

**UNIVERSITE HASSAN II
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE CASABLANCA**

Année 2006

THESE N°39

**LE TRAITEMENT MEDICAL DU CANCER
DU REIN METASTATIQUE**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE.....2006

PAR

Mr. M'BAREK DOUBLALI

Né le 20 Décembre 1977 à Taroudant

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES : Cancer du rein métastatique - Traitement médical –
Chimiothérapie - Immunothérapie

JURY

Mr. M. KEBBOU

Professeur agrégé de Médecine Nucléaire

Mr. R. RABII

Professeur agrégé d'Urologie

Mr. A. JOUAL

Professeur Agrégé d'Urologie

Mme. L. JABRI

Professeur Agrégé d'Anatomie-Pathologie

Mr. H. JOUHADI

Professeur Agrégé de Radiothérapie

PRÉSIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



PLAN

PLAN

I- INTRODUCTION	1
II- EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE	4
A- La fréquence	5
B- Les facteurs étiologiques	6
1- Les facteurs liés au patient	6
2- Les facteurs environnementaux	9
III- ANATOMIE PATHOLOGIQUE.....	11
A- Histoire naturelle des tumeurs malignes du rein	12
B- Classification anatomopathologique des carcinomes à cellules rénales chez l'adulte.	13
1- Les carcinomes à cellules claires	14
2- Les tumeurs tubulo-papillaires	16
3- Les carcinomes à cellules chromophobes.....	17
4- Les carcinomes de Bellini	18
5- Les carcinomes sarcomatoïdes	18
C- Les autres types histologiques du cancer du rein	21
1- Les tumeurs primitives neuro-ectodermiques	21
2- Les sarcomes du rein	22
3- Les lymphomes	22
D- Exemples des tumeurs bénignes du rein	23
IV- BILAN D EXTENSION	24
A- L'extension locale	25
B- L'extension lymphatique	26
C- L'extension veineuse	27
D- Les métastases	27
E- L'état du rein controlatéral.....	28
F- L'état général du patient	28
G- En fin ce bilan s'accompagnera d'un bilan biologique qui comportera	30

V- LES CLASSIFICATIONS DU CANCER DU REIN	33
A- La classification de Robson	33
B- La classification TNM	34
1- Règle de classification	34
2- Classification	34
VI- LES FACTEURS PRONOSTIQUES DU CANCER DU REIN	37
A- Les facteurs dépendants du patient	37
1- L'état général du malade	37
2- L'âge du malade	38
B- Les facteurs liés à la tumeur	38
1- La classification TNM ou de Robson	38
2- Le grade de Fuhrman	39
3- Le type histologique	40
4- L'infiltration vasculaire	40
5- L'extension ganglionnaire et métastatique	40
6- Les facteurs biologiques	41
7- Les marqueurs pronostiques	42
VII- TRAITEMENT EN PHASE METASTATIQUE	43
A- La place de la chirurgie	44
1- la néphrectomie	44
2- la chirurgie des métastases	51
B- Le traitement médical du cancer du rein métastatique (voir chapitre XIII)	57
VIII- SURVEILLANCE	58
A- Tumeurs localisées après chirurgie	59
1- Premier contrôle	59
2- A distance	59
B- Tumeurs métastatiques	59

IX- TRAITEMENT MEDICALE DU CANCER DU REIN METASTATIQUE.....	61
A- La chimiothérapie	61
1- Les mécanismes de chimiorésistance	62
2- Les protocoles	63
B- L'hormonothérapie	68
1- Les études chez l'animal	68
2- Les études chez l'homme	69
C- L'immunothérapie	70
X- PERSPECTIVES D'AVENIR.....	147
XI- CONCLUSION	194
XII- RESUMES	197
XIII- BIBLIOGRAPHIE	



Introduction

Le cancer du rein se définit par toute tumeur maligne primitive développée au dépend du parenchyme rénal. Cette définition exclue les tumeurs urothéliales et les métastases au niveau du rein.

Le cancer du rein représente la troisième cause de cancer en urologie, la grande majorité de ces tumeurs est représentée par les carcinomes à cellules claires.

Le seul traitement curatif du cancer du rein localisé est la chirurgie. Malheureusement plus d'un patient sur cinq présente une maladie d'emblée métastatique au moment du diagnostic.

Le cancer du rein métastatique demeure en 2003 à la fois l'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 **(3-11)**, 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.

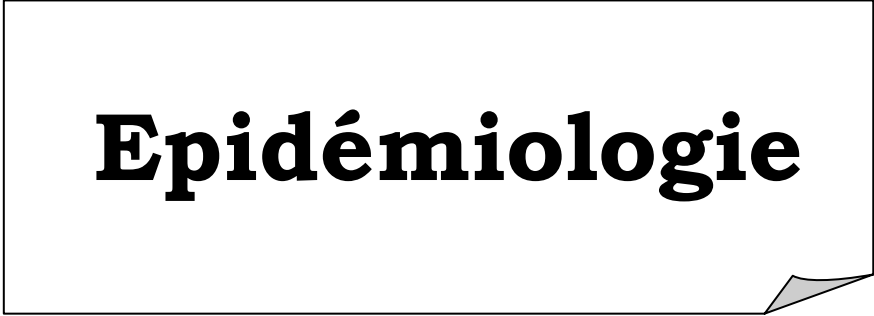
Ces deux cytokines sont actuellement les seules thérapeutiques admises dans le traitement du cancer du rein

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.

