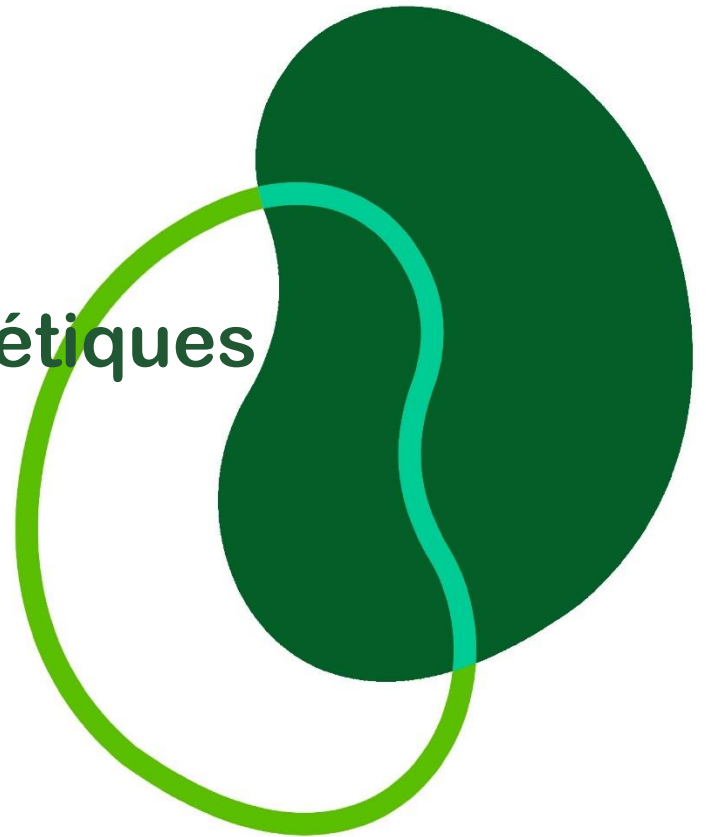


11^{ème} Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

Vendredi 28 avril 2017
à l'Institut des Maladies Génétiques
IMAGINE



Remerciements

- ARTURIENS
- Patients et leurs proches
- Mon équipe
- Bernard Escudier
- Karine Tournadre

11^{ème} rencontre ARTuR

**Evolution actuelle
Cancer du rein
localement avancé**

Arnaud Méjean



Hôpital Européen Georges Pompidou

Sélectionner les patients

Patient	âge, BMI, comorbidité (anticoag)
Rein	fonction (MDRD), graisse périrénale
Tumeur	taille, localisation, voie excrétrice, zone péritumorale, extension

Imagerie irréprochable

Tableau 1 Classification pTNM 2009.

T - Tumeur

Tx	Non évaluable
T0	Tumeur primitive non retrouvée
T1	Tumeur ≤ 7 cm, limitée au rein
T1a	≤ 4 cm
T1b	> 4 cm et ≤ 7 cm
T2	Tumeur ≤ 7 cm, limitée au rein
T2a	> 7 cm et ≤ 10 cm
T2b	> 10 cm

N - Métastase Ganglionnaire

Nx	Non évaluable
N0	Pas d'atteinte ganglionnaire métastatique régionale
N1	Atteinte ganglionnaire métastatique régionale
M - Métastase à distance	
Mx	Non évaluable
M0	Pas d'atteinte métastatique à distance
M1	Atteinte métastatique à distance

De moins en moins invasif

NE open

NE lap

NP open

NP lap

NP rob

RFA

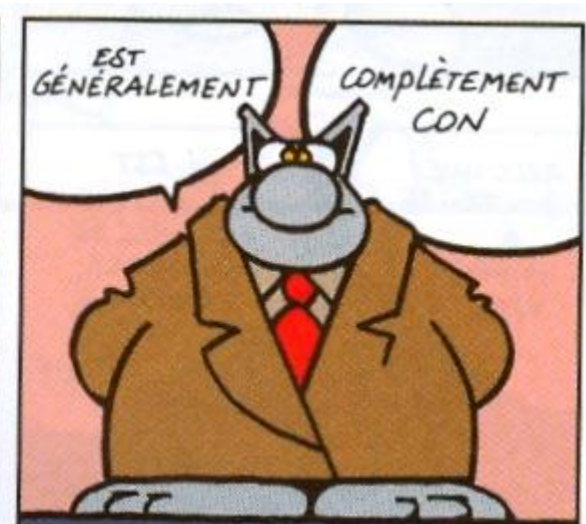
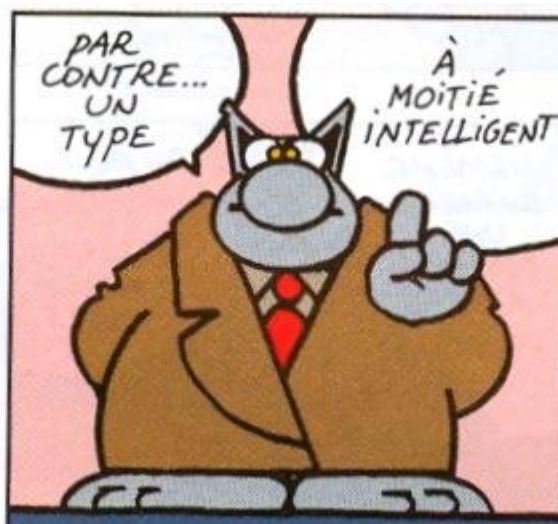
RxTh

SA



11^{ème} Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

**A-t'on vraiment progresser
en 10 ans ?**



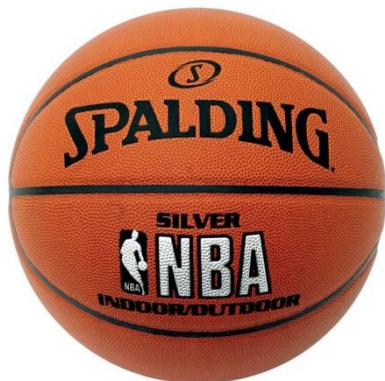
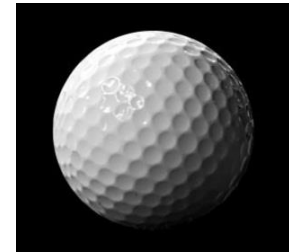
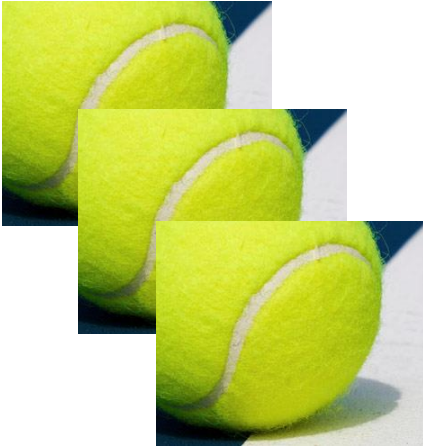
OUI

- Plus de NP et ses csq
- Plus de coelio et ses csq
- Plus d'ablatifs et ses csq

NON

- Pas assez de NP....
- Qui dépister ?
- Qui opérer ?
- Qui ne pas opérer ?
- Néoadjuvant pour qui et comment ?
- Adjuvant pour qui et comment ?
- Métastatique ?

