelé CARMENA et coordonné par le Pr Méjean (http://www.artur-rein.org/essais_cliniques_cancer_rein). Plus de 350 patients sont déjà inclus, il en faut un peu plus de 500.

4.4. Comment faire mieux que les traitements actuels ?

Le traitement du cancer du rein a fait des progrès considérables ces 15 dernières années. Sept médicaments sont disponibles depuis 2006 : le Sorafenib (nexavar), le Sunitinib (sutent), le Bevacizumab (avastin) associé à l'interféron, le Temsirolimus (torisel), l'Everolimus (afinitor), le Pazopanib (votrient) et l'Axitinib (inlyta).

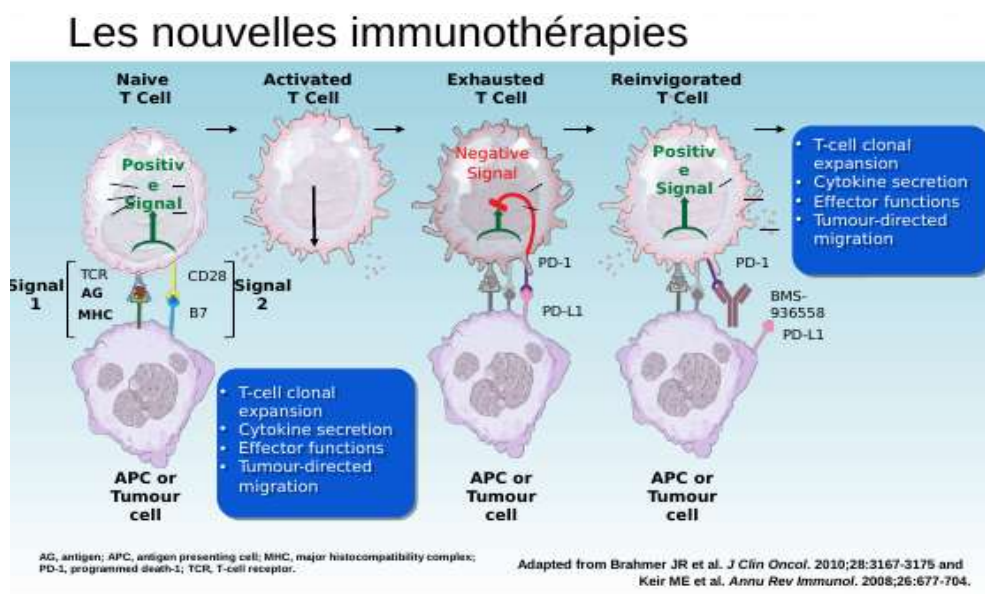
Certains peuvent être efficaces quand d'autres ne le sont pas ou plus. Le problème c'est que plusieurs de ces médicaments ont un mode d'action assez semblable. Bien que la survie totale en phase métastatique ait été multipliée par 3, le cancer du rein métastatique reste, dans la grande majorité des cas, une maladie incurable.

→ Faire mieux après échec des médicaments actuels :

2 pistes sont en cours d'exploration et des résultats sont attendus prochainement.

L'immunothérapie :

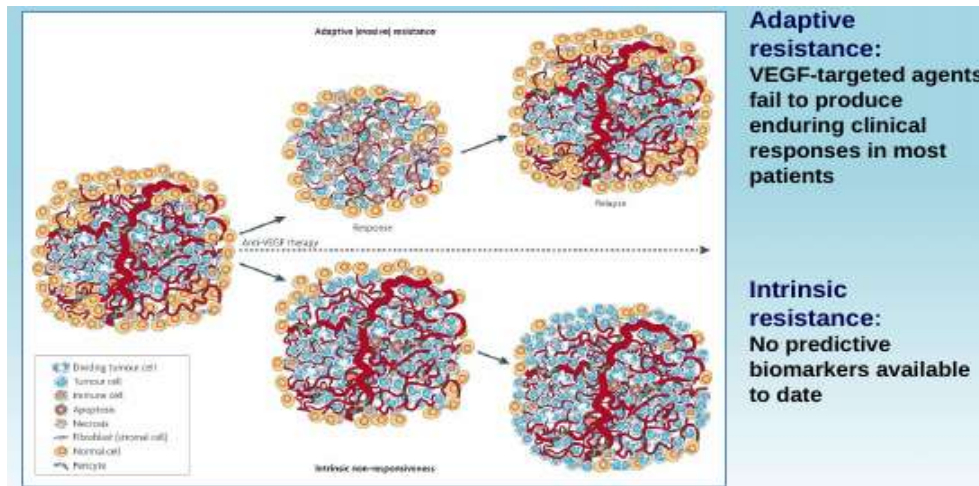
Le système immunitaire est fait principalement pour lutter contre une infection virale ou bactérienne : il est activé en présence d'une infection (lymphocytes T ou T cell). Des signaux négatifs mettent ensuite un frein (negative signal) sur le système immunitaire une fois qu'il n'y a plus besoin de lutter contre l'infection. C'est bien lors d'une infection, mais pas lors de cancer, car les cellules cancéreuses sont toujours présentes. Les chercheurs ont donc pensé à essayer d'annuler ce signal négatif, supprimer ce frein, pour permettre au système immunitaire de continuer à agir contre les cellules cancéreuses. Ils y sont arrivés grâce à des anticorps (Y sur le schéma) qui se positionnent soit sur la cellule cancéreuse (c'est le cas par exemple de l'anti PD-1), soit sur la cellule immunitaire (mode d'action de l'anti PD-L1) pour transformer le signal négatif en signal positif. En plus des anti PD-1 et anti PD-L, d'autres anticorps sont actuellement testés pour renforcer le système immunitaire.



