

Traitement médical du cancer du rein : les nouveautés, les espoirs



Conférence du **Dr Bernard Escudier**, oncologue, chef du comité pluridisciplinaire en oncurologie (Institut Gustave Roussy, Villejuif) et Président d'A.R.Tu.R., à l'occasion de la 6ème Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R., le lundi 16 avril 2012 au théâtre du Rond-Point à Paris.

I. Les médicaments actifs approuvés actuellement

La liste des médicaments approuvés dans le cancer du rein est relativement longue puisqu'**il y en a 7 aujourd'hui approuvés en France** (en premier, le nom commercial du médicament et entre parenthèse le nom de la molécule correspondante) :

- Proleukin 2 (interleukine 2)
- Roferon, Intron A (interferon)
- Nexavar (sorafenib)
- Sutent (sunitinib)
- Torisel (temsirolimus)
- Avastin (bevacizumab)
- Afinitor (everolimus)

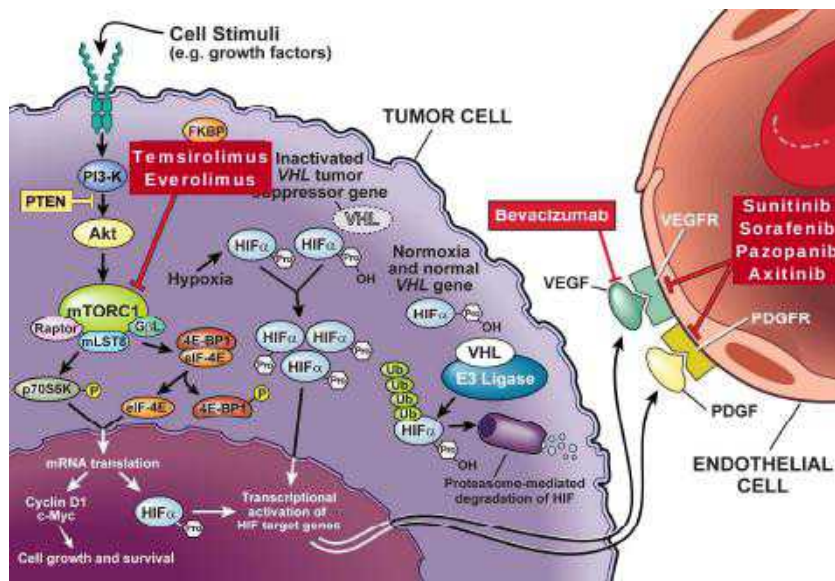
Deux nouveaux médicaments devraient l'être bientôt : le Votrient (pazopanib) et l'Inlyta (axitinib) qui vient d'être approuvé aux USA et qui, nous l'espérons, sera bientôt approuvé en Europe .

Le dessin suivant, qui montre le mécanisme d'action de ces différentes molécules dans le cancer du rein, permet de voir qu'elles agissent globalement sur deux grands facteurs de développement des cellules tumorales :

- **Le premier facteur est le VEGF.** Il s'agit du principal facteur qui permet de développer la vascularisation des tumeurs. Le taux de VEGF est très élevé dans le cancer du rein par rapport aux tissus sains ou d'autres types de tumeurs. Les principales molécules développées dans le cancer du rein visent donc à bloquer ce VEGF pour bloquer la vascularisation de la tumeur :

- ➔ soit en bloquant le récepteur du VEGF (le VEGFR) qui est situé sur la cellule : c'est le mécanisme d'action du Sutent, du Nexavar, du Votrient, de l'axitinib.
- ➔ soit en bloquant le VEGF qui circule dans le sang avant de se fixer sur la cellule : c'est ce que fait l'Avastin.
- **Le deuxième mécanisme d'action est appelé la voie mTOR**, ou plus exactement PI3/Akt/mTOR. Il existe 2 molécules qui peuvent bloquer actuellement ce récepteur, le temsirolimus (Torisel) et l'everolimus (l'Afinitor).

Mais ces deux voies ne sont pas complètement indépendantes. La présence de VEGF va également stimuler la voie mTOR. C'est ce cercle vicieux constamment activé que les oncologues essayent de bloquer pour empêcher l'évolution de la maladie.