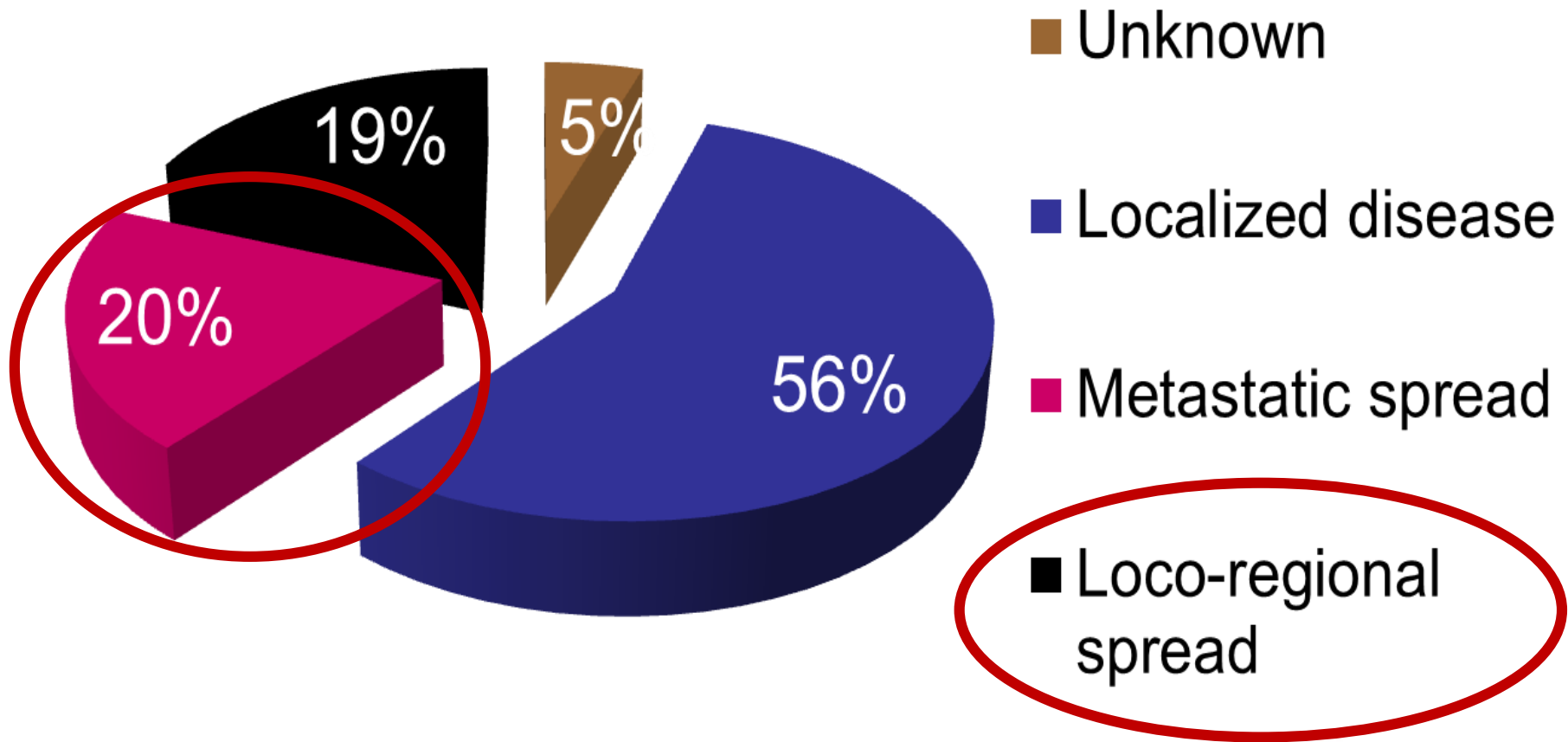
11^{ème} Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.



11^{ème} Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

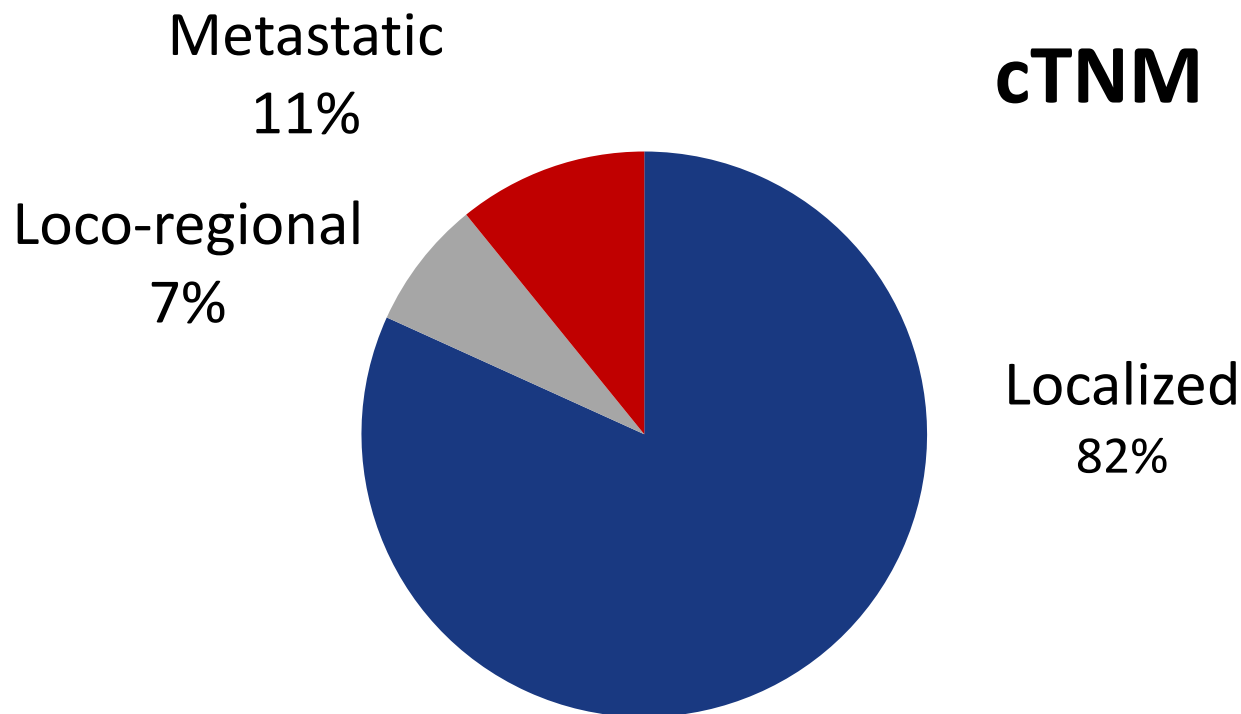


Extend of Disease at Diagnostic



National Cancer Institute. SEER 2008, cancer of the kidney

Database multicentrique française UroCCR (4771 patients – 25 expert centers) Acknowledgement JC Bernhardt