Ces études représentent un espoir car ces nouvelles immunothérapies ont montré une réelle efficacité pour certains patients, mais malheureusement pas pour tous.

Le plus avancé de ces anticorps anti PD-1 est le Nivolumab, il est testé dans un essai en comparaison

avec l'Everolimus (afinitor) qui est un des traitements de référence après échec d'un traitement par antiangiogénique. L'objectif principal est la survie globale car les anticorps mettent parfois du temps à agir et on observe parfois dans un premier temps une augmentation de la taille de la tumeur. Les résultats sont espérés en 2016.



Le cabozantinib :

Dans 80 % des cas, suite au traitement, la tumeur diminue de taille et devient moins vascularisée. Malheureusement, au bout d'un moment, s'installent des phénomènes d'échappement liés à la capacité qu'a la cellule cancéreuse de réagir. Ces phénomènes sont maintenant mieux connus. Dans d'autres cas plus rares, la résistance au traitement est présente dès le début du traitement (résistance intrinsèque) : le médicament s'avère complètement inefficace pour lutter contre l'évolution de la tumeur.

Le cabozantinib pourrait permettre de lutter contre la résistance des cellules cancéreuses aux traitements actuellement utilisés. Les résultats d'un essai de phase III comparant l'efficacité de cabozantinib à celle de l'everolimus, chez des patients dont le cancer du rein s'est aggravé malgré un traitement antiangiogénique, sont attendus à la fin de l'année 2015.

➔ **Faire d'emblée mieux par rapport aux traitements actuels :**

La question se pose, notamment avec l'immunothérapie utilisée d'emblée. Plusieurs pistes sont explorées:

Associations de plusieurs médicaments stimulant le système immunitaire :

Par exemple, l'essai CHECKMATE teste actuellement l'association du nivolumab avec l'ipilimumab (un autre anticorps) par rapport au sunitinib :

voir http://www.artur-rein.org/essais_cliniques_cancer_rein.

Les médecins espèrent que cette association fera mieux, mais ce n'est pas certain.

Associations de médicaments stimulant le système immunitaire et bloquant l'angiogénèse :

Par exemple, l'association d'un anticorps anti PD-L1 et de l'avastin (Bevacizumab) comparé au sunitinib.

En résumé,

Les métastases d'un cancer ne sont pas un deuxième cancer. Les cellules cancéreuses dans les métastases sont les mêmes que celles de la tumeur rénale initiale.

Il est très important de connaître l'évolutivité des métastases pour mieux les traiter.

Le développement de nouveaux médicaments nécessite un processus long et rigoureux, parfois très difficile à comprendre.

Les progrès se poursuivent dans le cancer du rein, en termes de recherche et aussi de nouveaux médicaments.

Le Dr Escudier a terminé en adressant un MERCI :

- A tous ceux qui nous ont quitté à la suite de ce cancer ;
- A tous ceux qui auraient voulu être là mais n'ont pas pu se déplacer ;
- A tous ceux qui acceptent de participer à des essais cliniques ;
- Aux Arturiens qui ont organisé cette réunion une nouvelle fois ;
- A tous ceux qui sont présents aujourd'hui.

(1) *Bernard J. Escudier et al. Validation of a 16-gene signature for prediction of recurrence after nephrectomy in stage I-III clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 4502)*

Compte rendu rédigé par Nathalie Bedu, bénévole de l'association A.R.Tu.R. Ce compte-rendu a été relu et validé par le Docteur Escudier. Il est la propriété d'A.R.Tu.R. et ne peut être utilisé que pour un usage strictement privé. Toute autre utilisation est interdite sans autorisation préalable d'A.R.Tu.R.