

TRAITEMENTS ANTI-ANGIOGÉNIQUES DANS LE CANCER DU REIN

par

S. OUDARD***, E. BANU*, A. CASSAR-QUEUDEVILLE* et J. MEDIONI*

Le cancer du rein représente 2 p. 100 de tous les cancers et son taux est le plus élevé aux États-Unis, en Australie et en Europe. En Europe, il y a environ 40 000 nouveaux cas par an et environ 20 000 décès [1]. En France, en 2000, 8 300 cas de cancer du rein ont été diagnostiqués et l'âge médian au diagnostic est de 68 ans [2]. L'adénocarcinome rénal représente 97 p. 100 des cancers du rein de l'adulte, dont une majorité de cancers à cellules claires (75 p. 100). En cas de maladie cliniquement localisée, la survie à 5 ans varie de 91 p. 100 pour les patients avec une maladie localisée au rein à 62 p. 100 pour ceux avec atteinte ganglionnaire métastatique. En cas de maladie métastatique, le taux de survie à 5 ans est de 9,5 p. 100. De plus en cas de maladie localement avancée, environ 30 p. 100 des patients évoluent vers un stade métastatique [3]. Les patients ayant un cancer du rein métastatique ont une survie médiane de l'ordre de 12 mois et une survie à 5 ans inférieure à 10 p. 100 [4]. En cas de maladie localisée, le traitement standard fait appel à la néphrectomie. En cas de maladie métastatique, le traitement de référence durant l'ère de l'immunothérapie faisant appel à une néphrectomie associée à un traitement systémique par immunothérapie [5]. Le cancer du rein est généralement résistant à la chimiothérapie (gemcitabine, fluoro-uracile, capecitabine, vinblastine) avec un taux de réponse inférieur à 10 p. 100, à la radiothérapie et aux hormones [6].

* Service de Cancérologie médicale, Hôpital Européen Georges Pompidou, Université Paris-Descartes, Paris 5, Groupe hospitalo-universitaire Ouest Parisien, Paris. ** EA 4054, Université Paris-Descartes, Faculté de Médecine, École Nationale vétérinaire d'Alfort, Maison-Alfort.

TRAITEMENT PAR CYTOKINES

L'immunothérapie comprenant l'interleukine 2 et l'interféron a été pendant longtemps considérée comme traitement de référence des patients ayant un cancer du rein métastatique. Cependant, seulement 20 p. 100 des patients présentaient une réponse objective et ces cytokines ont un profil de tolérance difficilement acceptable pour les patients [7]. Des réponses durables peuvent être observées chez des patients très sélectionnés de bon pronostic, d'âge jeune et présentant une faible dissémination métastatique [8]. L'analyse d'une cohorte de 670 patients ayant un cancer du rein métastatique traités par immunothérapie montre une survie à 5 ans de 4,5 p. 100 avec uniquement 1,8 p. 100 des patients en réponse complète persistante [9]. L'étude du groupe d'immunothérapie PERCY QUATRO s'adressant à 492 patients de pronostic intermédiaire comparant hormonothérapie versus interféron, interleukine 2 ou l'association des deux, ne montre pas de différence de survie globale (médiane 15 mois, tous $P = 0,5$) [10]. De même, aucune différence de survie globale n'était notée pour les patients de bon pronostic entre un traitement par interleukine 2 intraveineux versus sous-cutané associé à l'interféron sous-cutané (médiane survie globale : 37,7 vs 26,3 mois, $P = 0,127$) [8]. En cas de traitement de deuxième ligne après échec d'une immunothérapie, un traitement par cytokines s'accompagne d'un taux de réponse très décevant (< 5 p. 100) [11].