T3 Tumeur avec thrombus veineux

ou infiltrant le tissu adipeux proche

sans atteinte de la glande surrénale ou du fascia de Gérota homolatéral

T3a Envahissement du tissu adipeux péri-rénal et/ou le tissu adipeux hilaire mais pas le fascia de Gérota et/ou thrombus macroscopique dans la VR ou dans l'une de ses branches (avec présence d'une paroi musculaire)

T3b Thrombus dans la veine cave inférieure sous diaphragmatique

T3c Thrombus dans la veine cave inférieure sus-diaphragmatique

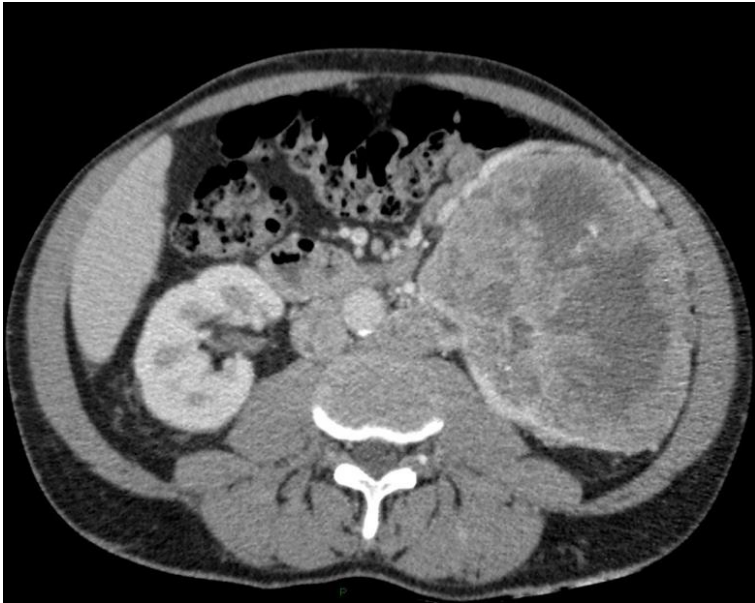
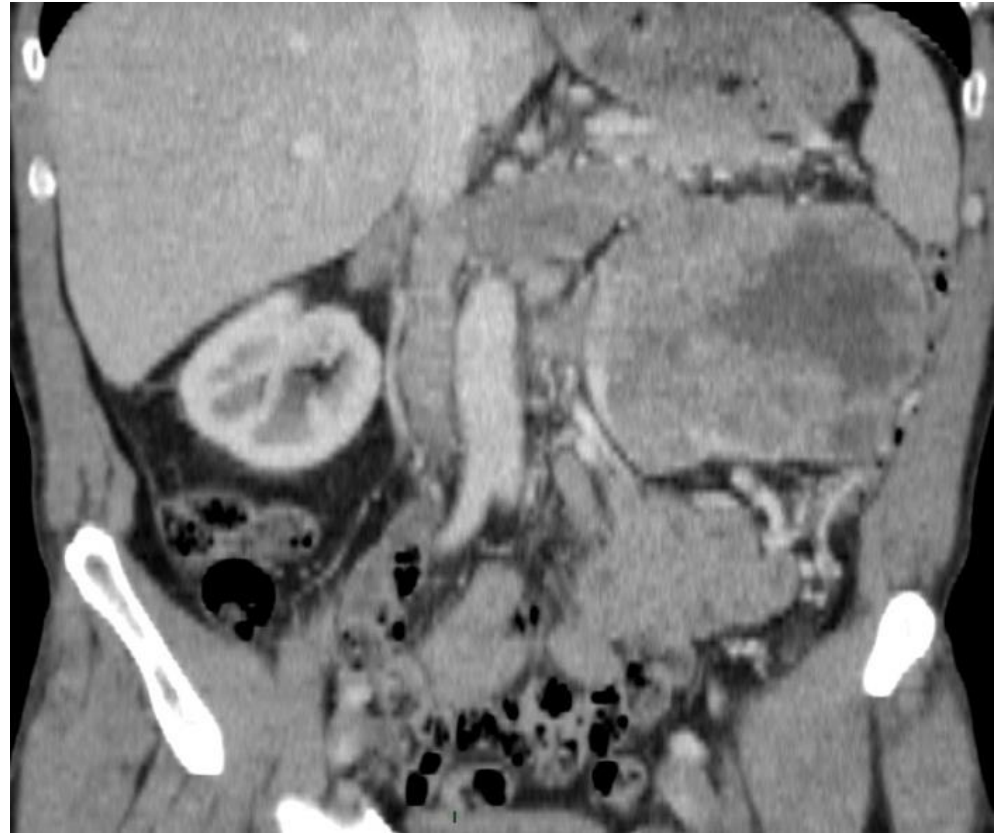
ou infiltration de sa paroi musculaire

T4 Tumeur infiltrant le fascia de Gérota et/ou envahissant par contiguïté la surrénale

