

9ème Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

jeudi 9 Avril 2015 à l'Institut des Maladies
Génétiques IMAGINE



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

Bernard Escudier

Pourquoi les mots ne sont pas toujours compris?

1. **Le cancer:** prolifération anormale et anarchique de cellules au sein d'un tissu normal de l'organisme. Ces cellules dérivent toutes d'un même clone
2. **Les métastases:** Ce sont des cellules cancéreuses 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
3. **Les nodules** sont des anomalies radiologiques, visibles sur un scanner ou une IRM, dont la nature cancéreuse est possible, mais qui ont beaucoup d'autres causes

Les métastases ne sont pas un « autre » cancer

- Ce sont des cellules cancéreuses qui se sont greffées sur un autre organe que celui d'origine, mais qui ont les mêmes caractéristiques que celles de la tumeur primaire
- Les métastases
 - Au poumon
 - Au foie
 - Au pancréas
 - Ne sont pas des cancers du poumon, du foie ou du pancréas
 - Parfois, on peut avoir besoin de faire une biopsie pour s'assurer qu'il s'agit bien du même cancer

Les métastases se développent à un rythme très variable

- Parfois, de vraies métastases vont rester inchangées pendant de nombreuses années
- Parfois, elles se multiplient beaucoup plus vite
- Il est donc très important de connaître la « vitesse de croissance des métastases » pour évaluer l'efficacité d'un traitement

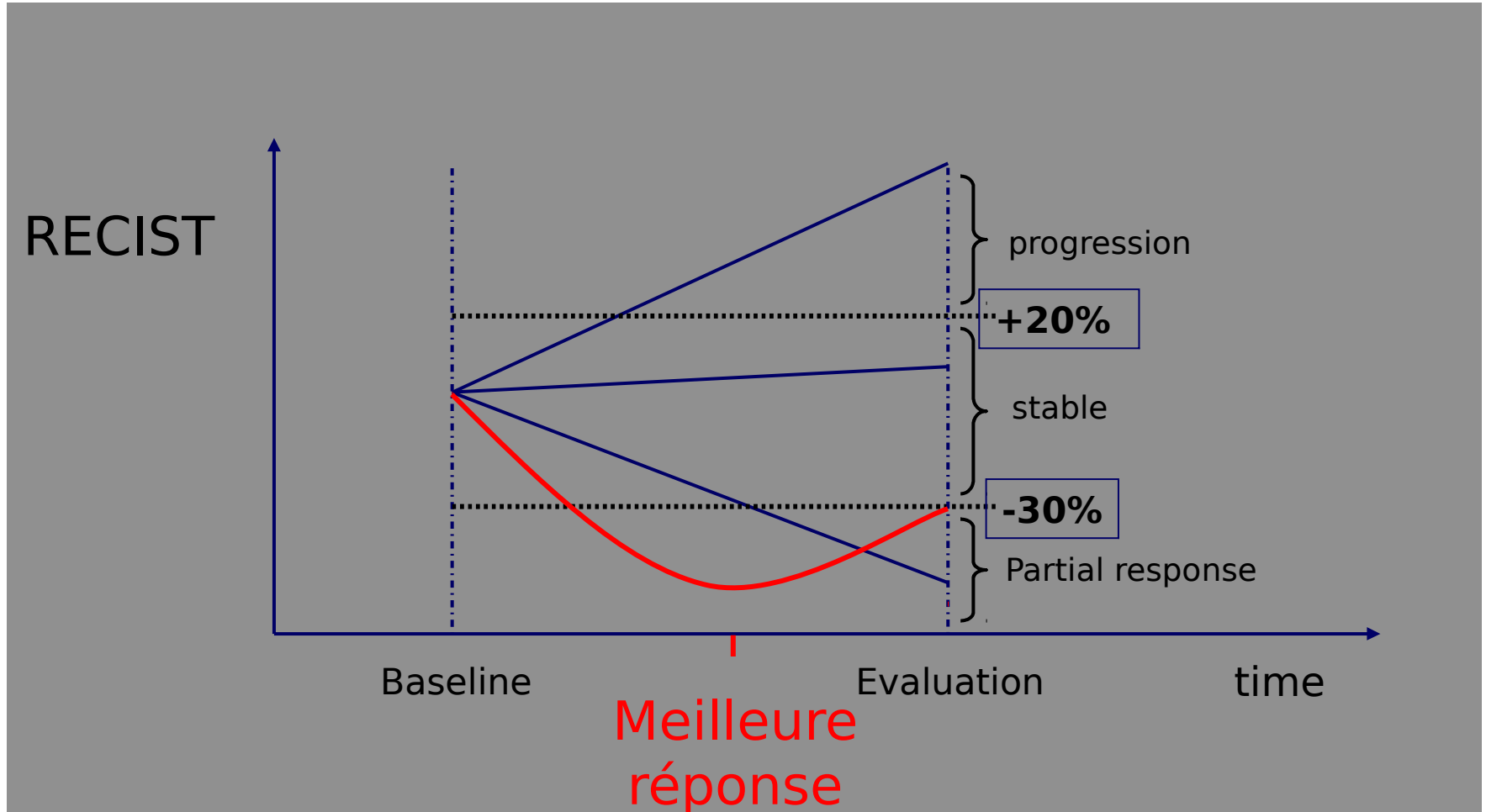
Comment évalue-t-on l'efficacité du traitement?

