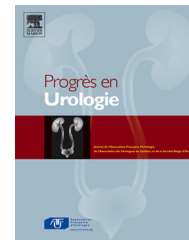




Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



ARTICLE DE REVUE

# Nouvelles stratégies anti-angiogéniques dans la prise en charge du cancer du rein

New anti-angiogenic strategies in the management of kidney cancer

J. Drai\*, G. Pignot, T. Bessede, F. Boulière,  
Y. Hammoudi, S. Ferlicot, J.-J. Patard

Service d'urologie, université Paris-XI (Paris-Sud), CHU de Bicêtre, 78, rue du  
Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France

Reçu le 7 août 2012 ; accepté le 31 janvier 2013

## MOTS CLÉS

Cancer ;  
Rein ;  
Adjuvant ;  
Néoadjuvant ;  
Anti-angiogénique

## Résumé

*Introduction.* – L'objectif de ce travail a été de préciser la place actuelle des traitements adjuvants et néoadjuvants dans la prise en charge des cancers du rein.

*Matériel et méthodes.* – Les données ont été explorées dans Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) en utilisant les mots clés MeSH suivants ou une combinaison de ces mots clés : « cancer », « rein », « kidney », « adjuvant », « néoadjuvant », « anti-angiogénique », « anti-angiogenic » ; et en sélectionnant les articles obtenus sur leur méthodologie, leur pertinence par rapport au thème exploré et leur date de publication.

*Résultats.* – Trente-deux articles anglophones et français publiés entre 2001 et 2011 ont été sélectionnés : cinq études de niveau de preuve 1, neuf études de niveau 2, neuf études de niveau 4, cinq études de niveau 5 et quatre revues de la littérature. La place de la néphrectomie de réduction tumorale dans la prise en charge des cancers du rein localement avancés ou métastatiques est désormais controversée à l'ère des nouvelles thérapies ciblées anti-angiogéniques. En situation néoadjuvante, ces traitements ont montré un impact modéré sur la réduction de volume tumoral avec une moindre amélioration de la résecabilité en dehors de quelques cas rapportés. En situation adjuvante, les données de la littérature sont encore limitées et plusieurs essais cliniques sont actuellement en cours.

*Conclusion.* – Les anti-angiogéniques ont bouleversé les stratégies thérapeutiques actuelles. Le développement d'essais cliniques et de protocoles de recherche nous permettra dans un avenir proche de déterminer les séquences thérapeutiques optimales.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

\* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : [julien.drai@bct.aphp.fr](mailto:julien.drai@bct.aphp.fr), [juladara@hotmail.com](mailto:juladara@hotmail.com) (J. Drai).

**KEYWORDS**

Cancer;  
Kidney;  
Adjuvant;  
Neoadjuvant;  
Anti-angiogenic

**Summary**

*Introduction.* — The aim of this study was to clarify the current role of adjuvant and neo-adjuvant in the treatment of kidney cancer.

*Materials and methods.* — The data were explored in Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) using the following MeSH terms or combinations of these keywords: "cancer", "rein", "kidney", "adjuvant", "neoadjuvant", "antiangiogénique", "antiangiogénic" and selecting the items produced in their methodology, their relevance to the theme explored and their date of publication.

*Results.* — Thirty-two English and French items published between 2001 and 2011 were selected: five studies of evidence level 1, nine level 2 studies, nine level 4 studies, five studies at level 5 and four literature reviews. The cytoreductive nephrectomy as first-line treatment of locally advanced or metastatic kidney cancer is now controversial with the advent of new targeted anti-angiogenic therapies. In neoadjuvant setting, these treatments showed a moderate decrease in tumor volume and rarely improved resectability. In adjuvant setting, their place has yet to be specified and several trials are currently underway.

*Conclusion.* — Recent years have seen the anti-angiogenic therapeutic strategies upset in locally advanced and metastatic renal cancer. The development of clinical trials and research protocols will allow us to determine in the near future the optimal therapeutic sequences.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Introduction**

Le carcinome à cellules rénales représente 3 % de l'ensemble des tumeurs malignes de l'adulte et est responsable de près de 4000 décès par an en France [1]. Dans 25% des cas, le diagnostic est fait d'emblée au stade métastatique, avec un pronostic particulièrement péjoratif et une survie globale à cinq ans inférieure à 25%.

L'avènement des nouvelles thérapies ciblées anti-angiogéniques ont cependant permis une amélioration notable du pronostic ces dix dernières années [2]. La plupart de ces molécules anti-angiogéniques ont fait la preuve de leur supériorité par rapport aux immunothérapies classiques dans plusieurs essais cliniques randomisés [3–5], révolutionnant ainsi la prise en charge des patients au stade métastatique. Leur place en situation néoadjuvante ou adjuvante doit cependant être définie.

