

ACTUALITÉS DANS LE CANCER DU REIN MÉTASTATIQUE

par

B. ESCUDIER*

Le cancer du rein métastatique demeure en 2003 à la fois un des cancers les plus difficiles à guérir et un modèle pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Dès les années 80, ce cancer a été, avec le mélanome, le modèle choisi pour l'évaluation d'une nouvelle voie thérapeutique, l'immunothérapie [1-4], en raison de 2 caractéristiques importantes : l'existence de rémissions spontanées et la résistance très importante de ce cancer à la chimiothérapie.

Depuis la découverte des cytokines, de très nombreuses études ont été réalisées, permettant de préciser les indications et l'efficacité de l'interféron (IFN) et de l'interleukine 2 (IL-2). Ces deux cytokines sont actuellement les seules thérapeutiques admises dans le traitement du cancer du rein métastatique. En dehors de ce traitement de référence, le cancer du rein apparaît comme un modèle très intéressant dans le développement de nouvelles approches thérapeutiques en cancérologie :

- la greffe de moelle allogénique à conditionnement atténué ;
- les thérapeutiques anti-angiogéniques ;
- les cellules dendritiques.

FACTEURS PRONOSTIQUES

Les facteurs pronostiques du cancer du rein métastatique sont relativement bien connus [5, 6]. Dans une étude récente du groupe français d'immunothérapie [7], plusieurs données pronostiques ont été retrouvées :

- l'état général (caractérisé par le *Performance Status* ou PS) ;

* Institut Gustave Roussy, Villejuif, France.

- l'intervalle entre la découverte du cancer primitif et celle des métastases ;
- le nombre de sites métastatiques ;
- l'existence de métastases hépatiques ;
- sur le plan biologique, des signes d'inflammation, des neutrophiles élevés, une hémoglobine inférieure à 10 g.

Ces facteurs pronostiques permettent de déterminer des sous-groupes dont la survie médiane varie de 67 mois à 4 mois. Cela rend bien compte de la nécessité d'une analyse fine des essais thérapeutiques, et plus encore de l'importance des essais comparatifs pour juger de l'efficacité des différents traitements.

CYTOKINES ET CANCER DU REIN

Actuellement, 2 cytokines ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans le cancer du rein métastatique : l'interleukine-2 et l'interféron- α .

Efficacité de l'IL-2 et de l'interféron

INTERFÉRON

L'IFN donne des taux de réponse objective variant entre 5 et 30 p. 100 des cas [8-10]. La dose classique d'IFN dans cette maladie est de 9 à 18 millions d'IFN 3 fois/semaine. Il ne semble pas exister de différence significative entre ces deux doses en terme d'efficacité.

L'IFN a été testé en association avec plusieurs autres médicaments.

- L'association classique interféron-vinblastine a été développée à la fin des années 1990 notamment par l'équipe de Bergerat [8] à Strasbourg. Les taux de réponse rapportés alors (de l'ordre de 35 à 40 p. 100) semblaient très encourageants. Cependant, deux études randomisées, l'une européenne, l'autre américaine, ont montré l'absence d'impact sur la survie de cette association sur l'IFN seul, et par contre une toxicité supérieure chez les patients recevant de la chimiothérapie. De ce fait, ce traitement ne doit plus à l'heure actuelle être considéré comme un traitement de référence.
- L'association interféron-5FU a été testée avec des résultats là encore encourageants en phase II [11, 12]. Cependant, aucune étude randomisée n'a montré l'intérêt de cette association, et celle-ci ne doit donc pas être recommandée.
- L'association aux rétinoïdes [13] a été proposée il y a quelques années en raison d'une synergie *in vitro* entre ces deux molécules. À la suite d'essais de phase II encourageants d'association IFN-acide 13 cis-rétinoïc, une étude randomisée a été conduite par le Memorial à New York dont les résultats rapportés en 1999 sont négatifs [14, 15].

En résumé, aucune association actuelle avec l'interféron ne semble apporter de bénéfice en terme de survie, à l'exception peut-être de l'association IL-2 (voir p. 269).

INTERLEUKINE-2

Rapportée en 1985 pour la première fois par l'équipe de Rosenberg [2] l'expérience de l'IL-2 à forte dose par voie intraveineuse montrait des taux de réponse

autour de 30 p. 100. À la suite de ces résultats, de nombreuses équipes ont tenté de reproduire de tels résultats, et l'expérience des 15 dernières années [2, 16-24] a montré les éléments suivants.

- Les taux de réponse effectifs de l'IL-2 par voie intraveineuse dans le cancer du rein métastatique varient entre 8 et 25 p. 100. Même si ces taux de réponse sont relativement faibles, un taux de réponse complète de 5 à 10 p. 100 suivant les études avec des rémissions *a priori* très prolongées encouragent à poursuivre ces traitements.
- La toxicité des traitements par IL-2 intraveineuse est très importante, ces traitements nécessitant une hospitalisation souvent dans des milieux de soins intensifs, avec des toxicités sévères et une incidence de décès non négligeable. Ainsi, dans une grande étude multicentrique française (étude CRECY – voir ci-dessus), les décès chez les patients traités par IL-2 intraveineuse ont été de l'ordre de 7 p. 100.
- Du fait de cette toxicité, plusieurs équipes ont développé depuis une dizaine d'années des administrations par voie sous-cutanée d'IL-2 [11, 12, 25-28]. La toxicité reste importante, mais la mortalité devient avec ces traitements pratiquement nulle, permettant des traitements ambulatoires. Les taux de réponse avec l'IL-2 sous-cutanée semblent superposables à ceux qui sont observés par voie intraveineuse, ce qui a encouragé l'immense majorité des investigateurs, notamment en Europe à arrêter l'utilisation de l'IL-2 intraveineuse. Cependant, un doute persiste sur la durée des réponses observées. L'équipe de Rosenberg notamment [1-3], rapporte régulièrement des taux de réponse complète avec l'IL-2 à forte dose qui semblent supérieurs à ceux constatés avec l'IL-2 sous-cutanée. Une étude randomisée est en cours au NCI comparant l'IL-2 à forte dose par voie intraveineuse, l'IL-2 à faible dose par voie intraveineuse et l'IL-2 sous-cutanée. Les résultats devraient être connus d'ici deux ans et permettront de savoir s'il existe un bénéfice de survie.

ASSOCIATION

L'efficacité de ces deux cytokines a fait poser la question de la possible synergie de l'association de ces deux médicaments.

