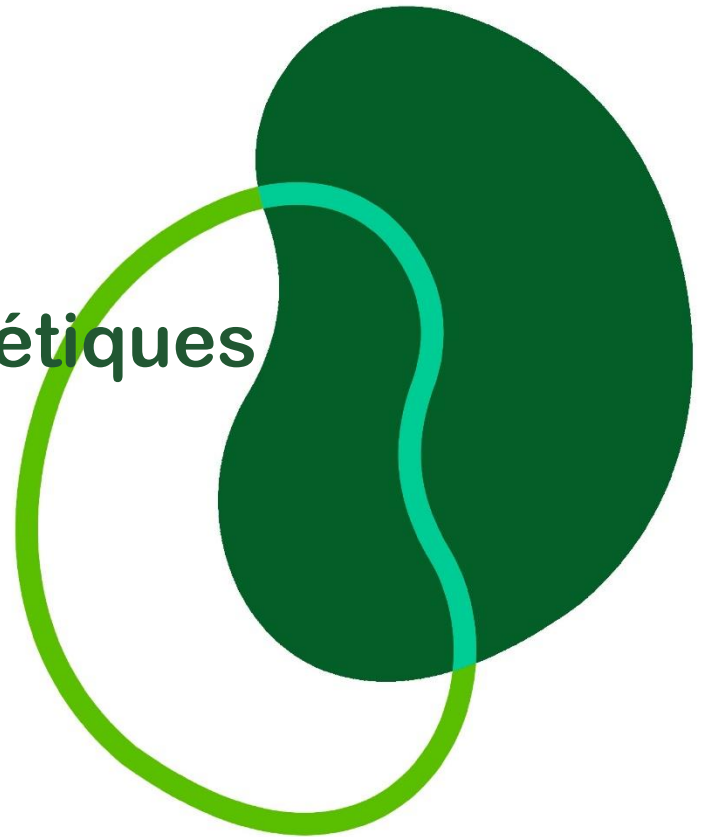


11^{ème} Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

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





A.R.Tu.R.

*Association pour la Recherche
sur les Tumeurs du Rein*

Leçons de plus de 20 ans d'expérience

Bernard Escudier

Remerciements

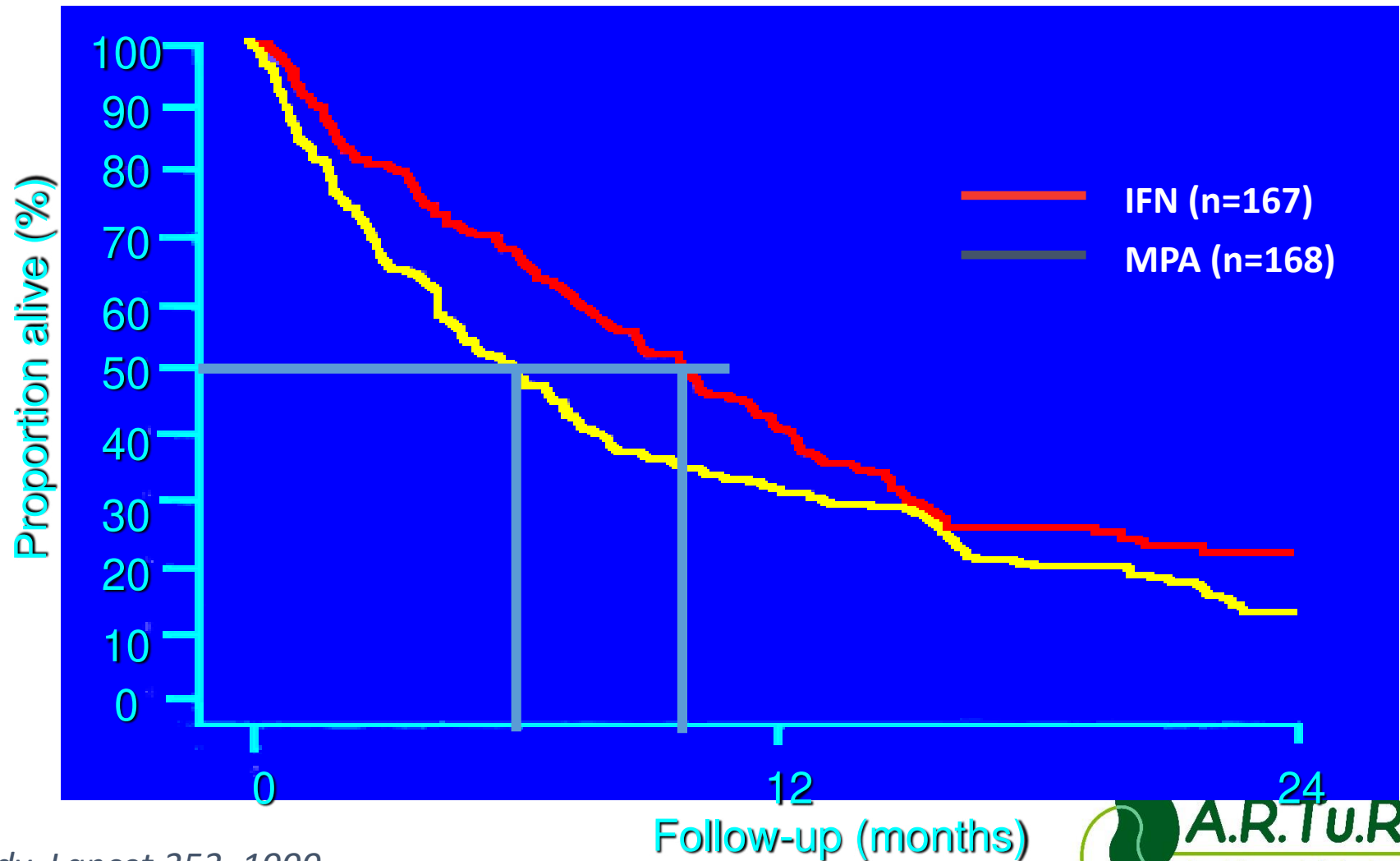
- Aux Arturiens qui prennent en charge cette réunion depuis de nombreuses années
- A tous les patients que j'ai traités depuis toutes ces années
- A Bernard Giraudeau
- A Arnaud Mejean

Il y a 20 ans....

Le cancer du rein a été longtemps considéré comme incurable

- L'ablation de la totalité du rein était considérée comme nécessaire, même pour les petites tumeurs
- La survie médiane des CR métastatiques (CRM) était inférieure à 1 an

Expérience avec l'Interféron



MRC study, Lancet 353, 1999

Il y a 20 ans....

Le cancer du rein a été longtemps considéré comme incurable

- L'ablation de la totalité du rein était considérée comme nécessaire, même pour les petites tumeurs
- La survie médiane des CR métastatiques (CRM) était inférieure à 1 an
- Toutes les chimiothérapies étaient inefficaces

Et quand je me suis intéressé au CR à l'IGR

- Mes collègues à l'IGR m'ont dit: « tu es fou, rien ne fonctionne dans ce cancer »
- « Mais si tu veux t'en occuper, vas y! »
- Et c'est là que je me suis dit, cette maladie est fascinante, je veux mieux la comprendre et essayer de guérir les patients...

Et depuis cette date...

- J'ai rencontré 200 à 300 nouveaux patients avec un CR chaque année
- Et j'ai appris beaucoup
- Ce que je veux partager un peu avec vous

Première leçon: le CRM est très hétérogène

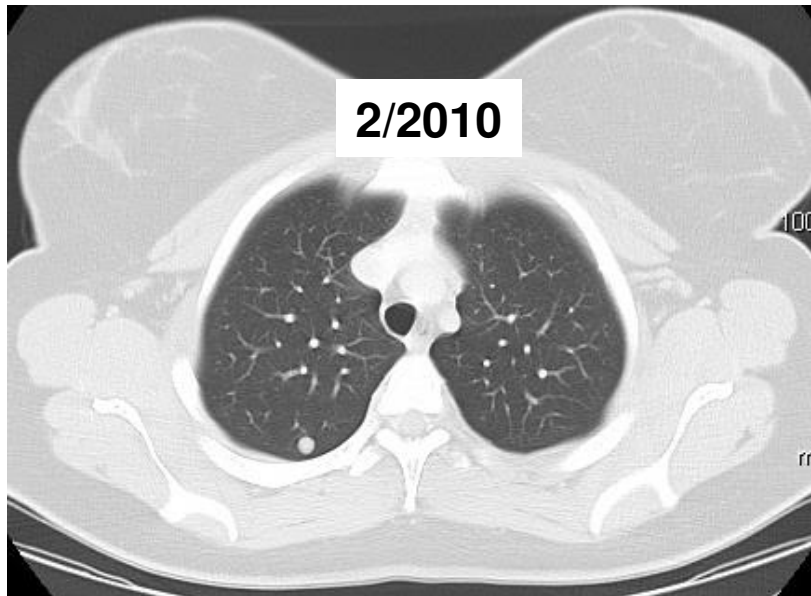
- Certains patients ont une évolution très lente

Cas 1

- Jeune femme (1988)
- Aout 1996: nephrectomie gauche
- Histologie: carcinome juvénile (X11 translocation)
- Petits nodules pulmonaires
- Mais la jeune femme disparaît dans la nature

Cas 1

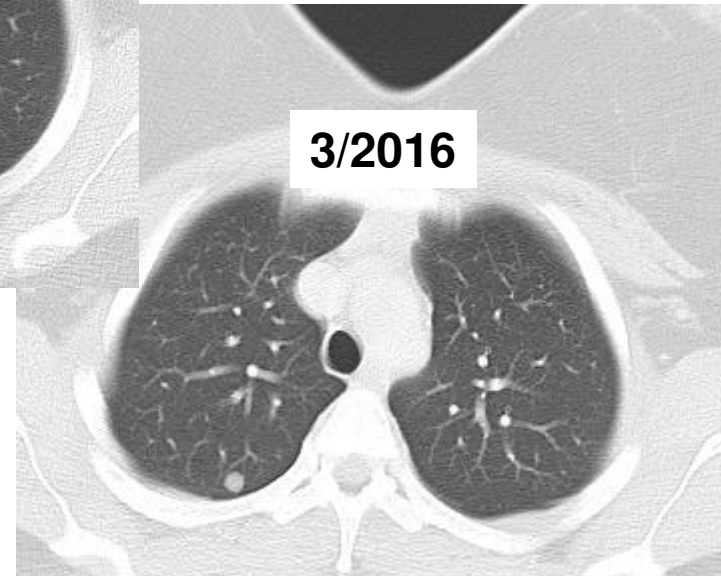
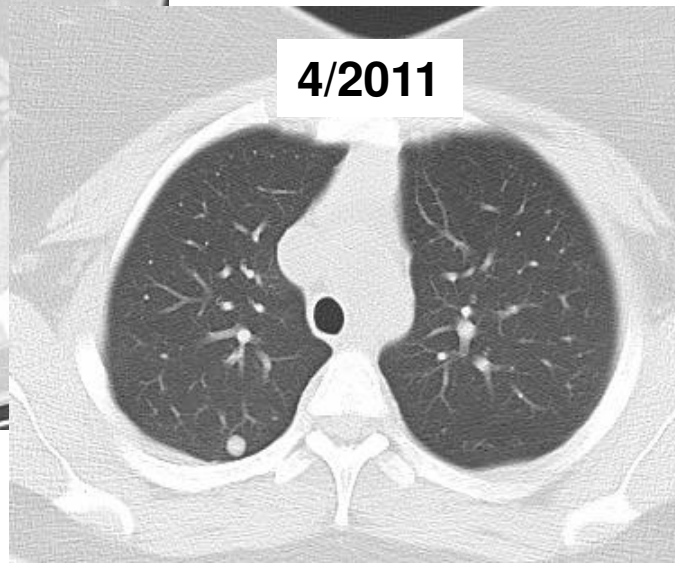
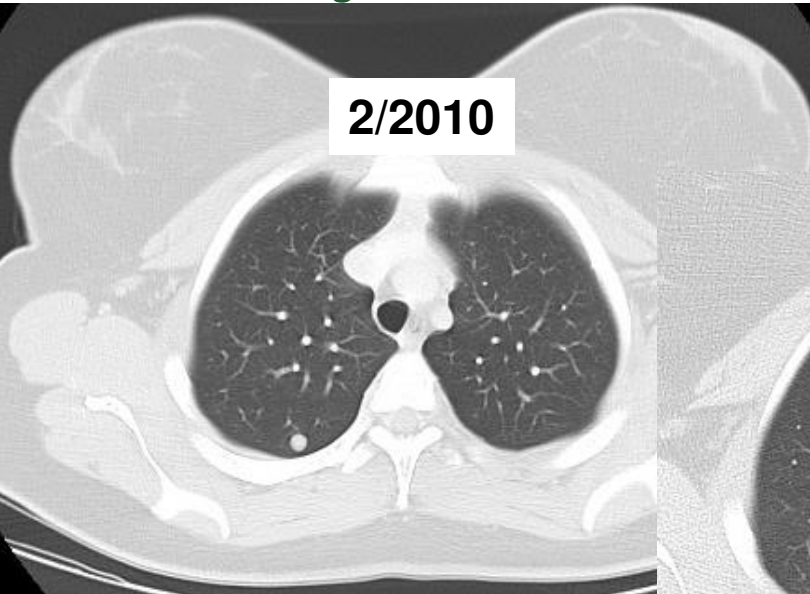
- Première visite IGR: 31/5/2010....
- Plusieurs nodules infracentimétriques



- Biopsie 8/2010:
 - Métastase du cancer initial...