1. On se fixe un OBJECTIF PRINCIPAL
2. Le plus souvent, on choisit la « SURVIE SANS PROGRESSION »
3. Parfois la SURVIE GLOBALE
4. Parfois d'autres objectifs

La survie sans progression

- Temps pendant lequel la maladie est stable
- L'évaluation se fait par des mesures répétées de la taille des métastases, et la comparaison au scanner de début de traitement
- On considère, par convention, que tant que la tumeur n'augmente pas de plus de 20%, la maladie est « STABLE »

Convention internationale: RECIST...



La survie sans progression

- Temps pendant lequel la maladie est stable
- L'évaluation se fait par des mesures répétées de la taille des métastases, et la comparaison au scanner de début de traitement
- On considère, par convention, que tant que la tumeur n'augmente pas de plus de 20%, la maladie est « STABLE »
- **Donc si la tumeur était déjà stable avant le traitement, l'efficacité des traitements est difficile à apprécier**

La survie globale

- Facile à mesurer
- Mais beaucoup d'éléments peuvent la perturber:
 - Les autres traitements
 - Les autres causes de décès
- De ce fait, la survie globale est rarement choisie pour évaluer directement l'impact d'un traitement donné dans le cancer du rein

Autres objectifs possibles

1. La toxicité du traitement
2. La préférence des patients

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

- Des essais cliniques
- Quatre phases:
 - **La phase I**: recherche de la bonne « dose », et découverte des toxicités
 - **La phase II**: évaluation de l'efficacité dans un groupe homogène de patients (par exemple, des cancers du rein à cellules claires, après échec d'un traitement classique)
 - **La phase III**: évaluation de l'efficacité d'un traitement par rapport au traitement conventionnel dans la situation donnée
 - **La phase IV**: enregistrement des données d'un grand nombre de patients pour détecter des effets secondaires imprévus

Les problèmes pour les patients

1. Phase I: souvent les patients sont prêts à tout essayer quand les traitements classiques ne fonctionnent plus, mais critères d'inclusion souvent stricts
2. Phase II: la nécessité de groupes homogènes exclut certains patients
3. Phase III: quand il n'y a pas de traitement de référence, le contrôle peut être un « PLACEBO »

Les grandes questions? Les espoirs?

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

Travail français récent: détermination d'une signature génétique de risque de rechute



Score de rechute déterminé par l'analyse de certains gènes

Vascular

APOLD1
EDNRB
NOS3
PPAP2B

Immune Response

CEACAM1
CX3CL1
CCL5

Cell

Growth/Division

EIF4EBP1
TUBB
LMNB1

Inflammation

IL6

Reference Genes

AAMP
ARF1
ATP5E
GPX1
RPLP1

Recurrence Score = - 0.45 x Vascular Group Score - 0.31 x Immune Response Score + 0.27 x Cell Growth/ Division Score + 0.04 x Inflammation