Après une revue des généralités concernant le cancer du rein, ce travail tente de répondre à un certain nombre de questions concernant la place des moyens médicaux (hormonothérapie ; chimiothérapie et immunothérapie) dans le traitement du cancer du rein métastatique : qu'est ce que l'hormonothérapie et la chimiothérapie ? Quel est son mécanisme d'action ? Qu'est ce que l'immunothérapie ?

Et quel est son mécanisme d'action ? Ce traitement médicale améliore t-il les taux de réponse et la survie ? Peut-on envisager une sélection précise du patient relevant d'une telle thérapeutique ? Existe-t-il des facteurs pronostiques qui influencent la survie ? Quelles sont les indications exactes du traitement médical dans la forme métastatique du cancer du rein ? Quel est l'avenir de ce traitement dans la prise en charge du cancer du rein métastatique ?



Epidémiologie

A- FREQUENCE

Avec 8293 nouveaux cas estimés en France en 2000 dont 64 % survenant chez l'homme, Le cancer du rein représente 3% de l'ensemble des tumeurs malignes de l'adulte et se situe par sa fréquence au 7ème rang chez l'homme et au 9 ème rang chez la femme .Ce cancer se situe au 13 ème rang des décès par cancer en France (3607 décès dont 65 % chez l'homme) et représente 2,4 % de l'ensemble des décès par cancer.

En 2000, l'âge moyen du diagnostic était de 67 ans chez l'homme et 70 ans chez la femme .Le taux d'incidence s'élève à partir du 35 ans pour atteindre son maximum à 70 ans .Après 75 ans, l'incidence décroît mais la mortalité reste croissante.

L'incidence augmente chez l'homme au cours des deux dernières décennies .Entre 1978 et 2000 le taux annuel moyen d'évolution est de plus de 2,7% chez l'homme et de plus de 3,74 % chez la femme.

On note de fortes variations géographiques avec un facteur de 1 à 20 selon les pays, les taux d'incidence les plus élevés sont retrouvés dans le nord-est de France et les plus bas dans les départements de sud.

Les taux français sont proches de ceux observés en Europe du nord .L'Irlande présente des taux notablement inférieurs à ceux des autres pays européennes .L'Italie et la

Suisse ont un taux d'incidence supérieur. Sur les différents continents, la tendance générale est l'augmentation de l'incidence quelque soit les régions, les groupes ethniques ou le sexe. Les progrès de l'imagerie médicale peuvent expliquer ce type d'évolution.

En Europe, on estime à 40 % le taux de cancer découvert fortuitement à un stade précoce en sachant qu'encore aujourd'hui en France chez plus de 20% des patient, le diagnostic est porté au stade métastatique **(53)**.

Les formes bilatérales synchrones représentent 0,5 à 3,5% des cas, alors que les formes asynchrones sont retrouvées dans 10 % des cas **(53)**.

B- LES FACTEURS ETIOLOGIQUES :

1- Les facteurs liés au patient :

a- Les maladies familiales :

□ La maladie de Von Hippel Lindau

Elle appartient à la famille des phacomatoses héréditaires, maladie très rare, son incidence varie de 1/36000 à 1/45500 naissance.

Sa prévalence est de 1/53 000 habitants. Il s'agit d'une maladie à transmission autosomique dominante, à forte pénétrance pour laquelle un seul gène est en cause : Le gène de VHL situé sur le bras court du chromosome 3. **(135)**.

Le cancer du rein survient dans 25 à 45 % des cas .Il se caractérise par une multifocalité, une bilatéralité ,une survenue précoce ,un type histologique prédominant (carcinome à cellules claires),une responsabilité importante dans les causes du décès des patients porteurs de la maladie de Von Hippel Lindau .**(135)**

□ Les autres phacomatoses

- La sclérose tubéreuse de Bourneville.
- Le syndrome de Sturge-Weber.

b- La dysplasie multikystique et hémodialysée (111).

Le cancer du rein présente ici certaines particularités : un age de survenu précoce (45 ans) , ancienneté de la dialyse (80% des cas après 3 ans) ,une incidence supérieure à la population générale ,un sexe ratio à nette prédominance masculine (7/1) ,la multifocalité (50% des cas), la bilatéralité dans 9 % des cas, et la prédominance de la forme histologique tubulo-papillaire. **(26-212).**

c- La transplantation rénale

Selon les études, la prévalence du cancer du rein chez les transplantés sur le rein non transplanté (rein natif) est de 0,04 à 3, 9% **(65-171)** .

On ne note aucune influence de la durée de prise en charge en dialyse, de la date de la transplantation rénale, ou de type de traitement immunosuppresseur **(65)**.

d- L'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle ne serait pas un facteur étiologique indépendant du cancer du rein, souvent il existe un lien entre l'index de la masse corporelle et l'élévation des chiffres tensionnels .Lorsque ces deux éléments sont présents le risque relatif du cancer du rein est estimé à 1,9 chez l'homme et de 3,2 chez la femme.

e- L'alimentation

▣ L'obésité

L'influence du surpoids et de l'obésité semble se confirmer tant chez l'homme que chez la femme **(44,103)** avec une majoration du risque relatif essentiellement chez la femme qui est trois fois plus élevé chez la femme obèse .Les cancers du rein de l'obèse ne sont cependant pas diagnostiqués à des stades plus avancés que dans la population de poids normal **(184)**.

▣ Autres

Le café, l'excès des protéines et de graisses représentent des facteurs de risque probables.

Certains aliments ont par contre un effet protecteur comme les légumes verts et les oranges.