BIOLOGIE DE L'ANGIOGENÈSE

L'adénocarcinome rénal à cellules claires est fréquemment caractérisé par une inactivation somatique du gène suppresseur de tumeur von Hippel-Lindau (VHL), conduisant à l'activation de gènes régulant l'hypoxie, notamment le gène du *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) et du *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), entraînant une angiogenèse et la prolifération tumorale. Le VEGF est une glycoprotéine intervenant dans l'angiogenèse en augmentant la densité en microvaisseaux, la prolifération des cellules endothéliales, leur migration et leur immortalité. Ce ligand interagit avec le récepteur tyrosine kinase du VEGF [VEGFR-1 (Flt-1) et VEGF-2 (KDR/Flk-1)] [12], principalement exprimé sur les cellules endothéliales, entraîne sa dimérisation, une autophosphorylation du site ATP-asiq intracytoplasmique et une transduction du signal. Cette cascade d'événements entraîne la prolifération de cellules endothéliales pro-angiogéniques. Ces différents facteurs de croissance (VEGF, PDGF, etc.) vont interagir avec ces récepteurs à activité tyrosine kinase et induire le *switch* angiogénique. Bloquer les cellules endothéliales péri-tumorales, considérées comme génétiquement stables, constitue une approche thérapeutique attractive dans le cancer du rein. Un certain nombre de molécules ont été développées comprenant soit des anticorps monoclonaux dont le bevacizumab (Avastin[®]), soit des petites molécules inhibitrices de l'activité fonctionnelle tyrosine kinase (sorafenib, sunitinib), soit des inhibiteurs de mTOR, agissant de façon indirecte sur l'angiogenèse. Ces molécules ont été évaluées en première ou deuxième ligne dans le cancer du rein métastatique. Les résultats de l'ensemble de ces études sont rapportés dans cette revue.

INHIBITEURS DES RÉCEPTEURS TYROSINE KINASES

Le sunitinib

Le SU11248 (sunitinib, Sutent[®]) est un inhibiteur multicible de tyrosine kinase anti-VEGFR-1, -2 et -3, anti-PDGFR- α et β , c-KIT (*stem cell receptor*) et Flt-3 (*fetal liver tyrosine kinase receptor-3*) [13,14] ayant une activité anti-angiogénique et antitumorale. Le sunitinib a été accepté en 2006 par l'Agence européenne pour le Traitement du Cancer du Rein avancé et/ou métastatique et par l'agence américaine (FDA) pour le cancer du rein avancé. L'efficacité de cette molécule a été démontrée à partir de deux essais de phase II évaluant le sunitinib en 2^e ligne, chez des patients ayant un adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires, en échappement après l'immunothérapie [15,16]. Dans les deux études, le sunitinib était administré à la dose unique de 50 mg par jour pendant 4 semaines avec 2 semaines de repos entre chaque cycle. Une réduction de la dose était proposée en cas de mauvaise tolérance (37,5 mg voire 25 mg) Dans les deux essais, 63 et 106 patients ont été inclus, respectivement. Le critère principal d'évaluation était la réponse objective mesurée d'après les critères internationaux appelés RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). Le taux de réponse objectif a été de 45 p. 100 (95 p. 100 IC, 39-54 p. 100) à partir de la population étudiée, avec une majorité de réponses partielles et 25 p. 100 de patients avec une maladie stable (> 3 mois). Cependant ce critère de réponse ne semble pas approprié pour évaluer les anti-angiogéniques, et des nouvelles techniques d'imagerie évaluant la microdensité vasculaire et le flux sanguin tumoral sont actuellement à l'étude. La survie sans progression a été de 8,4 mois (95 p. 100 IC : 7,9-10,7 mois) pour la première étude et n'est pas encore atteinte pour la seconde. La survie globale a été de 22,3 mois (95 p. 100 IC : 14,8-36 mois) pour la première étude et n'est pas encore disponible pour la seconde. Les effets indésirables de grade 2-3 les plus fréquents ont été : l'asthénie (22 à 38 p. 100), les nausées et la stomatite (13 à 19 p. 100), les diarrhées (16 à 24 p. 100), le syndrome main-pied (5 p. 100) et l'hypertension artérielle (8 p. 100). Par ailleurs, sur le plan biologique, la toxicité hématologique et pancréatique de grade 2-4 sans traduction clinique a été observée : neutropénie (39 à 45 p. 100), anémie (25 à 37 p. 100), thrombopénie (environ 19 p. 100), hyperlipasémie-amylasémie (20 p. 100). Grâce à ces résultats très prometteurs en deuxième ligne dans le cancer du rein métastatique après l'échec de l'immunothérapie, une étude de phase III a été réalisée comparant en première ligne interféron (9 MUI trois fois par semaine en continu) versus sunitinib (50 mg par jour, 4 semaines sur 6). Cette étude de phase III internationale a inclus 750 patients, l'âge médian des patients étaient de 60 ans et plus de 90 p. 100 d'entre eux avaient subi une néphrectomie [17]. L'objectif principal était une augmentation de la survie sans progression. Les résultats de l'analyse intermédiaire montre un avantage en survie sans progression de 11 mois (95 p. 100 IC : 10-12 mois) pour le sunitinib versus 5,1 mois (95 p. 100 IC : 4-6 mois) pour l'interféron (P < 0,001). Le taux de réponse objectif revu par un comité indépendant était significativement plus élevé pour le sunitinib par rapport à l'interféron (31 p. 100 vs 6 p. 100, P < 0,001). La toxicité observée avec le sunitinib était superposable aux deux études de phase II. L'asthénie est significativement retrouvée plus fréquemment dans le bras

