

# Cancer du rein à un stade avancé – options thérapeutiques actuelles

Sacha I. Rothschild, Frank Stenner

Universitätsspital Basel, Medizinische Onkologie, Basel

## Quintessence

- Le cancer du rein est la tumeur maligne rénale la plus fréquente. Avec l'augmentation du nombre d'examen radiologiques, ce cancer est fréquemment découvert fortuitement à un stade précoce.
- Le traitement de choix des tumeurs précoces et localisées est l'exérèse chirurgicale. Pour les cancers du rein aux stades avancé et métastatique, l'introduction de nombreuses nouvelles substances a été un net progrès ces dernières années.
- Il y a quelques années encore, l'immunothérapie par interféron alfa et interleukine-2 était le standard. Il y a maintenant des médicaments ciblés améliorant la survie des patients ayant un cancer du rein métastatique.
- Ces nouvelles substances peuvent s'utiliser selon différentes séquences, ce qui fait que même pour les patients ayant une progression après un premier traitement il y a encore d'autres options thérapeutiques.
- D'importantes questions auxquelles devront répondre de futures études cliniques sont celles de la séquence et de la durée du traitement, de même que celles des associations possibles des différentes substances.

Le cancer du rein (anciennement hypernéphrome) est la tumeur maligne rénale la plus fréquente, avec env. 85% des cancers de cet organe. Son incidence en Suisse est de 792 nouveaux diagnostics par an, presque 2 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Le cancer du rein en Suisse est responsable de près de 2% des décès par cancers [1]. Il se manifeste surtout à un âge relativement avancé (50–70 ans). Ses facteurs de risque les plus importants sont nicotine, obésité, insuffisance rénale chronique, exposition à des hydrocarbures halogénés et rayons X.

Les syndromes de von Hippel-Lindau, de Birt-Hogg-Dubé et la sclérose tubéreuse sont les plus importantes prédispositions génétiques à un cancer du rein. Le gène du von Hippel-Lindau (VHL) joue un rôle très important dans la genèse du cancer du rein à cellules claires et dans pratiquement 70% de ces tumeurs il y a une inactivation du gène du VHL par mutation ou hyperméthylation, qui provoque une augmentation de facteurs de croissance tels que le VEGF (vascular endothelial growth factor) et le PDGF (platelet-derived growth factor), responsables de l'angiogenèse et de la prolifération.

La triade classique – douleur, tumeur palpable dans la loge rénale et macrohématurie – est de plus en plus rare et ne se rencontre que chez 10–20% des patients. Une tumeur rénale asymptomatique est le plus souvent découverte fortuitement lors d'un examen de routine. Ces tumeurs se trouvent souvent à un stade initial [2]. Ce

n'est que chez quelques rares patients que la tumeur est diagnostiquée par ses métastases.

Les sous-types histologiques suivants du cancer du rein ont leur importance clinique: à cellules claires (80–90%), papillaire (10–15%), chromophile (3–5%) et oncocytaire (2–4%), de même que les tumeurs provenant du tube collecteur (1%) [3–5]. Tous peuvent présenter une différenciation sarcomatoïde. Le système TNM sert à la détermination du stade, mais une autre classification souvent utilisée est celle de Robson (tab. 1 ↻).

## Bases du traitement

Sur la base de modèles pronostiques, différents facteurs de risque ont été mis ensemble pour donner des scores établis et importants pour le traitement. Le score de Motzer (tab. 2 ↻ et 3 ↻) a été établi chez des patients traités par interféron [6, 7]. Une nouvelle version comprenant en plus les granulocytes neutrophiles et les thrombocytes [8].

Avec un cancer localisé et non métastatique, l'exérèse de la tumeur est la seule option de traitement curatif. Un traitement néoadjuvant ou même adjuvant n'est actuellement pas le standard et ne doit être administré que dans le cadre d'études cliniques. Les résultats actuels ne montrent aucun avantage sur le risque de récurrence ni sur la survie globale [9–11].