L'objectif de ce travail a été de préciser quelle est la place et la séquence optimale de ces nouvelles thérapies ciblées, leur efficacité et les bénéfices attendus, dans les cancers du rein métastatiques (CRM), d'une part, puis en situation adjuvante ou néoadjuvante des cancers localisés ou localement avancés, d'autre part.

**Méthodes**

Les données sur la place des traitements adjuvants et néoadjuvants dans la prise en charge du cancer du rein ont été explorées dans Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) en utilisant les mots clés MeSH suivants ou une combinaison de ces mots clés : « cancer », « rein », « kidney », « adjuvant », « néoadjuvant », « anti-angiogénique », « anti-angiogénic ». Les articles obtenus ont ensuite été sélectionnés sur leur méthodologie, leur langue de publication (anglais/français), leur pertinence clinique et leur date de publication.

Ainsi, 32 articles anglophones et francophones publiés entre 2001 et 2011 ont été sélectionnés : cinq études de niveau de preuve 1, neuf études de niveau de preuve 2,

neuf études de niveau de preuve 4, cinq études de niveau de preuve 5 et quatre revues de la littérature.

**Nouvelles stratégies anti-angiogéniques dans le cancer du rein métastatique (CRM) et place de la néphrectomie de réduction tumorale (NRT)**

Les stratégies anti-angiogéniques dans le CRM pose avant tout la question de l'intérêt de la NRT. Sa place a évolué au cours du temps et au gré des traitements disponibles [6]. À l'ère de l'immunothérapie, deux essais prospectifs randomisés de phase III conduits par le Southwest Oncology Group (SWOG 8949) et l'European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC 30947) avaient mis en évidence un bénéfice de cette NRT sur la survie [7,8]. Dans ces deux études, les patients métastatiques étaient randomisés en deux groupes : INF- $\alpha$  seul versus NRT puis INF- $\alpha$ . L'analyse des résultats combinés de ces deux études portant sur 331 patients mettait en évidence une médiane de survie de 13,6 mois dans le groupe NRT + INF- $\alpha$  versus 7,8 mois dans le groupe INF- $\alpha$  seul ( $p=0,002$ ).

Plusieurs arguments sont également venus renforcer le concept de la NRT :

- la disparition de la symptomatologie liée à la tumeur primitive en place (douleurs, hématurie, syndromes paraneoplasiques) avec, dans certains cas, une amélioration du Performans Status après néphrectomie ;
- les théories physiopathologiques décrites, et notamment la théorie immunologique, basée sur la constatation de quelques cas de régression métastatique spontanée après néphrectomie. Cette théorie fait l'hypothèse que la tumeur se comporterait comme un « piège immunologique », séquestrant anticorps et lymphocytes et la rendant ainsi responsable d'une diminution de l'immunité. Une théorie angiogénique a également été évoquée par le biais d'une augmentation des facteurs de croissance vasculaires (VEGF) constatée chez les patients

porteurs d'une tumeur rénale. Ainsi, selon ces deux théories, une NRT permettrait de diminuer la masse tumorale et d'augmenter l'effet d'une éventuelle immunothérapie ;

- la possibilité de réaliser sur la pièce opératoire une analyse histologique et moléculaire complète et d'identifier de nouveaux marqueurs pronostiques.

À l'inverse, l'intérêt d'une NRT peut être remis en question par les données de morbidité et mortalité périopératoires, avec un risque d'allongement du délai avant instauration d'un traitement systémique. Selon les données de la littérature, dans près d'un tiers des cas, il a été impossible d'instaurer un traitement systémique après chirurgie, essentiellement du fait d'une altération de l'état général du patient et/ou d'une progression de la maladie dans l'intervalle.

Avec l'avènement des thérapies ciblées anti-angiogéniques, la réalisation d'une NRT est devenue controversée. En effet, et à la différence de l'immunothérapie, on assiste à une réelle augmentation des taux de réponse objective sur les métastases et sur la tumeur primitive, si bien que la balance bénéfique—risque en faveur d'une NRT est incertaine. Parmi ces nouvelles molécules, on retient le bévacizumab (Avastin®), anticorps bloquant dirigé contre les facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire ou « Vascular endothelial growth factor » (VEGF). Associé à l'interféron, il permet de doubler le temps de survie sans progression par rapport à interféron seul, passant de cinq à dix mois [3]. Le sorafénib (Nexavar®), le sunitinib (Sutent®), et plus récemment l'axitinib (Inlyta®) font partie de la famille des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). Leur efficacité et toxicité ont largement été rapportées [4]. Le temsirolimus (Torisel®), tout comme l'évérolimus (Afinitor®), sont pour leur part des inhibiteurs de *mammalian target of rapamycin* (mTor). L'étude pivot en faveur du temsirolimus montrait sa supériorité par rapport à l'IFN- $\alpha$  chez les patients néphrectomisés [5]. Collectivement, ces agents présentent une efficacité supérieure aux immunothérapies type IL-2 et l'IFN- $\alpha$ , et ont permis une amélioration substantielle du traitement de la maladie.