2- Les facteurs environnementaux

a- L'environnement professionnel

Le rôle de l'environnement professionnel apparaît aujourd'hui de plus en plus probable, les différents risques professionnels rapportés dans la littérature sont : l'industrie sidérurgique (risque 1,6) ; le travail dans les hauts fourneaux (risque 1,7) ; l'exposition à l'amiante (risque 1,4) ; au cadmium (risque 2,0) ; aux solvants et aux produits pétrolifères (risque 1,6). (217,-131).

b- L'environnement hormonal

Quelques éléments évoquent l'implication de l'environnement hormonal dans la constitution d'un cancer du rein :

- L'incidence plus faible chez la femme.
- L'existence des récepteurs hormonaux sur les cellules rénales normales et tumorales.
- L'induction de cancer du rein par les oestrogènes.

D'autres facteurs apparaissent comme protecteurs:

- L'âge avancé lors de la primiparité.
- L'apparition des premières règles après 13 ans.
- L'usage des contraceptifs oraux en l'absence de tabagisme.

c-Le tabac

Le tabagisme multiplie l'incidence du cancer du rein par deux (125-137). Ce facteur étiologique ne concerne que l'homme (185). L'arrêt du tabac s'accompagne d'une diminution linéaire du risque de cancer du rein. Mais vingt ans paraissent nécessaires à la récupération du risque normal (163).



Anatomie Pathologique

A- L'HISTOIRE NATURELLE DES TUMEURS MALIGNES DU REIN

L'histoire du cancer du rein commence à l'échelle moléculaire, où plusieurs gènes modifiés vont initier la tumogénèse. La modification des gènes différents est à l'origine de plusieurs types de cancer du rein. Le gène VHL est un gène suppresseur de tumeur dans le carcinome à cellules claires, ainsi la perte des deux allèles de ce gène est responsable des cancers du rein de la maladie de Von Hippel Lindau. Par la suite le développement du cancer est le résultat de plusieurs événements favorables avec une défaillance du système immunitaire qui ne reconnaît plus les cellules tumorales. Ensuite l'évolution du cancer du rein se caractérise par des phases de croissance, de stabilité, voir même de régression spontanée. La tumeur doit s'adapter à son environnement, survivre et croître grâce à ses facultés spécifiques acquises lors de transformation maligne (28).

La croissance d'un cancer du rein est estimée à un centimètre par an (166). Cette croissance est limitée par plusieurs phénomènes : L'encombrement cellulaire, les lésions d'ischémie au niveau de la masse tumorale, l'action du système de défense immunitaire ou par la modification des facteurs de croissance.

Les métastases du cancer peuvent apparaître 10 à 15 ans après la néphrectomie élargie (178). La dissémination

secondaire s'effectue d'abord à travers des points faibles : L'extension veineuse touche la veine rénale dans 10 à 20 % des cas et la veine cave inférieure dans 5 % des cas, une microinvasion veineuse est observée dans 20 à 30 % des cancers.

Pour l'extension par voie lymphatique, le premier relai ganglionnaire siège en avant des gros vaisseaux entre la veine mésentérique inférieure et la région sus-pédiculaire. A part l'extension veineuse et lymphatique qui sont caractéristiques de l'évolution des cancers du rein, d'autres voies de dissémination sont décrites : La surrenale homolatérale, les veines vertébrales, la veine génitale.(schémas 1)

B- LA CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE DES CARCINOMES A CELLULE RENALE DE L'ADULTE.

On appelle cancer du rein la tumeur maligne primitive du parenchyme rénal, ceci exclut les tumeurs secondaires et les tumeurs des voies excrétrices

A la suite des conclusions de Workshop (Impact Op Moléculaire Génétiques on the classification of renal cell tumor) à Herdedberg en octobre 1996, l'Union International Contre le Cancer (UICC) et The American Joint Commette on Cancer

(AJCC) proposent une nouvelle classification des tumeurs à cellules rénales en 1997(44).

1- Les carcinomes à cellules claires.

Encore nommés adénocarcinomes du rein ou tumeurs de Grawitz ou néphroépithéliome, Cette tumeur représente 75 % des carcinome à cellules rénales .Elle touche deux hommes pour une femme et survient à la sixième décade avec un pic d'incidence entre 60 et 70 ans .Elle se développe à partir des cellules de tube contourné proximal.

L'anomalie chromosomique la plus fréquente est une délétion ou un réarrangement du bras court du chromosome 3 (-3p),elle est présente dans 95 % des cas, 50% montrant une mutation du gène VHL (Von Hippel Lindau). Parmi les autres anomalies génétiques, on note la fréquence de la délétion du chromosome 14(-14) lors des localisations secondaires de la tumeur et ceci dans 70 % des cas (200).

Ces tumeurs sont le plus souvent de taille volumineuse (8cm en moyen) sans localisation préférentielle, elles ont une coloration jaune chamois caractéristique, une forme ronde, sphérique de surface lisse et brillante avec parfois des phénomènes nécrotico-hémorragiques voir des calcifications.

La tumeur peut être kystique avec un contenu claire ou hémorragique, elle peut atteindre la capsule rénale, la graisse

péri-rénale, voir la veine rénale ou plus rarement la veine cave inférieure.

Sur le plan histologique, il s'agit d'un adénocarcinome constitué le plus souvent de cellules au cytoplasme claire, optiquement vide, avec parfois des foyers de cellules éosinophiles, il s'agit de cellules de grande taille, polygonale à noyau central et à cytoplasme chargé de glycogène et de lipides. Certains carcinomes à cellules claires sont composés de plusieurs types cellulaires ainsi les carcinomes à cellules claires sont désignés par le contingent cellulaire le plus représenté. Différentes formes d'architecture sont observées : solide, papillaires, ou plus rarement kystiques. Ces dernières formes peuvent poser des problèmes diagnostiques avec les kystes bénins car la population de cellules claires est faiblement représentée. Enfin il existe 5 % de formes sarcomatoïdes même si cette présentation peut s'observer dans tous les types de carcinome du rein. Le critère pronostique retenu des carcinomes à cellules claires est le grade nucléaire de Fuhrman (78). C'est un grade purement nucléaire, simple et reproductible. (59). On décrit quatre grades de gravité croissante (tableau 1), ainsi on définit les carcinomes à cellules rénales de bas grade (grade I et II) et les carcinomes à cellules rénales de haut grade (grade III et IV) (29). Dans 75 % des cas des carcinomes à cellules rénales sont de grade II ou III.