interféron (12 p. 100 vs 7 p. 100 ; $P < 0,05$) alors que la diarrhée était plus fréquente dans le bras sunitinib (5 p. 100 vs 0 p. 100 ; $P < 0,05$). À partir des patients traités dans le bras sunitinib ($n = 375$ patients), une recherche de facteurs pronostiques a été entreprise. Trois paramètres : l'état général défini par l'état de performance (PS), le délai écoulé entre le diagnostic et le début du traitement par anti-angiogénique et la calcémie corrigée permettent d'identifier trois groupes en fonction du nombre de facteurs pronostiques (médiane de survie sans progression de 14,8 mois, 10,8 mois et 8 mois respectivement) [17,18].

D'autres études sont actuellement en cours avec le sunitinib dans le cancer du rein métastatique de façon à évaluer différentes modalités d'administration ou d'association ainsi que d'autres types tumoraux (autre que le carcinome à cellules claires ou conventionnel). Une étude de confirmation (« *expanded access program* ») en attendant les résultats de la phase III internationale a été mise en place pour permettre aux patients de bénéficier du sunitinib. Le schéma d'administration était 50 mg, quatre semaines sur six. À ce jour, plus de 5 000 patients ont été traités et confirment la bonne tolérance de ce produit en pratique quotidienne [19]. Une étude de phase II d'administration du sunitinib en continu a été réalisée (37,5 mg en continu sans phase de repos) et montre un taux de réponse objectif inférieur (20 p. 100) et 52 p. 100 de stabilisation. La médiane de survie sans progression ne semble pas différente par rapport au schéma discontinu (médiane 9 mois ; 95 p. 100 IC : 7-11 mois) ainsi que la toxicité décrite [20]. Par ailleurs, chez 55 patients résistant au bevacizumab (Avastin[®], anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF), le sunitinib a été testé de façon à évaluer s'il existe une résistance croisée aux anti-angiogéniques. Un taux de réponse de 23 p. 100 avec 59 p. 100 de stabilisation durable est rapporté [21]. Enfin l'étude de pharmacocinétique/pharmacodynamique du sunitinib à partir d'études prospectives de phase II et III ($n = 237$ patients) montre qu'il existe une corrélation étroite entre la dose du sunitinib, l'aire sous la courbe du sunitinib et le taux de réponse objective [22].

Le sorafenib

Le BAY 43-9006 (sorafenib, Nexavar[®]) est lui aussi un inhibiteur multicible de tyrosine kinases bloquant le récepteur du VEGF de type 2, le récepteur du PDGF, Flt-3, c-Kit et est un puissant inhibiteur de Raf kinase (Raf-1 et B-Raf notamment). L'activité antitumorale du sorafenib procède à la fois d'une activité antiproliférante (inhibition de Raf kinase) et d'une activité anti-angiogénique (inhibition VEGFR-2). Les études de phase I ont démontré que la dose de 400 mg deux fois par jour était bien tolérée. Les effets indésirables les plus souvent rapportés à cette dose incluaient des réactions cutanées (syndrome main-pieds, rashes), diarrhée, asthénie, hypertension. Les effets indésirables de grade 3-4 de la classification du NCI-CTC étaient rares. Il n'a pas été noté de toxicité cumulative et la majorité des effets secondaires étaient réversibles. Le sorafenib a été évalué en deuxième ligne dans le cancer du rein en échappement à l'immunothérapie [23]. Un total de 220 patients ont reçu le sorafenib à la dose de 400 mg deux fois par jour. Après 12 semaines, 70 p. 100 des patients étaient non progressifs, et ont été randomisés entre poursuite du traitement pendant 12 semaines supplémentaires, ou placebo. Après 24 semaines de sorafenib, la médiane de survie sans progression était de 163 jours dans le groupe sorafenib