S'il n'existe à ce jour aucune donnée de la littérature ni aucune preuve évidente de l'intérêt d'une NRT, la plupart

des auteurs préconisent néanmoins sa réalisation par extrapolation des résultats rapportés lors des essais de phase III à l'ère de l'immunothérapie. Ainsi, la plupart des essais prospectifs randomisés de phase III concernant les thérapies ciblées anti-angiogéniques [3–5] ont inclus une majorité de patients néphrectomisés. Récemment par exemple, dans l'essai Tivo-1 qui incluait 517 patients atteints d'un CRM, tous les patients avaient été préalablement traités par néphrectomie. L'objectif principal était de comparer la survie sans progression entre un anti-VEGF (tivozanib) et un ITK (Sorafénib). Les patients étaient randomisés en deux groupes : 260 recevait du tivozanib (1,5 mg/jour 3 semaines, puis 1 semaine de repos) et 257 du sorafénib (400 mg 2 fois par jour en continu). Une différence significative était constatée en faveur du tivozanib (11,9 mois versus 9,1 mois,  $p=0,042$ ).

Aucune étude prospective n'a pour l'instant permis de conclure sur l'intérêt de la néphrectomie en situation métastatique. La plupart des données sur le sujet sont rétrospectives, avec d'importantes difficultés d'interprétation compte tenu du fait que les patients non-néphrectomisés avaient davantage de comorbidités et un plus mauvais Performans Status que ceux néphrectomisés. Dès lors, la comparaison entre les diverses attitudes thérapeutiques est rendue caduque. Par ailleurs, il est sans doute primordial de prendre en considération les groupes pronostiques reconnus dans le CRM avant de décider d'une chirurgie potentiellement morbide. La classification pronostique la plus fréquemment utilisée est celle du MSKCC, dite classification de Motzer (Tableau 1).

La réponse sera sans doute apportée par l'essai prospectif randomisé de phase III Carmena, ouvert depuis mai 2009, dans lequel les patients ayant un cancer du rein d'emblée métastatique sont randomisés en deux groupes : NRT puis sunitinib ou sunitinib seul. L'objectif principal de cet essai est de comparer la survie globale, et les objectifs secondaires sont l'étude de la réponse tumorale selon les critères *response evaluation criteria in solid tumors* (RECIST), la survie sans progression, la non-compliance aux traitements, la morbidité et mortalité postopératoire, ainsi que la tolérance du traitement. L'essai prévoit d'inclure 1134 patients (dont 576 en France), avec un recrutement prévisible de 24 patients par mois, et une analyse finale estimée aux alentours de février 2015. À noter que des analyses

**Tableau 1** Classification pronostique du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), dite de Motzer.

Facteurs pronostiques	Bon pronostic	Pronostic intermédiaire	Mauvais pronostic
Indice de Karnofsky (péjoratif si < 80 %)	0 facteur	1 ou 2 facteurs	3 facteurs ou plus
LDH (péjoratif si > 1,5 fois la normale)			
Hémoglobénémie (péjoratif si < 13 g/dL ♂ / < 11,5 g/dL ♀)			
Calcémie corrigée (péjoratif si > 10 mg/dL)			
Intervalle entre diagnostic de cancer et début du traitement systémique (péjoratif si < 1 an)			
Survie médiane (mois)	30	14	5
Motzer et al., Clin Oncol 2002.			

intermédiaires à 27 puis à 41 mois sont prévues, et non publiées pour l'heure. Les résultats de cet essai pourraient modifier les stratégies thérapeutiques actuelles.