Scaled to 0-100

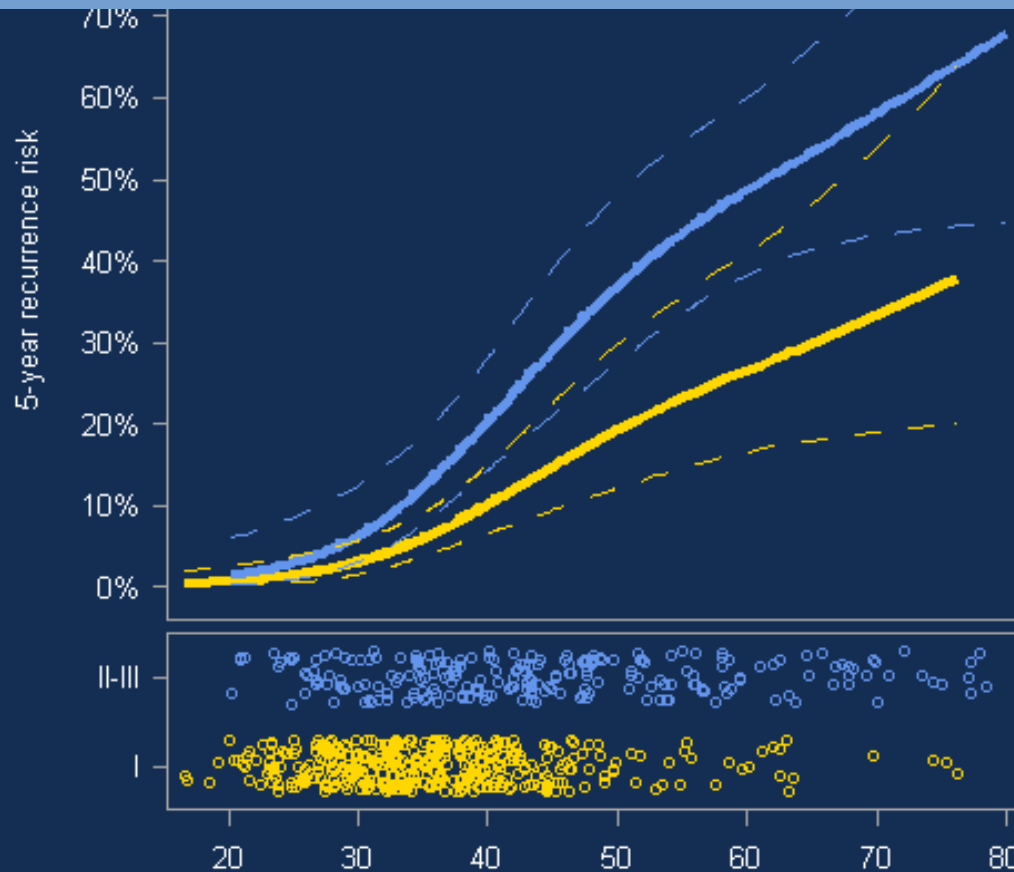
9ème Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