2- Les tumeurs tubulo-papillaires

Ces tumeurs représentent environ 15 % des carcinomes à cellules rénales, Touchent plus les hommes que les femmes (sexe ratio 8/1), d'âge moyen dans la sixième décennie.

En 2001, Delahunt distingue le type I représentant 75 % de ces tumeurs, constitué de petites cellules basophiles et le type II constitué de cellules éosinophiles de plus grande taille (32). D'une façon générale, les carcinomes tubulo-papillaires de type I sont de bas grade et de faible stade et sont corrélés à une multifocalité importante, à l'inverse ; les tumeurs de type II sont le plus souvent unifocales et sont corrélés à un stade et un grade plus élevé confirmant ainsi leur moins bon pronostic (36).

Sur le plan macroscopique, ce sont des tumeurs de petite taille (<3 cm), blanchâtres ; bien limitées ; homogènes (149) ; avec à la coupe des foyers hémorragiques et parfois un contenu séreux et souvent de nombreuses calcifications.

Histologiquement, l'architecture est tubulo-papillaire dans 95 % des cas.

Il existe une trisomie 7 et une trisomie 17(+7 ; +17) associées à une perte du chromosome Y (-Y) dans les adénomes tubulo-papillaires et les petites tumeurs de bas grade. Les tumeurs les plus agressives comportent souvent une trisomie 16,12 et 20 et une délétion du chromosome 14(123).

3- Le carcinome à cellules chromophobes :

Ces tumeurs représentent environ 5% des carcinomes à cellules rénales et seraient de malignité atténuée (28,175). Elles sont plus fréquentes chez la femme avec un moyen d'âge la sixième décennie. Elles se développent à partir de cellules intercalaires du tube collecteur et sont le plus souvent des tumeurs uniques (191,193) volontiers de stade pT2 ou pT3 au moment de la néphrectomie.

L'étude macroscopique retrouve des tumeurs volumineuses (taille moyenne de 8cm) (55). Leur surface est uniforme, parfois parsemée de foyers hémorragiques. A la coupe, la coloration est homogène, beige rosée. Deux variétés morphologiques sont retenues, la première est composée de cellules volumineuses au cytoplasme microvacuolaire présentant un épaississement de la limite cytoplasmique et la seconde est composée de cellules éosinophiles pouvant prêter à confusion avec un oncocytome. L'architecture de ces tumeurs est compacte, réalisant de larges massifs cellulaires au sein d'un stroma peu abondant. Les cellules tumorales ne contiennent ni glycogène, ni lipides (73,203).

La tumeur présente une perte du bras court du chromosome 3 dans 56% des cas (166, 122,190). On constate également des altérations de l'ADN mitochondrial (194).

4-Les carcinomes de Bellini.

Ces tumeurs sont plus rares, représentent 1 % des carcinomes à cellules rénales et sont développées à partir des tubes collecteurs extrapyramidaux. Il existe une nette prédominance masculine et la lésion se développe essentiellement dans la région médullaire du rein s'étendant vers les cavités urinaires et infiltrant les pyramides. L'âge moyen est de 55 ans. Les cellules tumorales dérivent des cellules principales du tube collecteur, au niveau de la médullaire. (206, 205,183).

Sur le plan macroscopique. Ce sont des tumeurs très dures et de couleur blanchâtre. Il peut exister une zone d'invasion vasculaire. Ces tumeurs se caractérisent sur le plan histologique par des structures tapissées d'un épithélium atypique < en clou de tapissier > se développant au sein d'un stroma desmoplastique.

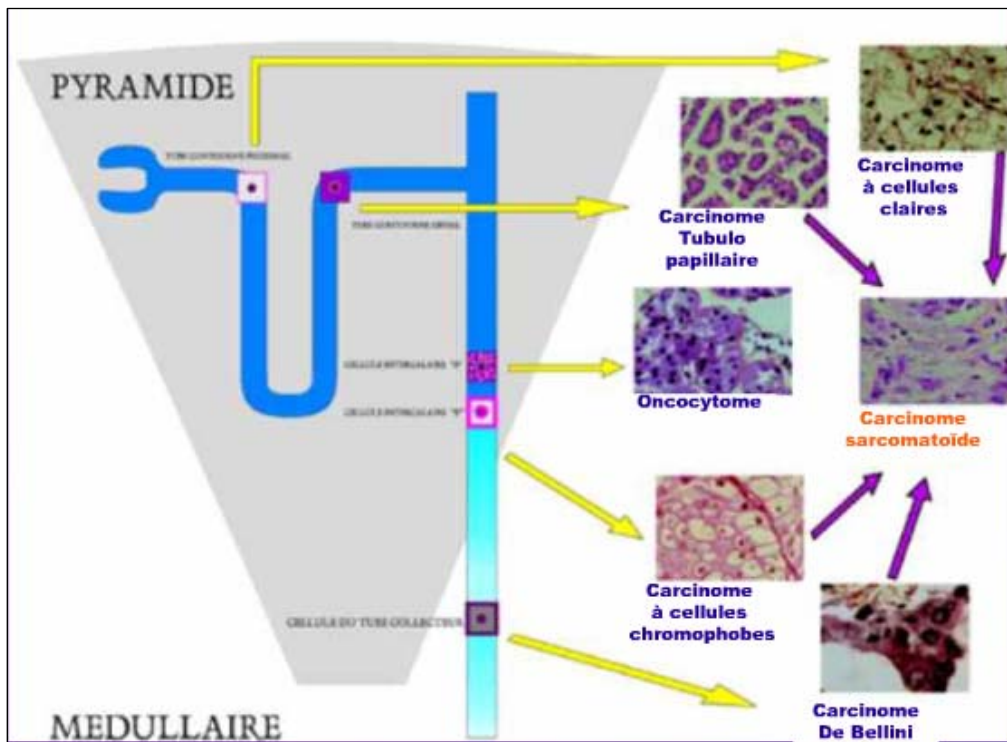
Les tumeurs développées dans la médullaire sont de meilleur pronostic mais d'une façon générale, les carcinomes des tubes collecteurs (Bellini) sont d'évolution très péjorative (43).