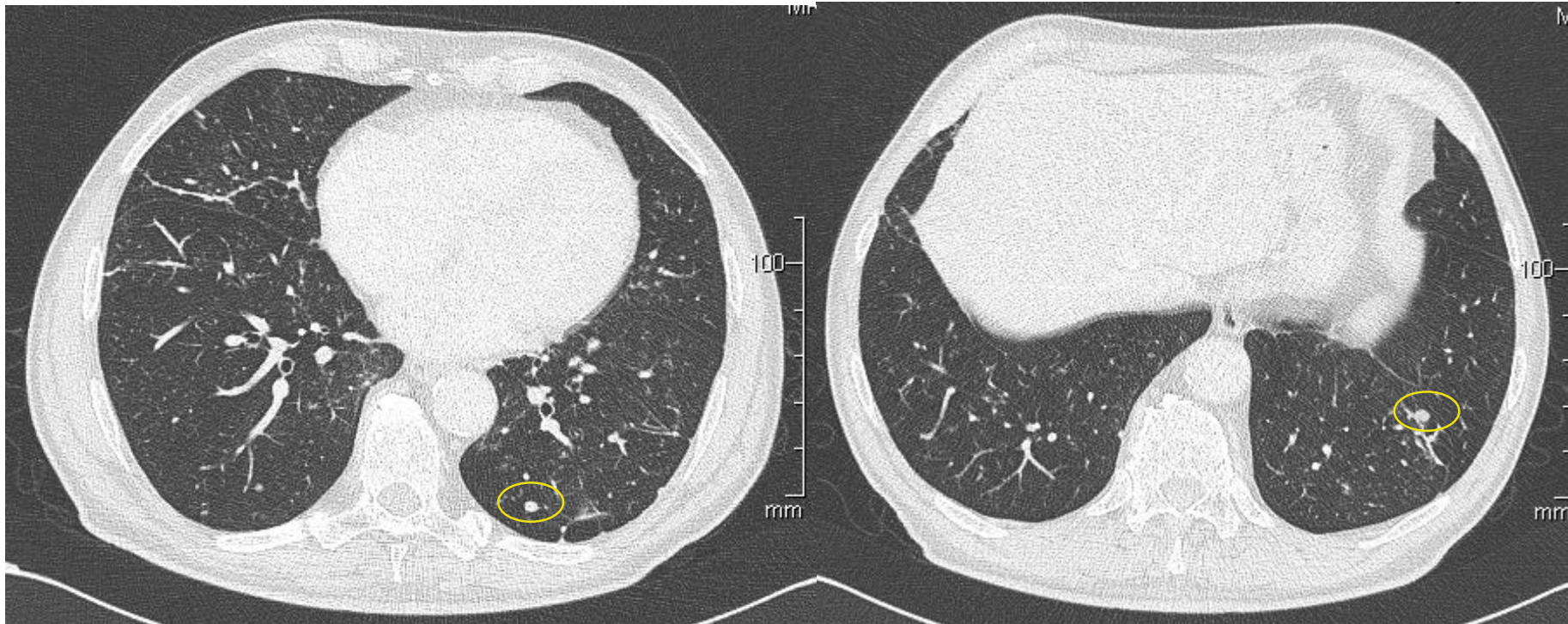
Cas 1

- Toujours en observation



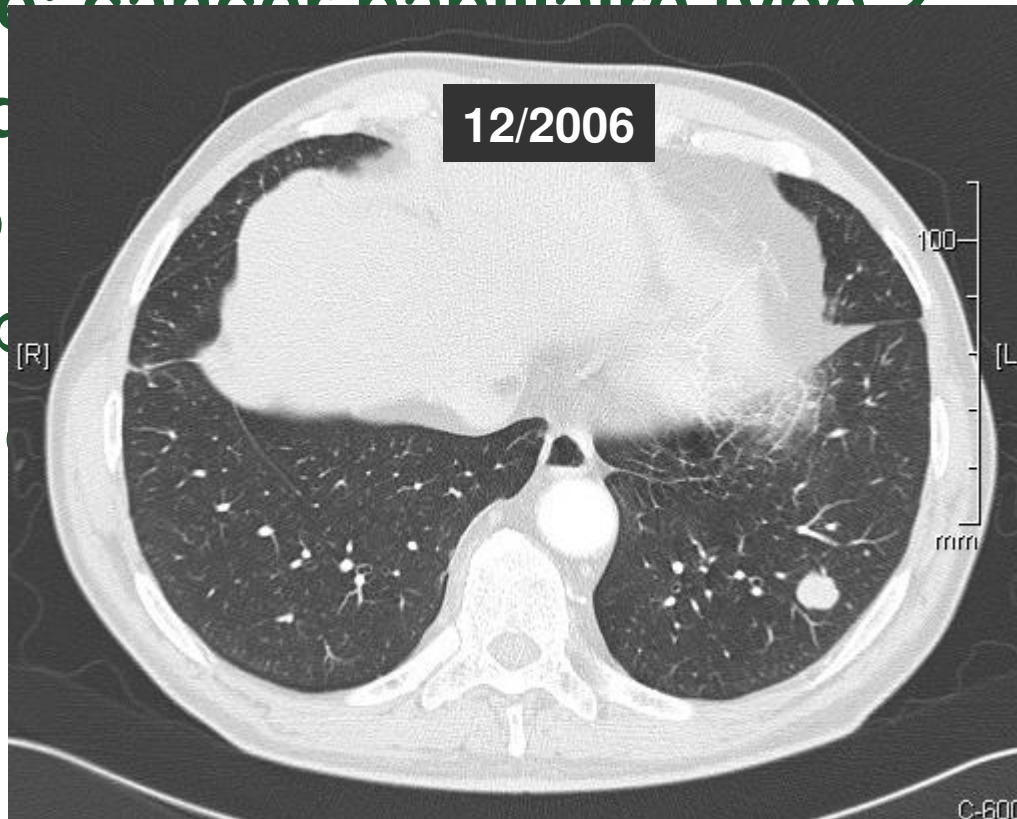
Case 2

- Patient né en 1938
- Nephrectomie droite (1985): tumeur 12cms
- Histologie: cancer papillaire type 2



Case 2

- Patient né en 1938
- Nephrectomie droite (1985): tumeur 12cms
- Histologie: cancer papillaire type 2
- 1990: nod
- 1991: bio
- IFN + vink
- 2006: lég



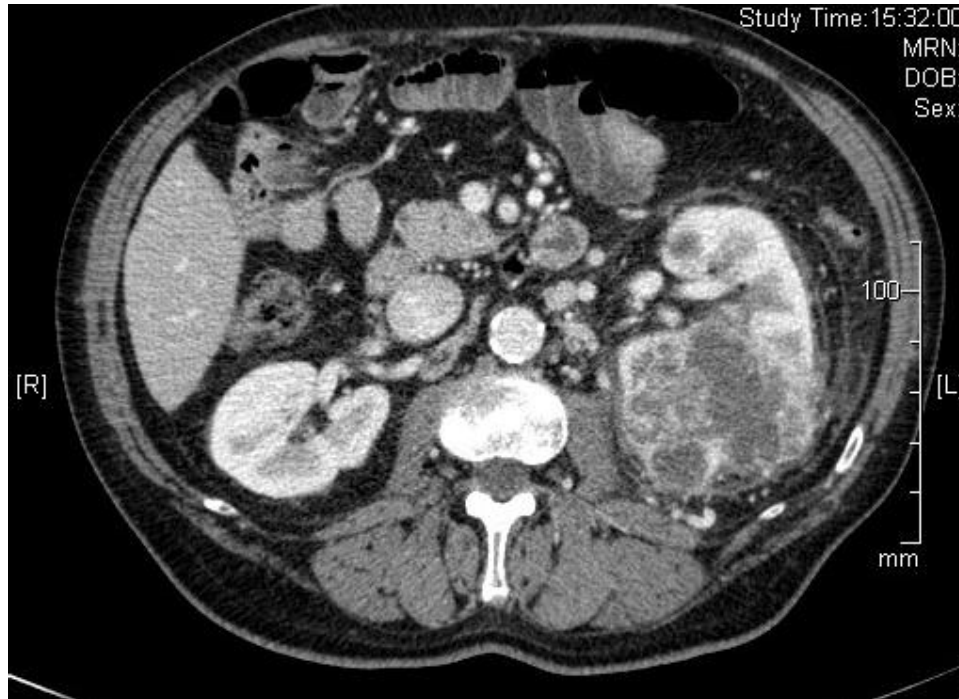
Case 2

- Patient né en 1938
- Nephrectomie droite (1985): tumeur 12cms
- Histologie: cancer papillaire type 2
- 1990: nodules poumon
- 1991: biopsie d'un nodule (métastase)
- IFN + vinblastine pendant 3 mois puis stop
- 2006: légère augmentation
 - Chirurgie en 2/2007: métastase
- Surveillance
- 2017: il va toujours très bien.....

Première leçon: le CRM est très hétérogène

- Certains patients ont une évolution très lente
- Des rémissions spontanées sont possibles:
 - Après chirurgie

Cas 3

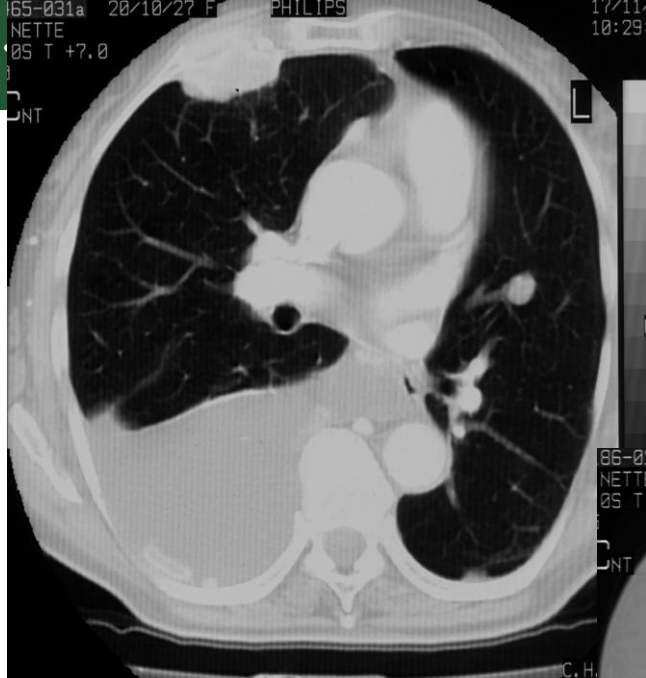


Femme de 73 ans

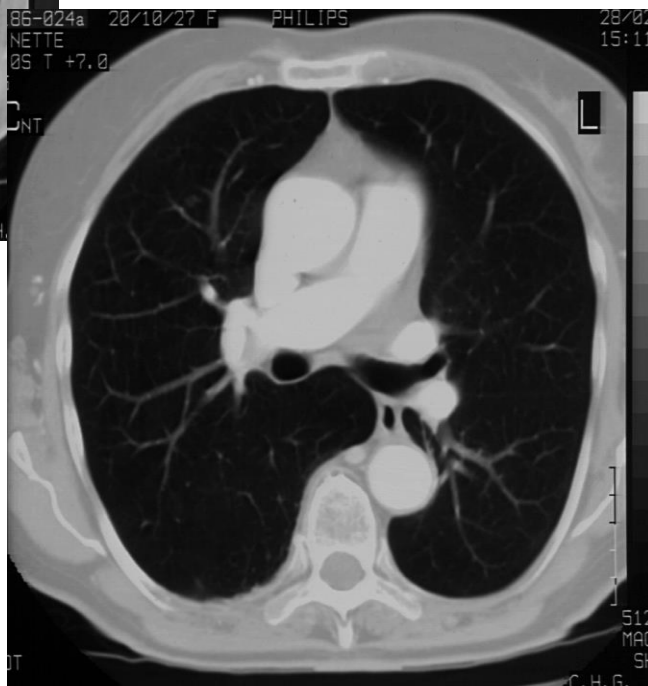
CR avec métastases poumon et plèvres

Nephrectomie : CR cellules claires grade 2

Scanner post opératoire



11/2000



2/2001

2/2012



Première leçon: le CRM est très hétérogène

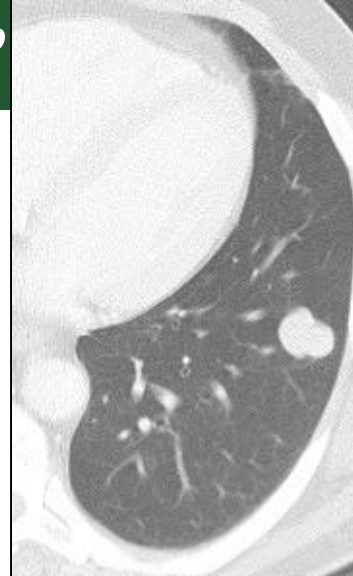
- Certains patients ont une évolution très lente
- Des rémissions spontanées sont possibles:
 - Après chirurgie
 - Après traitement local



3/01/2005



cor...s de l'



on A.R.Tu.R.

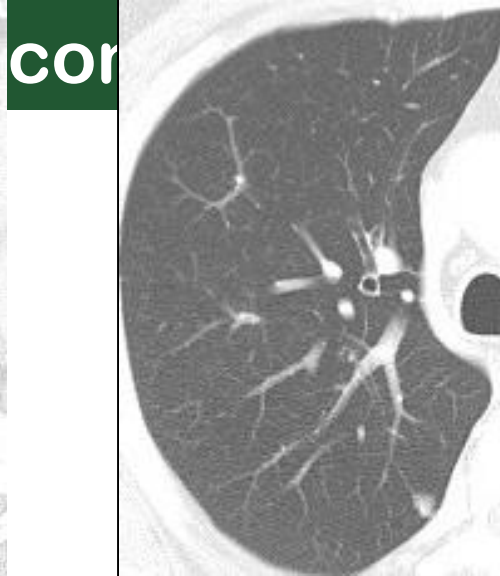


4/10/2004

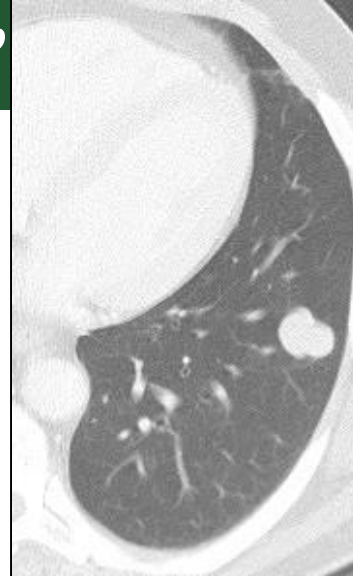




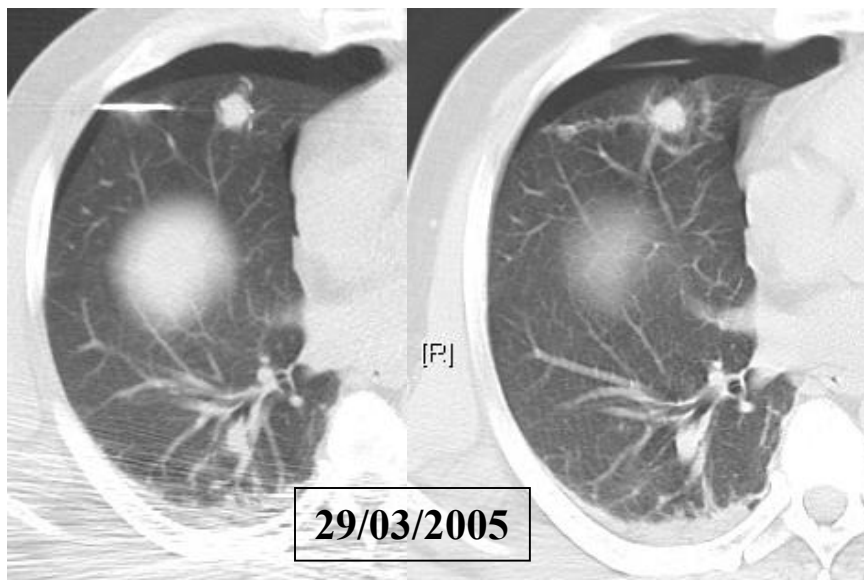
3/01/2005



cor...s de l'



on A.R.Tu.R.