Plusieurs études de phase II ont montré des taux de réponse entre 30 et 40 p. 100. Devant ces résultats, une grande étude multicentrique française, l'étude CRECY [10, 17] a été réalisée. 425 patients ont été randomisés entre 3 bras de traitement :

- l'IFN seul à la dose de 18 millions 3 fois/semaine ;
- l'IL-2 intraveineuse en continu ;
- et l'association IL-2 intraveineuse et interféron.

Cette étude a permis d'apporter plusieurs réponses :

– l'association IL-2-IFN est supérieure à chacune des cytokines seules en terme de taux de réponse (18,6 p. 100 *versus* 7 et 8 p. 100) et en terme de survie sans progression ;

– aucune différence de survie n'a été mise en évidence entre les trois bras de traitement, mais un *cross-over* était autorisé dans cette étude dans les bras monothérapies ;

– le *cross-over* d'une cytokine vers l'autre n'a pas permis d'augmenter le taux de réponse des patients. En effet, aucun patient qui progressait sous cytokine n'a eu une réponse objective avec le changement de traitement [17].

Des facteurs pronostiques importants ont été mis en évidence au cours de cette étude :

– *facteurs pronostiques d'échec de l'immunothérapie* : une certaine proportion de malades dans cette étude progresse systématiquement sous traitement. Il s'agit notamment d'un groupe de patients qui comprend trois critères de pronostic défavorable que sont l'association d'un intervalle libre entre le cancer primitif et les métastases de moins d'un an et de métastases hépatiques et d'un autre site métastatique.

Chez les patients qui présentent ces trois éléments simultanément, l'échec de l'immunothérapie est donc pratiquement certain, et il faut considérer que cette population de patients ne doit plus être incluse dans les protocoles d'immunothérapie ;

– *facteurs pronostiques de réponse aux traitements* : les études antérieures avaient montré que certains éléments semblaient pronostiques de la réponse, notamment les métastases pulmonaires, l'existence d'une néphrectomie antérieure, le bon état général du patient. Dans l'étude CRECY, les facteurs pronostiques principaux, outre le bras de traitement, sont le nombre de sites métastatiques (un seul site *versus* plus d'un site métastatique) et l'état général du patient. *Ainsi, les patients présentant un seul site métastatique (habituellement pulmonaire) ont une probabilité de répondre au traitement d'environ 35 p. 100 lorsqu'ils sont traités par association IL-2-IFN.*

AUTRES ASSOCIATIONS AVEC L'IL-2

Outre l'association avec l'IFN, aucune autre molécule n'a montré son efficacité en association avec l'IL-2. Seule sur des modèles pré-cliniques, l'IL-12 semble donner des résultats très encourageants en association avec l'IL-2. Cependant, cette cytokine qui avait donné des résultats encourageants en phase I a été abandonnée après plusieurs essais de phase II qui n'ont pas montré de résultats concluants et/ou une toxicité très sévère.

ASSOCIATION IL-2 – THÉRAPIE CELLULAIRE

L'IL-2 sur le plan immunologique induit une stimulation importante de lymphocytes T cytotoxiques et des lymphocytes NK. De ce fait, dans les années 1980, de nombreuses études ont tenté d'associer à l'IL-2 des préparations cellulaires de lymphocytes.

Les premières utilisées ont été des LAK (*lymphokine activated killer cell*), dont l'association à l'IL-2 a été initialement considérée comme très efficace [1, 2, 16, 29]. Cependant, les études randomisées n'ont pas montré le bénéfice de cette association [30].

Dans un 2^e temps, d'autres préparations cellulaires ont été utilisées :

– des TIL (*tumor infiltrating lymphocyte*), qui sont les lymphocytes préparés à partir de la tumeur, expansés *in vitro* et réinjectés au patient. Là encore, les résultats initiaux n'ont pas été confirmés ;

– des TIL plus sélectifs (TIL CD8⁺) ont été ensuite utilisés compte tenu de leur vertu théorique cytotoxique. Une grande étude randomisée internationale [31] n'a cependant pas montré le bénéfice d'une telle association ;

– enfin les cellules NK ont pu être considérées comme efficaces notamment lors d'une étude de phase II à l'IGR [19] permettant des résultats très encourageants chez des patients répondant au traitement par IL-2. Cependant, compte tenu de la difficulté de préparation de ces cellules, aucune étude randomisée n'a été réalisée pour confirmer ces résultats.

IMPACT DE L'IMMUNOTHÉRAPIE SUR LA SURVIE

Jusqu'à récemment, si des réponses cliniques étaient observées sous immunothérapie, l'impact réel de ces traitements sur la survie des patients n'avait pas été démontré. Seules quelques études rétrospectives comparant des groupes de patients traités par IFN ou IL-2 et des groupes historiques étaient en faveur de ce bénéfice.

Récemment, 2 études publiées en 1999 ont montré un bénéfice en terme de survie de l'IFN :

– une étude européenne [32] a montré une supériorité en terme de survie de l'association interféron-vinblastine sur la vinblastine seule. Cette étude montre donc de manière indiscutable l'intérêt de l'IFN dans le traitement du cancer du rein métastatique ;

– une étude anglaise du MRC comparant l'IFN 9 millions 3 fois/semaine pendant 12 semaines à la Prodasone® seule a montré là encore une amélioration de la survie qui passe de 6 à 8,4 mois chez les patients traités par IFN [33].

Par contre, aucune étude randomisée n'a prouvé de manière formelle le bénéfice de l'IL-2.

Compte tenu de l'importance de démontrer l'impact de ces traitements sur la survie, un nombre important de centres français a débuté début 2000 un grand programme d'évaluation de ces cytokines sur la survie, le programme PERCY. Compte tenu des facteurs pronostiques retrouvés au cours de l'étude CRECY, ce programme comprend deux aspects :

– chez les patients de « bon pronostic », à savoir chez ceux porteurs d'un seul site métastatique, une étude randomisée (PERCY DUO) compare l'association IL-2-interféron soit par voie intraveineuse soit par voie sous-cutanée. L'objectif de cette étude est de savoir si l'IL-2 intraveineuse chez ces patients de bon pronostic peut entraîner un gain en terme de survie globale ;

– chez les patients de « pronostic intermédiaire », l'étude (PERCY QUATTRO), a pour but d'évaluer l'impact en terme de survie par rapport à un traitement de référence qu'est la Prodasone®, de l'interféron seul, de l'IL-2 sous-cutanée seule, ou de l'association IL-2-interféron sous-cutanée.

Le point sur ces programmes sera présenté. Les inclusions devraient se terminer en 2004, et les résultats seront disponibles en 2005.