## Stratégies anti-angiogéniques dans le cancer du rein localise ou localement avance

### Place des traitements adjuvants

#### Principe

Le but d'un traitement adjuvant est la destruction de micrométastases latentes afin de prévenir la survenue de récurrences éventuelles. Ce concept peut paraître particulièrement pertinent dans le cancer du rein, notamment pour les stades localement avancés, puisque le risque de récurrence locale ou métastatique après néphrectomie est de l'ordre de 30 à 40%. Le risque de récurrence peut être estimé sur les données cliniques et anatomopathologiques grâce à différents systèmes pronostiques : l'UCLA Integrated Staging System (UISS), combinant stade TNM, Grade de Fuhrman et statut ECOG (Fig. 1), ou le SSIGN (pour « Stage », « Tumor Size » « Fuhrman Grade » et « Tumor Necrosis ») [9,10]. La grande force de l'UISS est d'avoir été validé à plusieurs reprises par des groupes externes, dont une à l'occasion d'une étude coopérative multicentrique internationale comprenant plus de 4000 patients provenant de huit centres internationaux [11]. Le SSIGN quant à lui n'a été validé de manière externe qu'une seule fois dans le cadre d'une petite série monocentrique, avec comme principale contrainte de devoir disposer systématiquement de la part de l'anatomopathologiste d'une évaluation de la nécrose tumorale [12]. Quand on compare la précision pronostique de ces systèmes par l'index c de Harrel, on s'aperçoit que celui-ci est à 0,65 pour le grade de Fuhrman, 0,66 pour l'ECOG, 0,77 pour le TNM, 0,80 pour l'UISS et 0,88 pour le SSIGN (0,5 étant la prédiction due au hasard et 1 étant la prédiction parfaite) [13]. Ces deux systèmes de classification pronostique peuvent donc être utilisés pour définir les patients à haut risque de récurrence après néphrectomie et poser l'indication d'un traitement adjuvant.

À l'heure actuelle cependant, aucune étude n'a pu mettre en évidence un bénéfice en termes de survie et aucun traitement n'a donc été validé en situation adjuvante dans le cancer du rein. La négativité des études est probablement liée aux limites de celles-ci, à savoir une sélection inappropriée des populations à risque, un nombre insuffisant de patients inclus ou d'événements dans la période analysée, ou un objectif de gain de survie trop ambitieux.

Certains auteurs ont toutefois souligné un possible impact délétère des thérapies anti-angiogéniques en situation adjuvante. En induisant une altération du microenvironnement de l'hôte, ces traitements pourraient, au moins

en théorie, faciliter in fine le développement de métastases particulièrement résistantes. Deux études récentes chez la souris ont ainsi mis en évidence une croissance tumorale primaire diminuée mais une capacité de prolifération et de métastasogénèse accrue sous inhibiteurs de tyrosines kinases [14,15]. Il semble donc important de bien sélectionner les patients susceptibles de pouvoir tirer un bénéfice clinique de ces traitements adjuvants, c'est-à-dire ceux considérés comme à haut risque de récurrence, et d'inclure systématiquement ces patients dans des essais cliniques.

### Essais de traitement adjuvant pour les cancers du rein non-métastatiques

L'immunothérapie a déjà été évaluée en situation adjuvante avec plusieurs essais de phase III largement négatifs. Néanmoins, deux études, celles de Jocham et al. qui évaluait l'immunostimulation induite par la thérapie cellulaire en utilisant des cellules tumorales autologues, puis Wood et al., au moyen du vitespen, ont pu mettre en évidence un avantage significatif dans certains sous-groupes de patients au prix d'une toxicité importante [16,17]. Concernant les traitements anti-angiogéniques en situation adjuvante, les données de la littérature sont pauvres. Plusieurs essais de phase III, actuellement en cours d'inclusion, ont pour but d'étudier l'efficacité et la tolérance de ces traitements en situation adjuvante chez les patients non métastatiques à haut risque de récurrence et sans traitement préalable autre que la néphrectomie. L'ensemble de ces essais de phase III est rapporté dans le Tableau 2. Les résultats de ces essais ne seront connus que dans quelques années et pourraient révolutionner la prise en charge des formes localement avancées.

### Place des traitements néoadjuvants

#### Principes

Le concept de traitement néoadjuvant dans le cancer du rein s'adresse d'abord à certaines tumeurs localement avancées, avec pour objectif d'améliorer leur résecabilité, voire la survie des patients. Pour l'instant, seule l'amélioration de la résecabilité a été étudiée. Nombreuses sont donc les questions restant en suspens : Jusqu'à quel point cette réduction est-elle pertinente cliniquement ? Existe-t-il des situations urologiques particulières (rein unique, thrombus cave, large extension ganglionnaire) où un traitement néoadjuvant est particulièrement utile ? Quelles sont les molécules les plus efficaces dans cette indication ? Quel est le calendrier d'administration optimal par rapport à la chirurgie ? Quels sont les réels bénéfices et les complications rapportées de tels traitements ?