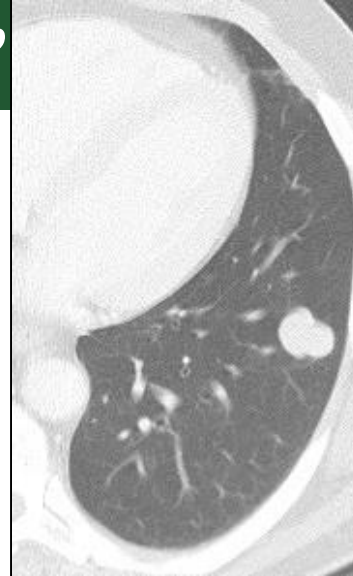
29/03/2005



3/01/2005



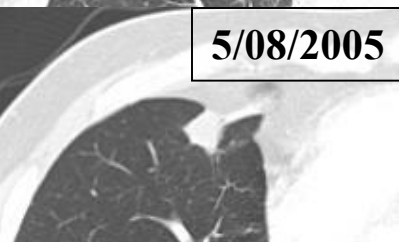
cor...s de l'



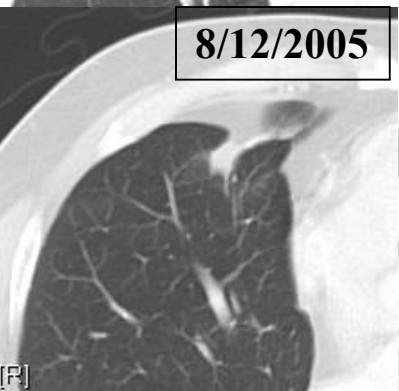
on A.R.Tu.R.



2/05/2005



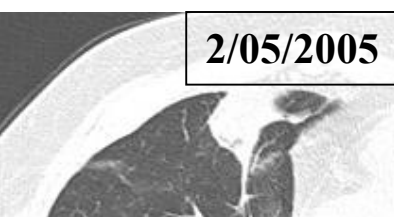
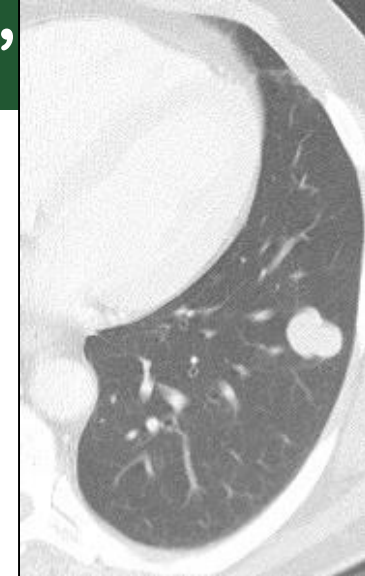
5/08/2005



8/12/2005



3/01/2005



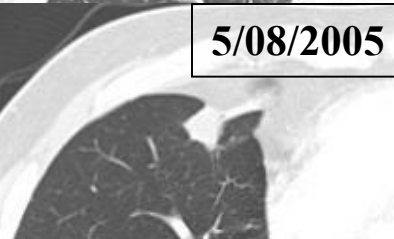
2/05/2005



2/05/2005

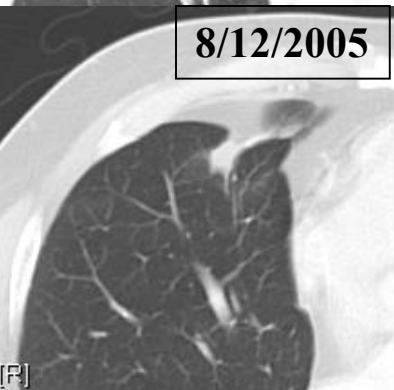


2/05/2005

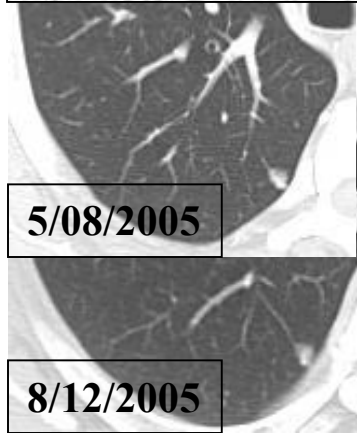


5/08/2005

5/08/2005

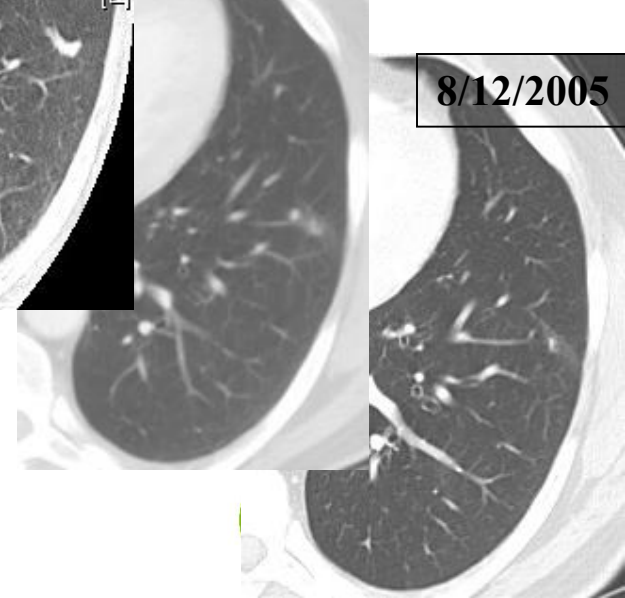


8/12/2005



5/08/2005

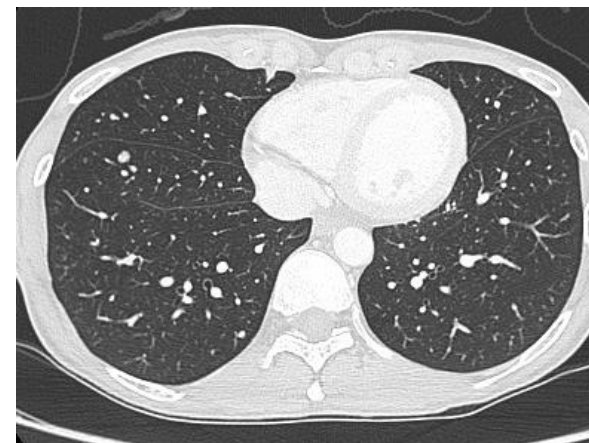
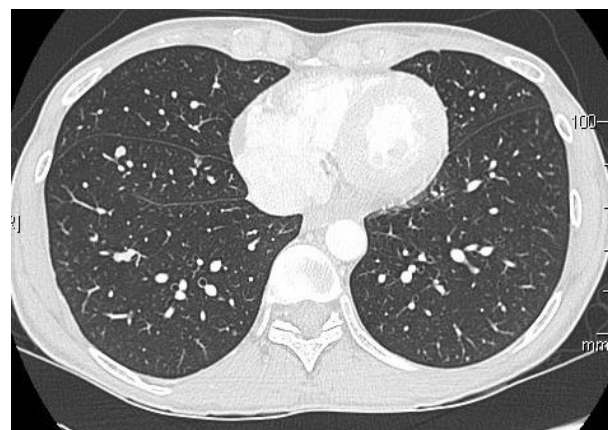
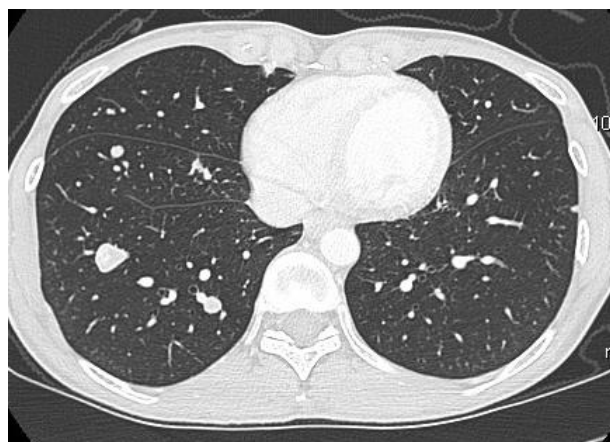
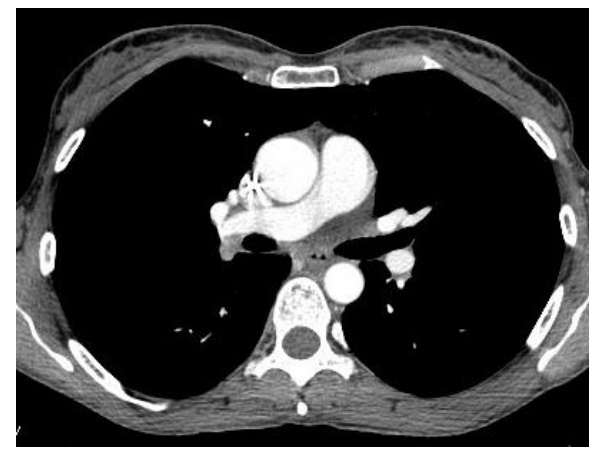
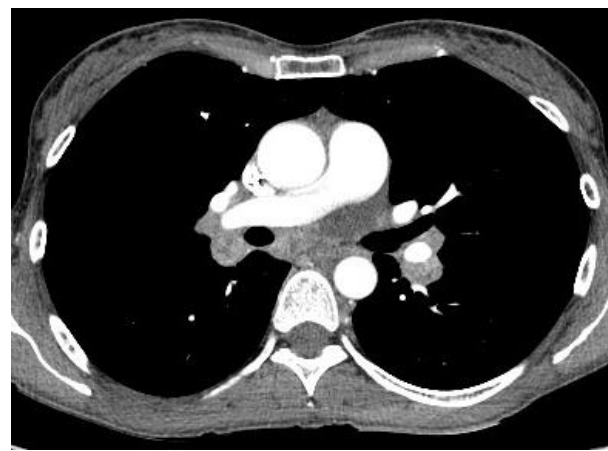
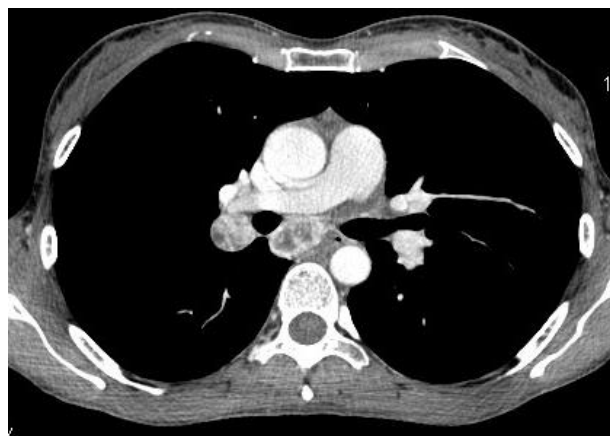
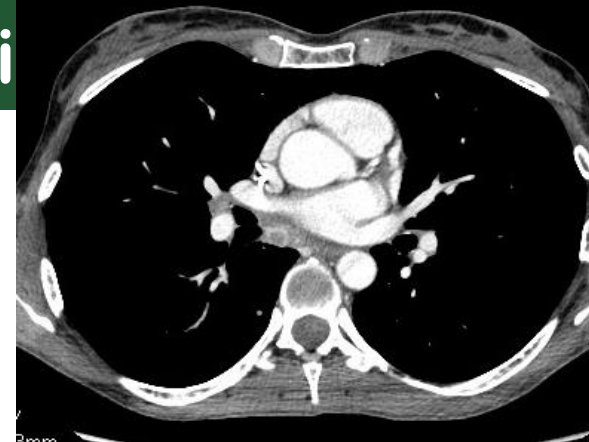
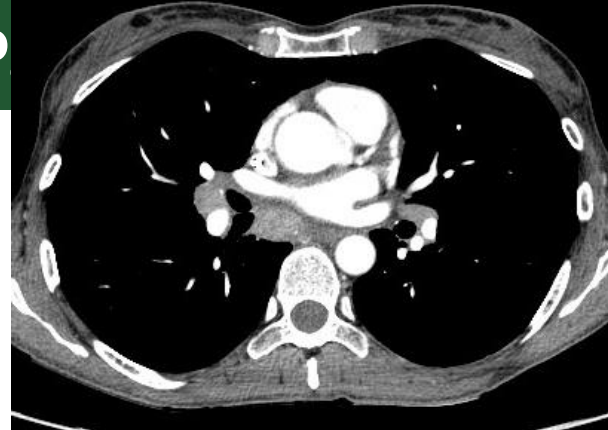
8/12/2005



8/12/2005

Première leçon: le CRM est très hétérogène

- Certains patients ont une évolution très lente
- Des rémissions spontanées sont possibles:
 - Après chirurgie
 - Après traitement local
 - **Après placebo!**