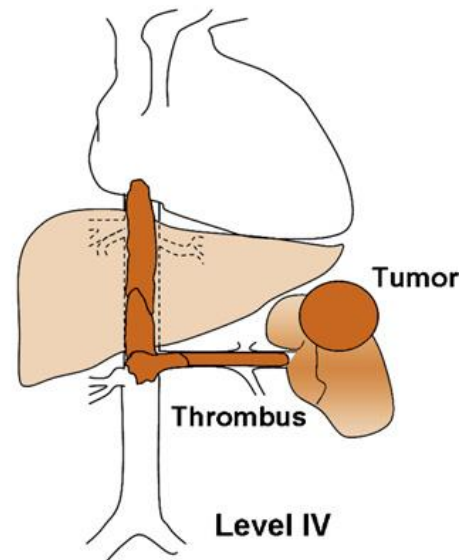
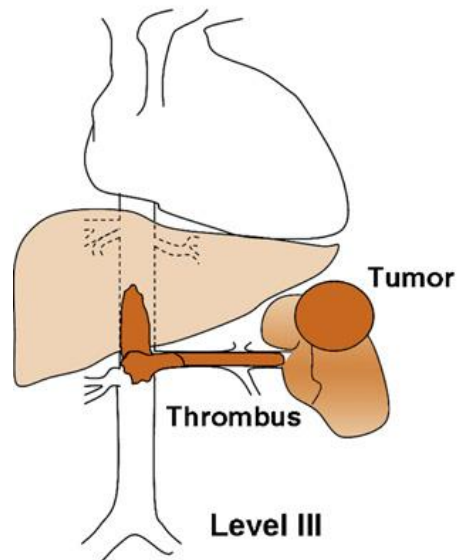
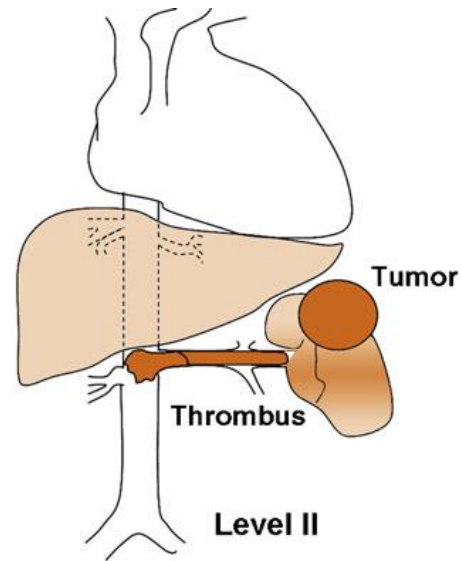
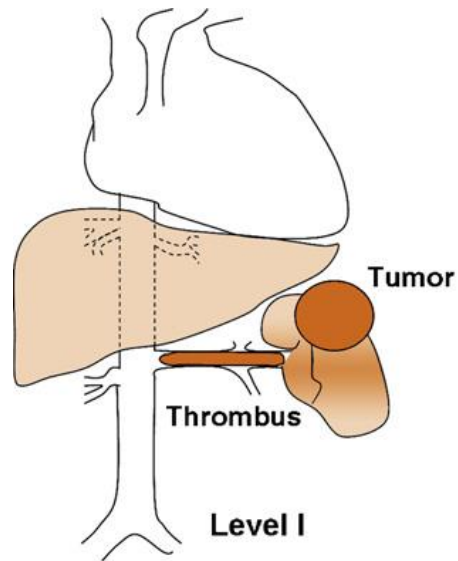
11^{ème} Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.



11^{ème} Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.



11^{ème} Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.



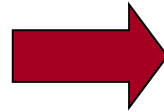
Deux stratégies « théoriques » idéales :

- néoadjuvante
- adjuvante

Traitement néoadjuvant

Traitement qui précède un traitement principal. Le plus souvent, le but d'un traitement néoadjuvant est de réduire la taille de la tumeur avant de pratiquer une opération chirurgicale ou une radiothérapie qu'il rend ainsi plus faciles. Une chimiothérapie, une radiothérapie ou une hormonothérapie peuvent être des traitements néoadjuvants.

Traitement neoadjuvant



- Quelles tumeurs ?
- Quand et combien de temps de traitement ?
- Quelles drogues ?
- Quels critères d'efficacité ?
- Quelles conséquences avant la chirurgie ?

11^{ème} Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

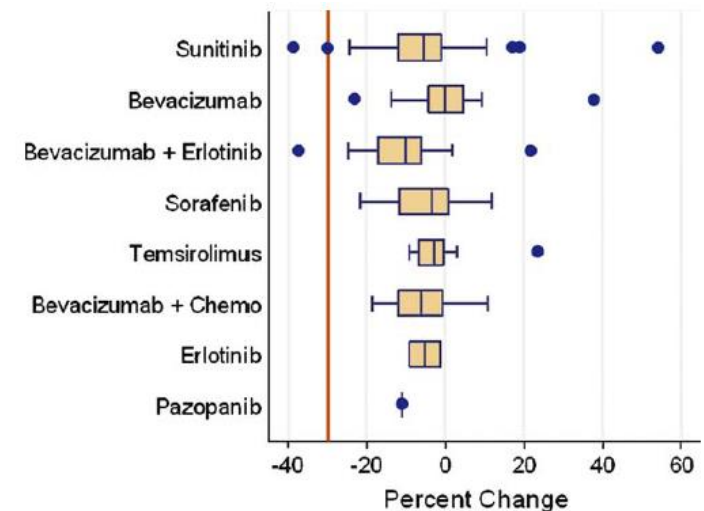
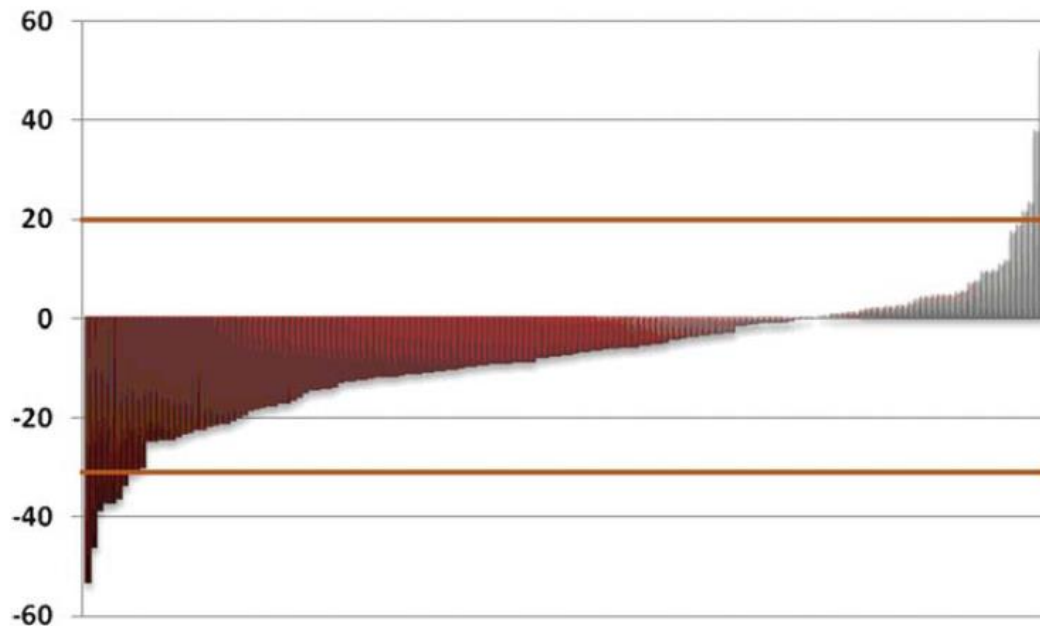
Primary Tumor Response to Targeted Agents in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma

E. Jason Abel^a, Stephen H. Culp^{b,1}, Nizar M. Tannir^c, Surena F. Matin^b, Pheroze Tamboli^d, Eric Jonasch^c, Christopher G. Wood^{b,*}