Le traitement du cancer du rein à un stade avancé est généralement palliatif. Si l'état général est acceptable l'exérèse de la tumeur primitive, une néphrectomie en règle générale, est toujours le standard, bien qu'elle n'ait pas été examinée dans des études randomisées. Les études en cours CARMENA (NCT 00930033) et EORTC30073 (NCT01099423) examinent le rôle de la néphrectomie à l'ère du traitement ciblé.

Les chimiothérapies conventionnelles n'ont qu'une efficacité extrêmement faible, ce qui fait que les cancers du rein sont considérés comme chimiorésistants. Jusqu'à récemment, l'immunothérapie par interféron alfa (IFN- $\alpha$ ) ou même par interleukine-2 (IL-2) était le traitement standard, mais son efficacité était elle aussi plutôt faible avec une proportion de réponse de 10–20% [12–14]. Nous allons discuter maintenant des nouveautés dans le cancer du rein métastatique vu que de grands progrès

### Conflits d'intérêts potentiels:

FS: honoraires de Pfizer, Janssen-Cilag, Glaxo-Smith-Kline, Bayer et Roche pour Advisory Boards et conférences. SIR: honoraires de Pfizer, Janssen Cilag, Glaxo-Smith-Kline, Merck-Serono et Roche pour Advisory Boards. Contrat de consultant avec Roche et Eli Lilly.



Frank Stenner



Sacha I. Rothschild

**Tableau 1**

Classification du cancer du rein. A part le système TNM utilisé au niveau international, il existe aussi la classification de Robson utilisée aux Etats-Unis.

TNM	Robson	Extension de la maladie
T1	I	Tumeur limitée au rein (<2,5 cm)
T2		Tumeur limitée au rein (>2,5 cm)
T3a	II	Tumeur envahissant la graisse périrénale ou la surrénale
T3b, T3c	IIIA	Tumeur envahissant la veine rénale (T3b) ou la veine cave (T3c)
N1-3	IIIB	Tumeur envahissant les ganglions lymphatiques régionaux
T3b N1-3	IIIC	Tumeur envahissant les vaisseaux et ganglions lymphatiques locaux
T4 M0-1	IVA	Envahissement des organes voisins (sauf surrénale ipsilatérale)
M1 N1-3	IVB	Métastases

**Tableau 2**

Variabiles des scores de risque selon Motzer [6] et Heng [8]. Chaque critère obtient 1 point pour le score.

Critères de Motzer	Critères de Heng
Index de Karnofsky <80%	Index de Karnofsky <80%
Hb < norme en fonction du sexe	Hb < norme en fonction du sexe
Calcium corrigé >10 mg/dl (>2,5 mmol/l)	Calcium corrigé >10 mg/dl (>2,5 mmol/l)
Temps entre diagnostic et traitement <12 mois	Temps entre diagnostic et traitement <12 mois
LDH >1,5 de sa norme supérieure	Granulocytes neutrophiles > norme
	Thrombocytes > norme

**Tableau 3**

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Prognostic Score. Valable pour cancer du rein à cellules claires, papillaire et chromophile. Une modification de ce score a inclus le critère «métastases dans deux ou plusieurs organes» [23]. Le score de Heng provient de l'analyse de données de patients ayant reçu des traitements ciblés.

Nombre de facteurs de risque	Pronostic	OS médiane (critères de Motzer)	OS médiane (critères de Heng)
0	Bon	29,6 mois	37 mois
1 ou 2	Intermédiaire	13,8 mois	28,5 mois
3 à 5	Mauvais	4,9 mois	9,4 mois

OS = overall survival (survie globale).

ont été accomplis ces dernières années avec l'admission de nouveaux médicaments. La figure 1  donne un aperçu de l'algorithme du traitement primaire du cancer du rein.

Ces nouveaux médicaments peuvent pour l'essentiel être classés dans 2 grands groupes: d'une part les inhibiteurs des tyrosine-kinases (ITK: sunitinib, pazopanib, sorafénib, axitinib), et de l'autre les inhibiteurs de la *mammalian target of rapamycin* (mTOR) (évérolimus, temsirolimus). Sont en outre utilisés l'anticorps bévacizumab contre le récepteur du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) avec l'IFN- $\alpha$ . Le tableau 4 

donne un aperçu de toutes les substances admises en Suisse. Pour interpréter les résultats, il est important de savoir que dans la plupart des études cliniques les patients ayant une histologie non à cellules claires ont été exclus, ce qui fait que le niveau d'évidence pour le traitement de ces patients est très bas.

