Progrès en urologie (2010) 20 Suppl. 1, S23-S26

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Cancer du rein : quels sont les critères pour juger de l'échec d'un traitement anti-angiogénique ? À propos d'un cas

Renal cell carcinoma: which criteria to define antiangiogenic treatment failure? A case report

H. Lang[a], N. Lassau[b], F. Thibault[c], R. Delva[d], G. Pignot[e,*]

[a]Service d'Urologie, CHU de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, BP 426, 67091 Strasbourg cedex, France
[b]Département d'imagerie, Institut Gustave-Roussy, 39 bis rue Camille Desmoulins, 94800 Villejuif, France
[c]Service d'Urologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France
[d]Service d'Oncologie, Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Papin, 2, rue Moll, 49933 Angers Cedex 9, France
[e]Service d'Urologie, Hôpital Cochin, Université René Descartes, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France

MOTS CLÉS
Cancer du rein métastatique ;
Anti-angiogéniques ;
Effets indésirables ;
Évaluation des résultats thérapeutiques.

Résumé
Les critères d'échec d'un traitement anti-angiogénique devant faire envisager un changement de molécule sont encore difficiles à définir. Concernant l'évaluation de la réponse au traitement, si les critères RECIST semblent être limités, plusieurs autres outils d'évaluation (cliniques, radiologiques ou biologiques) peuvent être intéressants. C'est le cas de l'échographie de contraste, sous couvert d'une définition précise des paramètres à évaluer et d'une standardisation de la technique.
La mauvaise tolérance clinique ne traduit pas forcément un échec du traitement. Elle doit être appréciée en tenant compte des effets secondaires les plus fréquents. La fatigue est constatée chez plus de 50 % des patients ; il faut cependant penser à éliminer une autre cause sous-jacente, notamment une hypothyroïdie iatrogène.
© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : gg_pignot@yahoo.fr (G. Pignot)

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS
Metastatic renal cell carcinoma;
Angiogenesis inhibitors;
Adverse effects;
Treatment outcome assessment

Summary
Failure criteria of antiangiogenic treatment that must make envisage a change of molecule are still difficult to define. Concerning the evaluation of the response, if the RECIST criteria seem to be limited, several other tools of evaluation (clinical, radiological or biological tools) can be interesting. It is the case of contrast-enhanced ultra-sonography, but a precise definition of functional parameters should be defined and a standardization of the technique is necessary.
Side effects do not translate necessarily a treatment failure. They must be estimated by taking into account the frequency of some of symptoms. Asthenia is noticed in more than 50 % of the patients ; it is however necessary to exclude another aetiology, in particular iatrogenic hypothyroidism.
© 2010 Published by Elsevier Masson SAS.

Le cas clinique est le suivant :

Un homme de 47 ans, 69 kg, traité par Sunitinib (Sutent®) selon le schéma 50 mg/j pendant 4 semaines puis arrêt pendant 2 semaines, pour des métastases pulmonaires et hépatique d'un carcinome à cellules conventionnelles de grade 3 opéré cinq mois plus tôt (Fig. 1).

Doit on prévoir de faire réaliser une écho de contraste systématiquement pour juger de l'efficacité des anti-angiogéniques ? Si oui, selon quel protocole (à quelle date, avec quel intervalle, pendant quelle durée) et pour quelle(s) localisation(s) secondaire(s) ? Existe-t-il des pièges ? Si non, pourquoi ?

La technique d'écho de contraste est en cours de standardisation selon les règles internationales RECIST qui limitent le nombre de lésions cibles à 5 maximum (2 par organe).

Il existe différents types de produits de contraste dans le monde (SonoVue®, Levovist®, Definity®, Sonazoid®), le SonoVue® ayant eu l'AMM en 2002. La méthodologie repose sur une injection en bolus et une acquisition en *raw data*, afin d'avoir une vraie dynamique du signal (courbe de perfusion de la région d'intérêt étudiée). Les paramètres à utiliser ne sont pas encore bien définis : on peut évaluer le flux

