

Prise en charge et traitements médicaux des cancers du rein en 2010

Renal cell carcinoma management and therapies in 2010

Article reçu le 11 mars 2009,
accepté le 4 janvier 2010
Tirés à part : C. Massard

B. Albouy, M. Gross Goupil, B. Escudier, C. Massard
Institut Gustave-Roussy, Département de médecine, 39, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif, France
<christophe.massard@igr.fr>

Résumé. Le cancer du rein (RCC) a longtemps été un cancer au pronostic sombre et résistant aux chimiothérapies cytotoxiques classiques. Les progrès dans la compréhension de la biologie moléculaire et l'oncogénèse des RCC ont permis de proposer l'utilisation de nouveaux agents thérapeutiques, adaptés à la physiopathologie de ce cancer. La prise en charge des patients atteints de RCC a été radicalement modifiée durant les dernières années par le développement des thérapies moléculaires ciblées contre les voies VEGFR-VEGF et mTOR. Celles-ci ont démontré dans des études de phases III leur bénéfice clinique pour les patients atteints de RCC métastatique en termes de survie globale ou de survie sans progression. À ce jour, six molécules sont disponibles en AMM pour soigner les patients ayant un RCC avancé (et une supplémentaire est en cours de soumission à l'EMA) : les cytokines (IL-2 et IFN), les antiangiogéniques (sunitinib, sorafénib, bevacizumab) et les inhibiteurs de mTOR (temsirolimus, everolimus). La néphrectomie reste le standard pour les patients ayant un RCC d'emblée métastatique, même si des études prospectives vont réévaluer son intérêt à l'ère des antiangiogéniques. Une meilleure connaissance des facteurs de risque des cancers non métastatiques existe avec le développement de nomogrammes. Des études sont en cours pour évaluer l'intérêt des traitements antiangiogéniques en situation adjuvante. ▲

Mots clés : cancer du rein, immunothérapie, néphrectomie, antiangiogéniques, inhibiteurs de mTOR

Abstract. Advanced renal cell carcinoma is associated with a poor prognosis and is refractory to standard chemotherapy. Recent progress in the understanding of molecular biology and pathogenesis of renal cell cancer has been translated into the development of new therapeutic strategies. The management of metastatic RCC has been revolutionized with the development of targeted molecular therapies against VEGF-VEGFR and mTOR. Randomized phase III clinical trials demonstrated clinical benefit for patients with advanced RCC in overall survival and progression free survival. At the moment, six molecules have been approved in advanced RCC: cytokines (IL-2 and IFN), antiangiogenic therapies (sunitinib, sorafenib, bevacizumab) and mTOR inhibitors (temsirolimus, everolimus). Nephrectomy is an important component of the multimodality treatment of mRCC. Prospective trials will be assessed the value of nephrectomy in patients treated by antiangiogenic therapies. Large randomized trial are ongoing to evaluate these new therapies in adjuvant setting. ▲

Key words: renal cell carcinoma, immunotherapy, nephrectomy, antiangiogenesis, mammalian target of rapamycin

Introduction

La stratégie thérapeutique du cancer du rein (RCC) a été profondément bouleversée ces dernières années. Les avancées thérapeutiques de ces cinq dernières années n'ont été en partie possibles que grâce à l'accumulation de données fondamentales sur la biologie des

tumeurs et une meilleure compréhension de l'oncogénèse des RCC [1, 2]. Seule la conjonction du progrès en préclinique dans la compréhension de la biologie et de la génétique moléculaire des RCC et la clinique permettra d'améliorer encore le soin aux patients. Jusqu'à récemment, cette tumeur était particulièrement chimiorésistante, et seule l'immunothérapie avait

montré un bénéfice clinique, cependant, modeste et limité à une population particulière de patients de bon pronostic [3]. Depuis 2005, cinq thérapies moléculaires ciblées (sunitinib, sorafénib, bevacizumab, temsirolimus et évérolimus) ont démontré un bénéfice clinique pour les patients atteints de RCC avancé dans de grandes phases III randomisées. Ces études ont considérablement modifié la prise en charge du cancer du rein métastatique (CRM).