### Traitement de première intention du cancer du rein métastatique

Les études publiées jusqu'ici ont testé les nouvelles substances ciblées soit contre placebo soit contre IFN- $\alpha$ . Il n'y a que l'étude TIVO-1 présentée cette année qui a donné les résultats de la comparaison directe de 2 ITK.

#### Sunitinib (Sutent®)

Le sunitinib inhibe plusieurs tyrosine-kinases (VEGFR, récepteurs du PDGF, c-kit, Flt-3) et s'administre par voie orale. Dans l'étude en vue de son admission, il a été comparé à l'IFN- $\alpha$  chez des patients ayant une histologie à cellules claires non traités [15]. Sutent s'est avéré significativement supérieur dans la survie sans progression (PFS, progression-free survival) et la proportion de réponse. La survie globale a été prolongée d'à peine 5 mois, résultat non significatif [16]. Les effets indésirables sérieux (stade 3/4) apparus chez plus de 5% des patients dans l'étude en vue de l'admission ont été hypertension (12%), fatigue (11%), diarrhée (11%), syndrome main-pied (HFS) (9%) et asthénie (7%). Chez les patients longtemps traités par sunitinib peuvent se manifester des effets indésirables endocriniens (hypothyroïdie), hématologiques ou cardiaques. Chez les patients traités par Sutent, il est important de contrôler régulièrement la tension artérielle et de mettre en route un traitement antihypertenseur le cas échéant. Il s'agit également de doser régulièrement les hormones thyroïdiennes. Pour la prophylaxie d'un HFS, il est important de bien expliquer aux patients comment éviter les endroits de pression au niveau des pieds. Le traitement des hyperkératoses peut se faire par onguents ou émulsions à base d'urée [17].

#### Bévacizumab (Avastin®) en association à l'IFN- $\alpha$

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal anti-VEGF qui a donc un effet antiangiogénétique. L'étude AVO-REN a obtenu avec son association à l'IFN- $\alpha$  des rémissions de 25–30% et une prolongation significative de la PFS par rapport à la monothérapie par IFN- $\alpha$  [18, 19]. Les effets indésirables sérieux (stade 3/4) apparus chez plus de 5% des patients dans les études en vue de son admission ont été fatigue (12–35%), asthénie (10–17%), protéinurie (7–13%) et hypertension (3–13%). Accidents thrombo-emboliques et perforations du tractus gastro-intestinal ont été de très rares complications critiques. Un traitement par Avastin ne doit donc être entrepris qu'avec prudence chez les patients ayant une anamnèse de thrombo-embolies et sous traitement anticoagulant.

#### Pazopanib (Votrient®)

Le pazopanib est un autre ITK oral principalement actif contre les récepteurs des VEGF et PDGF, de même que