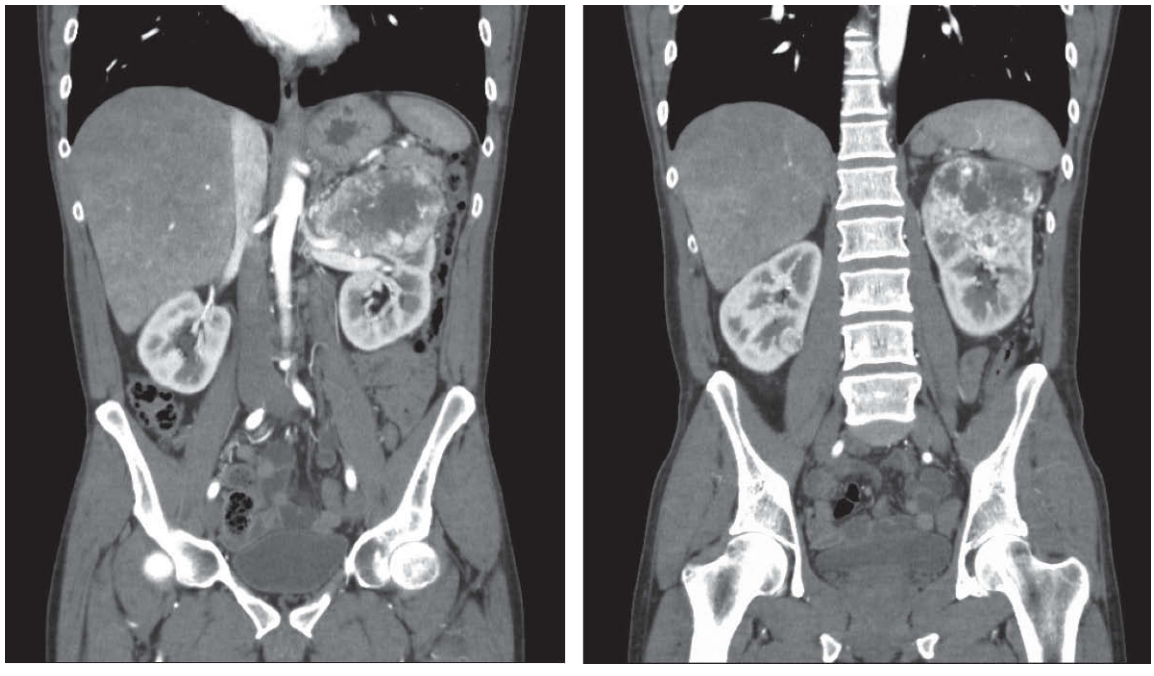

Figure 1. Tomodensitométrie rénale du patient.

vasculaire, le volume vasculaire ou le temps de transit. Les paramètres corrélés au volume vasculaire (correspondant à la densité microvasculaire en histologie) semblent les plus robustes. Le timing doit également être précisé ; une évaluation à J15 semble être la plus intéressante (*versus* J7 ou M1). Les études en cours soutenues par le STIC devraient bientôt confirmer les paramètres et timing idéaux dans cette indication-là.

Les principaux avantages de l'échographie de contraste sont les suivants :

- le produit de contraste a une élimination pulmonaire ; il n'y a donc pas de contre-indication en cas d'insuffisance rénale ;
- plusieurs injections successives sont possibles.
- Les inconvénients sont les suivants :
- la technique n'est pas bien adaptée au suivi des lésions pulmonaires et cérébrales ;
- contrairement au scanner ou à l'IRM dynamique, il n'y a pas de calcul de paramètres de perméabilité possible.

En cas de toxicité du traitement, l'échographie de contraste peut guider l'adaptation du traitement ; en cas de réponse tumorale satisfaisante en termes de perfusion, on préfèrera garder la même molécule en diminuant la posologie, alors qu'en cas de non-réponse on aura plutôt tendance à proposer un changement de molécule.

Après cinq mois de traitement, évolution favorable avec une diminution du volume et du nombre des lésions pulmonaires et une disparition quasi-totale de l'image hépatique.

Les critères RECIST sont-ils toujours aussi performants pour juger de l'efficacité des anti-angiogéniques ? Si oui, quels sont les facteurs pour décider de la modification du traitement ? Si non, quels critères objectifs dois-je utiliser pour évaluer l'efficacité du traitement ?

Selon les critères RECIST (Fig. 2) on parle de « stabilité » si la lésion évolue entre -30 % et +20 %, de « réponse partielle » si la lésion diminue en taille de plus de 30 % et à l'inverse de « progression » lorsque la taille lésionnelle augmente de plus de 20 %.