Les données de la littérature ont permis d'identifier des profils de patients pour lesquels l'administration d'un traitement néoadjuvant peut paraître particulièrement judicieuse :

- en cas de tumeur difficilement résecable ; le traitement néoadjuvant, en entraînant une fonte tumorale, pourrait améliorer les conditions d'exercice chirurgicale et diminuer la morbidité postopératoire ;
- en cas de volumineuse tumeur du rein sur rein unique ; une chirurgie conservatrice pourrait alors être proposée en cas de réponse objective au traitement néoadjuvant ;
- dans le cas d'un cancer du rein bilatéral sur maladie héréditaire ; une stratégie néoadjuvante pourrait entraîner

STADE T GRADE de FUHRMAN ECOG	1		2		3		4	
	0	≥1	0	≥1	0	≥1	0	≥1
RISQUE	BAS		INTERMEDIAIRE				HAUT	

**Figure 1.** UCLA Integrated Staging System (UISS) définissant trois groupes de risques dans le cancer du rein localisé, en se reposant sur : stade TNM, grade de Fuhrman et ECOG performance status.

**Tableau 2** Essais de phase 3 de traitements adjuvants.

Essai	Contexte clinique	Protocole	Nombre de patients	Fin d'inclusion
Assure	CRL (cellules claires ou non) à risque intermédiaire et élevé (UISS), R0	Sorafénib (ITK) vs sunitinib (ITK) vs placebo 1 an	1923	2015
Everest	CRL (cellules claires ou non) à risque intermédiaire et élevé, R0	Évérolimus (inhibiteur mTOR) vs placebo 1 an	1218	2021
Sorce	CRL (cellules claires ou non) à risque intermédiaire et élevé (SSIGN), R0	Sorafénib 3 ans vs sorafénib 1 an puis placebo 2 ans vs placebo 3 ans	1656	2012
S-Trac	CRL (cellules claires uniquement) à haut risque (UISS), R0	Sunitinib vs placebo 1 an	600	2011
Protect	CRL (cellules claires uniquement) à risque intermédiaire et élevé, R0	Pazopanib (ITK) vs placebo 1 an	1500	2017

CRL : cancer du rein localisé.

une réponse complète sur certaines masses tumorales et autoriser une surveillance rapprochée de ces lésions en alternative à la néphrectomie partielle ;

- enfin, dans le cas d'un cancer du rein à haut risque de récurrence, il aurait l'avantage de préciser la sensibilité à l'agent anti-angiogénique et guider ainsi le choix d'un traitement adjuvant ultérieur.

À l'ère des thérapies ciblées, ce concept de traitement néoadjuvant s'élargit également aux tumeurs métastatiques avec pour objectif la possibilité de réaliser une NRT dans un second temps. Dans ce cas, on parlera plutôt de traitement de première intention plutôt que de traitement néoadjuvant. L'intérêt de la néphrectomie se discuterait alors en fonction de la réponse au traitement. En cas de réponse satisfaisante, une néphrectomie pourrait être réalisée avant poursuite du traitement anti-angiogénique. En cas de mauvaise réponse chez un patient en bon état général, le traitement anti-angiogénique pourrait être modifié. Enfin en cas d'altération de l'état général, la néphrectomie ne serait pas réalisée et un traitement de soins de support ou de deuxième ligne serait mis en place. Cette stratégie renvoie aux interrogations récentes sur la place de la néphrectomie à l'ère des traitements anti-angiogéniques, où la balance bénéfico-risque doit être discutée pour chaque patient.

#### *Balance bénéfico-risque d'un traitement néoadjuvant*

**Bénéfices.** Plusieurs études pertinentes ont évalué l'efficacité des traitements néoadjuvants sur la réduction tumorale de la lésion rénale primitive, que ce soit dans les formes localement avancées ou métastatiques. Un essai clinique du MD Anderson Cancer Center a inclus 50 patients métastatiques prétraités par bévécizumab, plus erlotinib (anti-EGFR) pour 23 d'entre eux. Une évaluation du volume tumoral était réalisée huit semaines plus tard, mettant en évidence une diminution du volume tumoral chez 23 patients, soit 52 % de la cohorte. Chez ces patients, la

réduction tumorale était cependant modérée, de l'ordre de 12 % en moyenne [18]. Les résultats des autres études étaient concordants avec une réponse sur la tumeur primitive obtenue dans 50 à 70 % des cas mais une réduction tumorale moyenne de 10 à 20 % seulement [19–23]. Les principales séries sont présentées dans le [Tableau 3](#).