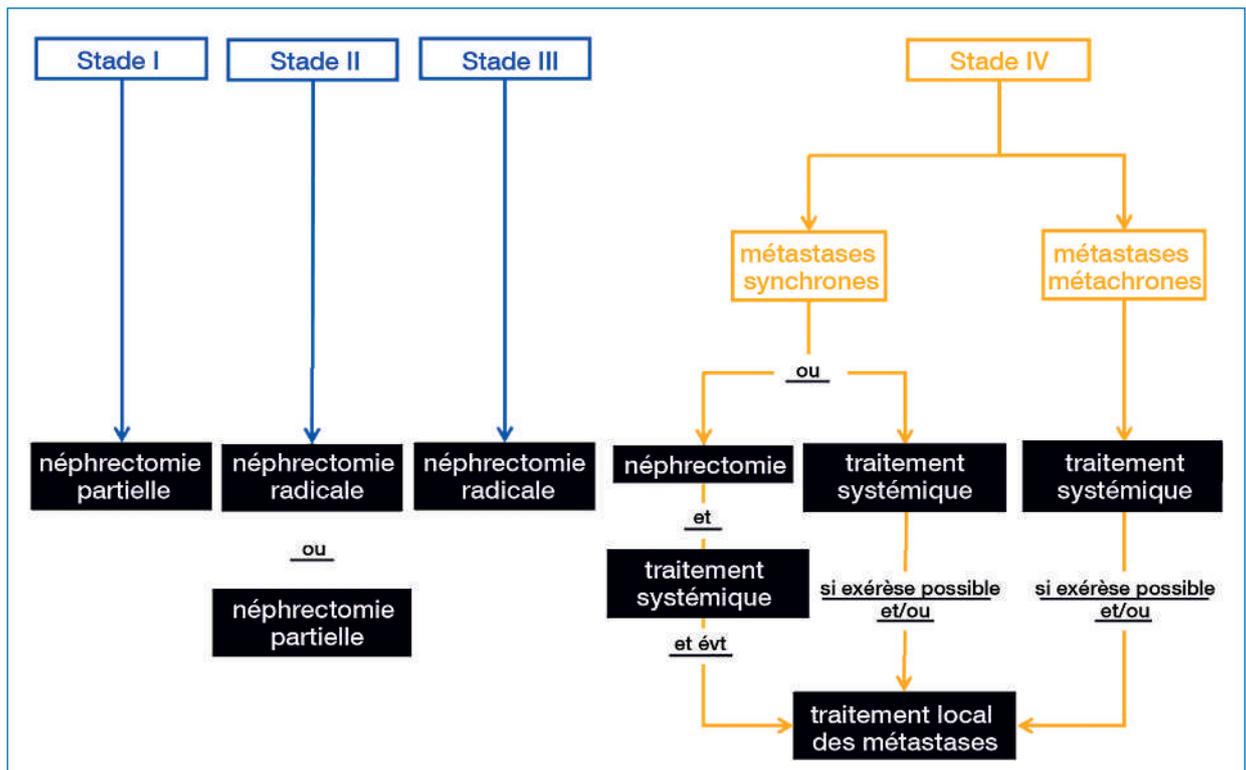


Figure 1

Algorithme de premier traitement du cancer du rein. Reproduction avec l'aimable autorisation de la DGHO.

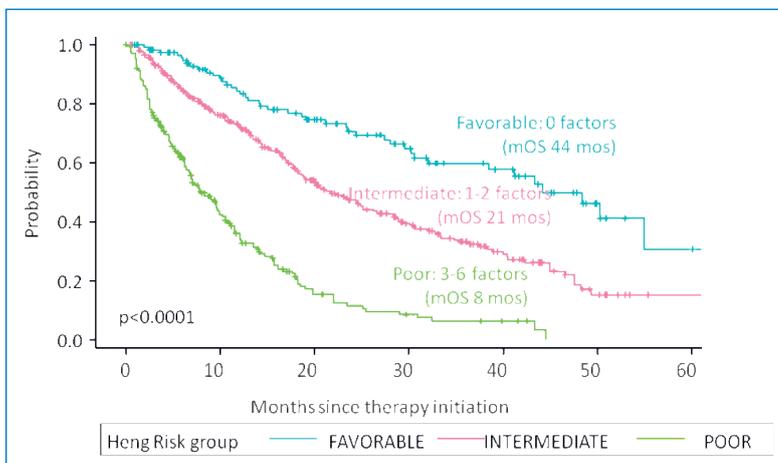


Figure 2

Survie des patients ayant un cancer du rein métastatique à l'ère des traitements ciblés selon le score de Heng [37]. Reproduction avec l'aimable autorisation de Daniel Heng.

contre le c-kit. Dans l'étude en vue de son admission ont été incorporés des patients ayant un cancer du rein à cellules claires, aussi bien pour un premier traitement qu'après traitement par cytokines [20]. La réponse globale a été de 30%. La PFS a pu être plus de doublée. La survie globale n'a pas varié en raison du grand nombre de patients (54%) qui n'ont reçu le pazopanib qu'en seconde intention (effet de «cross-over»). La pazopanib n'a eu aucune toxicité notable. Les tests hépatiques (ALAT, bilirubine) doivent être régulièrement contrôlés. Comme avec le sunitinib, il peut y avoir sous traitement à long terme des effets indésirables endocriniens, hématologiques et cardiaques.