5- Les carcinomes à cellules rénales inclassables

Il s'agit en fait d'un groupe lésionnel de 5 % des carcinomes à cellules rénales qui n'est pas homogène et

renferme l'ensemble des tumeurs que la seule analyse morphologique ne peut typer.

On peut intégrer au sein de ce groupe de tumeurs les carcinomes de forme sarcomatoïde dont le pronostic évolutif est particulièrement péjoratif mais aussi des formes muco-sécrétants, des formes mixtes épithéliales et conjonctives ou des formes cellulaires méconnaissables.



Schémas 2 : Origine cellulaire des différentes tumeurs malignes du rein

Tableau 1: Caractéristiques des cinq cancers à cellules rénales

Histologie	Fréquence	Origine
Carcinomes à cellules claires	75 %	Tube contourné proximal
Tumeurs tubulo-papillaires	10 %	Tube contourné distal
Carcinomes à cellules chromophobes	5 %	Tube collecteur (corticale)
Carcinomes de Bellini	1 %	Tube collecteur (extra-pyramidal)
Carcinomes sarcomatoïdes	1 %	Tube contourné ou Tube collecteur

C- Exemples des tumeurs bénignes du rein.

La classification de l'UICC reconnaît comme tumeur bénigne à cellules rénales : l'adénome papillaire, l'oncocytome et l'adénome métanéphrique.

1- Adénome papillaire

C'est la tumeur la plus fréquente et elle est très souvent de découverte incidentelle. Essentiellement retrouvée dans les reins de néphro-angiosclérose, il s'agit de lésions multifocales souvent asymptomatiques, découvertes de façon fortuite.

La morphologie de ces tumeurs ; leur coexistence avec d'authentiques carcinomes tubulo-papillaires et leur similitude génétique laissent supposer une évolution nosologique de la lésion vers la malignité.

2- Oncocytome

Cette tumeur est également développée à partir des cellules intercalaires du tube collecteur. Il s'agit d'une tumeur bénigne dont les caractéristiques morphologiques se rapprochent parfois de cellules observées au niveau des carcinomes à cellules rénales chromophobes. Souvent, ces tumeurs sont solitaires mais il existe des formes multifocales, ces dernières ont la particularité de représenter des lésions d'oncocytose au sein desquelles il semblerait exister un gradient lésionnel des tumeurs oncocytaires jusqu'au carcinome à cellules rénales de forme chromophobe.

3- Adénome métanéphrique

Cette tumeur bénigne a souvent été confondue avec le néphroblastome. Elle touche le plus souvent les femmes et intéresse une lésion corticale de consistance homogène. On lui rapproche l'adénofibrome, une tumeur vaguement limitée, non encapsulée, associant des tubes et des papilles différenciées avec une composante mésenchymateuse. Cette dernière lésion est également considérée comme bénigne.

D- TUMEURS RARES DU REIN

Il s'agit de tumeurs dont l'incidence est inférieure à 1 % et dont le diagnostic est essentiellement histologique (Tableau 2).

Tableau 2 : Formes rares des tumeurs du rein

TUMEURS BENIGNES	TUMEURS MALIGNES
1. Tumeurs épithéliales Tumeur juxtaglomérulaire Adénome métanéphrique Néphrome kystique Hamartome kystique	1. Carcinome des tubes collecteurs de Bellini
2. Tumeurs mésenchymateuses Léiomyome Lipome Fibrome médullaire PNET Néphrome mésoblastique Angiomyolipome épithélioïde	2. Tumeurs mésenchymateuses Sarcomes Néphroblastomes de l'adulte Tumeurs Rhabdoïdes
	3. Tumeurs d'origine extra-rénale Tumeur neuro-endocrine Lymphomes Métastases



Bilan d'extension

Le bilan d'extension des tumeurs du rein apparaît essentiel dès lors qu'il s'agit d'envisager un traitement chirurgical partiel ou par néphrectomie totale. Il repose essentiellement sur le scanner qui est susceptible de se prononcer sur le stade TNM. L'IRM peut aussi être utile chez des patients présentant une insuffisance rénale ou pour évaluer l'extension veineuse d'un thrombus néoplasique ou cruorique.