Autres cytokines dans le cancer du rein métastatique

À la suite de l'IL-2 et de l'IFN, de nombreuses cytokines ont été évaluées :

- l'interleukine-4, l'interleukine-6 n'ont pas fait la preuve de leur efficacité ;
- l'interleukine-12, après des résultats initiaux très encourageants, puis une toxicité sévère en phase II n'a pas donné de résultats suffisants. Cette cytokine a actuellement été arrêtée dans son développement ;
- l'érythropoïétine, qui à la suite d'un cas isolé avait été considérée comme un traitement potentiellement efficace, a été évaluée en phase II sans succès.

ALLOGREFFE DE MOELLE ET CANCER DU REIN [34-41]

Les tumeurs solides comme le cancer du rein ou le mélanome sont des modèles idéaux pour tester la possibilité d'un effet Greffon contre la Tumeur (effet GVT). La réponse à l'immunothérapie, la mise en évidence de cellules T spécifiques au sein de tumeurs régressives, l'existence de quelques réponses cliniques chez des patients traités par vaccination antitumorale suggèrent la possibilité d'une réponse immunitaire d'origine cellulaire. L'expérience acquise en hématologie dans les leucémies [38, 39, 41-47], et la mise en évidence d'un effet GVL (*graft versus leukemia*) ont servi de base à son utilisation en tumeur solide.

De nombreux modèles animaux ont permis de documenter la capacité de lymphocytes allogéniques d'éliminer des tumeurs solides. Ainsi, dans un système murin, Moscovitch et coll. ont pu induire un effet GVT contre des antigènes mineurs d'histocompatibilité, exprimés par les cellules adénocarcinomeuses [48]. Ceci amène la preuve que ces antigènes mineurs peuvent être la cible pour induire un effet GVT.

Peu de rapports ont été faits jusqu'à ce jour dans ce domaine [49, 50] mais ils sont encourageants. Dès 1996, est rapportée dans la littérature l'observation clinique d'une patiente ayant bénéficié d'une allogreffe pour une LAM2 alors qu'elle présentait une récurrence locale d'une néoplasie mammaire. Une rémission complète et durable est obtenue [51]. De la même façon est observée la disparition de localisations secondaires hépatiques chez une femme porteuse d'une néoplasie mammaire après une allogreffe de moelle osseuse [49]. En utilisant un protocole associant cyclophosphamide, BCNU et thiotépa, Ueno et coll. ont traité dix patientes porteuses d'un cancer du sein métastatique et possédant un donneur intra-familial compatible [50]. Les toxicités sont restées acceptables avec une réponse thérapeutique intéressante (une rémission complète, cinq rémissions partielles et quatre maladies stables). Sept patientes sur dix ont développé une GVH aiguë et/ou chronique. L'ensemble de ces publications insiste sur l'effet antitumoral probable induit par les lymphocytes T du donneur.

Récemment cette thématique s'est accélérée en ce qui concerne le cancer du rein. Après la publication d'un cas de rémission complète après greffe allogénique [52], le groupe de Bethesda vient de rapporter son expérience sur 19 patients [53]. Après un conditionnement atténué, les taux de réponses objectives et complètes sont de 53 p. 100 et 16 p. 100 respectivement. Avec une médiane de suivi de 402 jours (287-831) la survie est supérieure à 40 p. 100 globalement et supérieure à 65 p. 100 pour les répondeurs. Le taux de décès toxiques est de 10 p. 100 [53].

Grefe allogénique et cancer du rein : résultats

La preuve du concept d'un effet GVT dans les tumeurs solides ayant été établies, très vite le cancer du rein est devenu le modèle phare, et de nombreuses équipes ont commencé à traiter de tels patients [54-61]. Le tableau I résume les principales expériences.

L'équipe de Bethesda a de loin la plus grande expérience de cette thérapeutique. Après avoir rapporté en 2000 des résultats spectaculaires chez 19 patients, avec 3 réponses complètes et 7 réponses partielles (taux de réponses : 53 p. 100), cette équipe a continué ces traitements, et a récemment rapporté son expérience chez 47 patients (tableau II). Les éléments importants à retenir sont les suivants :

TABLEAU I. — PRINCIPALES SÉRIES DE CANCER DU REIN ET ALLOGREFFE.

INVESTI-GATEUR	CONDITIONNEMENT	PROPHYLAXIE GVH	N	TAUX/DURÉE RÉPONSE	RÉPONSE DANS D'AUTRES TUMEURS
Childs	Cyclophosphamide Fludarabine	Cyclosporine (CSA)	47	47/47 5 mois	Non
Rini	Cyclophosphamide Fludarabine	FK506 + MMF	13	4/13 > 100 jours	Non évaluée
Bregni	Cyclophosphamide Fludarabine Thiotépa	CSA + Méthotrexate	3	2/3 > 100 jours	1 mineure sur 7 cancer du sein
Makimoto	Busulfan Chlorodesoxyadénosine SAL de lapin	CSA	3	2/3 > 100 jours	1 RP ostéosarcome
Pedrazzoli	Cyclophosphamide Fludarabine	CSA + Méthotrexate	8	Aucune réponse	1 RC/3 ostéosarcome

TABLEAU II. — RÉSULTATS DE L'ÉQUIPE DE BETHESDA (CHILDS, CHICAGO OCTOBRE 2001).

EFFICACITÉ	TOXICITÉ
47 patients (37 cellules claires/10 autres)	GVH aiguë : 61 p. 100
22 réponse (47 p. 100)	GVH chronique : 46 p. 100
0 réponse si pas cellules claires	Décès : 8 p. 100
22/37 réponses si cellules claires (59 p. 100)	Causes décès : • GVH aiguë : n = 2 • Sepsis : n = 2

– le taux de réponse élevé (47 p. 100) se confirme sur un nombre plus grand de patients ;

– les réponses ne sont observées QUE chez les patients porteurs de cancers du rein à cellules claires, chez lesquels le taux de réponse est de 59 p. 100 ;

– la toxicité, même entre des mains très expérimentées, reste importante, avec une mortalité non négligeable (8 p. 100).

Grefe allogénique : perspectives

La publication des résultats de Childs a fait naître un grand intérêt pour l'allogreffe dans le cancer du rein. Cependant, les équipes qui se sont lancées dans cette thérapeutique se sont rapidement aperçues qu'il existait de nombreux problèmes :

- la toxicité des conditionnements atténués reste importante, et ce traitement ne peut être proposé qu'à des patients relativement jeunes ;
- la réalisation d'une mini-allogreffe ne peut être proposée qu'en cas d'existence d'un donneur compatible (frère ou sœur), ce qui représente seulement 25 à 30 p. 100 des patients ayant une fratrie ;
- l'efficacité de ce traitement demande un minimum de 2 à 3 mois après la greffe. Pendant cette longue période, le cancer du rein continue à évoluer, sans doute même de manière accélérée du fait de l'immunodépression. Il ne faut donc proposer ce traitement qu'à des patients dont la maladie n'est que lentement évolutive sans métastase menaçante.