versus 42 jours dans le groupe placebo ($P = 0,0001$; $HR = 0,28$). Un large essai de phase III a randomisé le sorafenib versus placebo chez 905 patients ayant un cancer du rein métastatique à cellules claires, en échec après l'immunothérapie [24]. Les patients étaient traités en double aveugle, soit par le sorafenib (400 mg, 2 fois par jour), soit par le placebo, avec des soins de support optimaux. Concernant les toxicités de grade 3-4, le sorafenib était associé à une fréquence importante de rash cutané (31 p. 100), diarrhées (30 p. 100), nausées (14 p. 100), syndrome main-pied (26 p. 100) et d'hypertension artérielle (8 p. 100). Dans le groupe sorafenib, une réduction de dose ou une interruption temporaire du traitement a été enregistrée chez 25 p. 100 des patients. Sur le plan biologique, le sorafenib a présenté une toxicité hématologique et métabolique faible : neutropénie (5 p. 100), lymphopénie (9 p. 100), hypophosphorémie (11 p. 100), et élévation du taux de lipase sérique (10 p. 100), sans traduction clinique. Le taux de réponse objective était faible dans le groupe sorafenib (2 p. 100) avec cependant un taux de stabilisations de 78 p. 100 versus à 55 p. 100 dans le bras placebo. L'analyse de la survie sans progression montre un avantage significatif en faveur du bras sorafenib, 5,5 mois versus 2,8 mois ($p < 0,01$, log-rank ; $HR = 0,44$; 95 p. 100 $CI = 0,35-0,55$). Le critère principal, la survie globale, a été rapporté pour la première fois en novembre 2005 à partir de l'analyse intermédiaire qui était prévue initialement dans le protocole, et démontrait une prolongation de la survie de 39 p. 100 en faveur du groupe sorafenib (médiane de survie globale de 14,7 mois dans le groupe placebo, non atteinte dans le groupe sorafenib ; $P = 0,002$ – $HR = 0,72$). Lors de l'analyse de la survie globale évaluée 6 mois plus tard (après *cross-over* de 216 des 452 patients recevant le placebo et après la survenue de 376 événements), les médianes de survie globale étaient respectivement de 19,3 et 15,9 mois dans les groupes sorafenib et placebo ($P = 0,02$; valeur non significative pour une analyse intermédiaire d'après les critères prédéfinis d'O'Brien – $HR = 0,77$). À partir de ces résultats, le sorafenib a été enregistré aux États-Unis et en Europe dans le cancer du rein métastatique après échec d'une immunothérapie.

D'autres études avec le sorafenib ont été réalisées. En raison d'un allongement de la survie sans progression en deuxième ligne avec le sorafenib, celui-ci a été évalué en première ligne comparé à l'interféron alpha dans une phase II randomisée chez 189 patients [25]. Le sorafenib était administré à la dose de 400 mg toutes les 12 heures en administration continue, en cas de progression une augmentation de dose était prévue à 600 mg toutes les 12 heures. En cas de progression dans le bras interféron alpha, les patients étaient traités par sorafenib à la dose standard. Les résultats ne mettent pas en évidence de survie sans progression entre les deux bras (5,7 mois vs 5,5 mois pour le bras interféron alpha ; $P = 0,5$). Une escalade de dose du sorafenib a été évaluée à partir d'une étude de phase II chez 44 patients [26]. Le sorafenib classiquement donné à la dose de 400 mg deux fois par jour a été augmenté à 600 puis 800 mg deux fois par jour en cas de tolérance acceptable. Cette escalade de dose a pu être réalisée chez 91 p. 100 des patients. Un taux de réponse de 49 p. 100 a pu être observé (taux de réponse avec un schéma conventionnel de 2 p. 100) avec 16 p. 100 de réponse complète et 39 p. 100 de réponse partielle. Cette étude pose la question de la dose optimale du sorafenib. D'autres études sont nécessaires afin de déterminer précisément la tolérance et l'efficacité thérapeutique.