Depuis l'avènement des anti-angiogéniques, ces critères sont parfois insuffisants pour évaluer la réponse tumorale. En cas de réponse complète, l'évaluation par les critères RECIST reste bonne (plus de lésion visible) ; malheureusement cette situation est assez rare avec les traitements anti-angiogéniques (entre 2 et 3 % des patients). En cas de réponse partielle (30 % des patients), l'évaluation reste satisfaisante par les critères RECIST. Par contre, ces critères peuvent être mis en défaut sur un diagnostic de progression telle que définie ci-dessus. C'est le paradoxe des anti-angiogéniques, certaines lésions pouvant en effet augmenter en taille sur l'imagerie mais avec une activité et une vascularisation moindres. Par ailleurs, il n'y a pas de corrélation entre le taux de réponse objective et la survie sans progression.

Les critères RECIST semblent donc être limités quant à l'évaluation de la réponse aux traitements anti-angiogéniques. Il faut donc envisager d'autres critères d'évaluation ou affiner les critères pré-existants. Les critères d'évaluation pouvant être pris en considération sont les suivants :

- évaluation clinique : diminution ou disparition des symptômes (douleurs osseuses, dyspnée), évolution des lésions mesurables (métastase sous cutanée par exemple), intensité des effets secondaires. Il semble en effet exister une corrélation toxicité/efficacité, notamment pour l'HTA, où la réponse au traitement semble corrélée à la sévérité de l'HTA ;
- évaluation radiologique : IRM fonctionnelle (évaluation de la perméabilité des capillaires), scanner de diffusion, échographie de contraste ou TEP-TDM. Ces différents examens sont en cours d'évaluation et une validation est nécessaire avant de pouvoir les utiliser en pratique courante (problème de la standardisation et de la reproductivité des examens) ;
- évaluation biologique : dosage des LDH (corrélées à la réponse, à la nécrose et à la micro-angiopathie, mais de façon non spécifique), dosage du VEGF circulant, du PDGF, des cellules tumorales ou endothéliales circulantes (en cours d'évaluation).

À l'heure actuelle, ces critères sont encore en cours d'évaluation et aucun n'est validé en pratique courante.

Sous traitement, apparition d'une métastase cérébrale unique. Arrêt du sunitinib. Traitement de la métastase cérébrale. Amaigrissement de 8 kg mais récupération d'un état général satisfaisant (ECOG 1). Reprise du sunitinib. Deux mois plus tard, anorexie avec une perte de goût, asthénie importante, décoloration de la barbe et des sourcils et alopécie

La mauvaise tolérance doit-elle me faire modifier le traitement ?

Les éléments de mauvaise tolérance chez ce patient sont :

- la perte de poids : amaigrissement de 8 kg (soit > 10 %

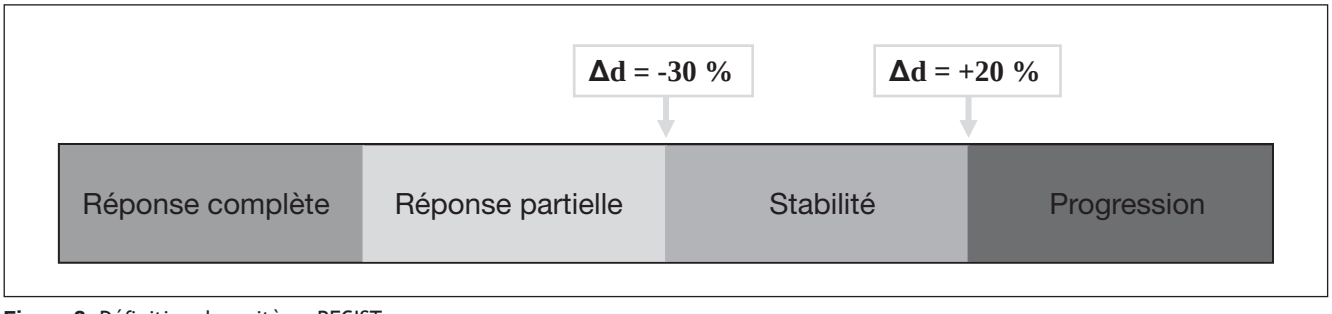

Figure 2. Définition des critères RECIST.

du poids total) en 8 mois, mais pouvant correspondre à l'épisode de métastases cérébrales, avec un poids stable depuis la reprise du sunitinib ;
- la perte de goût : elle n'est pas mentionnée dans l'essai princeps de Motzer [5] mais elle est très fréquente en pratique quotidienne et peut aller jusqu'à l'agueusie ;
- l'asthénie importante selon le malade, mais ECOG 1-2 selon le médecin