L'application de cette thérapeutique lourde et parfois mortelle est donc limitée aux patients jeunes, en très bon état général, et avec une maladie peu évolutive. De ce fait, le bénéfice attendu est-il acceptable par rapport à la toxicité, et surtout la survie globale de ces patients est-elle supérieure à ce qu'elle serait sans traitement ?

C'est cette question majeure à laquelle le groupe français va essayer de répondre. Sous l'impulsion de Didier Blaise à Marseille, une étude importante qui répondra à la question, vient de démarrer. Cette étude menée sous l'égide du Groupe français d'Immunothérapie, du GETUG, du CCAFU et de la SFGM a pour objet de comparer la survie des patients allogreffés par rapport à ceux qui ne peuvent pas l'être, faute de donneurs intrafamiliaux HLA compatibles.

TRAITEMENTS ANTI-ANGIOGÉNIQUES

L'angiogenèse, c'est-à-dire la formation de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux préexistants, est un des mécanismes fondamentaux pour le développement, la reproduction et la réparation tissulaire après agression. L'angiogenèse pathologique, souvent appelée néovascularisation, joue un rôle important au cours de maladies aussi diverses que les rétinopathies, l'arthrose, le psoriasis et bien sûr le cancer. Le premier, Folkman [62] a émis l'hypothèse en 1971, que la croissance tumorale restait limitée à 2-3 mm en diamètre jusqu'au développement de cette néovascularisation. Initialement, toute tumeur solide se développe lentement, du fait de l'absence de vascularisation autonome. Progressivement, les cellules tumorales vont migrer vers des vaisseaux de voisinage, qui vont être à l'origine des néovaisseaux. La vascularisation va se développer en périphérie de la tumeur, favorisant l'hypoxie centrale. Il existe alors un passage de la tumeur à un phénotype « angiogénique », avec la sécrétion de signaux pro-angiogéniques. À partir de ces phases d'initiation et de maturation, les phénomènes s'accroissent, avec prolifération tumorale et métastases.

En fait, l'angiogenèse est régulée par de nombreux facteurs solubles mais également par des interactions entre les cellules endothéliales, les composantes de la matrice extracellulaire et les cellules adjacentes. Schématiquement, les principaux événements biologiques conduisant à la croissance tumorale puis à la dissémination sont : la sécrétion de facteurs angiogéniques, la dégradation et l'invasion de la matrice extracellulaire (par l'intermédiaire de diverses enzymes, les métalloprotéinases), puis l'invasion et la prolifération des cellules endothéliales permettant la formation de nouveaux vaisseaux. Schématiquement, les cellules tumorales relarguent des facteurs angiogéniques, soit directement, soit indirectement par

TABLEAU III. — CLASSIFICATION DES ANTI-ANGIOGÉNIQUES.

-
- I) Anti-angiogéniques vrais :
- Inhibiteurs de facteurs proangiogéniques : principalement du VEGF
 - Inhibiteurs de récepteurs du VEGF
 - Inhibiteurs de tyrosine kinase
 - Agents antiprolifératifs de l'endothélium
 - Inhibiteurs de la production de VEGF ou bFGF
 - Agents anti-intégrines
 - Anti-métalloprotéinases
- II) Agents détruisant la vascularisation préexistante :
- Anti-tubulines
 - Inhibiteurs du transport ionique
- III) Agents non spécifiques
- Chimiothérapie à faible dose
 - Anti-métalloprotéinases
 - Anticytokines
 - Cytokines
-

l'intermédiaire d'une dégradation de la matrice extra cellulaire. Les cellules endothéliales, de leur côté peuvent stimuler la croissance tumorale, prolifèrent (notamment sous l'effet du VEGF et du bFGF), et se développent en direction de la tumeur. Ultérieurement, ces événements favorisent l'envoi de métastases, et au site de ces dernières, les mêmes phénomènes se produisent, amplifiant les capacités de dissémination des tumeurs [63].

De ce fait, les points d'impact thérapeutiques potentiels sont nombreux (tableau III), mais ils peuvent être regroupés en 3 grandes catégories :

- anti-angiogéniques vrais, qui diminuent la prolifération de néovaisseaux, sans détruire la vascularisation préexistante ;
- agents détruisant la vascularisation préexistante ;
- agents non sélectifs, exerçant un effet antiprolifératif non spécifique, incluant les cellules endothéliales, et modifiant la vascularisation tumorale.

Le développement de tels agents anti-angiogéniques se heurte à des problèmes très différents de ceux rencontrés avec celui des drogues cytostatiques [64-68].

Le concept de phase I classique, ayant pour objectif de définir la dose maximale tolérée, est inadéquat. En effet, l'objectif sera ici de déterminer une dose optimale sur le plan biologique pour obtenir l'effet attendu, pour laquelle l'inhibition de la cible thérapeutique est effective (par exemple, blocage du VEGF).

En l'absence d'effet antitumoral attendu avec ces thérapeutiques, le concept de phase II, recherchant des diminutions de volume tumoral n'est pas adapté. De ce fait, évaluer l'efficacité de ces drogues nécessite le développement de nouveaux outils :

- imagerie de la vascularisation tumorale (résonance magnétique, angioscanners, échographie dopplers, PET scans) ;
- validation de marqueurs biologiques (VEGF, bFGF, cytokines), impliqués dans les phénomènes d'angiogénèse.

De ce fait, la tendance actuelle est de proposer un passage rapide de la phase I (détermination de la dose biologique optimale) à la phase III (impact de la

TABLEAU IV. — PRINCIPAUX AGENTS ANTI-ANGIOGÉNIQUES SELON LEUR MÉCANISME D'ACTION.

I) Les inhibiteurs de métalloprotéinases
Batimastat, Marimastat, Solimastat, Bay 12-9566, AG3340, COL-3, Néovastat, BMS-275291, CGS2703A
II) Les inhibiteurs de facteurs de croissance angiogéniques
Anticorps anti-VEGF, SU5416, PTK787/ZK22584, ribozyme
III) Les inhibiteurs de l'activation endothéliale
TNP-470 (ou fumagilline), squalamine, endostatine
IV) Les médicaments agissant directement sur le vaisseau tumoral
Vitaxine, EMD121974, CM101/ZDO101, combrestatine
V) Les agents ayant une activité angiogénique de mécanisme inconnu ou complexe
thalidomide, IM862, suramine, PNU-145156 ^E , penicillamine, tétrathiomolybdate, captopril, CAI, ABT-627, interleukine-12, interféron- α , taxanes, razoxane

thérapeutique sur la survie). Les essais randomisés larges doivent donc être plus précoces, nécessitant la certitude que la dose utilisée (et le schéma) sont satisfaisants.