ANTICORPS MONOCLONAUX HUMANISÉS

Le bevacizumab (Avastin[®]), est un anticorps monoclonal anti-VEGF humanisé (93 p. 100 humain et 7 p. 100 murin) qui est capable de se lier à toutes les isoformes du VEGF. Une étude de phase I a mis en évidence une demi-vie de 21 jours et l'absence d'apparition d'anticorps dirigés contre le bevacizumab [27]. Une étude de phase II randomisée en double aveugle a évalué l'efficacité du bevacizumab aux doses respectives de 3 et 10 mg/kg en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines *versus* placebo chez 116 patients ayant un cancer du rein métastatique résistant à l'immunothérapie [28]. L'étude a été arrêtée en raison d'une prolongation significative de la survie sans progression dans le bras bevacizumab forte dose. Les résultats de l'analyse en intention de traiter montraient une augmentation significative du temps jusqu'à progression dans le bras bevacizumab 10 mg/kg par rapport au bras placebo (respectivement 4,8 mois *versus* 2,5 mois, $P = 0,001$), tandis qu'une augmentation non significative du temps jusqu'à progression était observée dans le bras bevacizumab 3 mg/kg *versus* placebo (respectivement 3 mois *versus* 2,5 mois, $P = 0,04$). Seulement 4 réponses partielles ont été documentées survenant toutes dans le bras 10 mg/kg, soit un taux de réponse objective de 10 p. 100 à cette dose. La survie globale n'était pas significative différente entre les 3 bras. En terme de tolérance, aucune toxicité de grade > 3 du NCI-CTC n'était observée chez les patients par bevacizumab, les effets indésirables les plus fréquents étant l'hypertension artérielle associée à une protéinurie asymptomatique, réversibles à l'arrêt du traitement. Aucun cas d'insuffisance rénale n'a été rapporté dans l'essai [29].

Une étude de phase III a été rapportée à l'ASCO 2007 évaluant l'intérêt en première ligne de l'association interféron alpha/bevacizumab (dose de 10 mg/kg IV toutes les 2 semaines) *versus* placebo chez 649 patients ayant un cancer du rein métastatique [30]. L'objectif principal de cette étude est la survie globale. Ce critère est encore indisponible en raison d'un nombre d'événements insuffisants. En termes de réponse objective, l'association interféron/bevacizumab est significativement plus efficace comparée à l'association bevacizumab/placebo (31 p. 100 *vs* 13 p. 100, $P = 0,0001$). L'association interféron/bevacizumab s'accompagne d'une augmentation significative de la survie sans progression comparée à l'association bevacizumab/placebo (10,2 mois *vs* 5,4 mois, HR = 0,63 ; $P < 0,0001$). Sur le plan de la tolérance, la fréquence des événements secondaires (grade ≥ 3) était plus élevée dans le bras bevacizumab (60 p. 100 *vs* 45 p. 100). De même, l'arrêt du traitement à l'étude était rapporté plus fréquemment dans le bras bevacizumab (28 p. 100 *vs* 12 p. 100). Les effets secondaires correspondaient à ceux rapportés dans la phase II randomisée.

Une étude de phase II randomisée a testé l'association du bevacizumab IV, 10 mg/kg, toutes les 2 semaines, avec l'erlotinib (inhibiteur du EGF-R) 150 mg/j (par voie orale) en première ligne, chez 104 patients néphrectomisés, avec un adénocarcinome rénal métastatique [31]. La survie sans progression n'est pas différente entre les deux bras (9,9 mois pour l'association bevacizumab/erlotinib *vs* 8,5 mois pour le bevacizumab seul ; $P = 0,58$). De même, le taux de réponse objective est superposable entre les deux bras (14 p. 100 *vs* 13 p. 100). La toxicité de grade 3-4 était principalement liée à des troubles digestifs, des rashes cutanés, une hypertension artérielle et une protéinurie. Alors que la précédente phase II montrait un intérêt d'associer deux inhibiteurs

différents de tyrosine kinase (inhibition du VEGF-R et EGF-R), ces résultats ne semblent pas plaider pour une association bevacizumab/erlotinib par rapport au bevacizumab seul [32].