Institut des maladies génétiques IMAGINE - Paris

9 avril 2015

Ce score permet de prédire très bien le risque

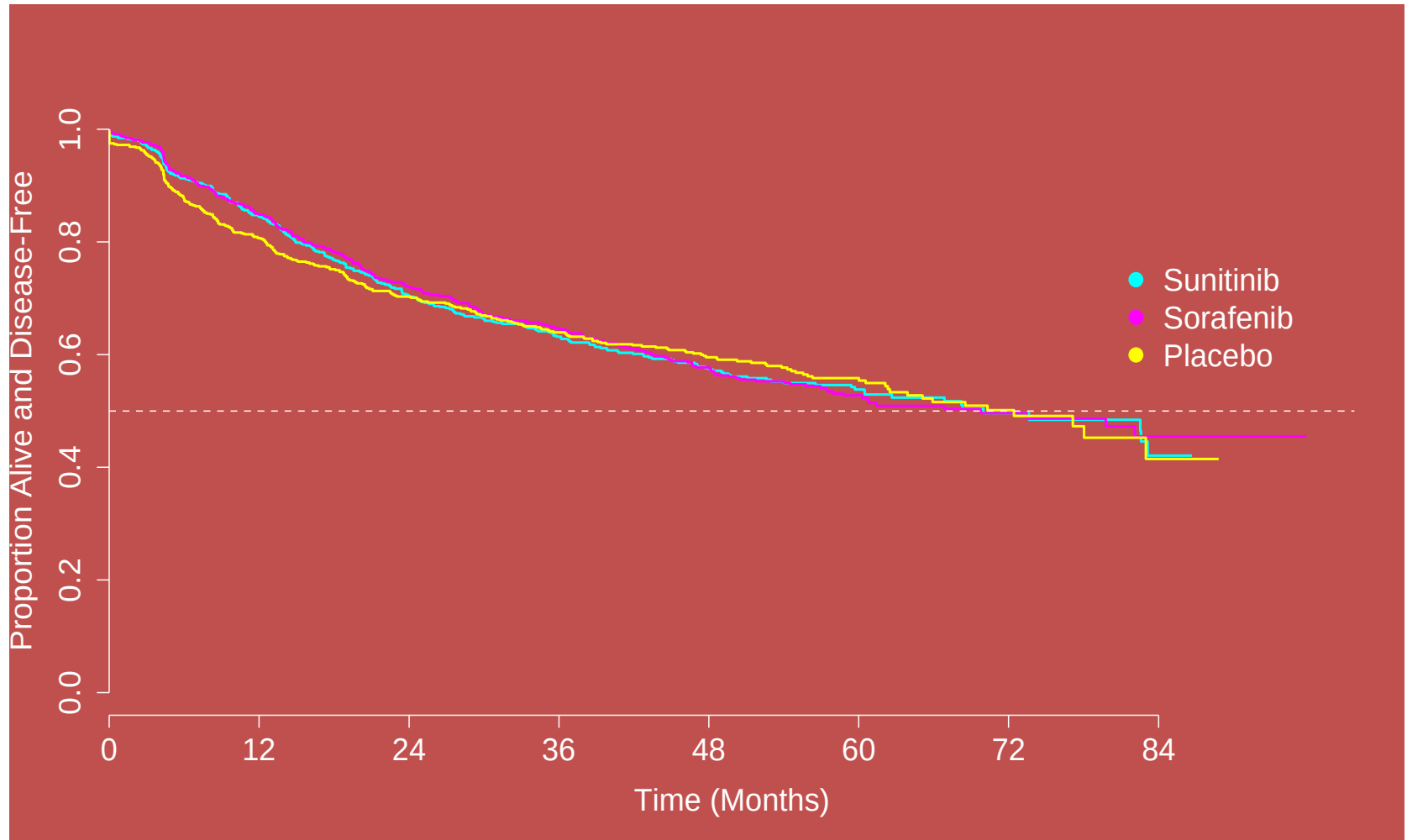
Variable	Value	HR (95% CI)	p-value
RS	per 25 units	3.9 (2.6, 5.8)	<.001



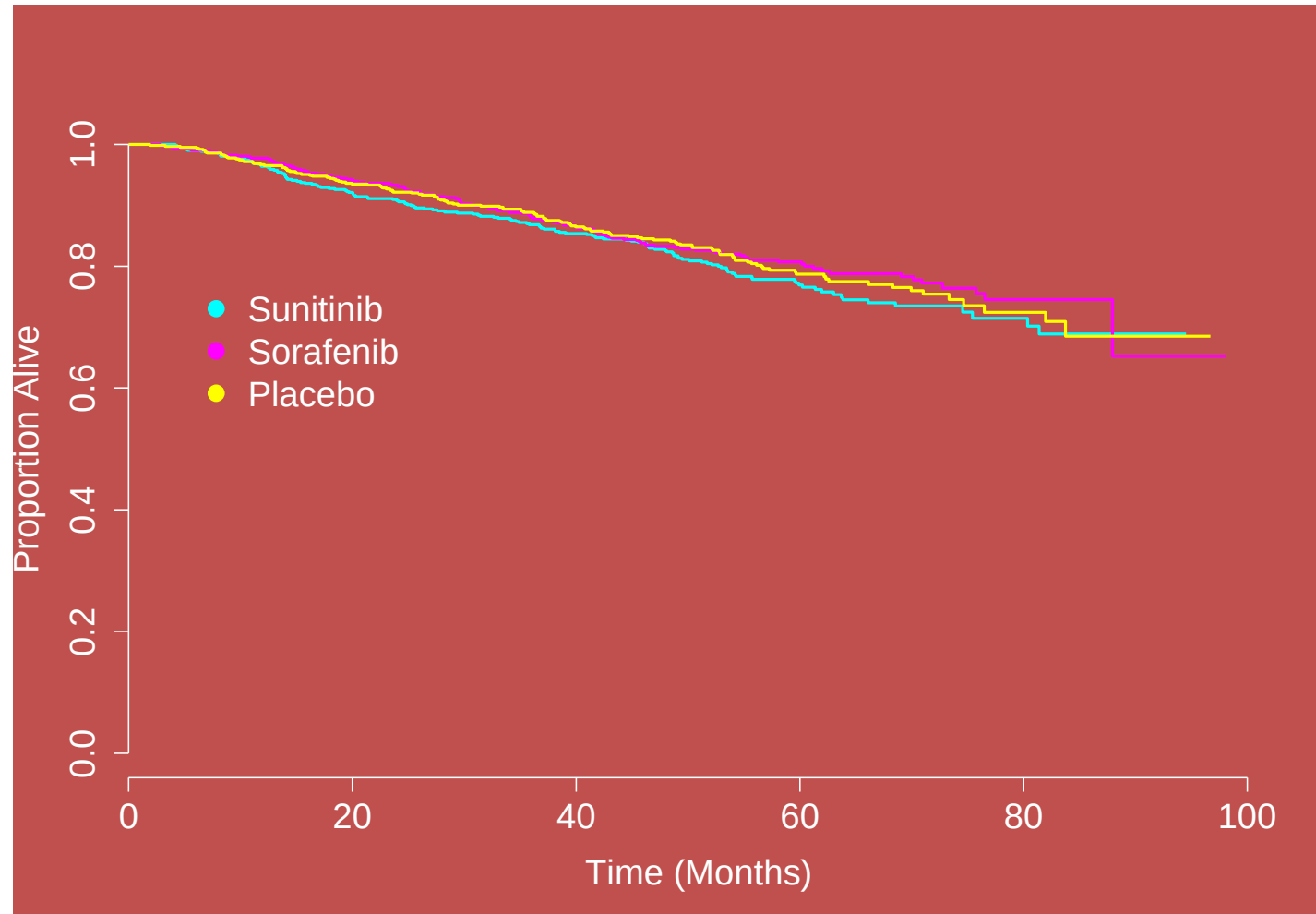
Les grandes questions? Les espoirs?