Le mécanisme d'action attendu (ralentissement de la croissance tumorale) nécessitera des schémas d'administration très prolongée. De ce fait, la toxicité (à court et à long terme) sera un des éléments majeurs à prendre en considération.

Dans l'évaluation de cette nouvelle voie thérapeutique, le cancer du rein apparaît comme un excellent modèle pour de multiples raisons :

- l'absence de traitement efficace, en dehors des cytokines (interféron et interleukine-2), dont l'activité est limitée ;
- le caractère très hypervasculaire de l'adénocarcinome à cellules claires, la forme la plus fréquente de cancer du rein ;
- le caractère pronostique de facteurs angiogéniques, notamment le VEGF, dans cette maladie.

Il ne s'agit cependant que d'un modèle au cours duquel la possibilité d'évaluer très tôt ces traitements est particulièrement intéressant.

De nombreux anti-angiogéniques (tableau IV) sont actuellement en cours d'essais dans ce cancer. Nous prendrons quatre exemples de produits dont le développement est plus avancé dans ce modèle, le TNP-470, le thalidomide, le Néovastat[®] et l'Avastin[®] (anticorps anti-VEGF).

TNP-470

Le TNP-470, analogue de la fumagilline, inhibe la prolifération endothéliale, notamment celle induite par le bFGF, et présente une excellente activité anti-angiogénique *in vitro* et *in vivo*. Une des premières phases II d'anti-angiogéniques dans le cancer du rein a été faite avec ce produit [69]. Administré par voie intraveineuse, 3 fois par semaine, ce traitement a été donné à 33 patients tous en échec de

traitement, soit immunothérapie (30 patients), soit chimiothérapie (3 patients), soit les 2 (5 patients). La toxicité, essentiellement neurologique (confusion, syndrome cérébelleux) est le plus souvent modérée (avec cependant 4 toxicités grade 3). Une seule réponse partielle a été observée, avec une médiane de survie autour de 11 mois. Malheureusement, du fait de la nature de cette étude, l'efficacité de cette drogue sur la survie, est impossible à évaluer.

Thalidomide

Le thalidomide, après un développement initial interrompu en raison de ces effets tératogènes, connaît un regain d'intérêt en raison d'effets anti-angiogéniques multiples, impliquant notamment l'inhibition du TNF, du VEGF et du bFGF. Initialement développé dans le myélome multiple, l'activité dans le cancer du rein semble intéressante. Aussi bien à faible dose [70] qu'à doses élevées [71], des réponses tumorales ont été observées.

Récemment, nous avons réalisé une phase II de ce médicament dans le cancer du rein, dont les résultats ont été récemment publiés.

Quarante patients porteurs de cancer du rein métastatique, soit en échec de traitements classiques (34 patients), soit faisant partie des patients connus comme non répondeurs aux cytokines (6 patients) ont été traités à une dose initiale de 400 mg par jour. La dose quotidienne était augmentée à 800 puis à 1 200 mg toutes les 6 à 12 semaines en cas de progression de la maladie.

Le traitement à ces doses, entraîne une toxicité essentiellement neurologique, d'une part précoce (sommolence grade 2 chez la majorité des patients, syndrome confusionnel chez 4 patients) mais aussi tardive sous la forme de neuropathies périphériques. Ainsi, l'incidence de neuropathies modérées ou sévères à l'EMG atteint 70 p. 100 des patients après 6 mois de traitement et tous les patients encore sous traitement au bout d'un an.

L'étude de la vascularisation tumorale en échodoppler montre des modifications précoces de la vascularisation chez certains patients. Cependant, ces modifications ne sont corrélées ni avec la réponse, ni avec la survie des patients. Il en est de même pour les taux sériques de cytokines « pro-angiogéniques ».

À 6 mois, 2 réponses partielles, une réponse mineure et 8 stabilisations ont été observées. Ce taux de réponse est inférieur à celui rapporté initialement par l'équipe du MD Anderson, mais cohérent avec celui rapporté par cette équipe en 2001.

En conclusion, le thalidomide a une certaine activité au cours du cancer du rein, mais au prix d'une toxicité notamment neurologique, importante. De plus, le mécanisme exact d'action reste imprécis, et l'activité anti-angiogénique mal définie.

Néovastat® (ou AE-941)

Comme expliqué précédemment, l'évaluation des agents anti-angiogéniques nécessite un passage rapide en phase III. C'est la stratégie utilisée dans le cancer du rein avec le Néovastat®.

Le Néovastat®, développé par le laboratoire Aeterna, a une activité anti-angiogénique multifocale [72]. En effet, ce produit purifié à partir de cartilage, et administré per os sous forme de liquide, agit d'une part par inhibition sélective des

métalloprotéinases 2, 9 et 12, d'autre part par compétition au niveau du récepteur Flk-1/KDR du VEGF.

In vitro et *in vivo*, ce produit a une activité angiogénique très puissante sur différents modèles expérimentaux d'évaluation de l'angiogenèse. Ainsi, il inhibe la croissance tumorale chez l'animal de modèles d'adénocarcinome mammaire ou de *lewis lung carcinoma*.

Les premières études chez l'homme ont montré que le profil de toxicité était remarquable, et que des arguments existaient pour une efficacité antitumorale du produit, notamment dans le cancer du poumon et dans le cancer du rein. Dans ce dernier modèle, 22 patients ont été traités avec des doses de 60 ou 240 ml par jour. Deux réponses objectives (1 RC et 1 RP) ont été observées, avec dans le groupe traité à 240 ml une survie médiane de 17 mois.

Suivant les conseils de développement des drogues anti-angiogéniques, ce produit est passé directement de la phase I à la phase III dans le cancer du rein. Une étude internationale, randomisée, en double aveugle contre placebo [73], est en cours notamment en France, chez des patients progressant après une première ligne de traitement par immunothérapie (actuellement le traitement de référence dans le cancer du rein). L'objectif de l'étude est de montrer un gain de survie de 50 p. 100 (12 mois *versus* 8 mois) chez les patients recevant le Néovastat®. Cette étude ouverte en juin 2000 (sur 300 malades) a été close aux inclusions fin 2001 et les résultats sont attendus dans les premiers mois de 2003.