Huang et al. ont suggéré que le sunitinib agissait principalement sur les cellules endothéliales plutôt que par ciblage direct des cellules tumorales, ce qui pouvait expliquer le faible taux de réduction tumorale [24]. L'effet de réduction tumorale d'un traitement néoadjuvant serait maximal dans la période allant du deuxième au troisième mois de traitement, suggérant que trois cycles de sunitinib avant la néphrectomie seraient suffisants [20]. Guix et al., quant à eux, ont démontré que quelques jours de traitement par inhibiteurs de tyrosines kinases suffisaient à induire de façon maximale une inhibition de la prolifération cellulaire et de l'apoptose [25].

Concernant l'effet des traitements anti-angiogéniques sur les thrombus veineux, l'un des premiers cas rapportés est celui de Thibault et al., où un homme de 62 ans, porteur d'un thrombus cave remontant jusque dans l'oreillette droite, recevait du sorafénib à la dose de 400 mg deux fois par jour pendant trois mois, avec une disparition quasi-complète du thrombus et absence de progression à un an [26]. La plus grande série rapportée est celle de Cost et al. avec 48 patients atteints d'un thrombus dans la veine rénale (60%), dans la veine cave inférieure sous-rénale (10%), rétrohépatique (28%) ou intrathoracique (2%) [27]. Tous les patients recevaient un traitement anti-angiogénique pendant une durée médiane de 2,75 mois. Un changement clinique significatif n'a été constaté que dans 25 % des cas (progression dans 58 % des cas et régression dans 42 % des cas). Au final un traitement chirurgical n'a été réalisé que chez 30 % des patients.

La littérature fait état de quelques cas rapportant l'utilisation d'un traitement anti-angiogénique en

**Tableau 3** Principales séries de traitements néoadjuvants.

Série	Nombre de patients	Molécule utilisée	Proportion de patients avec involution tumorale (%)	Involution moyenne de la tumeur primitive (%)
Jonash et al., J Clin Oncol, 2009 [18]	50	Bévacizumab (anti-VEGF) ± erlotinib (ITK)	52	12
Thomas et al., J Urol, 2009 [19]	19	Sunitinib (ITK)	42	10
Van der Veldt et al., Clin Cancer Res, 2008 [20]	17	Sunitinib	76	10
Cowey et al., J Clin Oncol, 2010 [21]	30	Sorafénib (ITK)	77	9,6
Wood et al., J Clin Oncol, 2009 [22]	19	Sunitinib	72	19
Silberstein et al., BJU Int, 2010 [23]	12	Sunitinib	100	21

néoadjuvant permettant de réduire la taille d'une métastase ganglionnaire ou le niveau d'un thrombus cave, et permettant in fine une résection chirurgicale complète de ces lésions. Ainsi, Karakiewicz et al. ont rapporté le cas d'un homme de 75 ans, pris en charge pour une tumeur du rein de 11 cm avec thrombus cave remontant jusque dans l'atrium, refusant la sternotomie, et chez qui deux cycles néoadjuvants de sunitinib avait permis de diminuer la taille de la tumeur à 8 cm et d'abaisser le niveau du thrombus en sous-diaphragmatique [28]. De même Thibault et al. ont rapporté le cas d'un homme de 73 ans, inopérable du fait d'une volumineuse tumeur avec importante extension lymphatique, traité par sunitinib pendant six mois. Cela a permis une diminution de 30% de la masse tumorale suivant les critères RECIST, autorisant une chirurgie d'exérèse secondaire [29]. Cependant, les cas de réduction du stade tumoral ou de

rémission complète histologique sont rarement décrits [30]. L'essai Axipan, actuellement en cours d'inclusion, tente de répondre à la question de la réduction tumorale préopératoire par un ITK de seconde génération, l'axitinib, pour des tumeurs non métastatiques de stade T2a (7 à 10 cm), en vue d'optimiser une chirurgie de préservation néphronique.

L'intérêt des stratégies néoadjuvantes pourrait également venir des analyses moléculaires réalisées en parallèle et permettant de déterminer les mécanismes de résistance aux anti-angiogéniques. Ces recherches translationnelles, consistant en l'analyse des tissus tumoraux sur la pièce de néphrectomie chez des patients prétraités ou non, pourraient permettre de découvrir les biomarqueurs potentiellement liés à la réponse tumorale.

Les principaux essais néoadjuvants en cours sont détaillés [Tableau 4](#).

