

Les points à retenir du congrès scientifique A.R.Tu.R. 2011

Le traitement chirurgical des tumeurs du rein

- **Place de la chirurgie en 2011 dans la prise en charge du cancer du rein**

Si la chirurgie reste le traitement de référence des tumeurs du rein dans la très grande majorité des cas, sa place dans la séquence thérapeutique est actuellement discutée :

La possibilité de ne pas opérer une tumeur du rein devient une option envisageable. C'est le cas lorsque la tumeur est de petite taille car le cancer du rein n'est pas une maladie qui évolue vite. Parfois, c'est le patient qui n'est pas en condition d'être opéré (présence de comorbidités, âge avancé). Dans d'autres cas, c'est la tumeur qui n'est pas opérable.

Après une néphrectomie pour cancer du rein localisé mais à risque de rechute, différentes drogues disponibles par voie orale sont actuellement testées en traitement adjuvant pour essayer de prévenir l'apparition de métastases. Aucun traitement adjuvant n'est cependant recommandé en dehors d'un essai clinique.

Lorsque les tumeurs sont découvertes à un stade localement avancé, en particulier quand l'exérèse chirurgicale risque d'être difficile et incomplète, un traitement antiangiogénique néo-adjuvant, c'est-à-dire avant la chirurgie, peut être prescrit en collaboration avec l'oncologue, actuellement dans le cadre d'essais cliniques. Il pourrait permettre d'obtenir une réduction tumorale pour que le chirurgien opère ensuite dans de meilleures conditions, mais ceci reste expérimental et l'efficacité n'est pas démontrée.

En ce qui concerne les tumeurs métastatiques d'emblée, la néphrectomie était systématiquement discutée en situation métastatique à l'ère de l'immunothérapie qui n'avait que peu d'effet sur la tumeur primitive. L'efficacité des antiangiogéniques, notamment sur la masse tumorale primitive, a conduit à reconsidérer l'intérêt d'une néphrectomie systématique en présence de métastases. Un essai clinique est d'ailleurs en cours actuellement pour évaluer si les patients métastatiques doivent bénéficier ou non d'une néphrectomie (essai CARMENA). Un autre essai clinique devrait permettre de savoir si le moment de la néphrectomie (d'emblée ou après trois cures de sunitinib) a un impact sur le contrôle de la maladie pour les patients métastatiques au moment du diagnostic.

- **Les techniques chirurgicales**

En deux ans, les progrès techniques et l'expérience des équipes chirurgicales ont continué d'évoluer. Les techniques utilisées sont maintenant moins invasives (coelioscopie, robotique, et même chirurgies "LESS" (monotrocards) et "NOTES" (par orifices naturels) et plus conservatrices (néphrectomie partielle, traitements focaux) dans le but de préserver au maximum la fonction rénale et de favoriser une récupération plus rapide pour le malade. Si la néphrectomie radicale ouverte représentait la technique de référence il y a 10 ans, plus aucun doute, un consensus existe maintenant en faveur de la chirurgie conservatrice pour les petites tumeurs du rein et même pour une majorité des tumeurs jusqu'à 7 cm.

Quant au choix de la technique, il semblerait que la néphrectomie ouverte (totale ou partielle) se justifie encore pour certains chirurgiens, en particulier pour les grosses tumeurs alors que

d'autres ne jurent plus que par la coelioscopie et même la robotique pour certains. Lors du précédent congrès ARTuR, on apprenait que la néphrectomie partielle laparoscopique était réservée à des centres hyperspécialisés mais les progrès techniques et l'expérience des équipes chirurgicales ont rendu les techniques ouvertes et laparoscopiques comparables sur la plan oncologique et de la morbidité. De ce fait, la néphrectomie partielle laparoscopique est devenue de pratique courante. Cette technique chirurgicale offre un avantage en termes de confort post-opératoire, de durée d'hospitalisation et de retour d'activité.

Pour les petites tumeurs, les radiologues interventionnistes peuvent maintenant proposer des alternatives à la chirurgie : techniques ablatives par voie transcutanée (radiofréquence, cryoablation, micro-onde, électroporation), bien utiles dans certains cas particuliers (patients âgés ou pour lesquels les risques chirurgicaux sont trop importants, ou pour les tumeurs récidivantes). Mais concernant les récidives loco-régionales, il ne se dégage pas de réel consensus sur l'intérêt ou non de les opérer, car une progression métastatique risque, malgré tout, de survenir ensuite. Les chirurgiens ont d'ailleurs souligné qu'il serait temps de mieux évaluer la place des traitements locaux (radiothérapie et traitements focaux) dans cette indication.