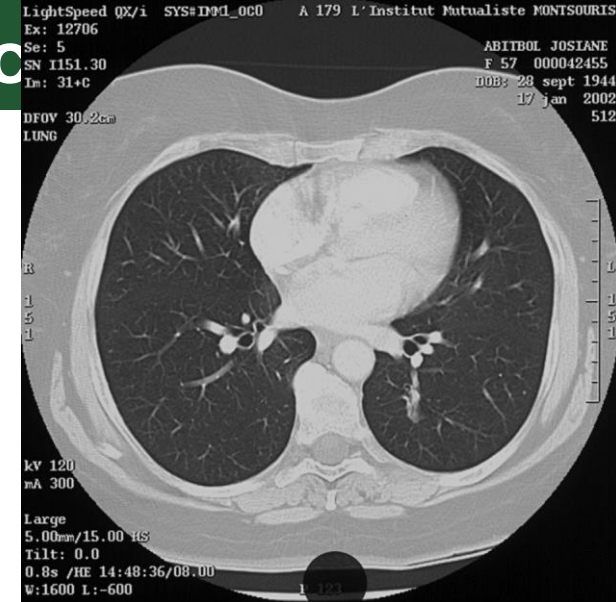
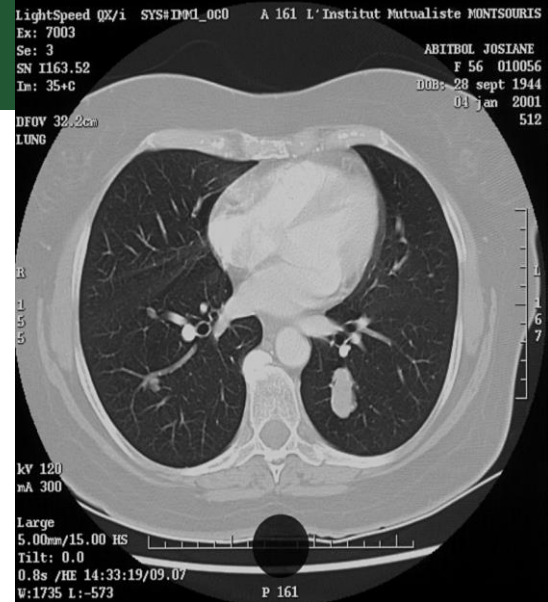
Baseline

6 mois

14 mois Association pour la Recherche
sur les Cancers du Rein

Première leçon: le CRM est très hétérogène

- Certains patients ont une évolution très lente
- Des rémissions spontanées sont possibles:
 - Après chirurgie
 - Après traitement local
 - Après placebo!
 - **Après vacances**



1/2001

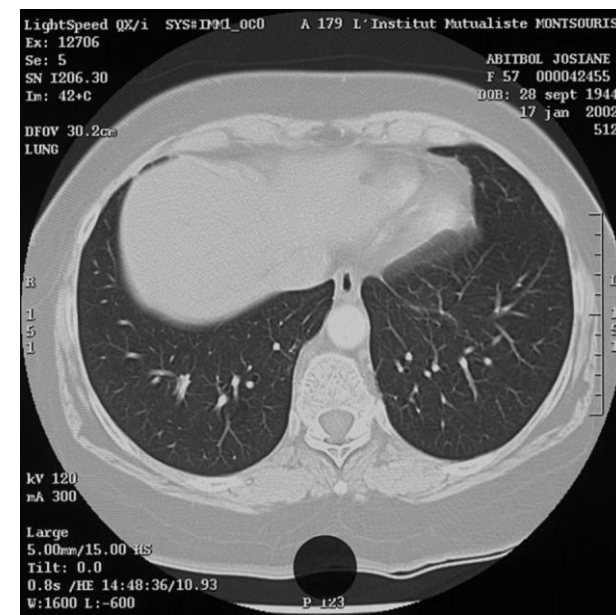
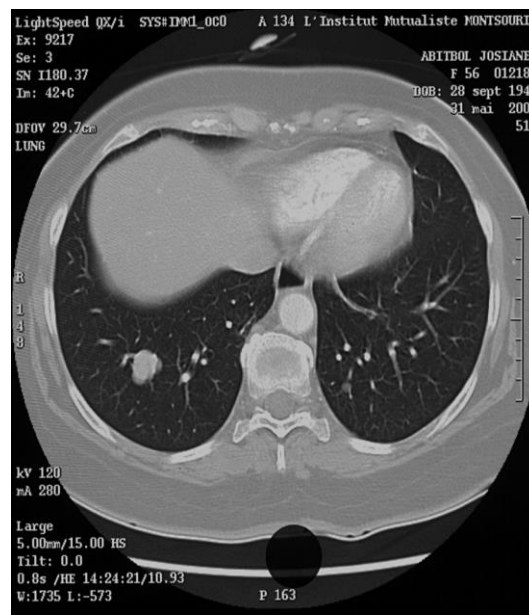
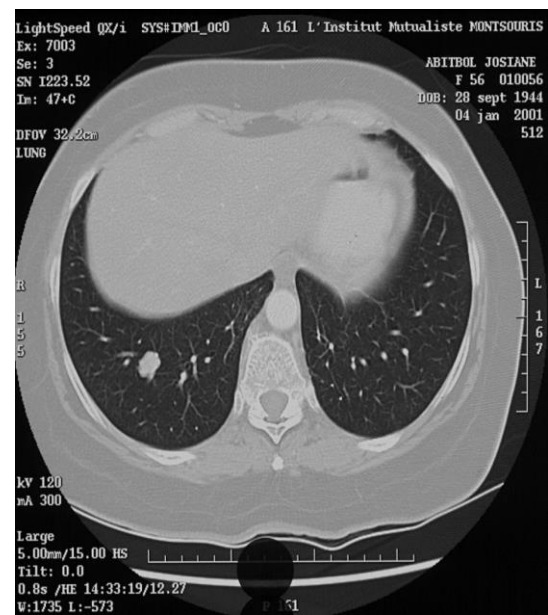


IFN



5/2001

1/2002



Seconde leçon: La chirurgie est le meilleur traitement du CRM

- Quand on sélectionne bien les patients.....

Chirurgie cas 1

- Patient 59 ans
- Nephrectomie 17/10/2009
- Histologie: CR cellules claires 8 cms
- Janvier 2010: douleur claviciulaire
 - Radiographie conclut à une

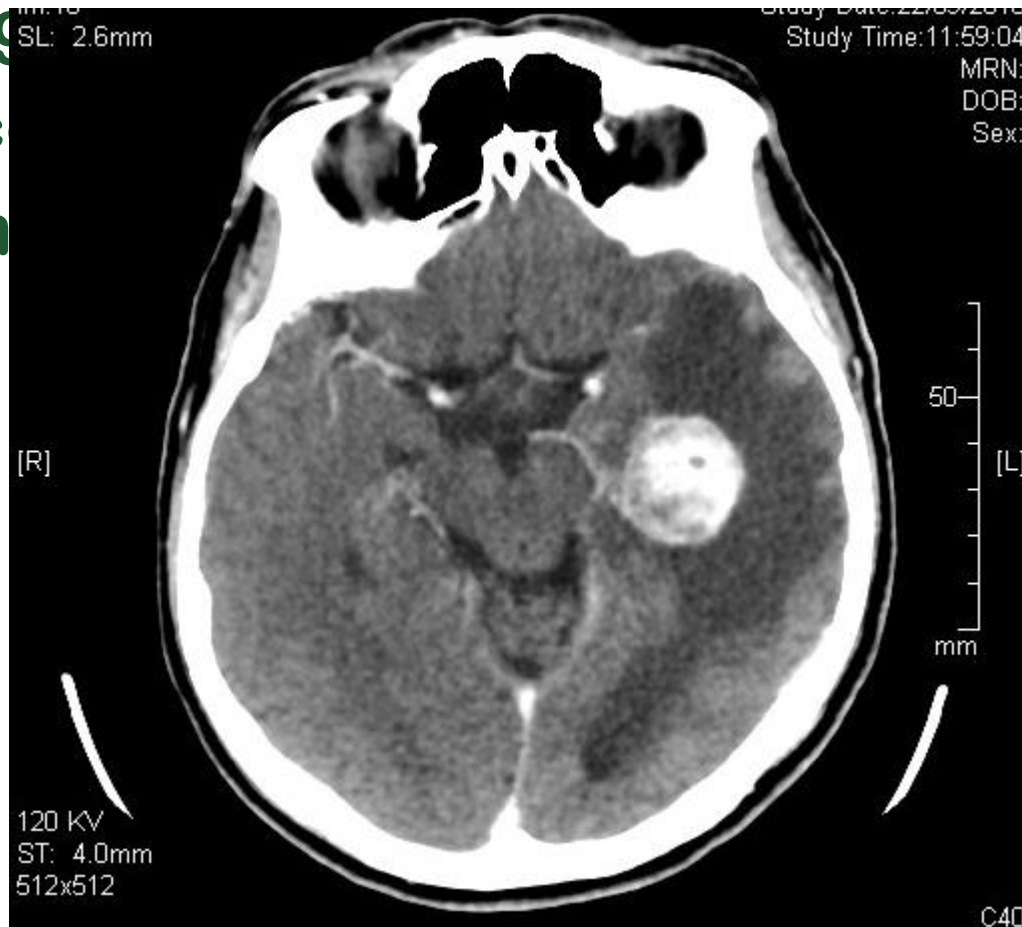


Chirurgie cas 1

- Patient 59 ans
- Nephrectomie 17/10/2009
- Histologie: CR cellules claires 8 cms
- Janvier 2010: douleur clavicule
 - Radiographie conclut à une arthrose.
- Janvier 2011: masse palpable...
- Résection de la clavicule:
 - Aucune récurrence 6 ans plus tard...

Chirurgie cas 2

- Patient né en 1940
- Avril 1998
 - CR c
- Novem



ale

Chirurgie cas 2

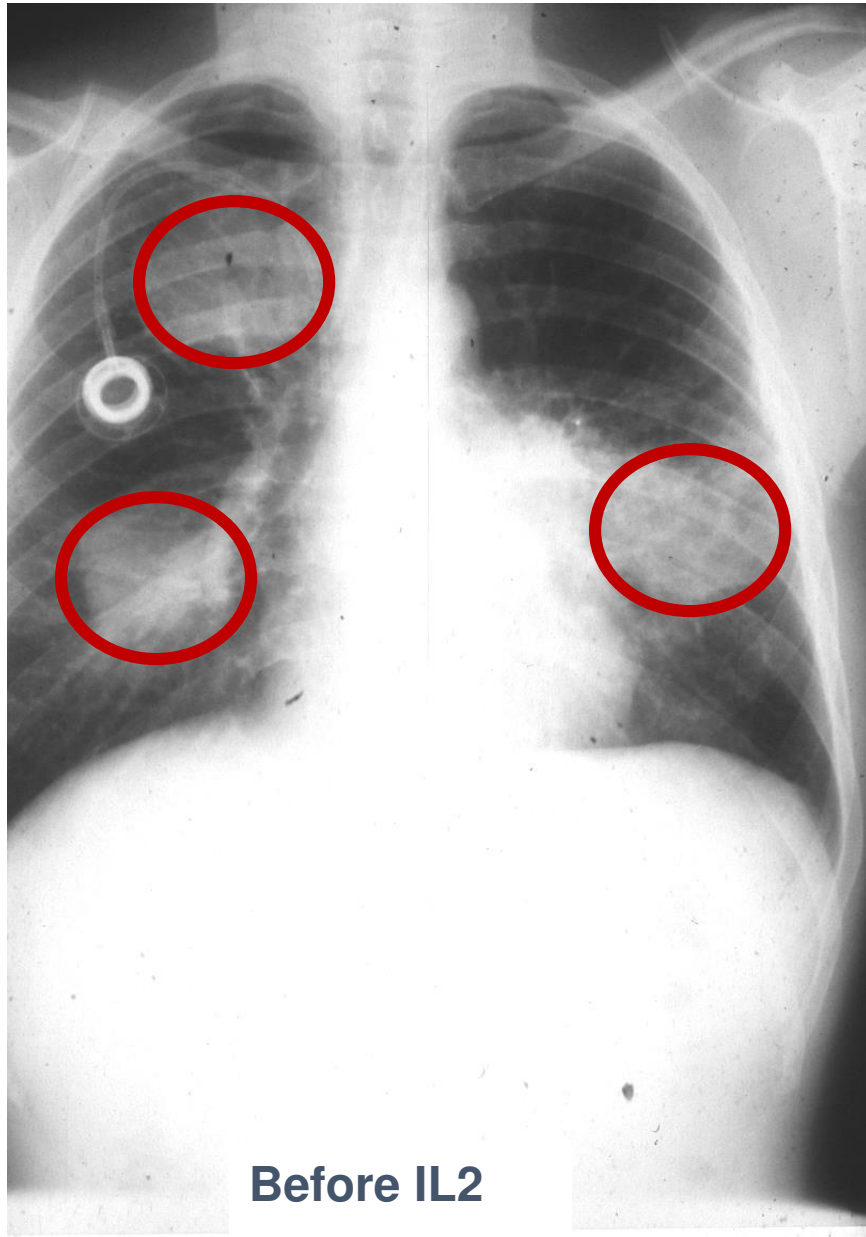
- Patient né en 1940
- Avril 1992: néphrectomie droite
 - CR cellules claires (5 cms) grade 2
- Novem
- Mars 20
- Méta



Chirurgie cas 2

- Patient né en 1940
- Avril 1992: nephrectomie droite
 - CR cellules claires (5 cms) grade 2
- Novembre 2004: métastase cérébrale
- Mars 2009: hémorragie digestive
 - Métastase pancréatique
 - Chirurgie en 2009
 - Pas de récurrence avant 2015

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



n:
oie
nter
ons

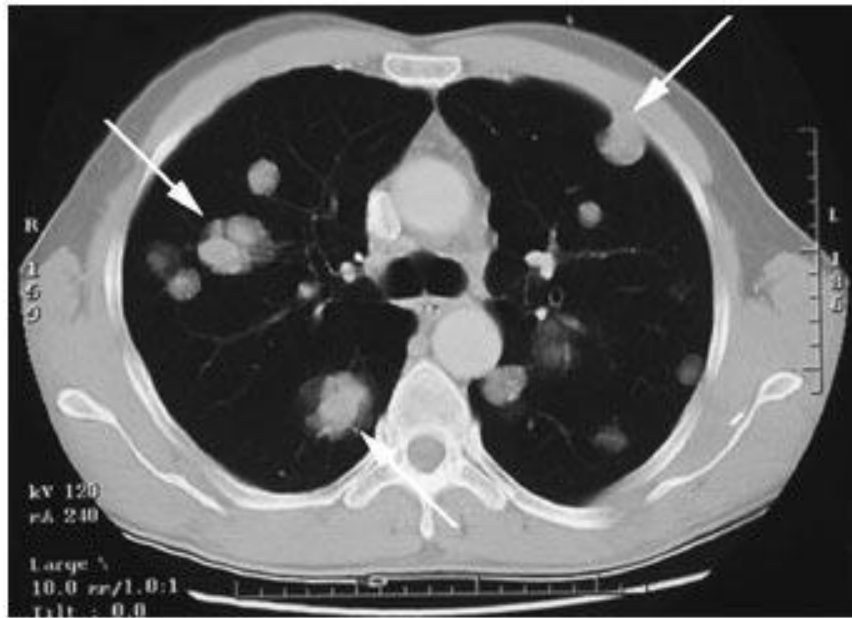


Troisième leçon: L'immunothérapie est active

- L'interleukine 2 et l'interféron peuvent induire des régressions complètes
- Mais chez seulement un petit pourcentage de patients