L'étude randomisée et en double aveugle PISCES a examiné la préférence des patients pour le traitement de première intention [21]. 169 patients y ont été incorporés, qui ont reçu pendant 10 semaines soit pazopanib soit sunitinib et après une pause de 2 semaines l'autre substance pour 10 nouvelles semaines. Ensuite de quoi, toujours en aveugle, ces patients ont été priés de dire s'ils ont préféré leur premier ou leur second traitement, s'ils n'avaient aucune préférence et d'expliquer pourquoi. 70% ont préféré le pazopanib, 22% le sunitinib et 8% n'ont eu aucune préférence. Les explications données pour la préférence du pazopanib ont surtout été meilleure qualité de vie, moins de fatigue, de dysgueusie, de nausée et de vomissement. 61% des médecins ont préféré le pazopanib, 22% le sunitinib et 17% n'ont eu aucune préférence. Ces résultats ne permettent toutefois pas de tirer une quelconque conclusion sur l'efficacité du pazopanib et du sunitinib. C'est pour répondre à cette question qu'a été effectuée l'étude randomisée de phase III COMPARZ, dans laquelle 1100 patients jamais encore traités ont été attribués par randomisation aux groupes sunitinib et pazopanib [22]. Cette étude a pu montrer que le pazopanib n'est pas moins bon que le sunitinib pour la PFS et la survie globale. Dans cette étude comparative, la réponse globale et la qualité de vie ont été significativement meilleures sous pazopanib.

#### Temsirolimus (Torisel®)

Le temsirolimus est un inhibiteur de la mTOR qui s'administre par voie intraveineuse. Dans une étude randomisée de phase III ayant porté sur 626 patients (80% histologie à cellules claires) ayant un mauvais pronostic ( $\geq 3$  facteurs de risque des critères de Motzer), le temsi-

rolimus a pu prolonger la PFS et la survie globale comparativement à la monothérapie par IFN- $\alpha$  [23]. Les effets indésirables les plus fréquents de cette substance sont anémie, asthénie, hyperglycémie et dyspnée. La pneumonie est un effet indésirable très rare mais sérieux. Sous traitement par temsirolimus, le métabolisme du glucose et des lipides doit être régulièrement contrôlé par le laboratoire.

Selon les tout derniers renseignements, le temsirolimus n'est pas indiqué comme partenaire d'association aux traitements anti-VGF. L'étude TORAVA a montré que l'association bévacizumab et temsirolimus n'est pas plus efficace, mais plus toxique que les deux traitements admis en première intention bévacizumab + IFN- $\alpha$  ou sunitinib [24]. L'étude INTORACT a comparé l'association temsirolimus + bévacizumab contre IFN- $\alpha$  + bévacizumab en traitement de première intention [25]. 791 patients ayant une histologie à prédominance cellules claires ont été randomisés. Ni la PFS médiane ni la survie globale n'ont changé.

#### Tivozanib (Aveo®)

Le tivozanib est un puissant inhibiteur sélectif des VEGFR 1, 2 et 3. L'étude TIVO-1 a comparé le tivozanib au sorafénib en traitement de première intention [26]. Le tivozanib s'est avéré supérieur sur la PFS, la réponse objective et la tolérance. Ses effets indésirables les plus fréquents sont myélosuppression, hypertension, dysphonie et dorsalgies. Le tivozanib n'est pas encore admis.