EUROPEAN UROLOGY 59 (2011) 10–15



Série rétrospective, 168 pts
61 pts non opérés
RECIST



11^{ème} Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

Phase 2 Trial of Neoadjuvant Axitinib in Patients with Locally Advanced Nonmetastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma

Jose A. Karam^a, Catherine E. Devine^b, Diana L. Urbauer^c, Marisa Lozano^a, Tapati Maity^a, Kamran Ahrar^d, Pheroze Tamboli^e, Nizar M. Tannir^f, Christopher G. Wood^{a,*}

EUROPEAN UROLOGY 66 (2014) 874–880

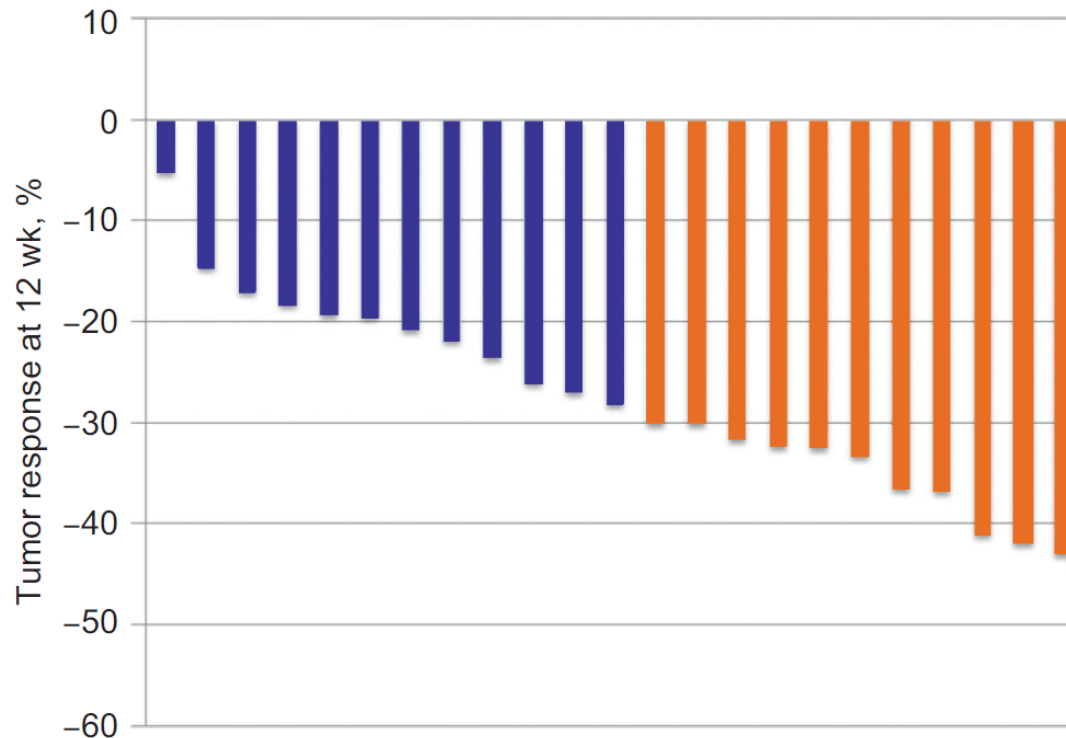
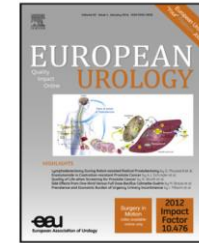
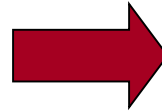


Fig. 3 – Waterfall plot of tumor response in percentages at 12 wk of treatment. Orange indicates partial response, and blue indicates stable disease per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

Traitement adjuvant

Se dit d'un traitement qui complète un traitement principal afin de prévenir un risque de récurrence locale ou de métastases. Un traitement adjuvant est un traitement de sécurité. Une chirurgie, une chimiothérapie, une radiothérapie, une hormonothérapie, une immunothérapie peuvent être des traitements adjuvants.

Traitement adjuvant



- Quelles tumeurs
- Quel meilleur timing ?
- Combien de temps de traitement ?
- Quelle meilleure molécule ?
- Quels critères (PFS ?, OS?,...)
- Quelles toxicités pour le patient qui n'est pas métastatique +++ ?
- Quel coût ?

Essais RCC en adjuvant

Essai	Molécules	Durée ttt	Histo	PE	Nb pts	
Assure	Sunitinib vs sorafenib vs placebo	1	RCC	DFS	1943	NEGATIF
S-Trac	Sunitinib vs placebo	1	ccRCC	DFS	615	POSITIF
Ariser	Girentuximab vs placebo	0.5	ccRCC	DFS + OS	564	NEGATIF
Protect	Pazobanib vs placebo	1	ccRCC	DFS	1540	NEGATIF
Everest	Everolimus vs placebo	1	RCC	DFS	1545	En attente
Sorce	Sorafenib(1vs3) vs placebo	1	RCC	DFS	1556	En attente
Atlas	Axitinib vs placebo	3	ccRCC	DFS	703	En attente
Immotion 010	Atezolizumab vs placebo	1	Sarcomatoïd	DFS	684	En cours
Prosper	Nivolumab (adj/neoadj) vs chirurgie	0.5	RCC	RFS	766	En cours

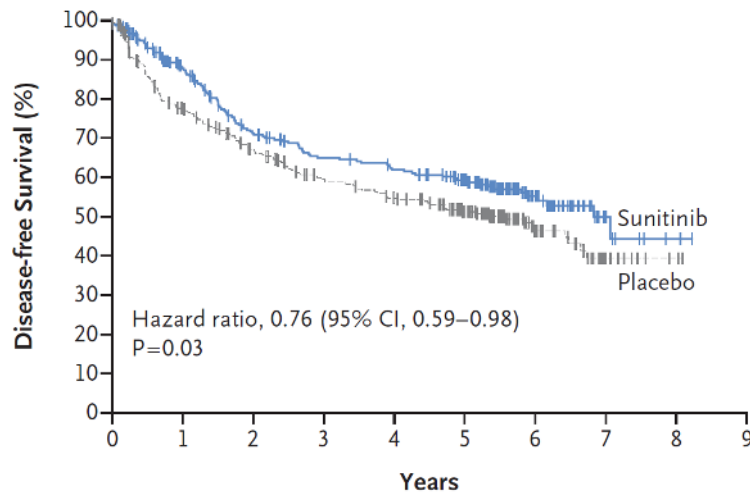
Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

A. Ravaud, R.J. Motzer, H.S. Pandha, D.J. George, A.J. Pantuck, A. Patel, Y.-H. Chang, B. Escudier, F. Donskov, A. Magheli, G. Carteni, B. Laguerre, P. Tomczak, J. Breza, P. Gerletti, M. Lechuga, X. Lin, J.-F. Martini, K. Ramaswamy, M. Casey, M. Staehler, and J.-J. Patard, for the S-TRAC Investigators*