**Tableau 4** Essais de traitements néoadjuvants en cours.

Essai	Contexte clinique	Protocole
Pré-insut	CRM – Phase II	Sunitinib 2 cycles puis chirurgie au 3 <sup>e</sup> mois puis reprise sunitinib à 15 jours jusqu'à progression
Surtime (EORTC 30073)	CRM – Phase III randomisé	Sunitinib puis chirurgie vs chirurgie puis sunitinib
Axipan	Tumeur non métastatique (NOMO ou NxMO) de 7 à 10 centimètres – Phase II	Axitinib (ITK) moins de 6 mois puis chirurgie après 2 scanners stables
Neorad	CRM – Phase II	Évérolimus (inhibiteur mTOR) 3–5 semaines puis chirurgie puis reprise évérolimus à 4 semaines

CRM : cancer du rein métastatique.

**Risques.** Les traitements anti-angiogéniques peuvent augmenter la morbidité per- et postopératoire (embolie pulmonaire, thromboses, retard de cicatrisation). Margulis et al. ne constataient aucune différence significative en termes de pertes sanguines, de transfusions, de durée opératoire ou de complications infectieuses. Le risque de complications pariétales était plus élevé en cas de traitement néoadjuvant mais cette différence n'était pas statistiquement significative (9,1% vs 6,9%;  $p=0,72$ ) [31]. Chapin et al. ont pour leur part rapporté une augmentation significative du taux de complications pariétales [32]. Afin de limiter ce risque, les recommandations actuelles insistent sur les délais entre l'arrêt du traitement anti-angiogénique et la chirurgie : quatre à six semaines (soit deux demi-vies) pour le bévacizumab et deux à cinq jours pour les inhibiteurs de tyrosines kinases. De même, en postopératoire, il est recommandé de ne reprendre les anti-angiogéniques qu'après un délai minimal de quatre semaines.

Le risque de progression tumorale sous traitement néoadjuvant, pouvant compromettre les capacités d'exercice chirurgicale ultérieure, est également à prendre en considération. Dans les principales études résumées dans le [Tableau 3](#), les auteurs constataient en effet une augmentation du volume tumoral sous traitement néoadjuvant pour une proportion non négligeable de patients, jusqu'à 58% d'entre eux chez Thomas et al. À cet égard, l'étude prospective randomisée Surtime (EORTC 30073) a été ouverte chez des patients métastatiques, en comparant NRT puis sunitinib en adjuvant versus trois cures de sunitinib en néoadjuvant puis NRT. L'objectif principal de cet essai est de déterminer la séquence optimale néphrectomie – traitement anti-angiogénique. Le critère d'évaluation primaire est la survie sans progression. Les critères d'évaluation secondaires comprennent la survie globale, la morbidité, la réponse globale au traitement dans le bras néphrectomie différée (incluant la proportion de patients devenant non résécables), et l'effet de la néphrectomie sur l'évolution de la maladie dans les deux bras. En outre, une analyse moléculaire au niveau tissulaire et sérique est prévue afin d'identifier les profils génétiques et protéiques prédictifs de la réponse au traitement.

## Conclusion

L'avènement des thérapies ciblées anti-angiogéniques dans la prise en charge des cancers du rein a bouleversé les stratégies thérapeutiques actuelles. Leur place en situation néoadjuvante ou adjuvante, dans les formes localement avancées ou métastatiques, est pour l'instant limitée. Le développement de protocoles de recherche, translationnels notamment, et d'essais cliniques nous permettra dans un avenir proche de déterminer quel est, pour un patient donné, la séquence thérapeutique optimale. En attendant, l'instauration d'un traitement adjuvant ou néoadjuvant doit toujours être décidée dans le cadre d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire avec inclusion du patient dans un essai prospectif.

## Déclaration d'intérêts

J.-J. P. Essais cliniques : en qualité d'investigateur principal des essais S-Trac et Axipan (Pfizer).

## Références

- [1] Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 2008;34:193–205.
- [2] 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;58:398–406.
- [3] Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103–11.
- [4] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584–90.
- [5] Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271–81.
- [6] Arroua F, Maurin C, Carcenac A, Ragni E, Rossi D, Bastide C. Place de la chirurgie (néphrectomie cytoréductrice et métastectomie) dans la prise en charge du cancer du rein métastatique: revue de la littérature. *Prog Urol* 2010;20(13):1175–83.
- [7] Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1655–9.
- [8] Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:966–70.
- [9] Patard JJ, Verhoest G, Culine S. Systèmes pronostiques des cancers du rein localisés et métastatiques. *Prog Urol* 2007;17:912–6.
- [10] Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol* 2002;168:2395–400.
- [11] Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3316–22.
- [12] Ficarra V, Martignoni G, Lohse C, Novara G, Pea M, Cavalleri S, et al. External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade and necrosis (SSIGN) score to predict cancer specific survival using a European series of conventional renal cell carcinoma. *J Urol* 2006;175(4):1235–9.
- [13] Kim HL, Seligson D, Liu X, Janzen N, Bui MH, Yu H, et al. Using protein expressions to predict survival in clear cell renal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10(16):5464–71.
- [14] Ebos JM, Lee CR, Cruz-Munoz W, Bjarnason GA, Christensen JG, Kerbel RS. Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumorangiogenesis. *Cancer Cell* 2009;15:232–9.
- [15] Paez-Ribes M, Allen E, Hudock J, Takeda T, Okuyama H, Vinals F, et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression

- of tumors to increased local invasion and distant metastasis. *Cancer Cell* 2009;15:220–31.
- [16] Jocham D, Richter A, Hoffmann L, Iwig K, Fahlenkamp D, Zakrzewski G, et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomized controlled trial. *Lancet* 2004;363:594–9.
- [17] Wood C, Srivastava P, Bukowski R, Lacombe L, Gorelov AI, Gorelov S, et al. An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372:145–54.
- [18] Jonasch E, Wood CG, Matin SF, Tu SM, Pagliaro LC, Corn PG, et al. presurgical feasibility study of bevacizumab in untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4076–81.
- [19] Thomas AA, Rini BI, Lane BR, Garcia J, Dreicer R, Klein EA, et al. Response of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2009;181:518–23 [discussion 523].
- [20] Van der Veldt AA, Meijerink MR, van den Eertwegh AJ, Bex A, de Gast G, Haanen JB, et al. Sunitinib for treatment of advanced renal cell cancer: primary tumor response. *Clin Cancer Res* 2008;14:2431–6.
- [21] Cowey CL, Amin C, Pruthi RS, Wallen EM, Nielsen ME, Grigson G, et al. Neoadjuvant clinical trial with sorafenib for patients with stage II or higher renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2010;28:15027.
- [22] Wood L, Garcia JA, Elson P, Salas RN, Lane BR, Klein E, et al. Sunitinib in patients (pts) with unresectable primary renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2009;27:5096 [Abstract].
- [23] Silberstein JL, Millard F, Mehrazin R, Kopp R, Bazzi W, DiBlasio CJ, et al. Feasibility and efficacy of neoadjuvant sunitinib before nephron-sparing surgery. *BJU Int* 2010;106(9):1270–6.
- [24] Huang D, Ding Y, Li Y, Luo WM, Zhang ZF, Snider J, et al. Sunitinib acts primarily on tumor endothelium rather than tumor cells to inhibit the growth of renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2010;70:1053–62.
- [25] Guix M, Granja Nde M, Meszoely I, Adkins TB, Wieman BM, Frierson KE, et al. Short preoperative treatment with erlotinib inhibits tumor cell proliferation in hormone receptor-positive breast cancers. *J Clin Oncol* 2008;26:897–906.
- [26] Thibault F, Izzedine H, Sultan V, Bart S, Billefont B, Rixe O, et al. Régression d'un thrombus cave néoplasique sous traitement par sorafénib. *Prog Urol* 2008;18(7):480–2.
- [27] Cost NG, Delacroix Jr SE, Sleeper JP, Smith PJ, Youssef RF, Chapin BF, et al. The impact of targeted molecular therapies on the level of renal cell carcinoma vena caval tumor thrombus. *Eur Urol* 2011;59(6):912–8.
- [28] Karakiewicz PI, Suardi N, Jeldres C, Audet P, Ghosn P, Patard JJ, et al. Neoadjuvant sunitinib induction therapy may effectively down-stage renal cell carcinoma atrial thrombi. *Eur Urol* 2008;53:845–8.
- [29] Thibault F, Rixe O, Meric JB, Renard-Penna R, Boostan H, Mozer P, et al. Traitement néoadjuvant du cancer du rein. *Prog Urol* 2008;18(4):256–8.
- [30] Robert G, Gabbay G, Bram R, Wallerand H, Deminière C, Cornelis F, et al. Complete histologic remission after sunitinib neoadjuvant therapy in T3b renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009;55:1477–80.
- [31] Margulis V, Matin SF, Tannir N, Tamboli P, Swanson DA, Jonasch E, et al. Surgical morbidity associated with administration of targeted molecular therapies before cytoreductive nephrectomy or resection of locally recurrent renal cell carcinoma. *J Urol* 2008;180:94–8.
- [32] Chapin BF, Delacroix Jr SE, Culp SH, Noguera Gonzalez GM, Tannir NM, et al. Safety of presurgical targeted therapy in the setting of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60:964–71.