1. Peut-on prédire le risque de rechute après l'ablation d'une tumeur du rein?
2. Peut-on éviter la rechute par un traitement « adjuvant »?
 - De nombreux essais en cours, notamment en France (SORCE, S-TRAC, PROTECT....)
 - Le premier essai américain vient d'être rapporté:
 - Comparaison après nephrectomie de 3 « traitements »:
 - Nexavar 1 an
 - Sutent 1 an
 - Placebo 1 an

Survie sans récurrence non modifiée



Survie globale identique



Les grandes questions? Les espoirs?

1. Peut-on prédire le risque de rechute après l'ablation d'une tumeur du rein?
2. Peut-on éviter la rechute par un traitement « adjuvant »?
3. Faut-il retirer le rein d'emblée lorsque l'on découvre en même temps la tumeur et des métastases?
 - C'est le but d'un grand essai français « CARMENA »
 - Coordonné par le Pr Mejean
 - Plus de 350 patients déjà inclus....

Les grandes questions? Les espoirs?

1. Peut-on prédire le risque de rechute après l'ablation d'une tumeur du rein?
2. Peut-on éviter la rechute par un traitement « adjuvant »?
3. Faut-il retirer le rein d'emblée lorsque l'on découvre en même temps la tumeur et des métastases?
4. **Comment faire mieux que les traitements actuels?**
 - Après échec des médicaments actuels
 - Par rapport aux traitements actuels