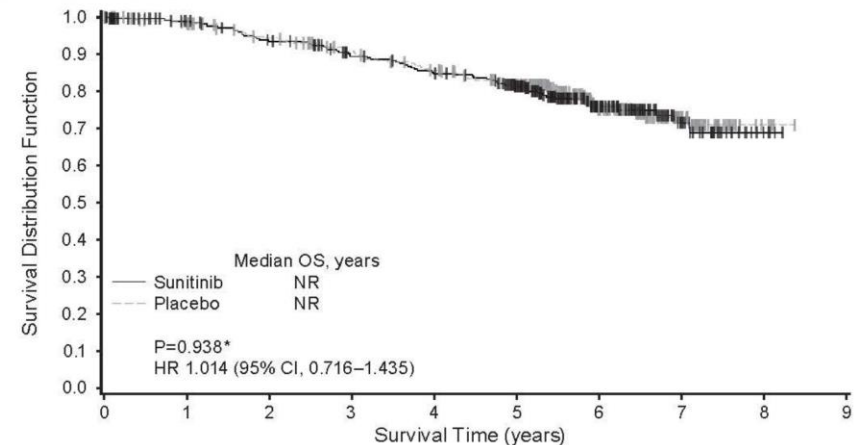
N ENGL J MED 375;23 NEJM.ORG DECEMBER 8, 2016



No. at Risk

Sunitinib	309	225	173	153	144	119	53	10	3	0
Placebo	306	220	181	150	135	102	37	10	2	0

Figure S1. Overall survival



No. at risk

Sunitinib	309	278	258	236	222	196	98	31	4	0
Placebo	306	289	269	250	231	197	96	40	4	0

Traitement néoadjuvant puis adjuvant

**Sélection des
patients +++**

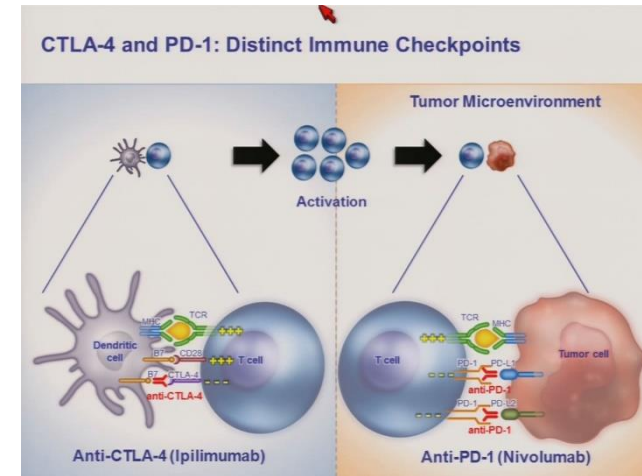


**Sélection des
patients +++**



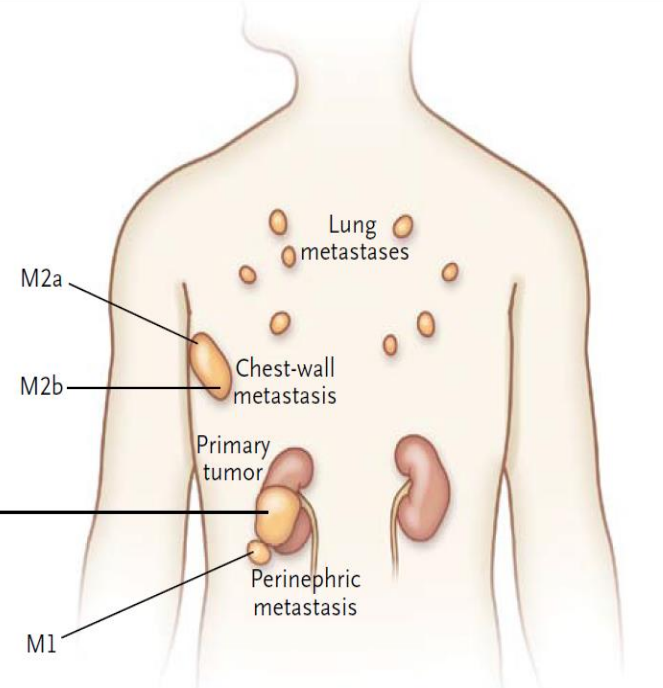
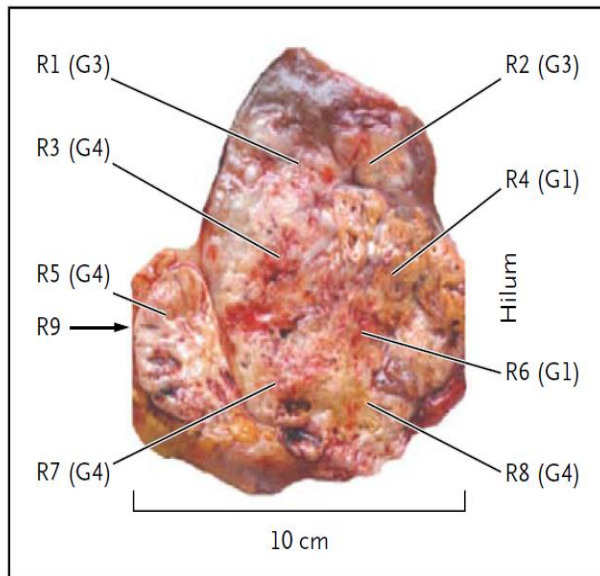
Multiple protocoles en néo-adjuvant et adjuvant :

- immunothérapie (CPI)
- combinaison



11^{ème} Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

A Biopsy Sites



Marco Gerlinger et al

11^{ème} Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

Tumor initiation: unlimited growth potential, survival, genomic instability

Genes: *KRAS, BRAF, EGFR, HER2, P13K* (suppressors: *APC, p53, PTEN, BRCA1, VHL1*)

Metastasis initiation: invasion, marrow mobilization, angiogenesis, epithelial-to-mesenchymal transition