II. Comment prouver qu'un médicament est actif en cancérologie ?

Pour montrer qu'un médicament est actif dans le cancer du rein et convaincre les autorités que ce médicament doit être approuvé et remboursé, les spécialistes doivent montrer :

- **Son efficacité** : il faut que ce nouveau médicament apporte une amélioration par rapport à un traitement qui existe déjà ou par rapport à un placebo, lors d'absence d'un traitement actif.
- **Son action sur la durée de vie**. Mais en pratique, c'est le plus souvent « **la survie sans progression** » qui est utilisée comme critère.
- **Ses effets sur la qualité de vie**, ce qui n'est pas toujours facile à montrer.
- Peut-être dans le futur, **une évaluation du coût** de ces nouveaux traitements.

A) Survie sans progression : de quoi parle-t-on ?

En pratique, les médecins parlent du **temps pendant lequel la maladie ne progresse pas**. Il faut donc évaluer la progression de la maladie, ou du moins la durée pendant laquelle la maladie ne progresse pas (ou la stabilisation) et avoir des définitions uniformes.

Pour cela, les cancérologues vont évaluer **la réponse au traitement** en regardant **l'effet du traitement sur les métastases (ou sur l'absence d'apparition de métastases)**. Des scanners réguliers vont servir à mesurer du mieux possible la taille de ces métastases.

B) Évaluation de la réponse au traitement

Le Dr Escudier a souhaité préciser ces notions pour que les malades et leurs proches comprennent bien de quoi il s'agit.

Pour évaluer la réponse au traitement, les oncologues « mesurent » la maladie en mesurant la taille des métastases. Ils utilisent pour cela **les critères RECIST** (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*).

La taille d'un certain nombre de métastases faciles à mesurer (au maximum 5 lésions) est évaluée sur un scanner avant le début du traitement. La somme des mesures est alors calculée (baseline). Ces mesures sont renouvelées à un moment donné et au fur et à mesure du traitement. L'oncologue regarde comment cette somme évolue dans le temps.

Le Dr Escudier convient que c'est un peu « grossier », mais cela permet d'avoir une bonne idée de ce qui se passe, grâce à des définitions relativement simples qui permettent ensuite d'évaluer la situation :

- Si tout disparaît, qu'il n'y a plus rien de visible sur le scanner, on parle de **réponse complète**,
- Si on observe une diminution de plus de 30 %, **la réponse est partielle**,
- Si une augmentation de plus de 20 % est visible, il y a alors **progression**,
- Entre les deux, **la maladie est dite « stable »**.

Le Dr Escudier avoue que c'est évidemment arbitraire, car entre une diminution de 29 % et une augmentation de 19 %, ce n'est probablement pas la même chose alors qu'on parle pourtant, dans ces deux cas, de maladie stable. De même, une diminution de 29 % et de 31 % sont sans doute presque similaires et pourtant, dans la première situation on va parler de stabilité et dans l'autre de réponse partielle. Il en est de même entre une augmentation de 19 % et de 21 %. Dans le premier cas, l'oncologue va parler de maladie stable et dans l'autre de progression.

Malgré ce côté arbitraire et parfois un peu « injuste », les critères RECIST permettent aux oncologues de savoir précisément de quoi ils parlent. C'est à partir de ces données que va être mesurée la survie sans progression (PFS pour *Progression-Free Survival*), c'est-à-dire, la période pendant laquelle n'est pas atteinte cette « fameuse » progression de la maladie.

Sur la diapo 9, **deux exemples** :

- Dans le cas n°1, la somme initiale des mesures est de 100. À 2 mois il y a 12 % d'évolution, à 4 mois, 19 %. La maladie est donc stable. Mais comme l'évolution est de 24 % à 6 mois, on dit alors que la progression est à 6 mois et donc que la durée de vie sans progression est de 6 mois.

- Le 2ème exemple montre le côté un peu curieux et arbitraire de ces critères car, 2 mois après le début du traitement, on observe 20 % de diminution ; selon les critères RECIST, la maladie est alors dite stable. Puis à 4 mois, on passe à 98, ce qui fait une augmentation de plus de 20 % par rapport à 80 et on va alors parler de progression de la maladie.

Sur la diapositive 10, on remarque qu'il est parfois évident de juger de l'efficacité d'un traitement. La grosse masse, en bas à droite (entourée en rouge) sur le premier scanner, est une métastase très vascularisée qui a totalement régressé après un mois de traitement. Dans ce cas, on peut rapidement constater que la maladie a répondu au traitement.