Avastin® (anti-VEGF)

Cet anticorps monoclonal, développé par Genentech, a une action anti-VEGF élective. Récemment, une étude de phase II randomisée comparant 2 doses d'Avastin® et un placebo dans le cancer du rein a été rapportée [74]. Il s'agit d'un produit administré par voie intraveineuse, avec une très faible toxicité. L'objectif principal de l'étude était la survie sans progression, et l'étude a été arrêtée prématurément pour avoir montré une supériorité du traitement sur le placebo en terme de survie sans progression. Malheureusement, cet arrêt précoce empêche toute conclusion formelle en matière de survie. Une large étude de phase III doit démarrer prochainement pour confirmer l'intérêt de cette thérapeutique sur la survie globale.

CELLULES DENDRITIQUES ET CANCER DU REIN

L'intérêt des cellules dendritiques pour induire une réponse immunitaire anti-tumorale est soulevé depuis quelques années. Tout naturellement, le cancer du rein (comme le mélanome) a été l'un des premiers modèles utilisés pour démontrer la faisabilité de cette approche. De fait, la préparation de cellules dendritiques autologues est faisable à partir des cellules monocytaires circulantes (et en présence de cytokines). La mise en contact de ces cellules dendritiques avec un lysat de cellules tumorales permet, en théorie, de charger les peptides tumoraux sur les cellules dendritiques. Les premières études de phase I ont confirmé cette faisabilité, mais les résultats cliniques sont décevants. Une étude plus large est en cours à l'Assistance publique pour mieux analyser son efficacité.

À l'inverse, l'utilisation d'un vaccin hybride utilisant des cellules dendritiques allogéniques fusionnées avec des cellules tumorales autologues a donné des réponses spectaculaires : 4 réponses complètes et 2 réponses partielles sur les 17 premiers malades ont été rapportées [75]. Ces résultats demandent cependant à être confirmés par d'autres équipes. Parallèlement, le mécanisme d'action exact de ce vaccin reste incertain : effet allogénique GVT des cellules dendritiques ?

CHIMIOTHÉRAPIE ET CANCER DU REIN

Aucune chimiothérapie classique n'a fait la preuve de son efficacité, à l'exception du FUDR qui, dans certaines études de phase II, donne des taux de réponse autour de 20 p. 100. Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés et le FUDR n'est plus utilisable en raison de sa toxicité neurologique.

Les autres chimiothérapies classiques telles la vinblastine et le 5 fluoro-uracile ne semblent pas efficace en matière de taux de réponse selon les critères classiques O.M.S.

Parmi les nouvelles chimiothérapies, les taxanes, les inhibiteurs de topo-isomérase ont été testés et sont inefficaces. De même, les associations chimiothérapie-réverseur du gène MDR sont pour l'instant décevantes, malgré l'expression quasi constante du gène MDR au cours de ce cancer. Plus récemment, l'équipe de Chicago a montré une relative efficacité de la gemcitabine, notamment en association avec le FU, mais ces résultats n'ont jamais été confirmés par d'autres équipes.

Ainsi, à l'heure actuelle, aucune chimiothérapie n'est justifiée dans le cancer du rein métastatique en dehors de protocoles de recherche clinique.

CONCLUSION

Le cancer du rein reste une maladie capricieuse [76-78] pour laquelle l'immunothérapie demeure le traitement de référence. La corrélation entre les réponses cliniques, sources de difficulté d'interprétation [79] et la survie reste à démontrer [80, 81]. Le développement de nouveaux traitements demeure une priorité [82], justifiant la poursuite d'essais cliniques chaque fois que cela est possible.

BIBLIOGRAPHIE

1. ROSENBERG SA, LOTZE MT, MUUL LM et al. A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. *N Eng J Med*, 1987, **316**, 889-897.
2. ROSENBERG SA, LOTZE MT, MUUL LM et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Eng J Med*, 1985, **313**, 1485-1492.
3. ROSENBERG SA, LOTZE MT, YANG JC et al. Experience with the use of high dose interleukin-2 in the treatment of 652 cancer patients. *Ann Surg*, 1989, **210**, 474-485.

4. WEST WH, TAUER KW, YANNELLI JR et al. Constant-infusion recombinant interleukin-2 in adoptive immunotherapy of advanced cancer. *N Engl J Med*, 1987, **316**, 898-905.
5. ELSON PJ, WITTE RS, TRUMP DL. Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res*, 1988, **48**, 7310-7313.
6. FOSSA SD, KRAMAR A, DROZ JP. Prognostic factors and survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with chemotherapy or Interferon- α . *Eur J Cancer*, 1994, **30A**, 1310-1314.
7. NÉGRIER S, ESCUDIER B, GOMEZ F et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines : a report from the groupe français d'immunothérapie. *Ann Oncol*, 2002, **13**, 1460-1468.
8. BERGERAT JP, HERBRECHT R, DUFOUR P et al. Combination of recombinant interferon alpha 2a and vinblastine in advanced renal cell cancer. *Cancer*, 1988, **62**, 2320-2324.
9. FOSSA SD, DE GARIS ST, HEIER MS et al. Recombinant interferon alfa-2a with or without vinblastine in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*, 1986, **57**, 1700-1704.
10. NÉGRIER S, ESCUDIER B, LASSET C et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *Groupe Francais d'Immunotherapie. N Engl J Med*, 1998, **338**, 1272.
11. ATZPODIEN J, KIRCHNER H, HÄNNINEN EL et al. European studies of interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. *Semin Oncol*, 1993, **20**, S22-S26.
12. LOPEZ HÄNNINEN E, KIRCHNER H, ATZPODIEN J. Interleukin-2 based home therapy of metastatic renal cell carcinoma : risks and benefits in 215 consecutive single institution patients. *J Urol*, 1996, **155**, 19-25.
13. ESCUDIER B, RAVAUD A, BERTON D et al. Phase II study of interferon-alpha and all-trans retinoic acid in metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother*, 1998, **21**, 62-64.
14. MOTZER RJ, MURPHY BA, BACIK J et al. Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2000, **18**, 2972-2980.
15. MOTZER RJ, BANDER NH, NANUS DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996, **335**, 865-875.
16. DILLMAN RO, OLDHAM RK, TAUER KW et al. Continuous Interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells for advanced cancer : a National Biotherapy Study Group trial. *J Clin Oncol*, 1991, **9**, 1233-1240.
17. ESCUDIER B, CHEVREAU C, LASSET C et al. Cytokines in metastatic renal cell carcinoma : is it useful to switch to interleukin-2 or interferon after failure of a first treatment ? *J Clin Oncol*, 1999, **17**, 2039-2043.
18. ESCUDIER B, FARACE F, ANGEVIN E et al. Combination of interleukin-2 and gamma interferon in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*, 1993, **29A**, 724-728.
19. ESCUDIER B, FARACE F, ANGEVIN E et al. Immunotherapy with IL-2 and lymphokine activated natural killer cells : improvement of clinical responses in MRCC patients previously treated with IL-2. *Eur J Cancer*, 1994, **30A**, 1078-1083.
20. ESCUDIER B, RAVAUD A, FABBRO M et al. High-dose IL-2 two day a week for metastatic renal cell carcinoma : a FNCLCC multicenter study. *J Immunoth Emphasis Tumor Immunol*, 1994, **16**, 306-312.
21. FYFE G, FISHER RI, ROSENBERG SA et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who recieved high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol*, 1995, **13**, 688-696.
22. NÉGRIER S, PHILIP T, STOTER G et al. Interleukin-2 with or without LAK cells in metastatic renal cell carcinoma : a report of a European multicentre study. *Eur J Cancer*, 1989, **25**, 21-28.
23. TANEJA SS, PIERCE W, FIGLIN R et al. Immunotherapy for renal cell carcinoma : the era of interleukin-2-based treatment. *Urology*, 1995, **45**, 911-924.
24. YANG JC, TOPALIAN SL, PARKINSON D et al. Randomized comparison of high-dose and low-dose intravenous interleukin-2 for the therapy of metastatic renal cell carcinoma : an interim report. *J Clin Oncol*, 1994, **12**, 1572-1576.
25. HENRIKSSON R, NILSSON S, COLLEEN S et al. Survival in renal cell carcinoma – a randomized evaluation of tamoxifen vs interleukin-2, alpha-interferon (leucocyte) and tamoxifen. *Br J Cancer*, 1998, **77**, 1311-1317.