INHIBITEUR DE mTOR

Le temsirolimus (Torisel[®]) est un inhibiteur spécifique de mTOR. La stimulation de mTOR s'accompagne de l'expression de nombreuses protéines intervenant dans le cycle cellulaire et la réponse à l'hypoxie (notamment HIF-1 α). Le temsirolimus a été étudié chez 111 patients ayant un cancer du rein métastatique réfractaire aux cytokines avec trois niveaux de dose 25,75 ou 250 mg/semaine en IV sur 30 minutes [33]. Le taux de réponse objective était de 7 p. 100 (1 réponse complète et 7 réponses partielles) et le taux de réponse mineure de 26 p. 100. Le bénéfice clinique (RC + RP + réponse mineure + stabilisation de plus de 24 semaines) est de 51 p. 100. La médiane de survie sans progression et de survie globale était de 5,8 et 15 mois, respectivement. Les principaux effets étaient l'hyperglycémie, l'hypertriglycéridémie, l'hypophosphatémie et l'anémie. De même, le temsirolimus (5-25 mg/semaine IV) a été étudié avec l'interféron (6 à 9 MUI trois fois par semaine par voie sous-cutanée) en phase I/II [34]. À partir des 71 patients traités par cette association, le taux de réponse partielle a été de 11 p. 100 et de stabilisation durant plus de 24 semaines de 30 p. 100. La médiane de survie sans progression était de 9,1 mois. Les principaux effets secondaires de grade 3-4 étaient la leucopénie (28 p. 100), l'hypophosphatémie (18 p. 100), l'asthénie (189 p. 100) et l'anémie (15 p. 100). Dans cette étude, la dose maximale tolérée était de 15 mg/semaine pour le temsirolimus et de 6 MUI pour l'interféron alpha. Une étude de phase III en première ligne a comparé chez des patients présentant un cancer du rein métastatique de mauvais pronostic, le temsirolimus seul ou en association avec l'interféron alpha à l'interféron alpha seul [35]. Les patients étaient randomisés dans l'un des trois groupes de traitements : interféron alpha (18 MUI trois fois par semaine par voie sous-cutanée), temsirolimus (25 mg/semaine IV) ou interféron alpha (6 MUI trois fois par semaine par voie sous-cutanée) plus temsirolimus (15 mg/semaine IV). L'analyse a montré une prolongation de 49 p. 100 de la médiane de survie en faveur du groupe temsirolimus comparé au groupe interféron alpha (10,9 mois vs 7,3 mois ; P = 0,0069, HR = 0,73). Cependant aucune amélioration de la survie globale n'était noté entre l'association temsirolimus plus interféron versus interféron seul (8,4 mois vs 7,3 mois ; P = 0,69). Le temsirolimus était mieux tolérée que l'interféron alpha avec une réduction des effets indésirables de grade 3-4 de 16 p. 100.

ÉTUDES EN ADJUVANT

Depuis que la connaissance de la population à haut risque d'évolution métastatique est meilleure, l'utilisation de traitements adjuvants devrait permettre de réduire le risque de rechute et prolonger la survie [36]. Jusqu'à aujourd'hui

aucune étude utilisant des cytokines (interféron alpha ou interleukine 2) n'a démontré un avantage en survie [37-40]. L'arrivée des nouvelles molécules anti-angiogéniques, sunitinib et sorafenib, actives en phase métastatique sont potentiellement intéressantes à développer en phase adjuvante [41]. Trois études adjuvantes ont été activées ou sont en voie d'ouvrir dans les centres d'urologie et de cancérologie. La première étude ASSURE (*Adjuvant Sorafenib Sunitinib Unfavorable RENal cell carcinoma*) est une étude randomisée, à trois bras en double aveugle, comparant le sunitinib 50 mg quatre semaines sur 6 pendant 1 an au sorafenib 400 mg deux fois par jour pendant la même période à un groupe placebo. La deuxième étude S-TRAC (*Sunitinib Treatment in Renal Adjuvant Cancer*) est une étude randomisée, en double aveugle, comparant le sunitinib 50 mg quatre semaines sur 6 pendant 1 an à un groupe placebo. La troisième SORCE (*SOrafenib in patients with Resected primary renal CELL carcinoma at high or intermediate risk of relapse*) est une étude randomisée, en double aveugle à trois bras, comparant le sorafenib 400 mg deux fois par jour pendant 1 ou 3 ans à un groupe placebo. Le critère principal de ces trois études est la survie sans métastase.