A- L'EXTENSION LOCALE

Elle est évaluée de façon identique par TDM et par l'IRM. La TDM reste l'examen de référence pour le bilan d'extension loco-régional et à distance. L'examen doit être réalisé d'une façon rigoureuse, si possible par une acquisition hélicoïdale ou matricielle centrée essentiellement sur l'abdomen (32). Il doit comprendre une acquisition sans injection de produit de contraste mais aussi une phase artérielle. Une phase médullaire et une phase tardive (36). L'acquisition sans injection de produit de contraste permet d'apprécier la cinétique de rehaussement de lésion. Le temps vasculaire améliore la détection des lésions vasculaires présentant une hyper vascularisation fugace qu'il s'agisse d'anomalies vasculaires ou de localisations synchrones notamment hépatiques. La phase médullaire permet de détecter les petites lésions médullaires et l'analyse du pédicule veineux

alors que la phase tardive permet de faire un bilan des cavités excrétrices. L'utilisation des acquisitions matricielles permettrait d'apprécier l'infiltration de la graisse avec une sensibilité de 96 % et une spécificité de 93 %. La sensibilité dans l'atteinte veineuse et lymphatique serait supérieure à 90 % (14). L'examen du pelvis dans le même temps n'est pas nécessaire (31).

B- L'EXTENSION LYMPHATIQUE

Elle est évoquée avec une sensibilité comparable en TDM et en IRM par la mise en évidence d'images ganglionnaires siégeant par ordre de fréquence dans la région du hile, puis sur les chaînes latéro et inter-aortico-caves. L'atteinte médiastinale est possible par l'intermédiaire du canal thoracique. Les adénopathies sont considérées comme significatives quand leur diamètre atteint ou dépasse 10 mm. Il n'existe pas de critère morphologique ou structural spécifique d'un envahissement métastatique et l'on retrouve 40 % de ganglions métastatiques pour des adénopathie comprises entre 10 et 20 mm.

Par contre les ganglions régionaux dont le diamètre est supérieur à 20 mm sont presque toujours métastatiques (43).

C- L'EXTENSION VEINEUSE

Elle se traduit du côté de la lésion par une augmentation ou une modification de forme de la veine rénale et de la veine cave inférieure dans son segment inter-rénal ou sus-rénal. L'absence de prise de contraste ou un rehaussement hétérogène évoque la présence d'un thrombus. Pour des raisons anatomiques, l'étude de la veine rénale gauche est facile, celle de la veine rénale droite beaucoup plus aléatoire, en raison de son trajet court et verticale. L'IRM est l'examen de choix pour préciser la limite supérieure d'un thrombus cave, par rapport aux veines sus-hépatiques et à l'oreillette droite (36).

D- LES METASTASES

Elles sont à rechercher par ordre de fréquence au niveau du poumon (50 à 60 % des formes métastatiques), du médiastin, de l'os, du foie, du rein, de la surrénale et du cerveau. Une acquisition TDM au niveau du thorax est souhaitable dans le cadre du bilan préopératoire bien que ne modifiant pas la prise en charge initiale. L'existence de localisations prévalentes osseuses n'est pas exceptionnelle surtout chez le sujet jeune. Lorsqu'une immunothérapie est envisagée, un bilan TDM de l'encéphale est nécessaire. Des localisations secondaires au niveau de la graisse rétro péritonéale, du pancréas et, d'une façon plus exceptionnelle

au niveau de la thyroïde ou du sein ont aussi été décrites. L'aspect des lésions secondaires rénales peut être variable. Bien souvent, elles reproduisent l'aspect tomодensitométrique et le comportement hémodynamique de la lésion primitive.

E- ETAT DU REIN CONTROLATERAL

Avant d'envisager une néphrectomie, un bilan fonctionnel du rein controlatéral est essentiel. Il comportera :

- un bilan radiologique : qui se base sur l'aspect échographique et scannographique avec des clichés d'UIV.
- La scintigraphie rénale quantitative sera nécessaire au moindre doute, en cas d'atteinte tumorale bilatérale ou de tumeur sur rein unique.

F- L'ETAT GENERAL DU MALADE

Le retentissement général de la maladie peut être mesuré par le <performance status > soit par l'index de Karnofsky, soit par l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance Status).

1- L'index de Karnofsky (138)

C'est un outil d'évaluation subjective qui permet une quantification de l'état général d'un malade cancéreux. C'est un instrument dont le rôle principal est de donner à tous les thérapeutes un langage commun concernant l'état des patients, ce qui permet d'établir un consensus de suivie de l'état de ces malades sous traitement. L'index de Karnofsky permet de classer les patients en groupes (A ; B et C) puis ces groupes ont été subdivisés pour former 11 catégories. On peut ainsi parler de l'état du patient en pourcentage du sujet normal (100) au patient décédé (0).

2- L'ECOG

L'ECOG est simple d'utilisation, il a été validé comme facteur pronostique du cancer du rein. Il comprend 4 grades :

- 0 = activité normale.
- 1 = restreinte dans l'activité physique difficile mais ambulatoire.
- 2 = alité moins de 50 % du temps.
- 3 = complètement alité.

**G- EN FIN CE BILAN S'ACCOMPAGNERA D'UN
BILAN BIOLOGIQUE QUI COMPORTERA :**

- la vitesse de sédimentation : c'est un facteur de mauvais pronostic quand elle est supérieure à 30 min à la première heure (17).
- l'hémogramme : Une anémie est retrouvée chez 30% des patients (172). On retrouve une polyglobulie dans 3 % des cas (187).
- le bilan hépatique : Il est le meilleur paramètre biologique pronostique sur le plan métastatique.
- La créatinémie qui est le plus souvent normale
- La calcémie : c'est un paramètre pronostique significatif au stade métastatique. (40, 71).