Par contre, il semble évident que l'amélioration des techniques chirurgicales et de l'imagerie offre de nouvelles possibilités thérapeutiques pour les métastases vertébrales. La notion de prise en charge multidisciplinaire prend ici toute sa valeur. Elle offre la possibilité d'un traitement, certes palliatif, mais fonctionnel qui permet au malade de moins souffrir, de rester ambulatoire et de garder une qualité de vie satisfaisante pour éventuellement poursuivre d'autres traitements.

L'arrivée de ces nouvelles technologies ne doit pas faire oublier à l'équipe chirurgicale qu'il est important d'analyser rigoureusement chaque dossier avant une intervention. Cette étape doit permettre de décider de la meilleure stratégie opératoire, en fonction de l'expertise chirurgicale de l'équipe. Mais est-ce que les malades devront s'informer avant une intervention du niveau de formation des chirurgiens urologues et de leur expertise pour gérer de possibles complications ? Dans l'idéal, les chirurgiens devraient connaître leurs propres limites et celles de chaque technique. Ils doivent pouvoir reconnaître une chirurgie qui risque d'être difficile, même en robotique, et avoir recours si besoin à une autre technique ou demander de l'aide dans un centre de référence.

Le traitement médical du cancer du rein métastatique

- **Un arsenal thérapeutique qui s'est étoffé**

Il y a encore 6 ans, seuls quelques malades avaient la chance de répondre favorablement à l'immunothérapie. Un an après, une étape capitale est franchie avec l'autorisation de mise sur le marché du sorafenib (Nexavar), premier traitement antiangiogénique par voie orale destiné aux malades du cancer du rein. Ce traitement a représenté pour de nombreux malades, leurs familles et leurs médecins, l'espoir d'une stabilisation et même d'une possible guérison. Aujourd'hui, ce sont 5 (et bientôt 6 voire 7 drogues avec le pazopanib et l'axitinib) qui sont à la disposition des oncologues et des molécules prometteuses sont actuellement en cours d'évaluation.

- **La prise en charge actuelle**

L'arrivée des thérapeutiques ciblées et même maintenant multicibles a révolutionné et continue toujours de modifier la prise en charge du cancer du rein métastatique. Mais dès le début de leur utilisation, les oncologues ont rapidement remarqué que l'efficacité des

antiangiogéniques était limitée dans le temps. Ils ont actuellement différentes drogues à leurs dispositions mais ils doivent maintenant apprendre à faire le choix du meilleur traitement pour un malade donné à chaque stade de l'évolution de la maladie.

Il y a deux ans, la question était de savoir si ces traitements devaient être utilisés en séquentiel ou simultanément. Différentes études ont montré que l'association de deux traitements ne semble pas plus efficace qu'un seul traitement. De plus, certaines associations ont rencontré des problèmes de toxicité importante. C'est finalement la possibilité de traitements séquentiels, c'est-à-dire l'utilisation de ces différentes molécules, les unes après les autres, après échec ou reprise de la croissance tumorale, après un premier traitement, qui permet d'améliorer le contrôle de la maladie.

Grâce à cette nouvelle possibilité de prise en charge, par traitements séquentiels, qui permet de retarder le risque de progression de la maladie, l'espérance de vie des malades du cancer du rein métastatique a augmenté et continue de le faire chaque année.

Actuellement, en pratique, c'est lors de réunions de concertation pluridisciplinaire que les oncologues essayent de déterminer la meilleure séquence thérapeutique pour chaque malade. Pour cela, l'équipe médicale doit tenir compte de différents paramètres : l'efficacité et la toxicité de ces différentes drogues, les recommandations, l'existence de facteurs pronostiques et la possibilité pour le malade de participer à un essai clinique.

L'oncologue doit également être en mesure d'apprécier la tolérance du malade au traitement mais aussi d'écouter ses souhaits et lui laisser le temps de la réflexion. Dans certains cas, et en concertation avec le malade, il pourra décider de faire des pauses dans le traitement, soit parce que la maladie est stable ou parce que le malade a de plus en plus de mal à supporter les effets secondaires.

Lors de réponse partielle ou de maladie stable, une résection chirurgicale, après arrêt du traitement, peut permettre une rémission. Pour certains malades, une rémission complète sera parfois possible mais sans pouvoir écarter un risque de rechute.