Genes: *RHoC, LOX, VEGF, CSF-1, ID1, TWIST1, MET, FGFR, MMP-9, NEDD9*

Metastasis progression: vascular remodeling, immune evasion, extravasation

Genes: *EREG, COX-2, MMP-1, CCL5, ANGPTL4*

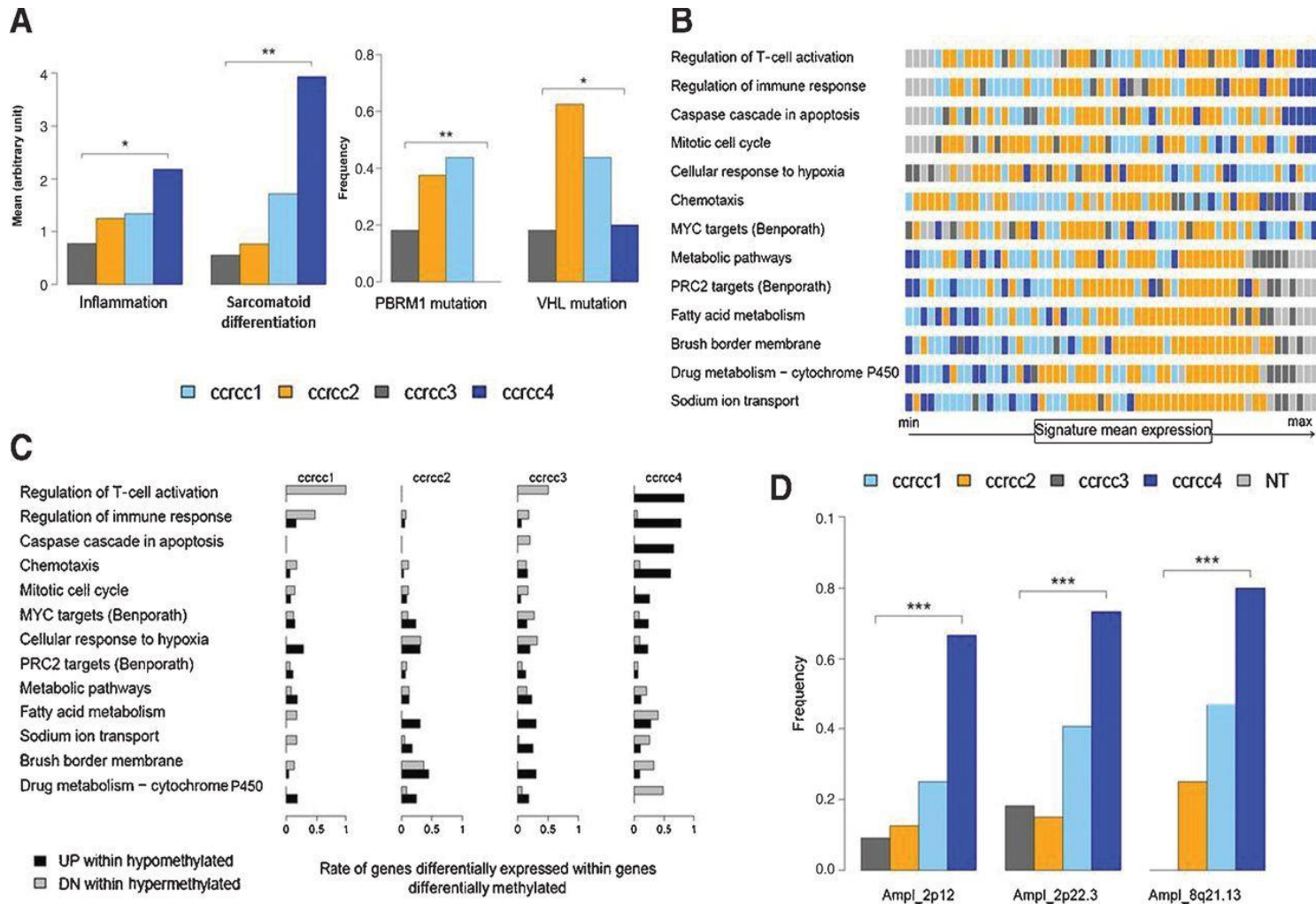
Metastasis virulence: organ-specific functions

Genes: *CXCR4, RANKL, CTGF, interleukin-11, endothelin-1*



Chiang et al, NEJM, 2008

11^{ème} Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.



B Beuselink et al, Clin Cancer Res, 21,1329-1339, 2015

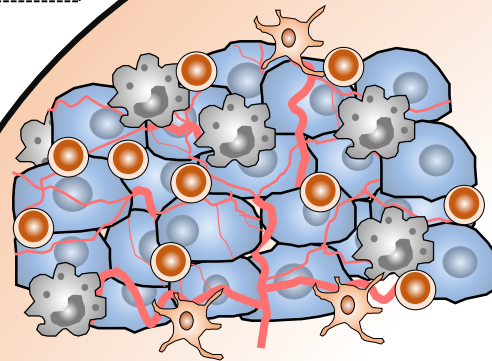
Abundant lymphocytes
Lack of TLS
Abundant immature DC
Abundant M2 Macrophages
Highly vascularized
Abundant Fibroblasts
IL-1, IL-6 and TNF- α
TGF- β and VEGF
PD-L1 and PD-L2 expression

Abundant lymphocytes
Abundant TLS and associated mature DC
Abundant CTL
Abundant M1 Macrophages
Abundant Antibodies and B cells
Intermediate vascularization
Intermediate Fibroblasts
IFN- γ and CXCL13