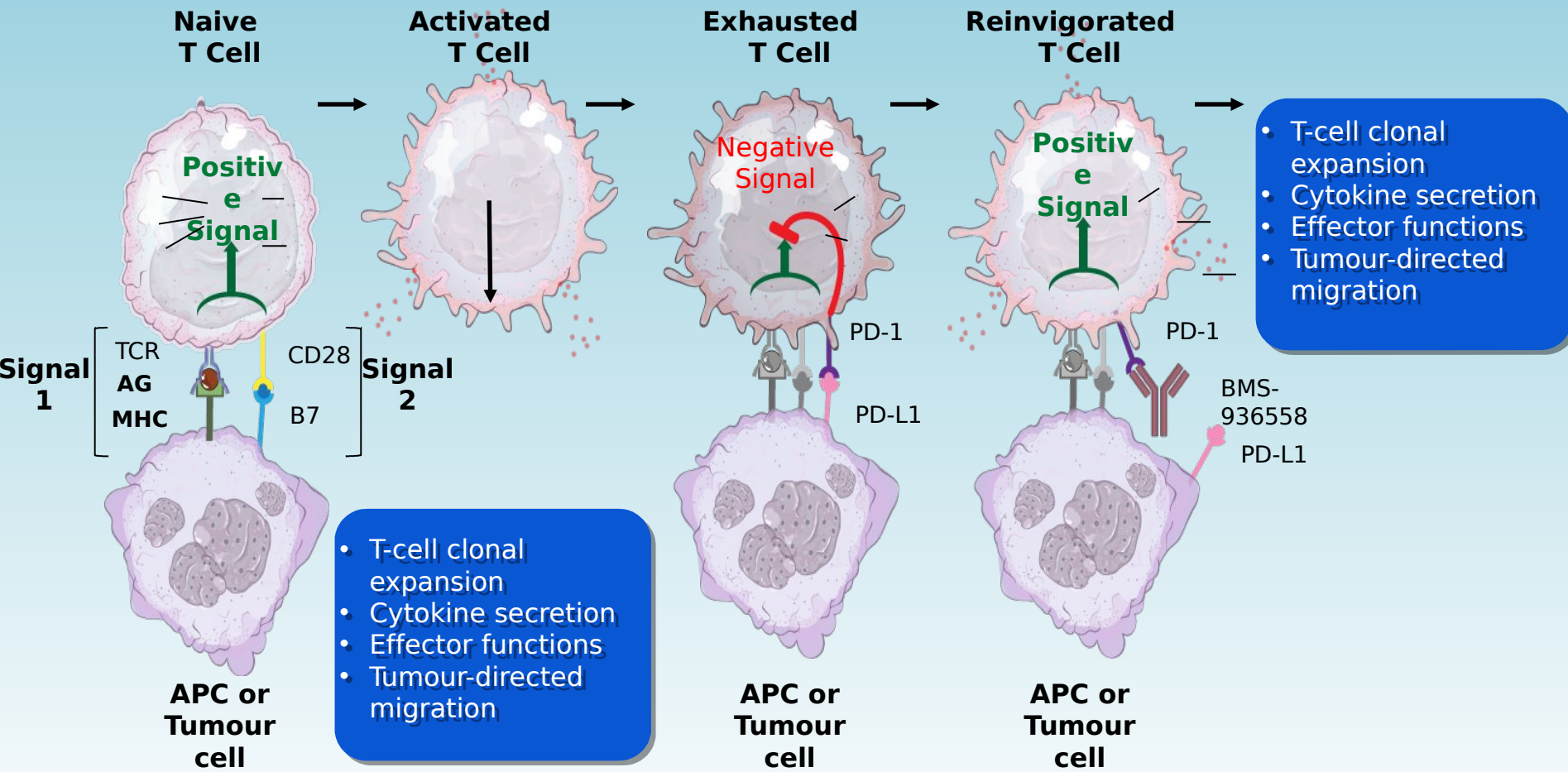
Traitements disponibles depuis 2006

1. Sorafenib (nexavar)
2. Sunitinib (sutent)
3. Bevacizumab (avastin) associé à l'interferon
4. Temsirolimus (torisel)
5. Everolimus (afinitor)
6. Pazopanib (votrient)
7. Axitinib (inlyta)

Après échec des traitements classiques, 2 pistes en cours d'exploration (résultats prochainement)

1. L'immunothérapie
2. Le cabozantinib

Les nouvelles immunothérapies



Un essai en attente de résultats

Cancer du rein
s'aggravant malgré
un traitement
classique par "anti
angiogénique"