Troisième leçon: L'immunothérapie est active

- L'interleukine 2 et l'interféron peuvent induire des régressions complètes
- Mais chez seulement un petit pourcentage de patients
- La manipulation du système immunitaire peut être efficace de façon retardée



A

Day 60

Greffe de Moelle



B

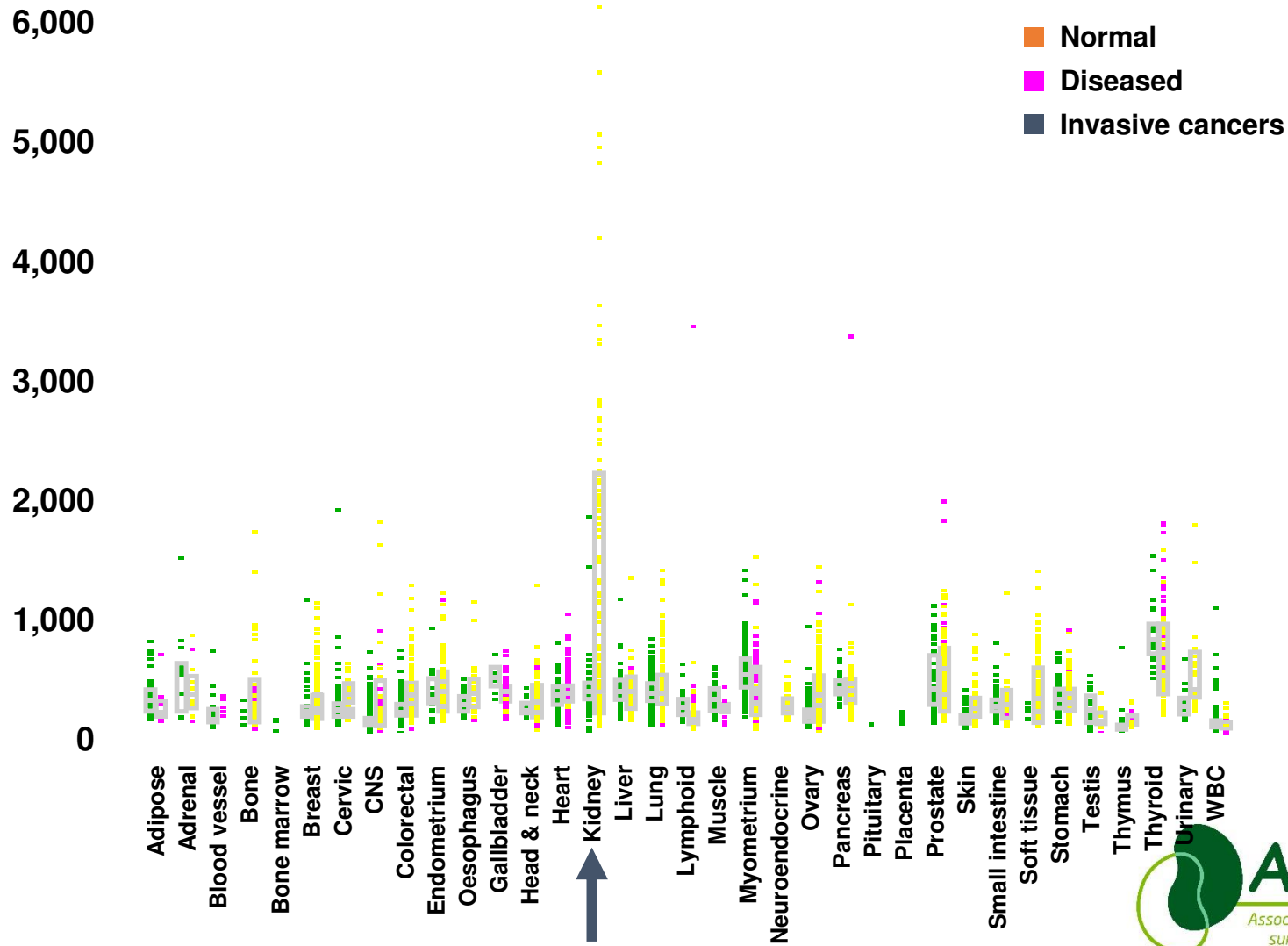
Day 245

Childs et al, NEJM 2000

Quatrième leçon: Le CR est dépendant du VEGF

- VEGF est surexprimé dans le CR++++

Expression du VEGF



Quatrième leçon: Le CR est dépendant du VEGF

- VEGF est surexprimé dans le CR++++
- Les « antiangiogéniques » ont allongé la durée de vie

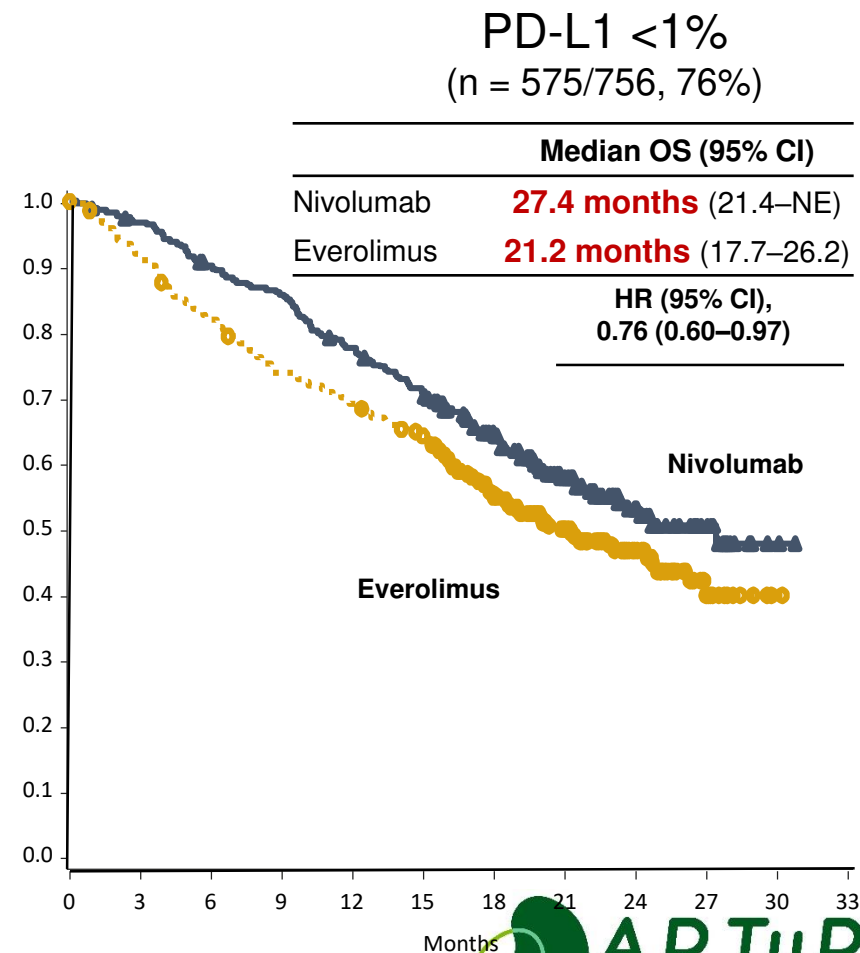
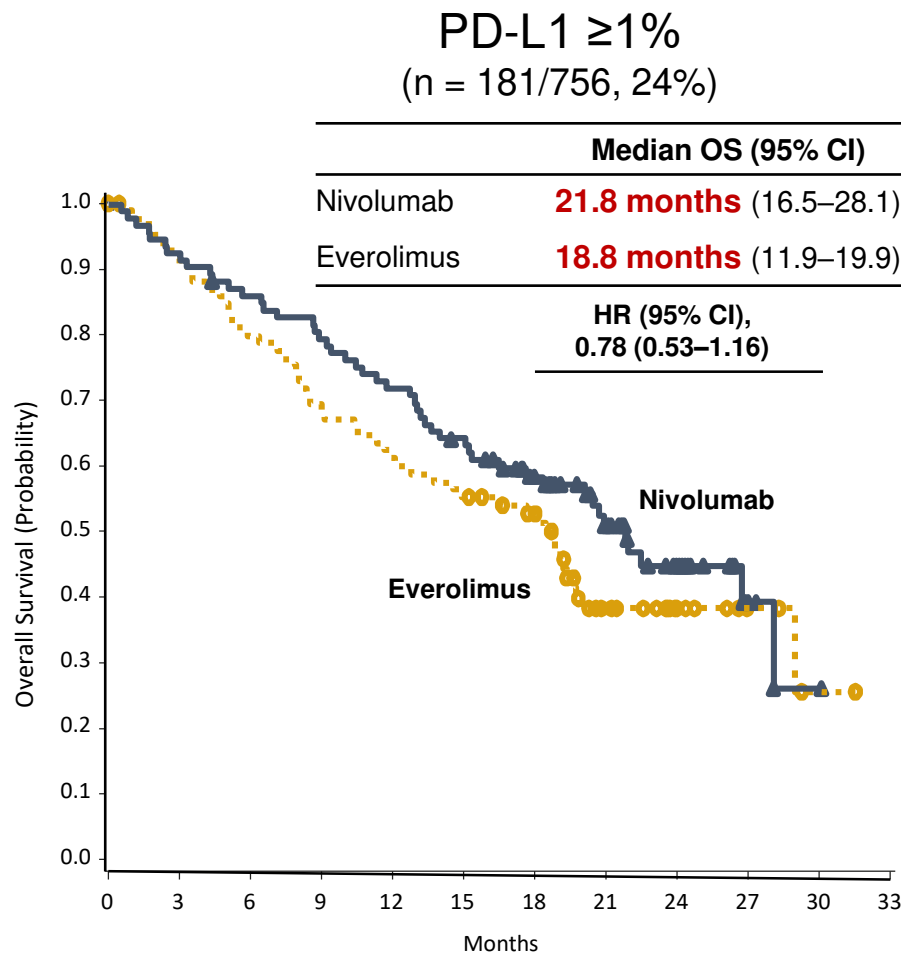
Evolution de la durée de vie

Pronostic	MSKCC	IKCWG	IMDC
	1999	2011	2013
Bon	19.9	26.9	43
Intermediaire	10	11.5	23
Mauvais	3.9	3.9	8

Cinquième leçon: La recherche de biomarqueurs dans le CR est très difficile

- **Pas de biomarqueur pour les cytokines**
- **Pas de biomarqueur pour les anti VEGF**
- **Pas de biomarqueur pour les anti PD1**

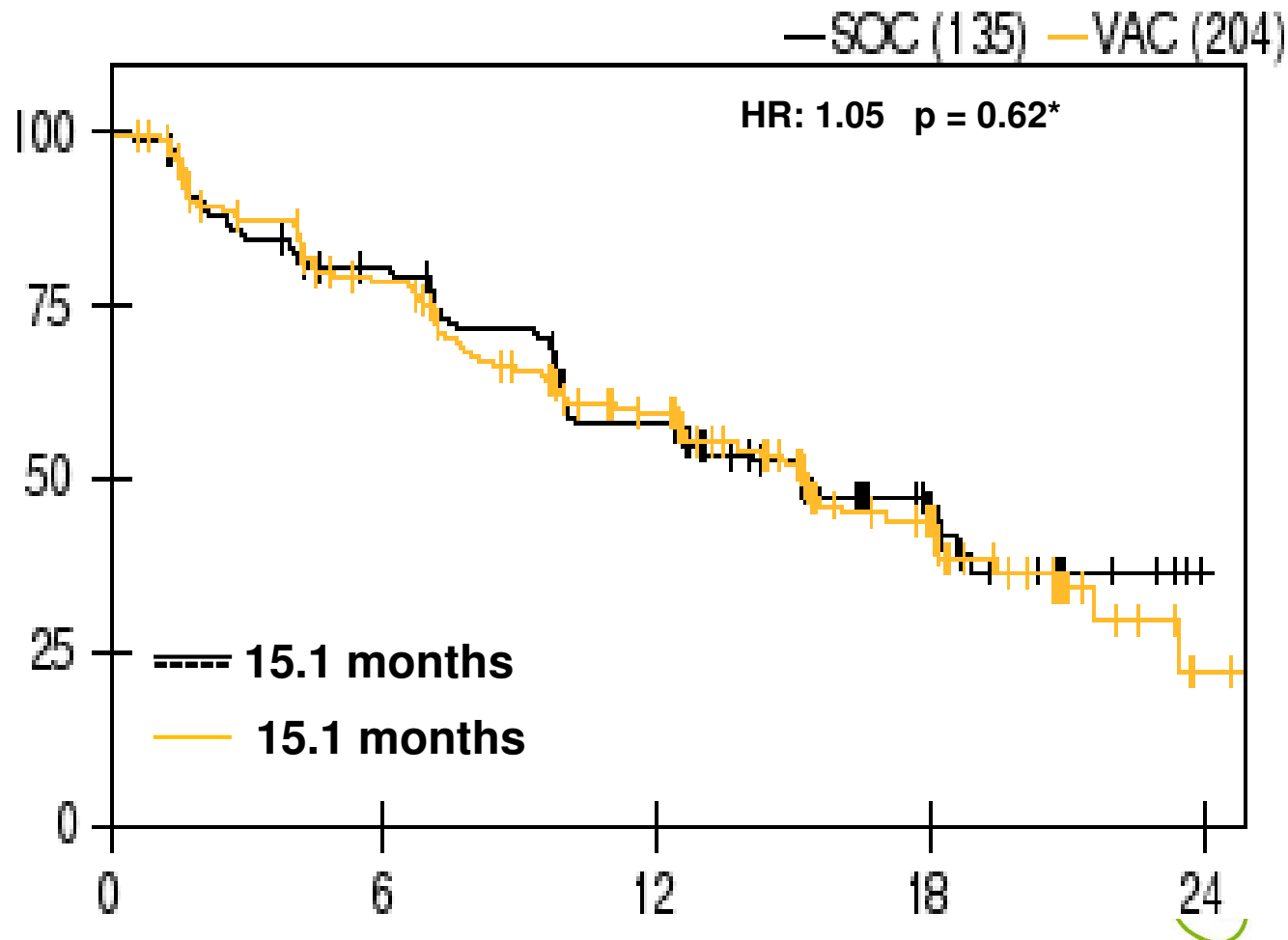
Survie selon PDL1



Sixième leçon: Les essais randomisés sont clés

- Les essais de phase I non prédictifs
- Il est très important d'avoir un « bras contrôle »