THE IMMUNE WHEEL

Poor Prognosis

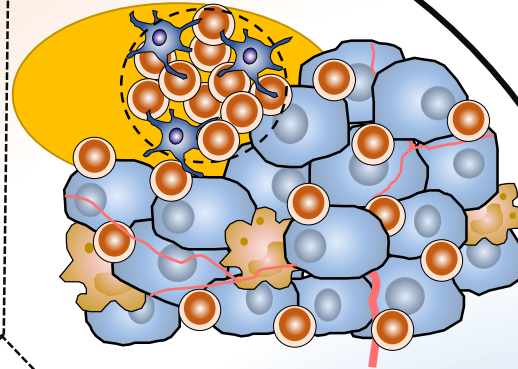
Inflammatory



TLS

Good Prognosis

Immunogenic



By Courtesy of HW Fridman



Immature DC



Mature DC



T cell



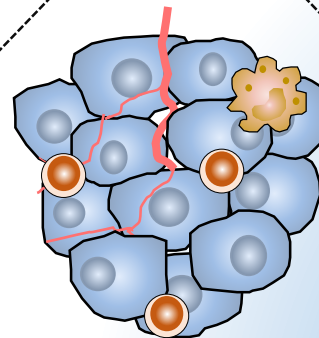
M1 M ϕ



M2 M ϕ

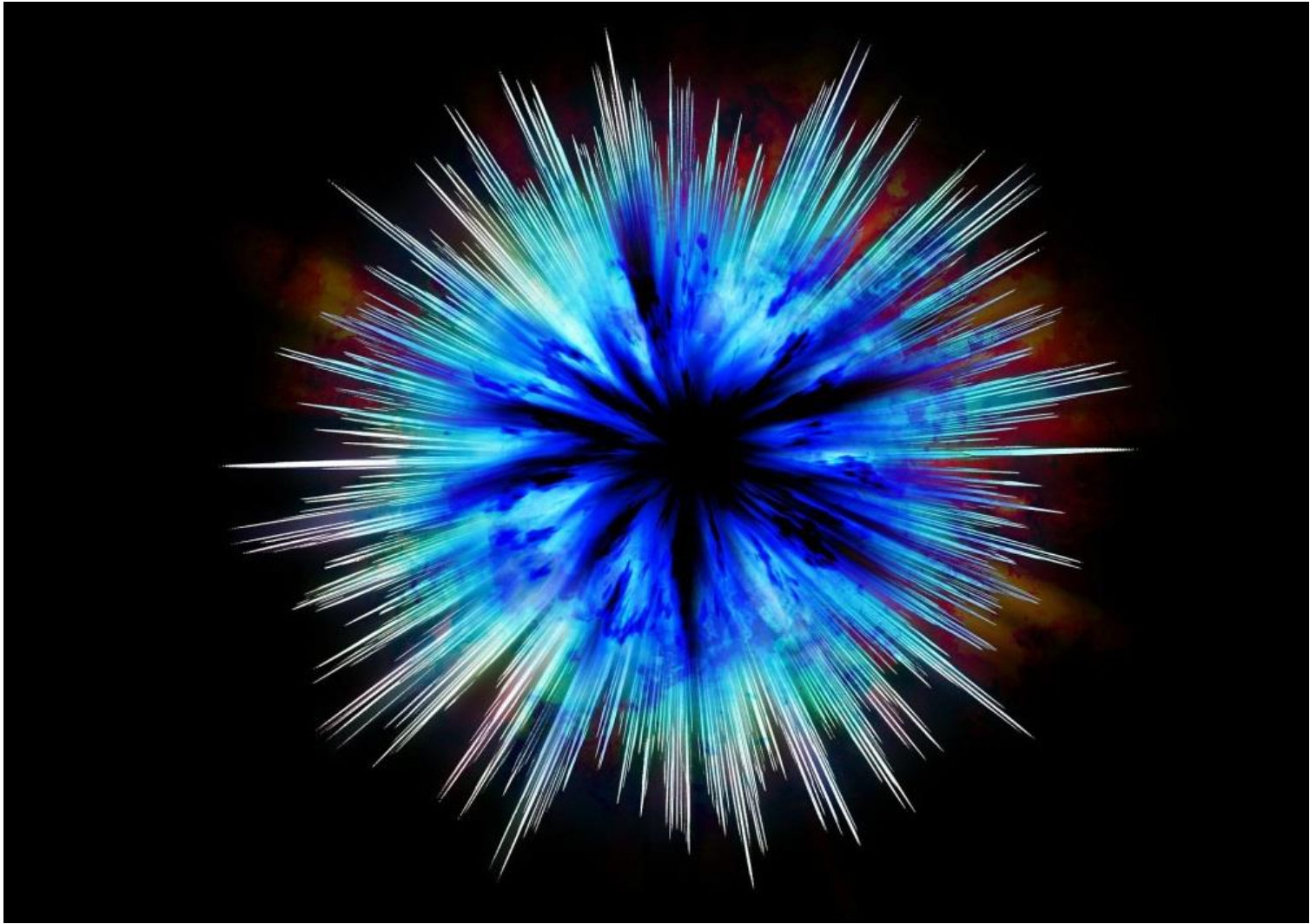
Escaping

Intermediate Prognosis

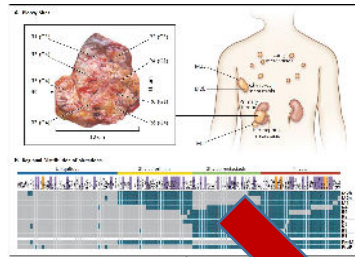


Low lymphocyte density
Lack of TLS, DC and CTL
Low levels of cytokines
Intermediate vascularization
Intermediate Fibroblasts

11^{ème} Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

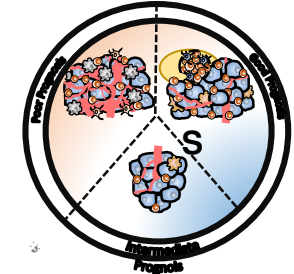
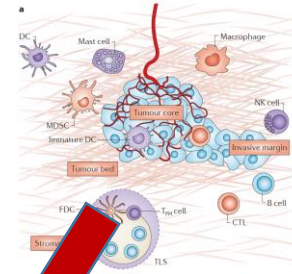
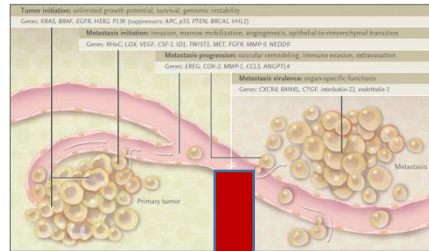


11^{ème} Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.



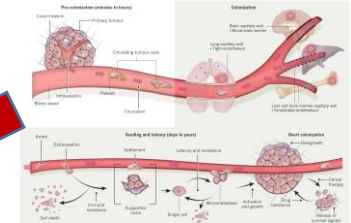
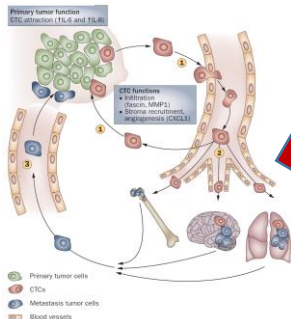
Molecular Subtypes of Clear Cell Renal Cell Carcinoma Are Associated with Survival and Response in the Metastatic Setting

Benoit Beuselinck^{1,2,3,5}, Sylvie Job⁶, Etienne Becht^{2,3,4}, Alexander Dimou^{1,2,3}, Virginie Verkarre¹, Gabrielle Couchy^{1,2,3}, Nicolas Giraldo^{2,4}, Nicolas Boux-Leclercq⁸, Vincent Molinier¹, Fabrice Sibony^{2,10}, Reza Elaidi⁵, Corinne Teghom⁵, Jean-Jacques Patard¹¹, Arnaud Delaudon¹, Wolf Herman Fridman^{2,3,4}, Catherine Sautès-Fridman^{2,3,4}, Aurélien de Reynies¹, and Jessica Zucman-Rossi^{1,2,3,5}



A 16-gene assay to predict recurrence after surgery in localised renal cell carcinoma: development and validation studies

Brian Rini, Audrey Goh, Tamas Kuzsary, Tara Maddala, Ming Zhao, Helen Campbell, Paul Elson, Serge Kosciedy, Margarita Lopatin, Chantal Lacombe, Jean-François Martini, Andrew Valleron, Jean-François Vekane, Camelia Radulescu, Yann Neuzillet, Isabelle Hemmerlé, Marc Olivier Timsit, Athanasios C Tsiatis, Michèle Leclercq, Thierry Lebret, Arnaud Mejean, Bernard Escudier



Conclusion

- La chirurgie reste le traitement de référence
- Trop peu de connaissances théoriques
- Meilleure sélection ++++++
- Le vrai « big bang » est encore à venir....