26. RAVAUD A, AUDHUY B, GOMEZ F et al. Subcutaneous interleukin-2, interferon alpha-2a and continuous infusion of fluorouracil in metastatic renal cell carcinoma : a multicenter trial. *J Clin Oncol*, 1998, **16**, 2728-2732.
27. SLEIJFER DT, JANSSEN RAJ, BUTER J et al. Phase II study of subcutaneous interleukin-2 in unselected patients with advanced renal cell cancer on an outpatients basis. *J Clin Oncol*, 1992, **10**, 1119-1123.
28. TOURANI JM, PFISTER C, BERDAH JF et al. Outpatient treatment with subcutaneous interleukin-2 and interferon alfa administration in combination with fluorouracil in patients with metastatic renal cell carcinoma : results of a sequential nonrandomized phase II study. *J Clin Oncol*, 1998, **16**, 2505-2513.
29. FISHER RI, COLTMAN CA, DOROSHOW JH et al. Metastatic renal cancer treated with Interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. A phase II clinical trial. *Ann Int Med*, 1988, **108**, 518-523.
30. LAW TM, MOTZER RJ, MAZUMDAR M et al. Phase III randomized trial of interleukin-2 with or without lymphokine-activated killer cells in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer*, 1995, **76**, 824-832.
31. FIGLIN RA, THOMPSON JA, BUKOWSKI RM et al. Multicenter, randomized, phase III trial of CD8⁺ tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 1999, **17**, 2521-2529.
32. PYRHONEN S, SALMINEN E, RUUTU M et al. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol*, 1999, **17**, 2859-2867.
33. MRC trial : Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma : early results of a randomized controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet*, 1999, **353**, 14-17.
34. BARRETT J, CHILDS R. New directions in allogeneic stem cell transplantation. *Semin Hematol*, 2002, **39**, 1-2.
35. BLAISE D, OLIVE D, MICHALLET M et al. Impairment of leukaemia-free survival by addition of interleukin-2-receptor antibody to standard graft-versus-host prophylaxis. *Lancet*, 1995, **345**, 1144-1146.
36. CHAMPLIN R. Separation of graft-vs-host disease and graft-vs-leukemia effect against chronic myelogenous leukemia. *Exp Hematol*, 1995, **23**, 1148-1151.
37. GALE RP, HOROWITZ MM, ASH R et al. Identical-twin bone marrow transplants for leukemia. *Ann Intern Med*, 1994, **120**, 646-652.
38. GOLDMAN JM, GALE RP, HOROWITZ MM et al. Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Increased risk for relapse associated with T-cell depletion. *Ann Intern Med*, 1988, **108**, 806-814.
39. HOLLER E, KOLB HJ, MITTERMULLER J et al. Modulation of acute graft-versus-host-disease after allogeneic bone marrow transplantation by tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) release in the course of pretransplant conditioning : role of conditioning regimens and prophylactic application of a monoclonal antibody neutralizing human TNF alpha (MAK 195F). *Blood*, 1995, **86**, 890-899.
40. KOLB H, SCHATTENBERG A, GOLDMAN J et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood*, 1995, **86**, 2041-2050.
41. RINGDEN O, LABOPIN M, GORIN NC et al. Is there a graft-versus-leukaemia effect in the absence of graft-versus-host disease in patients undergoing bone marrow transplantation for acute leukaemia ? *Br J Haematol*, 2000, **111**, 1130-1137.
42. BAY JO, CHOUFI B, POMEL C et al. Potential allogeneic graft-versus-tumor effect in a patient with ovarian cancer. *Bone Marrow transplant*, 2000, **25**, 681-682.
43. MACKINNON S, PAPADOPOULOS E, CARABASI M et al. Adoptive immunotherapy evaluating escalating doses of donor leukocytes for relapse of chronic myeloid leukemia after bone marrow transplantation : separation of graft-versus-leukemia responses from graft-versus-host disease. *Blood*, 1995, **86**, 1261-1268.
44. MARANINCHI D, GLUCKMAN E, BLAISE D et al. Impact of T-cell depletion on outcome of allogeneic bone-marrow transplantation for standard-risk leukaemias. *Lancet*, 1987, **2**, 175-178.
45. SULLIVAN KM, WEIDEN PL, STORB R et al. Influence of acute chronic Graft-versus-host-disease on relapse and survival after bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment of acute and chronic leukemia. *Blood*, 1989, **73**, 1720-1728.