À l'inverse, la grosse lésion (plus de 10 cm) qui est visible dans le foie sur la diapositive 11 n'a pas beaucoup changé de taille après traitement, mais elle est devenue plus noire du fait d'une zone de nécrose. Le Dr Escudier a précisé que cette métastase est restée identique sous traitement pendant 3 ans.

Mais il n'est pas facile de « mesurer » la nécrose de la tumeur, notamment quand il y a une augmentation transitoire sous traitement. Sur la diapositive 12, on peut voir que dans un premier temps, la grosse tumeur qui est bien vascularisée a augmenté de taille mais, devient ensuite différente dans sa structure à cause de la nécrose, alors que son volume a augmenté avant de diminuer ensuite. Il faut donc parfois continuer le traitement, malgré une augmentation initiale de la taille de la métastase, pour voir si on observe ensuite une amélioration de la maladie.

Des critères permettant de prendre en compte, non seulement la taille, mais aussi la densité de la tumeur et donc sa vascularisation ont été développés. C'est le cas, par exemple, des critères Choï (du nom de l'américain qui a décrit ce phénomène pour la 1ère fois).

III. Comment progresser dans le traitement du cancer du rein ?

A) Donner les traitements en « préventif » : les traitements adjuvants

Nous avons vu qu'il existe actuellement des médicaments actifs en phase métastatique. Ils améliorent la survie sans progression et souvent également la survie globale.

Est-ce qu'il pourrait être utile de donner ces traitements en préventif, c'est-à-dire avant l'apparition des métastases, afin d'éviter une rechute de la maladie ? Pour répondre à cette question, les oncologues ont mis en place des essais thérapeutiques dans lesquels ils comparent un traitement actif à un placebo (il n'existe actuellement aucun comparateur).

C'est le cas des essais :

- **S-TRAC** : l'effet du Sutent est testé contre un placebo.
- **SORCE** : l'effet du Nexavar est comparé à celui d'un placebo.

Ces deux essais sont très importants pour savoir s'il sera utile à l'avenir de donner systématiquement, après chirurgie d'une tumeur à risque de récurrence, un traitement en préventif comme cela est fait pour le cancer du sein par exemple.

B) Donner des traitements mieux supportés

Les traitements utilisés actuellement ont un certain nombre d'effets secondaires. Ils sont variables selon les malades. Même si les oncologues arrivent plus ou moins à les gérer, **ils aimeraient avoir des traitements aussi efficaces mais mieux tolérés pour que leurs patients gardent une bonne**

qualité de vie sous traitement.

Le Dr Escudier avait justement parlé l'année dernière de l'**essai PISCES** qui devait permettre de connaître les préférences des malades entre deux traitements, le sunitinib et le pazopanib afin de savoir lequel des deux était le mieux toléré. Cet essai est terminé et les résultats seront présentés lors du prochain congrès de cancérologie de l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) qui se tiendra à Chicago début juin.

C) Donner des traitements plus actifs

Une troisième approche pour progresser dans le traitement du cancer du rein métastatique serait de donner des traitements qui soient plus efficaces sur la maladie.

Les oncologues ont ainsi mis en place un essai pour savoir si un nouveau médicament, l'axitinib serait plus efficace que le Nexavar (essai AXIS). **Cet essai a permis de montrer qu'effectivement la survie sans progression est plus importante avec l'axitinib** qu'avec le Nexavar. Si bien qu'il est probable que l'axitinib soit utilisé de manière plus importante dans quelque temps.

D) Donner de nouveaux traitements

Le Dr Escudier nous a présenté les médicaments actifs selon deux voies particulières : la voie du VEGF et la voie mTOR. **Les chercheurs essaient maintenant de trouver des traitements actifs sur d'autres voies thérapeutiques pour faire face au problème de résistance aux traitements.**

- *De nouveaux inhibiteurs de l'angiogenèse*

De nouveaux antiangiogéniques sont testés actuellement car les cellules, tout comme les microbes, sont capables de s'adapter à un traitement et de devenir résistantes à ce traitement.