L'expertise que l'oncologue a acquis dans la prise en charge des malades du cancer du rein métastatique ainsi que la qualité du dialogue qu'il a établi avec le malade et ses proches revêtent ainsi une importance essentielle pour ce duo "médecin/malade".

- **Optimisation du traitement séquentiel**

Malgré ces avancées, de nombreuses interrogations persistent encore :

Quel est le traitement optimal en première ligne de traitement ? Sunitinib, bevacizumab ou pazopanib ? Globalement l'efficacité de ces traitements est sans doute similaire, mais avec des profils de tolérance et de toxicité différents. Lors du prochain congrès de l'ASCO en 2012, les résultats des études RECORD 2, INTORACT, COMPARZ et PISCES devraient fournir de nouvelles données pour optimiser l'utilisation de ces molécules.

Est-il possible de prédire le nombre de lignes thérapeutiques que va recevoir un malade ? Malheureusement la réponse est actuellement « non », car il n'existe pas de facteurs prédictifs qui permettent de prédire le nombre de lignes de traitement du cancer du rein métastatique. Leur existence permettrait d'optimiser le traitement.

Quelle est la meilleure séquence de traitement ? Certains oncologues préfèrent utiliser un 2ème TKI en 2ème ligne de traitement après échec d'un premier TKI ou reprise évolutive sous TKI car ces molécules ont fait la preuve de leur efficacité. Dans ce cas, la réponse sera souvent plus courte mais néanmoins de qualité. De plus, malgré une absence de réponse au premier

traitement chez les patients réfractaires, une réponse peut parfois être observée avec un 2ème TKI. A l'inverse, pour d'autres, proposer un anti-mTOR en 2ème ligne laisse la possibilité de réintroduire en 3ème ligne un autre TKI, car justement de nouveaux TKIs (peut-être plus efficaces et moins toxiques) sont en phase d'essais ou en cours de développement. De plus, alterner les cibles pourrait permettre d'éviter l'installation de résistances ou de mieux lutter contre elles. Le profil de tolérance au long cours est en faveur des inhibiteurs de mTOR mais alterner les familles de traitement (TKI/mTOR) permet également de varier les effets secondaires et donc au malade de récupérer.

Quel traitement pour les malades qui répondent moins bien aux traitements antiangiogéniques ?
Les oncologues ont remarqué que certains malades sont réfractaires d'emblée quel que soit l'antiangiogénique utilisé. Pour d'autres, la réponse au traitement est modérée et courte dans le temps avec une reprise évolutive rapide. Les chercheurs s'orientent actuellement vers des traitements qui ciblent des voies d'action différentes.

Comment surmonter la résistance aux traitements ? Des phénomènes de résistance finissent par s'installer plus ou moins tardivement ce qui permet à la tumeur de progresser après une période de stabilisation. L'alternance des voies moléculaires ciblées représente une solution. Il semblerait qu'il soit parfois possible de resensibiliser une tumeur à un traitement après une pause thérapeutique.

De nombreux essais sont en cours, dont certains en phase III, et au moins 6 résultats d'études sont attendus lors du prochain congrès de l'ASCO ou d'ici 2013. Ils permettront de répondre à ces questions mais également de tester l'efficacité et la tolérance de nouvelles molécules (dont certaines déjà bien avancées dans leur développement), de combinaison de traitement (en particulier leur profil de tolérance) et de séquences de traitement.

- **Vers une personnalisation du traitement du cancer du rein ?**

Les outils technologiques utilisés aujourd'hui permettent d'avoir une photographie des altérations génétiques et moléculaires présentes dans les tumeurs du rein. Ces outils permettent aux anatomo-pathologistes de découvrir de nouveaux types de tumeurs du rein et aux chercheurs de mieux comprendre les voies moléculaires qui conduisent au développement du cancer du rein et aux phénomènes de résistance aux traitements.

Mais ces nouvelles données ne modifient pas la prise en charge d'un malade du cancer du rein car il n'est actuellement pas possible de savoir si des altérations précises sont impliquées dans la résistance ou la progression de telle ou telle tumeur. De même, les oncologues ne peuvent pas choisir entre différentes voies d'inhibition possibles pour empêcher la progression du cancer. Comme l'a fait remarqué un oncologue, le traitement du cancer du rein se fait encore à "l'ancienne".