Tableau 4 : Echelle de performance de karnofsky

Stade	%	description
A : Capable de mener une activité normale. Pas besoin de soin particuliers.	100	Normale ; aucune plaintes ; aucun signe évident de la maladie
	90	Capable de mener une activité normale ; signes et symptômes mineur de la maladie
	80	Activité normale avec effort ; quelques signes et symptômes de la maladie
B : Incapable de travailler. peut vivre à domicile mais besoin d'aide pour les besoins personnels.	70	Ne nécessite pas de soin particulier mais incapable de mener une activité normale ou de travailler.
	60	Exige occasionnellement de l'aide, mais peut s'acquitter des besoins les plus personnels.
	50	Exige une aide considérable et des soins médicaux fréquents.
C : Besoin d'une aide continue nécessite une prise en charge à l'hôpital ou une institution équivalente. Parfois maladie en progression rapide.	40	Handicapé ; exige des soins spéciaux et une aide continue
	30	Sévèrement handicapé ; l'hospitalisation est indiquée bien que la mort ne soit pas imminente
	20	Très malade hospitalisation nécessaire ; exige un traitement intensif
	10	Moribond ; processus mortel progressant rapidement
	0	Mort



Classification du cancer du rein

A- LA CLASSIFICATION DE ROBSON

L'une des classifications utilisées est celle décrite par Robson. Celle-ci est assez grossière et de moins en moins utilisée.

Elle se divise en quatre stades :

- **stade I** : tumeur limitée au rein.
- **stade II** : atteinte de la graisse péri-rénale.
- **stade III** : atteinte veineuse ou ganglionnaire.
 - ✓ **A**: atteinte de la veine rénale et de la veine cave inférieure.
 - ✓ **B**: atteinte ganglionnaire
 - ✓ **C**: atteinte veineuse et ganglionnaire
- **stade IV**: atteinte du (es) organe(s) adjacent(s) ou métastase(s) à distance
 - ✓ **A: extension aux organe(s) voisin(s).**
 - ✓ **B: métastase(s).**

Cette classification trop disparate pour établir le pronostic d'une tumeur a été remplacée en 1974 par la classification TNM de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC). (198)
Cette classification s'établit sur l'examen clinique et l'imagerie. (12).

B- LA CLASSIFICATION TNM

La classification en vigueur en 2004 est celle adoptée en 1997 dans la 4^{ème} édition du «TNM atlas» de l'UICC (**1p**) puis actualisée en 2003 dans sa 6^{ème} édition.

1- Règle de classification :

Cette classification s'applique uniquement aux adénocarcinomes. Une confirmation histologique est indispensable.

Si un curage ganglionnaire est pratiqué, l'analyse pathologique doit ramener au moins 8 ganglions (modification de la sixième édition 2003). Les ganglions lymphatiques régionaux sont les ganglions hilaires, para-aortiques et para-caves. Le côté ne modifie pas la classification N.

Les catégories pT et pN correspondent aux catégories T et N après l'analyse histologique

2- Classification

T - Tumeur primitive

- **Tx** : Tumeur primitive non évaluable.
- **T0** : Pas de tumeur primitive décelable.
- **T1** : Tumeur inférieure à 7 cm dans sa plus grande dimension, limitée au rein.

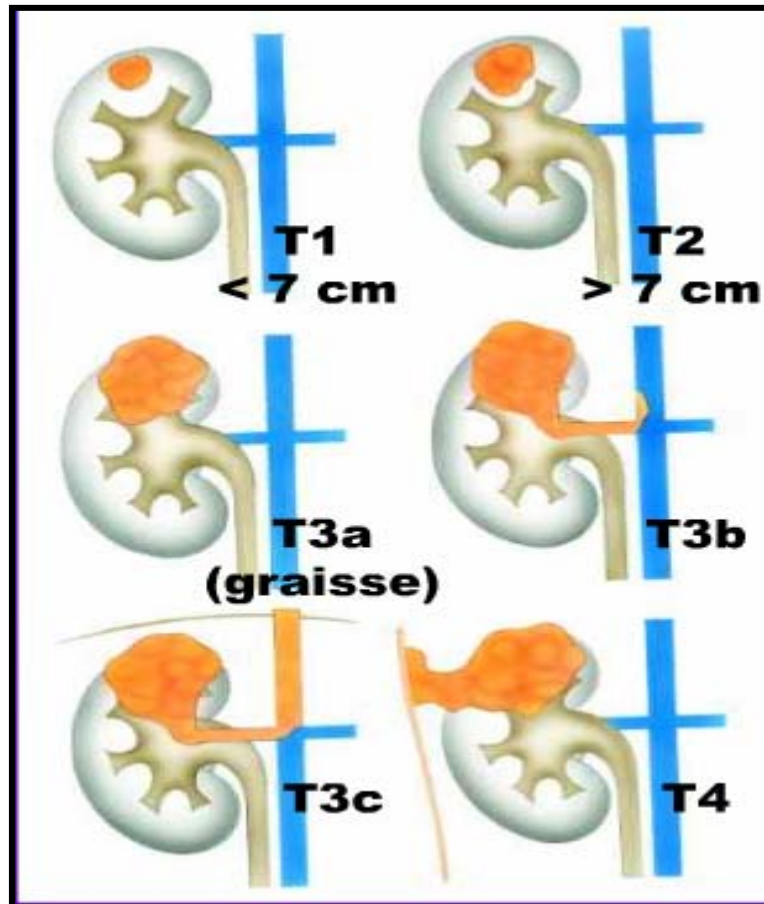
- ✓ **T1a** : Tumeur de 4 cm ou moins dans sa plus grande dimension, limitée au rein.
- ✓ **T1b** : Tumeur de plus de 4 cm et de moins de 7 cm dans sa plus grande dimension limitée. au rein.
(Modification de la 6^e édition 2003).
- **T2** : Tumeur de plus de 7 cm dans sa plus grande dimension, limitée au rein.
- **T3** : Tumeur étendue aux veines rénales ou envahissant la glande surrénale ou les tissus péri-rénaux mais sans franchissement du fascia de Gérota.
 - ✓ T3a : Tumeur envahissant la glande surrénale ou les tissus péri-rénaux mais sans franchissement du fascia de Gérota.
 - ✓ T3b : Tumeur avec extension macroscopique dans la ou les veine(s) rénale(s) ou dans la veine cave sous-diaphragmatique.
 - ✓ T3c : Tumeur avec extension macroscopique dans la veine cave sus-diaphragmatique.
- **T4** : Tumeur dépassant le fascia de Gérota.