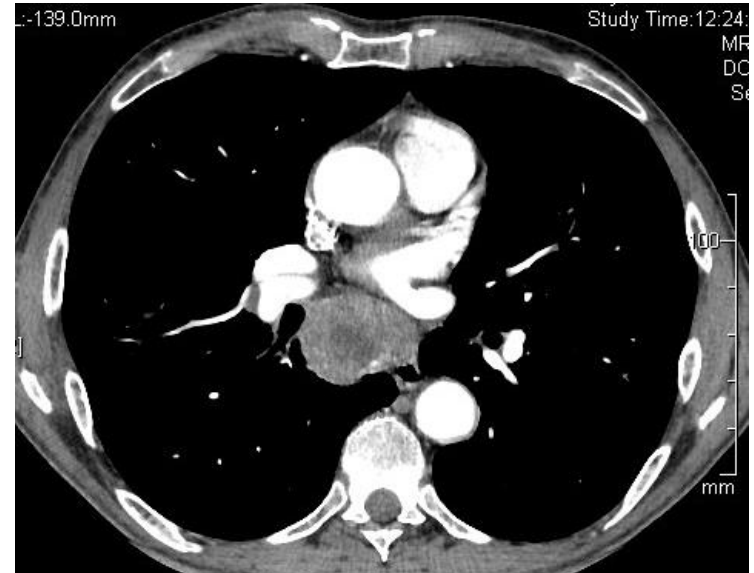
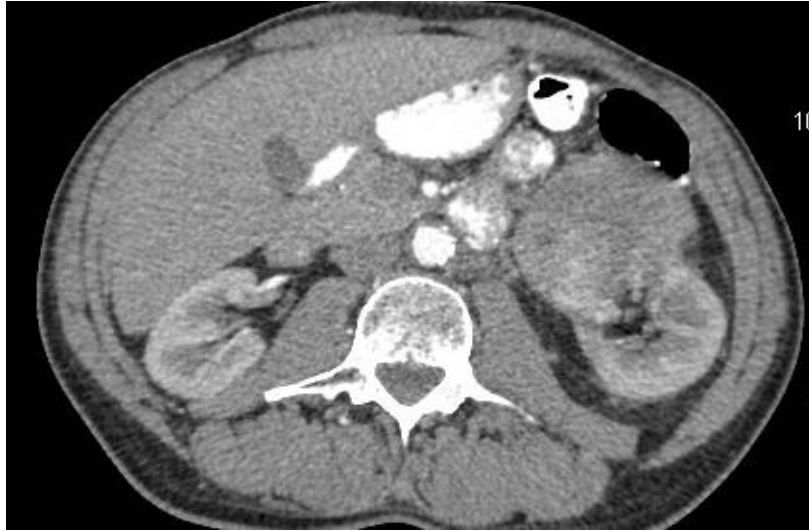
Contrôle de la maladie chez 204 patients traités par sutent + vaccin: 15.1 mois



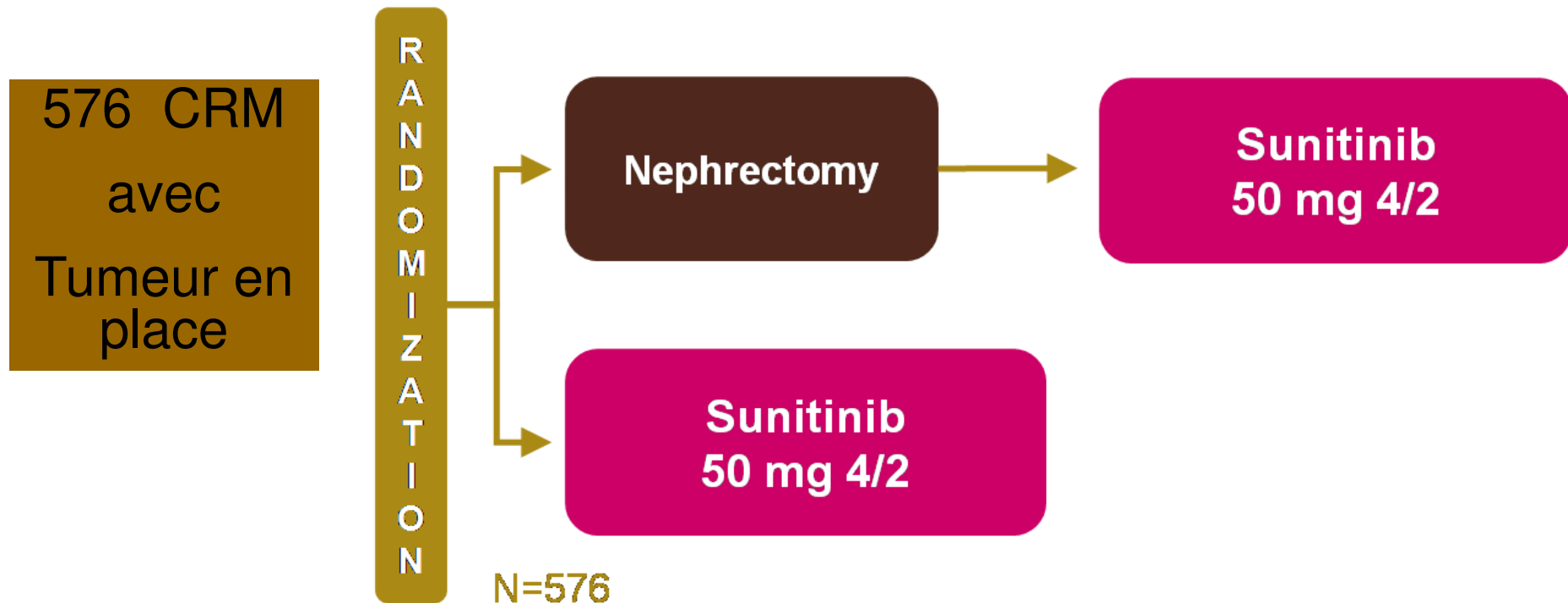
Sixième leçon: Les essais randomisés sont clés

- Les essais de phase I non prédictifs
- Il est très important d'avoir un « bras contrôle »
- **Même les chirurgiens peuvent faire des essais randomisés**

Rôle de la néphrectomie?



Toute la communauté internationale attend les résultats..



Essai CARMENA (PI A Mejean, Fr)



Huitième leçon: Les combinaisons échouent souvent

Association Avastin et inhibiteurs de mTOR

- Initialement 12 patients
- Avec des résultats négatifs
- 2 essais randomisés en phase 2:
 - BEST (n=100)
 - TORIN (n=100)
- 1 essai de phase 3: INTORACT (n=822)
- Au total 1342 patients

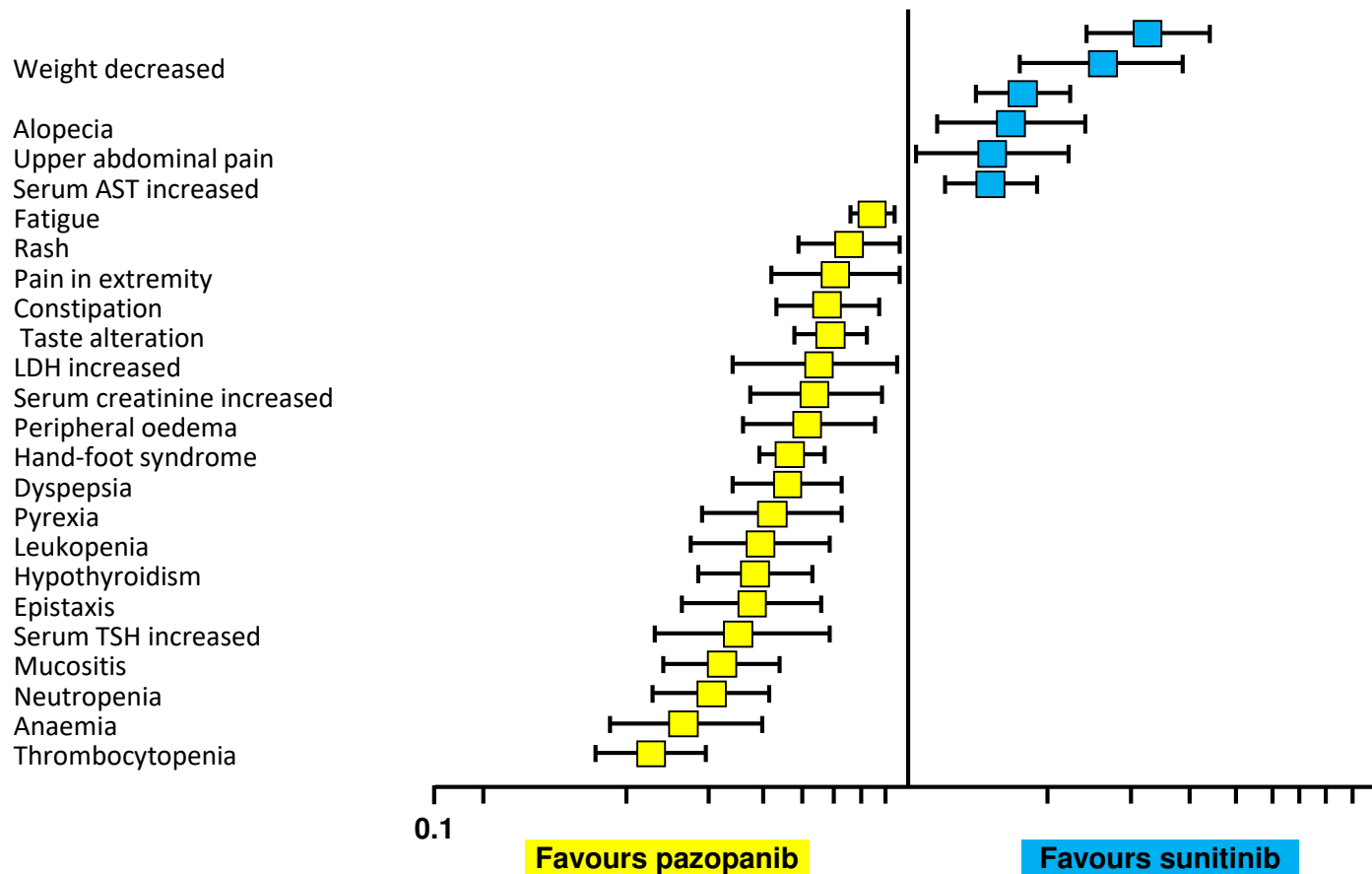
Tous négatifs

La combinaison idéale

- Capable d'induire des régressions complètes
- Plus efficace que les deux médicaments donnés séquentiellement
- Pas trop toxique

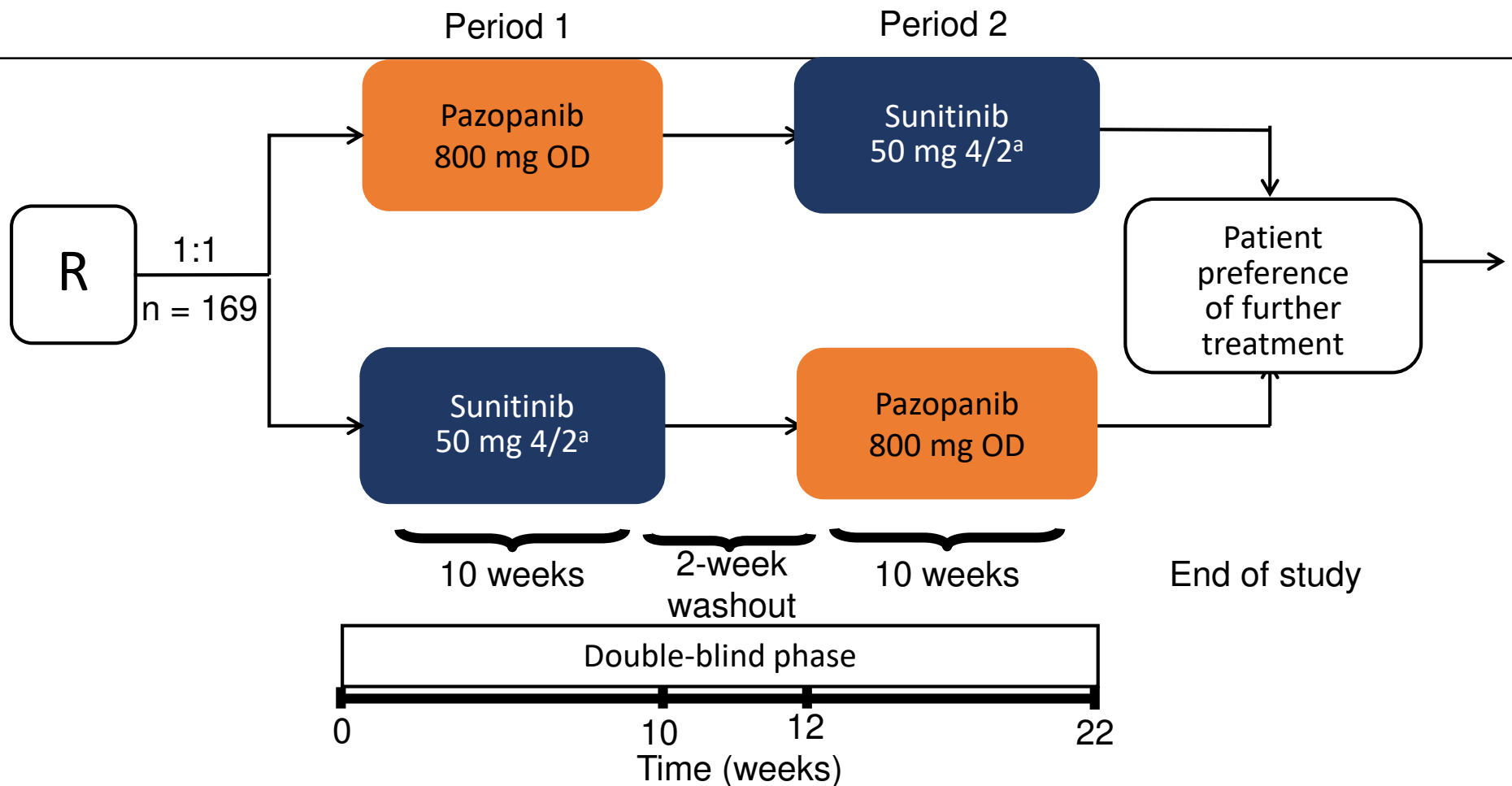
KCA Chicago 2012

Il est possible de demander leur avis aux patients..