Quand le VEGF est bloqué (diapo 18), la vascularisation des tumeurs va être bloquée pendant un certain temps. Puis les cellules vont être suffisamment intelligentes pour sécréter des substances pro-angiogéniques comme par exemple le FGF, l'Ang-1 (angiopoïétine 1) et d'autres, ce qui va permettre **un échappement des tumeurs aux traitements utilisés actuellement.**

L'idée est donc de bloquer ces nouvelles substances sécrétées par les tumeurs grâce à de nouveaux médicaments :

C'est le cas du dovitinib (TKI 258) qui bloque le FGF en même temps que le VEGF. Un essai de phase I a permis de déterminer la dose efficace. Un essai de phase II a confirmé l'efficacité du médicament et un essai de phase III (essai GOLD) le compare actuellement au Nexavar, en 3ème ligne de traitement, après un antiangiogénique et un inhibiteur de mTOR. Les résultats permettront de savoir s'il est possible de bloquer plus durablement l'angiogenèse.

- *Nouveaux inhibiteurs de la voie Pi3K/Akt/mTOR*

Il s'agit de nouveaux inhibiteurs qui essaient d'inhiber un peu plus les mécanismes activés dans le cancer du rein.

Sur le dessin de la page 2, on peut voir que les médicaments qui bloquent la voie mTOR ne

bloquent cette voie « qu'en bas », au niveau de la mTOR. Les chercheurs ont pensé qu'il serait peut-être plus efficace de la bloquer « plus haut ». Ils essayent actuellement de développer des traitements capables de bloquer cette voie au niveau de Pi3-kinase et Akt.

Ils ne savent pas encore si cela sera plus efficace mais des essais ont été prévus pour répondre à cette question. C'est le cas de l'essai mis en place, entre autres à l'IGR, qui compare le GDC 0980 à l'Afinitor, le standard actuel dans cette situation.

- *Nouveaux mécanismes d'action*

Le Dr Escudier a souhaité également faire passer le message qu'il n'y a pas que ces traitements qui sont efficaces pour lutter contre le cancer du rein. Les chercheurs essayent de trouver de nouveaux mécanismes d'action pour compléter ce qui a été fait jusqu'ici, ce qui est très encourageant.

De nombreuses voies thérapeutiques sont en cours d'exploration. Une des voies les plus prometteuses est une reprise de ce qui était utilisé au début du traitement du cancer du rein, **l'immunothérapie.**

Dans le passé, l'interferon et l'interleukine 2 ont été utilisés avec quelques succès, mais malheureusement chez un petit nombre de patients. **Les approches modernes sont basées sur une meilleure compréhension des mécanismes d'échappement au contrôle du système immunitaire.**

Le principe est d'utiliser le système immunitaire pour essayer de se débarrasser des cellules cancéreuses.

Mais le système immunitaire est bien fait, en particulier pour lutter d'abord contre les infections, c'est pour cette action qu'il a d'ailleurs été conçu. Il est également utile pour lutter contre quelques cellules tumorales. Mais il est malheureusement mal fait pour être capable de se débarrasser d'un grand nombre de cellules tumorales. **Les médecins ont maintenant compris que le système immunitaire ne marchait pas à long terme pour lutter contre le cancer, car il a été fait pour donner de bons résultats à court terme.**

Le Dr Escudier a expliqué pourquoi :

Face à une infection (grippe, angine...), une réponse immunitaire se met en route. Les lymphocytes vont s'activer et sécréter des substances qui vont permettre de se débarrasser de l'agent néfaste. **Ce système est également capable de se débarrasser de cellules anormales à potentiel tumoral** que chacun développe à un moment donné de sa vie.

Mais ce système immunitaire est fait pour ne pas s'emballer, car s'il s'emballait en permanence, des maladies dites auto-immunes pourraient se développer. **Il existe donc des systèmes de frein qui fonctionnent grâce à des signaux positifs et négatifs et qui permettent au système immunitaire de s'arrêter après un certain nombre de jours d'activation.** Donc, au bout d'un certain temps, le système immunitaire met des freins en sécrétant des substances, parmi lesquelles un certain nombre de co-signaux, dont fait partie le PD-1, molécule nouvellement décrite et qui va pouvoir servir de cible thérapeutique.

Le PD-1 va mettre un frein en se liant à une molécule qui existe sur les cellules tumorales ou les cellules présentatrices de l'antigène (elles permettent de reconnaître les substances anormales). Le système immunitaire va alors s'arrêter de fonctionner. C'est très bien lorsqu'il s'agit de lutter contre une infection, mais ennuyeux lors de la présence de cellules cancéreuses.