#### Résumé sur le traitement de première intention

Avec les résultats présentés, il y a différentes options de traitement de première intention du cancer du rein métastatique. Le sous-type histologique et la stratification des risques selon les critères de Motzer ou de Heng peuvent servir de base décisionnelle (tab. 2). Avec une histologie à cellules claires et risque faible ou intermédiaire, un premier traitement par bévacizumab/IFN- $\alpha$ , pazopanib ou sunitinib (par ordre alphabétique) est possible. Avec les derniers résultats présentés sur la préférence des patients (étude PISCES) [21] et l'équivalence maintenant prouvée des deux ITK (étude COM-

PARZ) [22], le pazopanib devrait s'imposer sur le sunitinib comme option préférée en traitement de première intention. Pour les patients ayant un mauvais profil de risques, il y a le traitement par temsirolimus.

#### Traitement de seconde intention du cancer du rein métastatique

##### Sorafénib (Nexavar®)

Le sorafénib est un inhibiteur multikinases oral, dirigé notamment contre les récepteurs du VEGF, PDGFRB, Flt-3 et c-kit. Dans la transmission de signaux, il bloque également les kinases sérine-thréonine de la famille Raf dans la cascade MAPK. L'étude TARGET a examiné le sorafénib chez des patients précédemment traités par IFN- $\alpha$  ou IL-2 [27]. Le sorafénib est parvenu à améliorer la PFS et la proportion de réponses significativement par rapport au placebo. La survie globale n'a pas changé dans ce collectif global en raison des effets de cross-over. Dans une analyse des patients qui ont reçu après coup le sorafénib et ont été exclus, la survie globale a été prolongée de 14,3 à 17,8 mois, soit de manière significative [28]. Comme traitement de première intention il n'y a eu aucune différence significative dans les rémissions et la PFS par rapport à l'IFN- $\alpha$  [29]. Un effet indésirable sérieux (stade 3/4) apparu chez plus de 5% des patients dans l'étude en vue de son admission a été un syndrome main-pied.

L'étude INTORSECT récemment présentée au congrès de l'ESMO, qui a porté sur 512 patients déjà traités par sunitinib, a comparé en traitement de seconde intention le sorafénib au temsirolimus [30]. Cette étude a également été prévue pour répondre à la question de savoir s'il fallait utiliser une nouvelle fois un ITK (sorafénib) après un premier ITK, ou un inhibiteur de la mTOR (temsirolimus). Il n'y a eu aucune différence de PFS ni de survie globale.

##### Évérolimus (Afinitor®)

L'évérolimus est un inhibiteur oral de la mTOR. L'étude RECORD-1 a randomisé 410 patients ayant présenté une progression tumorale après un premier traitement par sorafénib et/ou sunitinib selon un quotient 2:1 entre évérolimus et placebo [31]. Les deux tiers de ces patients avaient déjà été traités par cytokines également. Cette étude a été interrompue avant terme en raison de ses résultats positifs. La durée moyenne jusqu'à la progression tumorale a pu être significativement prolongée par l'évérolimus. Du fait que l'évérolimus a été proposé à tous les patients sous placebo, cette étude ne permet pas de savoir si cette substance prolonge la survie globale. L'évérolimus a eu nettement plus d'effets indésirables que le placebo: stomatite (40 contre 8%), exanthèmes (25 contre 4%), fatigue (20 contre 16%), asthénie (18 contre 8%), diarrhée (17 contre 3%), anorexie (16 contre 6%) et nausée (15 contre 8%). De graves effets indésirables (stade 3/4) ne sont apparus que chez 3% des patients. La stomatite peut être prévenue par une information des patients sur la bonne hygiène buccale. La stomatite manifeste peut être traitée par des rinçages de bouche désinfectants.

**Tableau 4**

Status d'admission des traitements ciblés du cancer du rein en Suisse. Situation en septembre 2012 selon la Liste des spécialités de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP).

Médicament	Status d'admission
Axitinib (Inlyta®)	Cancer du rein à un stade avancé après échec d'un traitement systémique préalable
Bévacizumab (Avastin®)	Traitement de première intention pour patients néphrectomisés ayant un cancer du rein à un stade avancé et/ou métastatique en association à l'interféron alfa-2a
Évérolimus (Afinitor®)	Cancer du rein à un stade avancé après échec d'un traitement par sunitinib ou sorafénib
Pazopanib (Votrient®)	Cancer du rein à un stade avancé et/ou métastatique
Sorafénib (Nexavar®)	Cancer du rein métastatique inopérable
Sunitinib (Sutent®)	Cancer du rein à un stade avancé et/ou métastatique
Temsirolimus (Torisel®)	Traitement de première intention du cancer du rein à un stade avancé chez des patients ayant au moins 3 facteurs de risque de mauvais pronostic sur 6

**Tableau 5**

Options de traitement du cancer du rein métastatique. Adapté d'après les recommandations de la Société européenne d'Oncologie médicale (ESMO) [36].