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

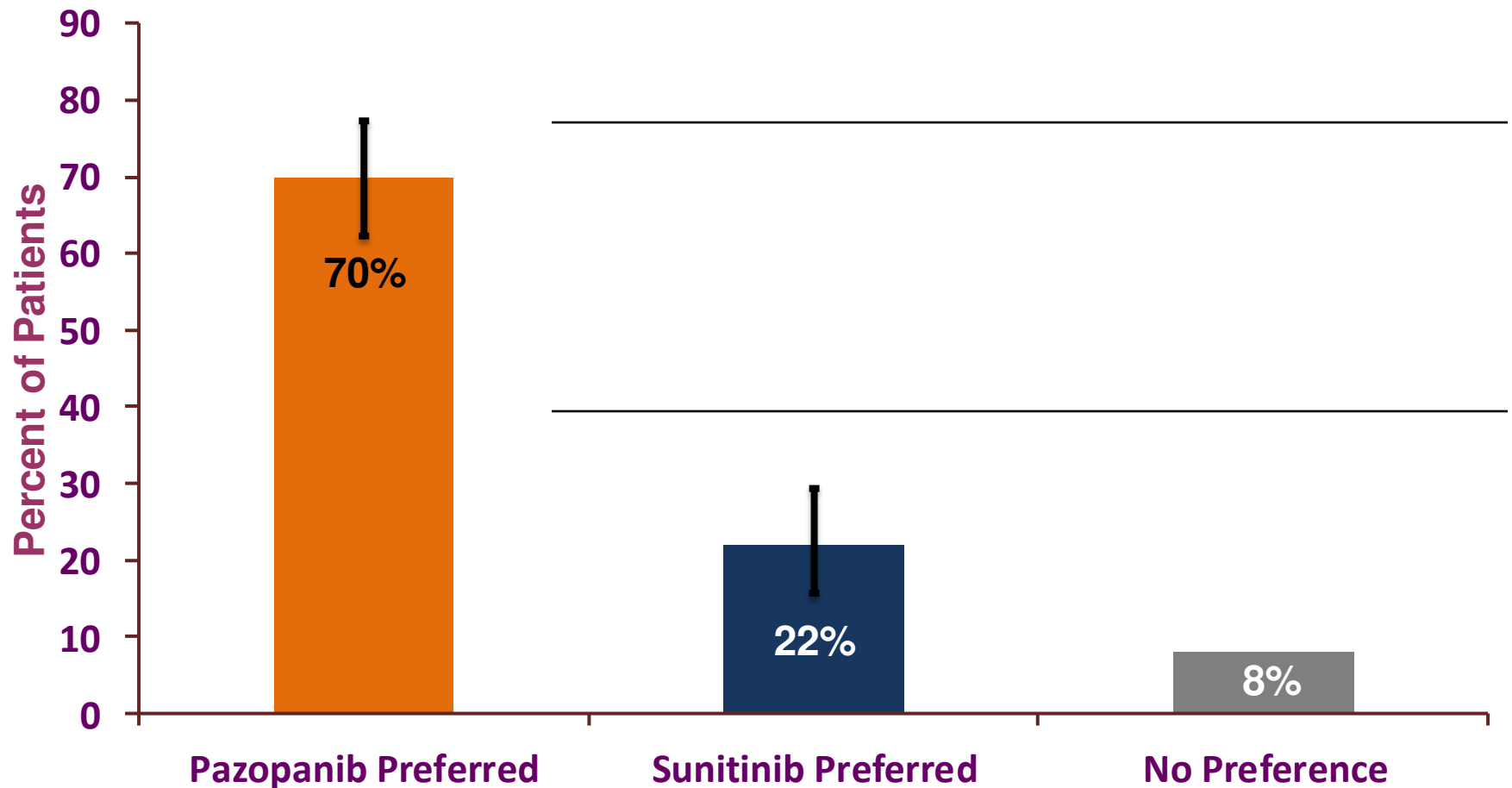
Etude PISCES



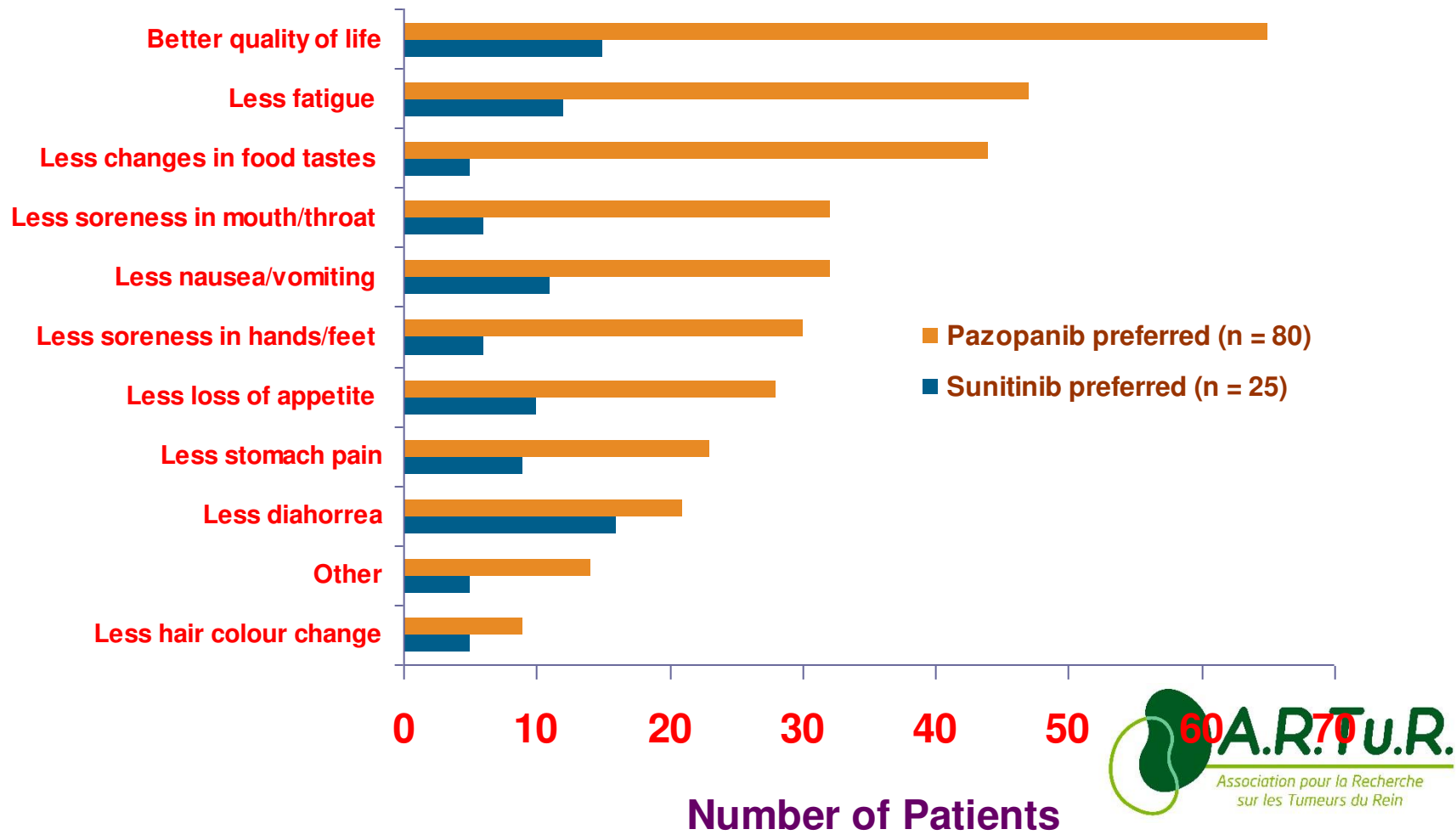
Stratification factors:

- ECOG PS (0 vs 1)
- Metastatic sites (1 vs ≥ 2)

Etude PISCES



Etude PISCES

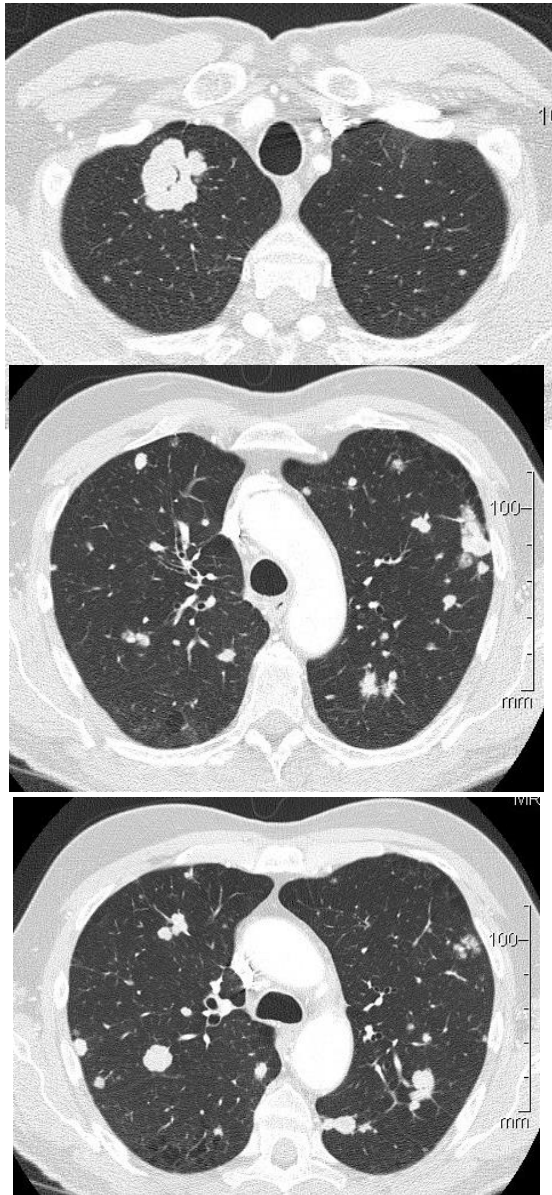


Neuvième leçon: L'enthousiasme avec l'immunothérapie doit être raisonnable....

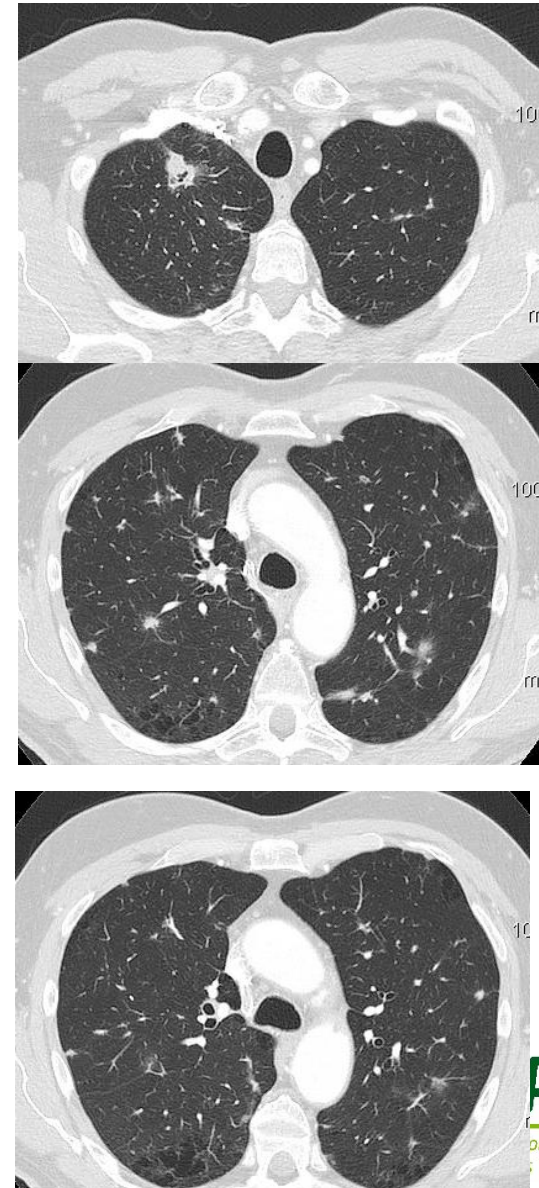
- Parfois c'est remarquable....
 - Situation d'un patient avec un CRM
 - Après avoir reçu du sutent, de l'afinitor et de l'inlyta
 - Métastases pulmonaires importantes
 - Après une seule perfusion, amélioration nette
 - Après 4 perfusions

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

30 Oct 2015



13 Jan 2016



Neuvième leçon:

L'enthousiasme avec l'immunothérapie doit être raisonnable....