Les chercheurs ont donc eu l'idée de développer des systèmes pour bloquer ce frein. Pour cela,

ils ont utilisé des anticorps qui vont se fixer à la place de PD-1 ou PDL-1 pour bloquer le système de frein et refaire fonctionner le système immunitaire.

Et cela fonctionne ! Il existe actuellement des molécules qui bloquent soit PD-1 (du côté du lymphocyte), ce sont les anticorps anti PD-1, soit PDL-1 (du côté de la cellule tumorale), ce sont les anticorps anti PDL-1. Ils sont actuellement en phases I-II avec des résultats très encourageants et devraient bientôt passer en phases II et III, à plus grande échelle et peut-être en combinaisons avec d'autres traitements actifs.

Conclusion

Les progrès continuent, souvent trop lentement, mais sûrement. De nombreux nouveaux médicaments arrivent et c'est un espoir pour tous les malades qui se battent et leurs familles.

Il est important de savoir que ces progrès viennent d'abord de la recherche qui permet de comprendre pourquoi ces mécanismes d'action ne fonctionnent plus à un moment donné.

Les progrès viennent également des essais cliniques. Ils sont nécessaires pour confirmer ou non l'efficacité d'un nouveau traitement et permettent ensuite son enregistrement et utilisation pour l'ensemble des malades du cancer du rein.

Les questions dans la salle

Dans le public, un malade a fait remarquer qu'il a été question de la notion de "survie" et d'une possible "chronicisation" de la maladie. Il aimerait savoir qu'elle est la durée de survie maximale qui a été observée chez des malades du cancer du rein métastatique sous traitement antiangiogénique ou qui ont reçu les premiers traitements d'immunothérapie (l'interleukine et l'interféron).

Le Dr Escudier a répondu que chaque cas est différent et qu'il existe de grandes variations dans la réponse au traitement. La survie maximale est heureusement parfois très longue. Il y a des personnes présentes dans la salle qui ont eu de l'interféron ou de l'interleukine, il y a plus de 10 ans et qui sont guéries, d'autres qui ont commencé le Sutent il y a 6 ans et qui vont bien. Le Dr Escudier a vu récemment en consultation un patient qui a des métastases depuis 27 ans et qui va bien, mais il y a aussi, malheureusement, des personnes qui sont décédées en 3 mois, malgré ces traitements.

Une autre personne a souhaité savoir si les résultats des études concernant les traitements préventifs (adjuvants) seront bientôt connus et s'il existe des échanges entre la France et les autres pays au sujet des résultats des essais cliniques.

Le premier résultat qui concerne les traitements adjuvants devrait être celui de l'essai S-TRAC qui a deux médecins français comme responsables principaux, le Pr Jean-Jacques Patard et le Pr Alain Ravaud. Les médecins espèrent avoir des résultats en 2014. Il faut, en effet, un certain temps avant que suffisamment de patients « rechutent » pour savoir s'il existe une différence entre ceux qui ont reçu le placebo et ceux qui ont pris le Sutent.

Le Dr Escudier a précisé que la majorité des essais actuels concernant le cancer du rein sont des essais internationaux. La France est très bien placée dans ces essais car le travail des médecins français (qui sont depuis longtemps impliqués dans le cancer du rein) a une très bonne réputation. De nombreux essais sont ouverts en France dans différents centres.

Les médecins ont de très nombreuses occasions pour échanger entre eux lors des congrès, que ce soit aux Etats-Unis ou en Europe, comme lors du prochain congrès européen qui va se tenir à Vienne début mai. Dès que des résultats sont disponibles, ils sont publiés et communiqués à l'ensemble des médecins concernés par le cancer du rein, c'était le cas avec les résultats de l'étude AXIS qui ont été publiés en fin d'année dernière.

Mais malheureusement, il faut toujours un peu de temps pour que les médicaments soient approuvés. L'axitinib a été approuvé très vite aux États-Unis alors que son approbation est actuellement en cours de discussion en Europe afin de savoir si le bénéfice apporté par rapport à son coût justifie son remboursement. L'essai dovotinib est en cours et devrait être disponible l'année prochaine.



Compte-rendu rédigé par Nathalie Bedu, bénévole de l'association A.R.Tu.R. Ce compte-rendu a été relu et validé par le Dr 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.