CONCLUSION

Jusqu'à maintenant le traitement de référence du cancer du rein métastatique était l'immunothérapie malgré un taux de réponse médiocre et d'une tolérance clinique difficile. Une meilleure compréhension de la physiopathologie du cancer du rein a permis d'identifier le rôle prépondérant que joue l'angiogenèse dans ce type de tumeur. L'arrivée des anti-angiogéniques, inhibiteurs de tyrosine kinase tel que le sunitinib, le sorafenib et le bevacizumab, inhibiteur du VEGF, et des inhibiteurs de mTOR démontrent une amélioration de la réponse objective et/ou de la survie sans progression et de la survie globale de ces patients. La recherche de meilleures associations est actuellement en cours tout en prenant en compte la tolérance de ces traitements et/ou la qualité de ces patients. L'arrivée de ces anti-angiogéniques marque un progrès indéniable dans la prise en charge thérapeutique et enfin des molécules actives vont pouvoir être proposées en adjuvant chez des patients à haut risque métastatique pour permettre leur guérison potentielle.

BIBLIOGRAPHIE

1. PARKIN D, BRAY F, FERLAY J et al. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005 ; **55** : 74-108.
2. REMONTET L, ESTEVE J, BOUVIER AM et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 2003 ; **51** : 3-30.
3. FLANIGAN RC, YONOVER PM. The role of radical nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol*, 2001 ; **19** : 98-102.
4. MANCUSO A, STERNBERG CN. New treatments for metastatic kidney cancer. *Can J Urol*, 2005 ; **12** : S66-S70.

5. MICKISCH GH, GARIN A, VAN POPPEL H et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma : a randomised trial. *Lancet*, 2001 ; **358** : 966-970.
6. YAGODA A, ABI-RACHED B, PETRYLAK D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma : 1983-1993. *Semin Oncol*, 1995 ; **22** : 42-60.
7. NEGRIER S, ESCUDIER B, LASSET C et al. Recombinant human interleukin 2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Français d'Immunothérapie. *N Engl J Med*, 1998 ; **338** : 1272-1278.
8. NEGRIER S, PEROL D, RAVAUD A et al. Is intravenous (iv) IL-2 superior to subcutaneous (sc) IL-2 in good prognosis patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) receiving a combination of IL-2 and alpha interferon (IFN) ? Results of the prospective randomized PERCY DUO trial *J Clin Oncol*, 2006 ; **24** : S225.
9. MOTZER RJ, MAZUMDAR M, BACIK J et al. Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2000 ; **18** : 1928-1935.
10. NEGRIER S, PEROL D, RAVAUD A et al. Do cytokines improve survival in patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC) of intermediate prognosis ? Results of the prospective randomized PERCY Quattro trial. *J Clin Oncol*, 2005 ; **23** : S380.
11. 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 ? Groupe Francais d'Immunotherapie. *J Clin Oncol*, 1999 ; **17** : 2039-2043.
12. DVORAK HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor : a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol*, 2002 ; **20** : 4368-4380.
13. ABRAMS TJ, LEE LB, MURRAY LJ et al. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther*, 2003 ; **2** : 471-478.
14. O'FARRELL AM, ABRAMS TJ, YUEN HA et al. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood*, 2003 ; **101** : 3597-3605.
15. MOTZER RJ, RINI BI, BUKOWSKI RM et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Jama*, 2006 ; **295** : 2516-2524.
16. MOTZER RJ, MICHAELSON MD, REDMAN BG et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2006 ; **24** : 16-24.
17. MOTZER RJ, HUTSON TE, TOMCZAK P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007 ; **356** : 115-124.
18. MOTZER R, FIGLIN R, HUDSON T et al. Sunitinib versus interferon-alfa (IFN- α) as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) : Updated results and analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol*, 2007 ; **25** : S241.
19. GORE ME, PORTA C, OUDARD S et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) : Preliminary assessment of toxicity in an expanded access trial with subpopulation analysis. *J Clin Oncol*, 2007 ; **25** : S237.
20. SRINIVAS S, ROIGAS J, GILLESSEN S et al. Continuous daily administration of sunitinib in patients (pts) with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma (mRCC) : Updated results. *J Clin Oncol*, 2007 ; **25** : S244.
21. GEORGE D, MICHAELSON D, ROSENBERG J et al. Phase II trial of sunitinib in bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma (mRCC) : Updated results and analysis of circulating biomarkers. *J Clin Oncol*, 2007 ; **25** : S243.
22. HOUK B, BELLO C, MICHAELSON M et al. Exposure-response of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) : A population pharmacokinetic/pharmacodynamic (PKPD) approach. *J Clin Oncol*, 2007 ; **25** : S241.
23. RATAIN MJ, EISEN T, STADLER WM et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2006 ; **24** : 2505-2512.
24. ESCUDIER B, EISEN T, STADLER WM et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 ; **356** : 125-134.
25. SZCZYLIK C, DEMKOW T, STAELHER M et al. Final results of the randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma : Survival and biomarker analysis. *J Clin Oncol*, 2007 ; **25** : S241.