Rappel général sur le RCC

Les RCC représentent moins de 5 % des tumeurs solides et sont en troisième place des tumeurs urologiques après le cancer de la prostate et le cancer de la vessie [4]. Plus de 85 % des RCC sont des cancers à cellules claires (CC-RCC). Seuls 25 % des cancers sont métastatiques d'emblée au diagnostic, mais 30 à 40 % des tumeurs non métastatiques progresseront ensuite à distance de la chirurgie [5]. Dans l'Union européenne, en 1998, 30 000 cas de RCC ont été diagnostiqués, et 15 000 décès par RCC ont été observés [6]. En France, l'incidence était de 8 000 nouveaux cas et de 3 760 décès en 2005 [7]. De plus en plus, ces cancers sont découverts à un stade précoce de façon fortuite lors d'un examen de routine [8]. Une meilleure connaissance de la biologie des RCC a permis d'améliorer la connaissance du processus oncogénique, en particulier en mettant en évidence l'importance majeure de la voie de l'angiogenèse [9].

Le pronostic de cette tumeur était jusqu'à très récemment très sombre avec une survie à deux ans pour les CC-RCC métastatiques de 10-20 % et une survie médiane de 10 à 12 mois. Dans l'expérience du *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC), la survie globale de 670 patients atteints de CRM, traités par chimiothérapie ou immunothérapie dans le cadre d'essais thérapeutiques, était de dix mois [10].

Les facteurs de risque les plus reconnus ont été récemment revus [11]. Le tabac et l'obésité sont les facteurs de risque les plus forts ; l'hypertension artérielle et l'histoire familiale contribuent aussi. L'étude cas-témoin européenne, *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC), a montré que l'obésité était un facteur de risque chez les femmes [12].

Plusieurs histologies peuvent être rencontrées dans le RCC et cinq sous-groupes ont été identifiés : les CC-RCC (75 %), les papillaires (10-15 %), les chromophobes (5-10 %), les oncocytomes, les tumeurs de Bellini

(ou *collecting duct tumors*) et les tumeurs du rein non classées [13, 14]. La classification histologique est importante et est corrélée aux comportements biologiques de la tumeur [15].

Le CC-RCC se développe à partir des cellules du néphron du tubule proximal par l'activation des voies de l'hypoxie. L'oncogène majeure de cette activation est le gène *VHL*, dont l'inactivation aboutit à l'expression constitutive de la protéine HIF (*hypoxia-inductible factor*) [16, 17].

Facteurs pronostiques en 2008

L'évaluation du devenir des patients atteints d'un RCC est un défi quotidien dans la prise en charge des RCC localisés ou avancés. Compte tenu de l'évolution des thérapeutiques en situation métastatique, les anciens systèmes pronostiques sont remis en cause. Les RCC sont une maladie hétérogène sur le plan clinique et biologique avec une évolution naturelle et des réponses aux traitements très différentes. Les systèmes de classification permettent de classer les patients dans des groupes homogènes [18, 19].

RCC localisé

La classification TNM des tumeurs du rein est la référence [5, 20]. Après chirurgie, des facteurs cliniques et histologiques simples permettent d'estimer les risques de rechute. Ainsi, le stade TNM, le grade de Furhman, la présence de nécrose ou d'un contingent sarcomatoïde, l'histologie et la présence d'embolies vasculaires ont été corrélés au pourcentage de rechute métastatique. Ces facteurs pronostiques permettent d'adapter la stratégie de surveillance et éventuellement de proposer de participer aux études prospectives de traitements adjuvants [21].

Les deux systèmes de classification pronostiques les plus utilisés sont le score UISS [22-24] comportant le stade, le grade, le *performans status* (PS) et le score SSIGN qui inclut le stade, la taille, le grade et la nécrose tumorale [25]. Ces systèmes de classification sont en particulier intéressants pour définir le pronostic d'un patient et éventuellement proposer une inclusion dans les essais adjuvants en cours (essai S-STRAC et essai SORCE) [26].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3979600>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3979600>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)