L'évaluation des effets secondaires est toujours très subjective, notamment concernant la fatigue. Il est important de savoir si on est vraiment en présence d'une mauvaise tolérance du sunitinib. En fait, il s'agit plus vraisemblablement de symptômes en rapport avec une tolérance relativement habituelle, et même plutôt correcte, du traitement. En effet, la tolérance du sunitinib peut-elle réellement être bonne ? La fatigue est très fréquente : dans l'étude princeps comparant le sunitinib à l'interféron [5], plus d'un malade sur 2 se plaint de fatigue, dont 7 % de grade 3/4. Cette fatigue survient surtout sur les 2 dernières semaines de traitement. La cause réelle de la fatigue induite par les thérapies ciblées n'est pas connue. Il faut cependant se méfier d'attribuer la fatigue uniquement à l'effet direct du médicament et penser à rechercher :
- une hypothyroïdie, d'une fréquence de 60 à 70 %, dont 15 % à traiter selon Wolter [6] ;
- une insuffisance surrénalienne, à rechercher tout particulièrement chez ce malade ayant eu une corticothérapie prolongée pour sa métastase cérébrale ;
- un effet secondaire de la radiothérapie cérébrale.
- Après avoir éliminé ces diagnostics différentiels, et si la fatigue augmente (PS 2 fort ou PS 3), il faut envisager une réduction de dose à 37,5 mg.

Aurais-je du prévoir de faire un traitement préventif de certains effets secondaires ? Si oui pour lesquels et comment ? Quel schéma de surveillance me proposez-vous ?

Concernant la fatigue, il faut penser à traiter une éventuelle hypothyroïdie lorsqu'elle existe.

Concernant l'agueusie, qui est un effet secondaire fréquent du sunitinib, mais aussi des anti HTA et des IEC, il n'existe pas de traitement curatif et peu ou pas de recommandations. On peut cependant conseiller de manger frais, épicé et bien assaisonné et d'éviter le vin. Un traitement par sulfate de zinc peut également être proposé.

Le schéma de surveillance comportera un bilan biologique (NFS, iono sang, bilan hépatique, T4-TSH, lipasémie) et une consultation toutes les 6 semaines. Une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne et cérébrale sera réalisée tous les 3 mois.

Poursuite du Sunitinib à la même posologie avec des bilans de réévaluation. Évolution progressivement favorable. La surveillance est actuellement poursuivie.

Conflits d'intérêts

H. Lang : essais cliniques en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (Pfizer, Baxter) ; conférences : invitations en qualité d'intervenant (Pfizer, Bayer Schering).
N. Lassau : invitations en qualité d'intervenant (Roche, Novartis, Pfizer).
F. Thibault : l'auteur n'a pas transmis ses conflits d'intérêts.
R. Delva : rapports d'expertise (Roche, sanofi-aventis), invitations en qualité d'intervenant (Roche, sanofi-aventis) ; essais cliniques en qualité d'investigateur ou co-investigateur, coordonnateur ou expérimentateur principal (Roche, sanofi-aventis).
G. Pignot : aucun conflit d'intérêts déclaré.

Références

[1] Palmer FJ. The RACR survey of intravenous contrast media reactions. Final report. Australas Radiol 1988;32:426-8.
[2] Wolf GL, Mishkin MM, Roux SG, Halpern EF, Gottlieb J, Zimmerman J, et al. Comparison of the rates of adverse drug reactions. Ionic contrast agents, ionic agents combined with steroids, and nonionic agents. Invest Radiol 1991;26:404-10. Erratum in: Invest Radiol 1991;26:673.
[3] Murphy KJ, Brunberg JA, Cohan RH. Adverse reactions to gadolinium contrast media: a review of 36 cases. AJR Am J Roentgenol 1996;167:847-9.
[4] Kirchin MA, Pirovano G, Venetianer C, Spinazzi A. Safety assessment of gadobenate dimeglumine (MultiHance): extended clinical experience from phase I studies to post-marketing surveillance. J Magn Reson Imaging 2001;14:281-94.
[5] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115-24.
[6] Wolter P, Dumez H, Schöffski P. Sunitinib and hypothyroidism. N Engl J Med 2007;356:1580-1.