26. AMATO R, HARRIS P, DALTON M et al. A phase II trial of intra-patient dose-escalated sorafenib in patients (pts) with metastatic renal cell cancer (MRCC). *J Clin Oncol* 2007 ; **25** : S241.
27. GORDON M, MARGOLIN K, TALPAZ M et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*, 2001 ; **19** : 843-850.
28. YANG JC, HAWORTH L, SHERRY RM et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*, 2003 ; **349** : 427-434.
29. YANG J. Bevacizumab for patients with metastatic renal cancer : an update. *Clin Cancer Res*, 2004 ; **10** : S6367- S6370.
30. ESCUDIER B, KORALWSKI P, PLUZANSKA A et al. A randomized, controlled, double-blind phase III study (AVOREN) of bevacizumab/interferon-2a vs placebo/interferon-2a as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2007 ; **25** : S3.
31. BUKOWSKI RM, KABBINAVAR FF, FIGLIN RA et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol*, 2007 ; **25** : 4536-4541.
32. HAINSWORTH JD, SOSMAN JA, SPIGEL DR et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with a combination of bevacizumab and erlotinib. *J Clin Oncol*, 2005 ; **23** : 7889-7896.
33. ATKINS MB, HIDALGO M, STADLER WM et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2004 ; **22** : 909-918.
34. SMITH J, KO Y, DUTCHER J et al. Update of a phase I study of intravenous CCI-779 given in combination with interferon- α to patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2004 ; **22** : 384.
35. HUDES G, CARDUCCI M, TOMCZAK P et al. Temsirolimus, interferon- α , or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007 ; **356** : 2271-2281.
36. PATARD JJ, KIM HL, LAM JS 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** : 3316-3322.
37. MESSING EM, MANOLA J, WILDING G et al. Phase III study of interferon- α -NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma : an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003 ; **21** : 1214-1222.
38. ATZPODIEN J, SCHMITT E, GERTENBACH U et al. Adjuvant treatment with interleukin 2- and interferon- α -2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy : results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer*, 2005 ; **92** : 843-846.
39. CLARK JI, ATKINS MB, URBA WJ et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin 2 for patients with high-risk renal cell carcinoma : a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol* 2003 ; **21** : 3133-3140.
40. PIZZOCARO G, PIVA L, COLAVITA M et al. Interferon adjuvant to radical nephrectomy in robson stages II and III renal cell carcinoma : a multicentric randomized study. *J Clin Oncol* 2001 ; **19** : 425-431.
41. OUDARD S, GEORGE D, MEDIONI J et al. Treatment options in renal cell carcinoma : past, present and future. *Annals of Oncology* 2007 ; **18** : x25-31.