n = 822

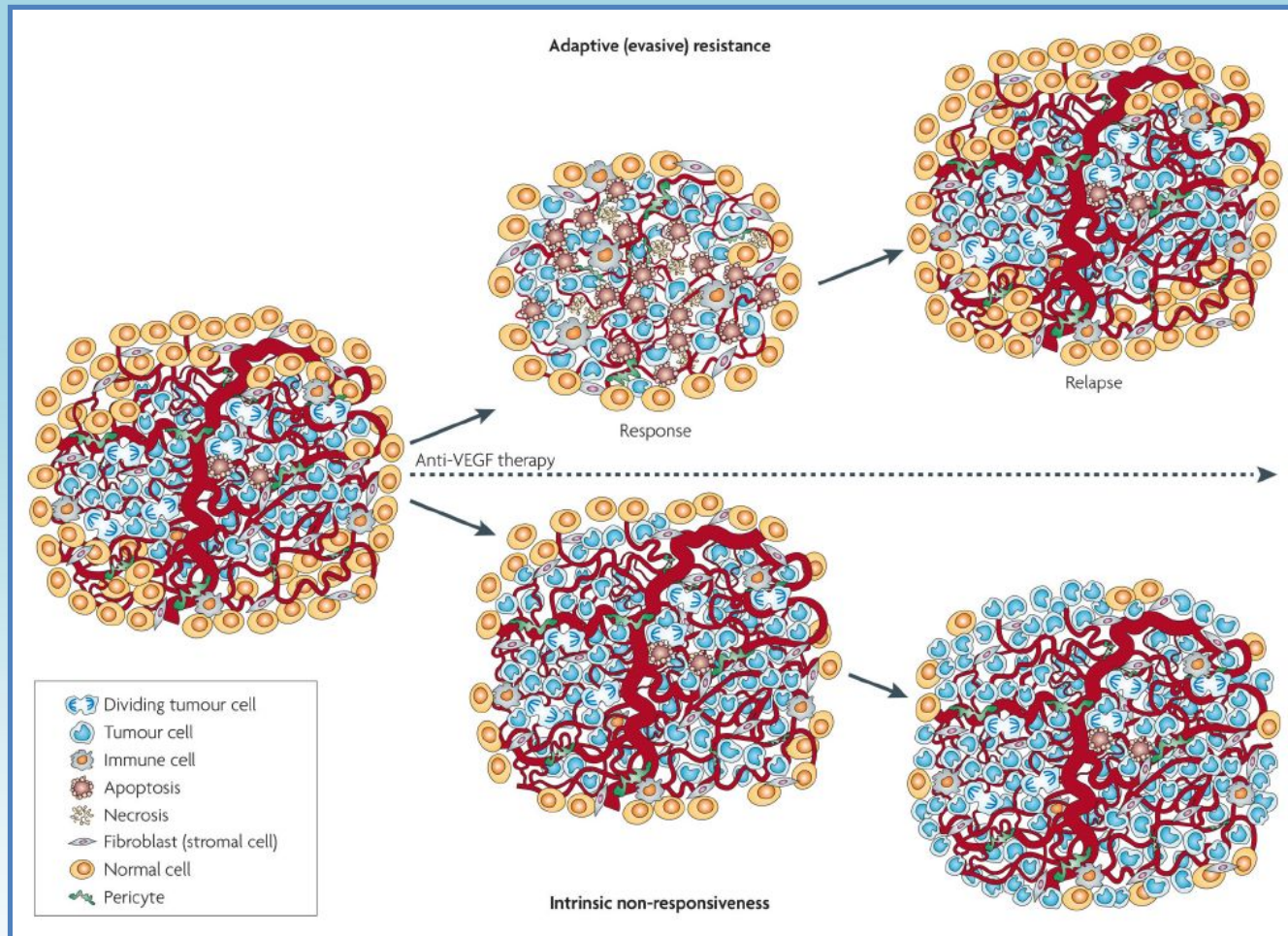
R
A
N
D
O
M
I
Z
E

Nivolumab
3 mg/kg IV Q2 wk s

Everolimus
10 mg PO QD

Objectif principal: la survie globale

Le cabozantinib: une manière de lutter contre la résistance des cellules cancéreuses



Adaptive resistance:

VEGF-targeted agents

fail to produce enduring clinical responses in most patients

Intrinsic resistance:

No predictive biomarkers available to date

Un autre essai en attente de résultats

Cancer du rein
s'aggravant malgré
un traitement
classique par "anti
angiogénique"

n = 650

R
A
N
D
O
M
I
Z
E

Cabozantinib
60 mg PO QD

Everolimus
10 mg PO QD

Objectif principal: la survie sans progression

Peut-on faire mieux que nos traitements actuels d'emblée?

ESSAIS d'immunothérapie d'emblée, avec plusieurs pistes explorées:

1. Associations de plusieurs médicaments stimulant le système immunitaire:
 - Exemple: nivolumab + ipilimumab comparé au suted (essai CHECKMATE)
2. Associations de médicaments stimulant le système immunitaire et bloquant l'angiogénèse:
 - Exemple: anticorps anti PDL1 + avastin comparé au suted

Conclusions

- 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 du rein
- 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 terme de recherche, et aussi en terme de nouveaux médicaments

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
- À vous tous d'être présents aujourd'hui

Et une annonce

- Une grande **Mobilisation Nationale pour le Cancer du Rein** est en cours
- Première journée prévue le 26 Novembre 2015
- ARTuR sera partenaire privilégié de cette initiative