46. VEY N, BLAISE D, STOPPA AM et al. Bone marrow transplantation in 63 adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. *Bone Marrow Transplant*, 1994, **14**, 383-388.
47. WEIDEN P, SULLIVAN K, FLOURNOY N et al. Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med*, 1981, **304**, 1529-1533.
48. MOSCOVITCH M, SLAVIN S. Antitumor effects of allogeneic bone marrow transplantation in (NZB X NZW) F1 hybrids with spontaneous lymphosarcoma. *J Immunol*, 1984, **132**, 997-1000.
49. EIBL B, SCHWAIGHOFER H, NACHBAUR D et al. Evidence of a graft-versus-tumor effect in a patient treated with marrow ablative chemotherapy and allogeneic bone marrow transplantation for breast cancer. *Blood*, 1996, **88**, 1501-1508.
50. UENO NT, CHENG YC, GIRALT SA et al. Complete donor chimerism by fludarabine/melphalan in mini-allogeneic transplantation for metastatic renal cell cancer and breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2002, **21**, 415a (A1659).
51. BEN-YOSEF R, OR R, NAGLER A et al. Graft versus-tumour and graft-versus leukemia effect in patients with concurrent breast cancer and acute myelocitic leukemia. *Lancet*, 1996, **345**, 1144-1151.
52. CHILDS RW, CLAVE E, TISDALE J et al. Successful treatment of metastatic renal cell carcinoma with a nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood progenitor-cell transplant : evidence for a graft-versus-tumor effect. *J Clin Oncol*, 1999, **17**, 2044-2049.
53. CHILDS R, CHERNOFF A, CONTENTIN N et al. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J Med*, 2000, **343**, 750-758.
54. BREGNI M, DODERO A, PECCATORI J et al. Nonmyeloablative conditioning followed by hematopoietic cell allografting and donor lymphocyte infusions for patients with metastatic renal and breast cancer. *Blood*, 2002, **99**, 4234-4236.
55. CHILDS R, BARRETT J. Nonmyeloablative stem cell transplantation for solid tumors : expanding the application of allogeneic immunotherapy. *Semin Hematol*, 2002, **39**, 63-71.
56. CHILDS R, DRACHENBERG D. Allogeneic stem cell transplantation for renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol*, 2001, **11**, 495-502.
57. CHILDS R, SRINIVASAN R. Advances in allogeneic stem cell transplantation : directing graft-versus-leukemia at solid tumors. *Cancer J*, 2002, **8**, 2-11.
58. CHILDS RW, IGARASHI T. The identification of renal cell carcinoma as a target for allogeneic based. *Cancer immunotherapy. Exp Nephrol*, 2002, **10**, 227-234.
59. PEDRAZZOLI P, DA PRADA G, SCHIAVO R et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation following reduced intensity chemotherapy in solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2001, **20**, 12a (A43).
60. RINI BI, ZIMMERMAN TM, GAJEWSKI TF et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for metastatic renal cell carcinoma. *J Urol*, 2001, **165**, 1208-1209.
61. UENO NT, RONDON G, MIRZA NQ et al. Allogeneic peripheral blood progenitor-cell transplantation for poor-risk patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 1998, **16**, 986-993.
62. FOLKMAN J. Tumor angiogenesis : therapeutic implications. *N Engl J Med*, 1971, **285**, 1182-1186.
63. O'REILLY MS, HOLMGREN L, CHEN C et al. Angiostatin induces and sustains dormancy of human primary tumors in mice. *Nat Med*, 1996, **2**, 689-692.
64. DEPLANQUE G, HARRIS AL. Anti-angiogenic agents : clinical trial design and therapies in development. *Eur J Cancer*, 2000, **36**, 1713-1724.
65. GELMON KA, EISENHAEUER EA, HARRIS AL et al. Anticancer agents targeting signaling molecules and cancer cell environment : challenges for drug development. *J Natl Cancer Inst*, 1999, **91**, 1281-1287.
66. LI WW. Tumor angiogenesis : molecular pathology, therapeutic targeting, and imaging. *Acad Radiol*, 2000, **7**, 800-811.
67. NELSON AR, FINGLETON B, ROTHENBERG ML et al. Matrix metalloproteinases : biologic activity and clinical implications. *J Clin Oncol*, 2000, **18**, 1135-1149.
68. RANDAL J. Antiangiogenesis drugs target specific cancers, mechanisms. *J Natl Cancer Inst*, 2000, **92**, 520-522.
69. STADLER WM, KUZEL T, SHAPIRO C et al. Multi-institutional study of the angiogenesis inhibitor TNP-470 in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 1999, **17**, 2541-2545.

70. EISEN T, BOSHOFF C, MAK I et al. Continuous low-dose thalidomide : a phase II study in advanced melanoma, renal cell, ovarian and breast cancer. *Br J Cancer*, 2000, **82**, 812-817.
71. ESCUDIER B, LASSAU N, COUANET D et al. Phase II trial of Thalidomide in renal cell carcinoma. *Ann Oncol*, 2002, **13**, 1029-1035.
72. BATIST G, PATENAUE F, CHAMPAGNE P et al. Neovastat (Æ-941) in refractory renal cell carcinoma patients – report of a phase II trial with two dose levels. *Ann Oncol*, 2002, **13**, 1259-1263.
73. ESCUDIER B, PATENAUE V, BUKOWSKI R et al. Rationale for a phase III clinical trial with AE-941 (Neovastat) in metastatic renal cell carcinoma refractory to immunotherapy. *Ann Oncol*, 2000, **11**, S4 (P658).
74. YANG JC, HAWORTH L, STEINBERG SM et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab (anti-VEGF antibody) demonstrating a prolongation in time to progression in patients with metastatic renal cancer. *Proc Am Ass Clin Oncol*, 2002, **21**, A15.
75. KUGLER A, STUHLER G, WALDEN P et al. Regression of human metastatic renal cell carcinoma after vaccination with tumor cell-dendritic cell hybrids. *Nat Med*, 2000, **6**, 332-336.
76. ATKINS M, DUTCHER J. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 1997, **13**, 810-811.
77. DEKERNION JB, RAMMING KP, SMITH RB. The natural history of metastatic renal cell carcinoma : a computer analysis. *J Urol*, 1978, **120**, 148-152.
78. GLEAVE ME, ELHILALI M, FRADET Y et al. Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med*, 1998, **338**, 1265-1271.
79. THIESSE P, OLLIVIER L, DI STEFANO-LOUINEAU D et al. Response rate accuracy in oncological trials : reasons for interobserver variability. *J Clin Oncol*, 1997, **15**, 3507-3514.
80. OLIVER RT. Renal cell cancer : is there long-term survival advantage from cytokine treatment ? *Eur J Cancer*, 1994, **30A**, 1214-1216.
81. JONES M, PHILIP T, PALMER P et al. The impact of Interleukin-2 on survival in renal cancer : a multivariate analysis. *Cancer Biother*, 1993, **8**, 275-288.
82. FISHMAN M, SEIGNE J, ANTONIA S. Novel therapies for renal cell carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs*, 2001, **10**, 1033-1044.