- **Vers une "chronicisation" du cancer du rein métastatique ?**

L'optimisation des séquences ou des associations de molécules pourrait permettre d'aller vers une "chronicisation" du cancer du rein métastatique. Pour le moment, en l'absence de traitement curatif et de biomarqueurs, les thérapies ciblées sont utilisées en lignes de traitements successives dès la progression de la maladie. Les oncologues espèrent rapidement disposer de biomarqueurs permettant de mieux identifier les patients les plus susceptibles de répondre à un traitement donné. Dans certaines situations, une chirurgie des récidives peut également être envisagée, avant ou après un traitement médical ainsi que des pauses dans le traitement.

C'est cette prise en charge coordonnée onco-urologique qui permettra peut-être de faire évoluer le cancer du rein métastatique vers une maladie chronique en retardant le plus longtemps possible l'évolution de la maladie.

Mais pour cela, il sera également indispensable que les médecins prennent en compte la toxicité des traitements et leurs répercussions sur la qualité de vie du malade. Une prise en charge multidisciplinaire devient nécessaire (oncologues, infirmières, médecins, pharmaciens, acteurs des soins de support, néphrologues, cardiologues...) pour gérer au mieux les effets indésirables des traitements. L'éducation thérapeutique du patient revêt ici une place primordiale pour améliorer la capacité du malade à mieux vivre son traitement au jour le jour. C'est également dans ce but que l'association ARTuR souhaite développer des actions en faveur des malades. Une étude évaluant le bénéfice de l'activité physique pour les malades du cancer du rein vient d'ailleurs de se mettre en place.

Lors de ce congrès, 4 bourses de 15000 euros chacune ont été attribuées par le jury scientifique. Deux sont des bourses conjointes AFU-ARTuR car un partenariat avec l'AFU (*Association Française d'Urologie*) a été mis en place :

- Bourse "Bernard Giraudeau" en mémoire du parrain d'ARTuR décédé en juillet 2010 : **Laurence Albigès "pRCC projet, caractérisation des carcinomes papillaires du rein"**.
- Bourse de l'AFU-ARTuR 2011 : **Renaud Crépin "Importance des cytokines pro-angiogéniques de la famille cxcl dans la résistance RCC aux traitements anti-VEGF"**.
- Bourse "**Le Sourire de Christophe**", du nom de l'association créée par la mère et la femme (Sylvie Rousseau, devenue depuis une arturienne) d'un malade du cancer du rein malheureusement décédé et dont l'objet est de récolter des dons pour ARTuR : **Yosra Messaï "Influence du statut VHL dans le microenvironnement des tumeurs rénales"**.
- Bourse AFU-ARTuR 2010 : **François Audenet "Rôle du polymorphisme génétique comme facteur de susceptibilité du carcinome rénal à cellules claires"**. Cette bourse a été attribuée l'année dernière mais présentée cette année car les congrès scientifiques ARTuR sont organisés tous les deux ans.

De ce congrès, nous avons pu retenir que des avancées considérables ont vu le jour ces 5 dernières années et en particulier depuis le dernier congrès ARTuR. Chaque année écoulée apporte aux médecins de nouvelles données pour mieux comprendre la biologie et la génétique moléculaire du cancer du rein mais également des avancées sur le plan chirurgical et médical qui permettent d'améliorer d'une façon significative la prise en charge des malades du cancer du rein. Avec l'avènement de ces nouvelles thérapeutiques, plus forts d'une expertise construite sur la pratique clinique, et grâce aux données récentes de la littérature, les oncologues et les chirurgiens, ont été amenés à revoir leur stratégie thérapeutique globale dans le but de stabiliser la maladie le plus longtemps possible, à défaut de la guérir. Les oncologues ont maintenant compris qu'il doivent s'entourer d'une équipe pour aider les malades à supporter les traitements sur le long terme et devenir des partenaires dans ce combat contre la maladie, avec l'association ARTuR à leurs côtés. D'ailleurs, c'est dans ce but qu'a été distribué aux médecins un exemplaire du numéro spécial du Bulletin du Cancer « Gestion des effets secondaires sous thérapies ciblées dans le cancer du rein ». Ce numéro a été réalisé à l'initiative de l'association ARTuR, grâce à la collaboration de différents spécialistes (*Bull Cancer, vol. 98, Suppl 3, octobre 2011*).

Ce compte-rendu a été réalisé par des bénévoles de l'association ARTuR (Nathalie Bedu, Nicole Arnould, Brigitte Marie, Lise Durand), à destination des malades du cancer du rein et de leurs proches et à titre d'information. Il ne peut être utilisé que pour un usage strictement privé, toute autre utilisation est interdite sans autorisation préalable d'ARTUR