Histologie	Groupe à risque	Standard	Option
Cellules claires, première intention	Bon/intermédiaire Mauvais	Sunitinib; bév + IFN; pazopanib Temsirrolimus	Cytokines Sunitinib
Cellules claires, seconde intention	Après cytokines Après ITK	Sorafénib; pazopanib Évérolimus; axitinib	Sunitinib
Pas cellules claires			Temsirrolimus Sunitinib Sorafénib Bévacizumab IFN, IL2

### Axitinib (Inlyta®)

L'axitinib est un ITK inhibant principalement la cascade de signaux du VEGF. L'étude AXIS a recruté 723 patients précédemment traités par sunitinib, cytokines, temsirolimus ou bévacizumab [32]. Ces patients ont reçu après randomisation soit axitinib soit sorafénib. L'axitinib a pu prolonger significativement la PFS, mais cet avantage s'est limité à ceux précédemment traités par sunitinib ou cytokines. L'incidence de l'hypertension artérielle et de l'hypothyroïdie a été plus élevée sous axitinib que sous sorafénib, mais celle des exanthèmes, alopecies et syndromes main-pied a été moins élevée. Un contrôle régulier de la tension artérielle et un traitement antihypertenseur adéquat le cas échéant sont importants sous traitement d'axitinib.

### Résumé sur le traitement de seconde intention

Le choix du traitement de seconde intention est principalement fonction du premier traitement, vu que certains médicaments n'ont été étudiés que dans une séquence bien définie. Les patients préalablement traités par cytokines peuvent être traités soit par pazopanib soit par sorafénib (par ordre alphabétique). Ceux qui ont précédemment été traités par un ITK peuvent recevoir un autre ITK ou l'évérolimus (tab. 5 ). De toutes nouvelles

données permettent de supposer que le passage à un autre ITK est peut-être plus intéressant [30, 33, 34].

La question de la séquence des différents traitements est examinée dans des études cliniques encore en cours. L'étude RECORD-3 examine par exemple l'évérolimus ou le sunitinib en première intention avec changement prévu du schéma de traitement en cas d'échec. Après échec d'un inhibiteur de la mTOR, il n'y a aucun résultat sur l'efficacité d'autres traitements, ce qui fait que d'autres concepts d'étude suivent le développement de traitements de troisième intention et examinent de nouvelles substances, le dovitinib par exemple, après échec d'un ITK ou d'un inhibiteur de la mTOR (étude GOLD, NCT01223027). C'est précisément en raison du nombre de substances à disposition que l'évaluation prospective de biomarqueurs de la sensibilité des ITK ou inhibiteurs de la mTOR est indispensable pour la sélection des médicaments disponibles.

En plus du traitement séquentiel, des associations de ces différents médicaments ont été essayées ces dernières années. L'association de substances à effet anti-angiogénétique a eu une toxicité en partie imprévue [24, 35]. Les résultats de l'association bévacizumab et évérolimus (RECORD-2; NCT00719264) sont attendus.

### Correspondance:

PD Dr Frank Stenner  
Universitätsspital Basel  
Medizinische Onkologie  
Petersgraben 4  
CH-4031 Basel  
[stennerf\[at\]juhbs.ch](mailto:stennerf[at]juhbs.ch)

### Références recommandées

- Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol.* 2010;58(3):398–406.
- Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009; 27(34):5794–9.
- Feldman DR, Baum MS, Ginsberg MS, Hassoun H, Flombaum CD, Velasco S, et al. Phase I trial of bevacizumab plus escalated doses of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(9):1432–9.

Vous trouverez la liste des références complète et numérisée sous [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).