- Parfois c'est remarquable....
- Mais cela ne marche très bien que chez 25 à 30% des patients
- Et chez 25 à 30% cela ne marche pas du tout

Dixième leçon

- Les patients doivent participer aux décisions

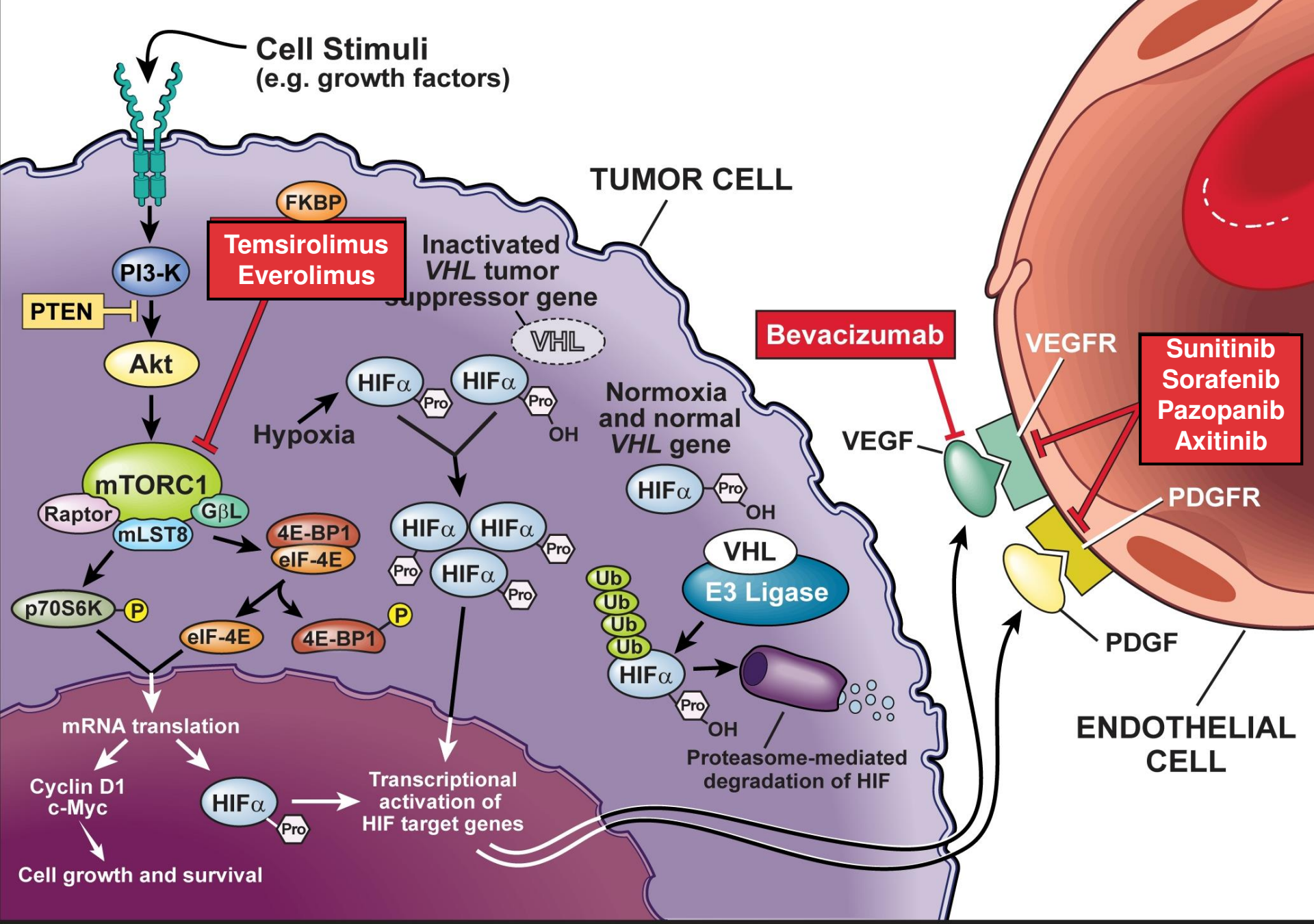


Onzième leçon: la recherche est essentielle



Onzième leçon: la recherche est essentielle

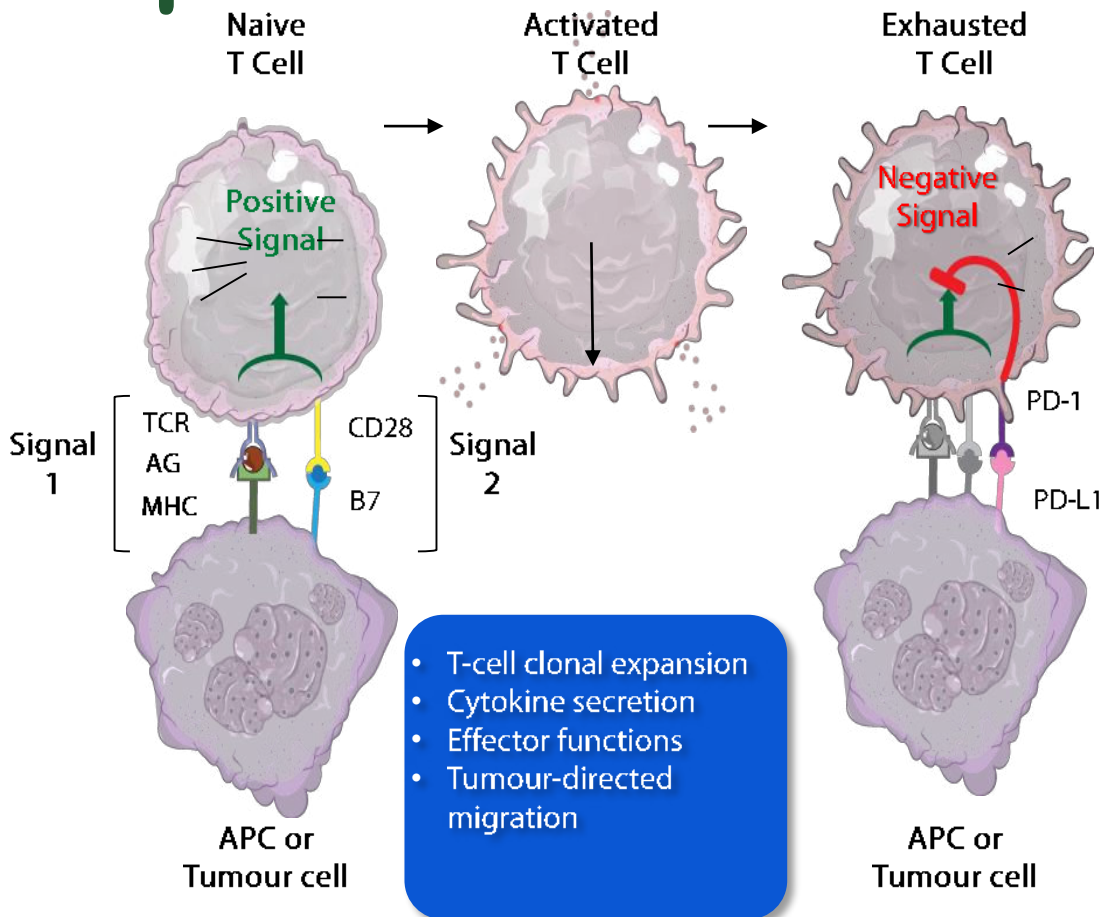
- La découverte du VEGF a été fondamentale



Onzième leçon: la recherche est essentielle

- La découverte du VEGF a été fondamentale
- La compréhension du système immunitaire a permis de développer de nouvelles immunothérapies

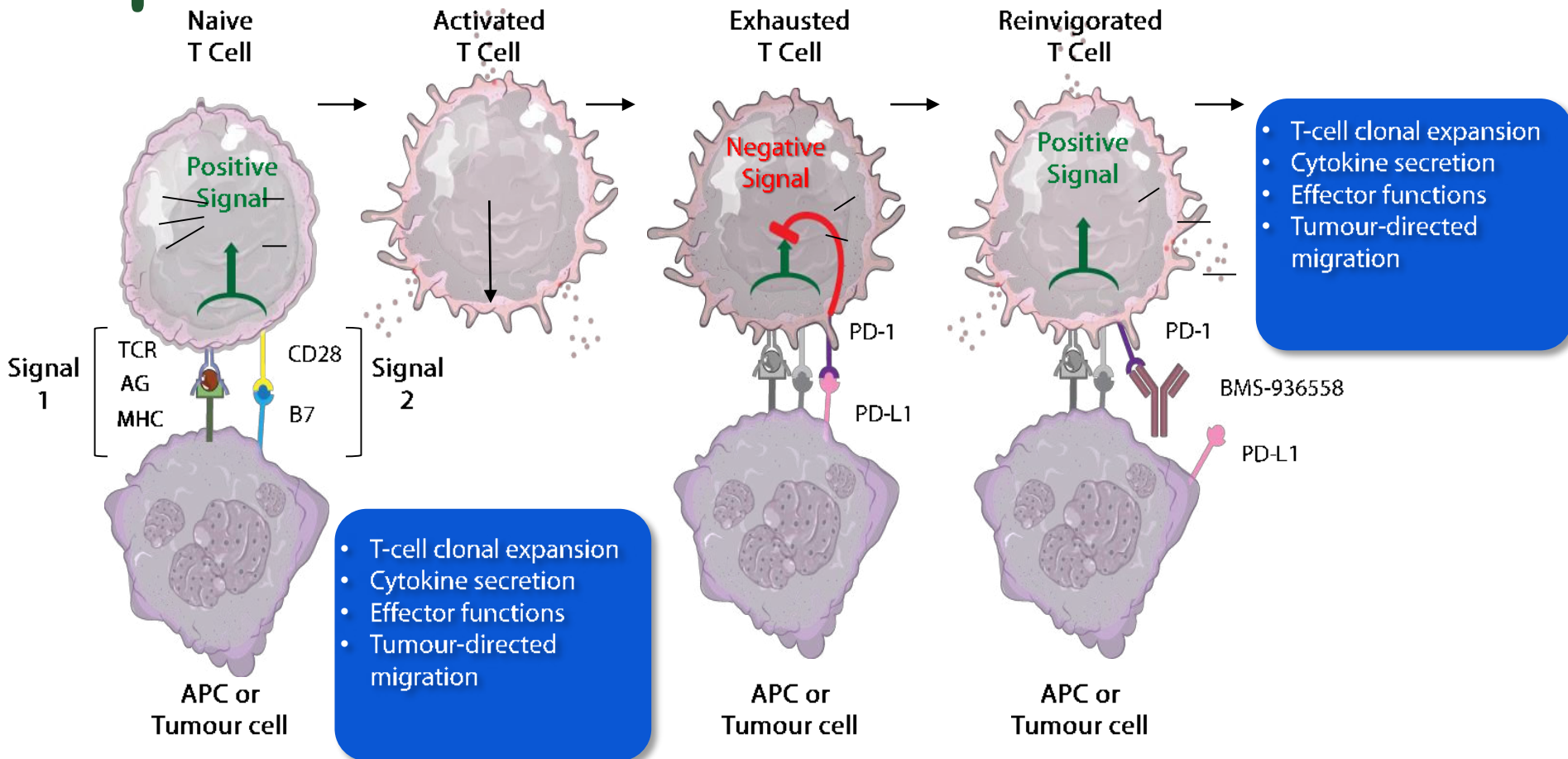
Le système immunitaire peut être « restauré »



AG, antigen; APC, antigen presenting cell; MHC, major histocompatibility complex; PD-1, programmed death-1; TCR, T-cell receptor.

Adapted from Brahmer JR et al. *J Clin Oncol*. 2010;28:3167-3175 and Keir ME et al. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677-704.

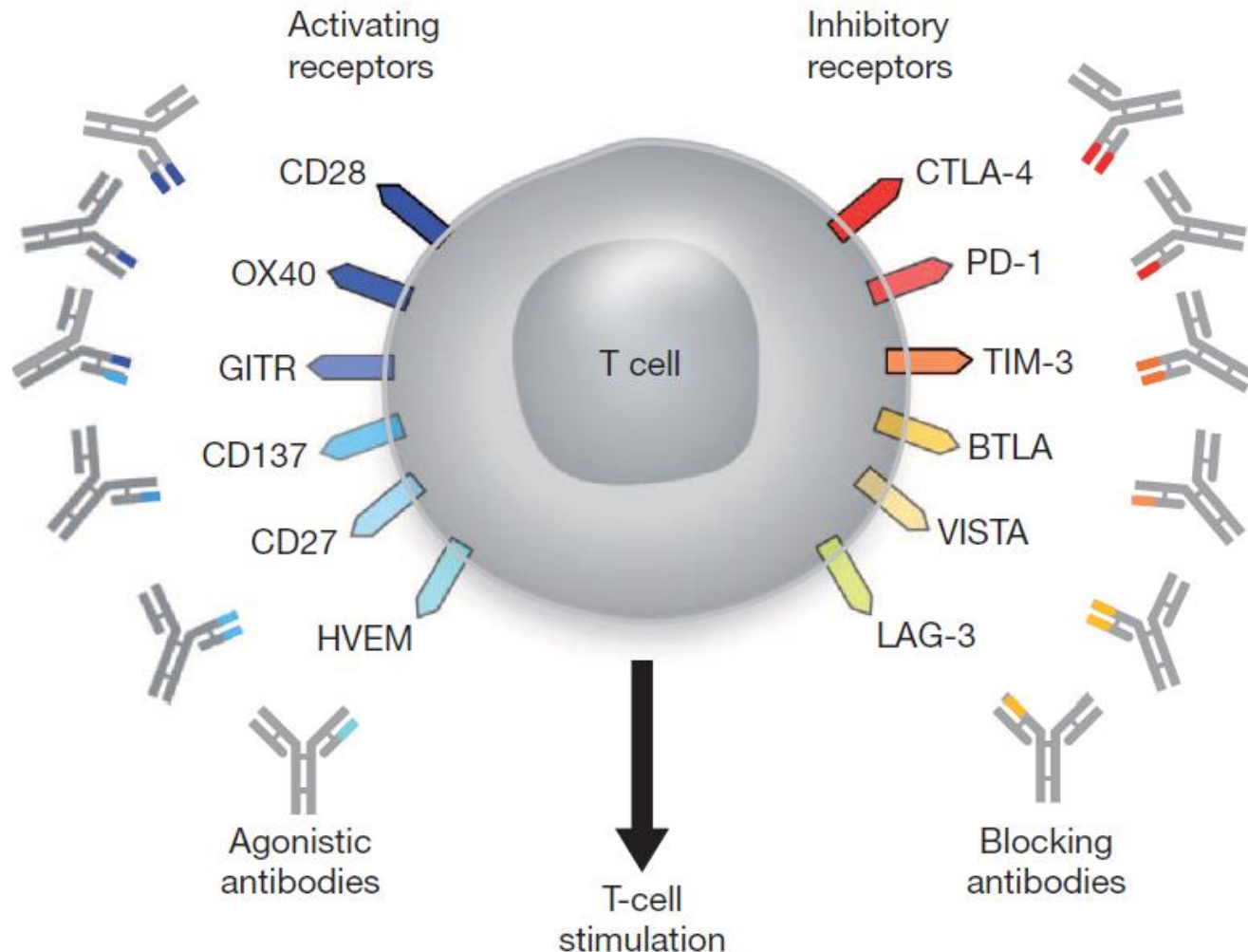
Le système immunitaire peut être « restauré »



AG, antigen; APC, antigen presenting cell; MHC, major histocompatibility complex; PD-1, programmed death-1; TCR, T-cell receptor.

Adapted from Brahmer JR et al. *J Clin Oncol*. 2010;28:3167-3175 and Keir ME et al. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677-704.

Ce n'est que le début!



Dernière leçon: il est plus facile de traiter que de ne pas traiter, mais.....

- Savoir attendre avant de démarrer un traitement est important
- La chirurgie des métastases n'est quasiment jamais une urgence..

sont clé



Tout comme savoir préparer la relève...