N - Adénopathies régionales

- **Nx** : Adénopathies régionales non évaluables.
- **No** : Pas d'adénopathie régionale métastatique.
- **N1** : Adénopathie métastatique unique.
- **N2** : Adénopathies métastatiques multiples.

M – Métastases

- **Mx** : Métastases non évaluables.
- **MO** : Absence de métastase.
- **M1** : Présence de métastase(s).



Schémas 4 : classification TNM

A- LES FACTEURS DEPENDANTS DU PATIENT

1- L'état général du patient

- Dans la littérature, plusieurs études de survie montrent selon l'échelle de Karnofsky un pronostic différent. (46-136).
- L'ECOG est aussi un facteur pronostique majeur. Pour les études pronostiques en particulier dans les cancers localisés, on le simplifie en générale en ECOG égale à 0 et ECOG supérieur ou égale à 1. Lui aussi est reconnu comme facteur pronostique indépendant du stade et du grade, et il est inclus dans les modèles pronostiques (23). Il doit faire désormais partie de toute observation médicale du cancer du rein et tout autre nouveau facteur pronostique doit lui être comparé au même titre qu'au stade et au grade.

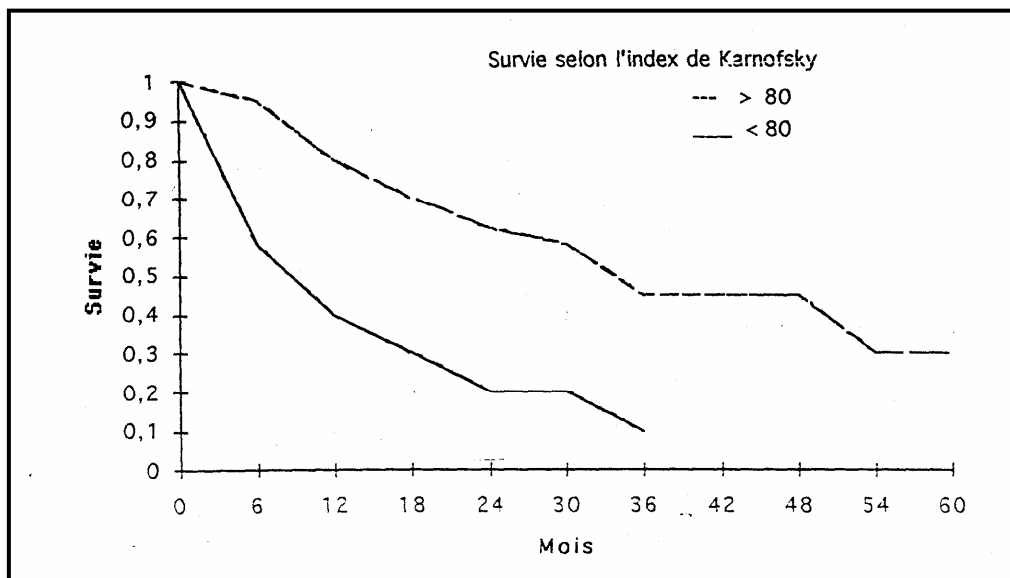


Figure 7 : Survie selon l'état général

2- L'Age du malade

Des études de survie montrent que l'âge est un élément pronostique important, avec une meilleure survie chez les malades âgés de moins de 60 ans.

B -LES FACTEURS LIES A LA TUMEUR

1- La classification TNM et de Robson

La classification TNM est incontestablement le premier outil pronostique simple et fiable dont nous disposons à l'heure actuelle. Des travaux sont cependant nécessaires pour continuer d'améliorer la pertinence pronostique. La taille tumorale est la principale caractéristique des métastases qui sont retrouvées dans 5 % des tumeurs de rein de moins de 3 cm, dans 11 % des tumeurs de moins de 5 cm et dans 85 % des tumeurs de plus de 10 cm. La survie à 5 ans est de 95 % pour les tumeurs de découverte fortuite et de 61 % pour les tumeurs symptomatiques. L'extension d'un thrombus dans la veine rénale ou dans la veine cave n'affecte pas le pronostic en l'absence d'atteinte de la paroi veineuse ou d'extension capsulaire ou ganglionnaire (130, 133).

2- Le grade de Fuhrman

Il est le deuxième facteur pronostique incontournable dans le cancer du rein. Il a été décrit en 1982 et c'est maintenant un facteur pronostique largement admis (58). Il a été reconnu comme facteur pronostique indépendant dans la plupart des modèles pronostiques (43 ; 146). Cependant il pose le problème de sa subjectivité et de sa reproductibilité. D'une part il existe des variations intra et inter observateur (14) et d'autre part les pathologistes ont sans doute varié et amélioré leur façon de grader avec le temps (152). Cela pose bien sûr le problème de la validité de toutes les études rétrospectives qui s'étalent sur de longues périodes de temps.

Tableau 5 : survie selon la classification de Robson

Stades	Survie à 10 ans
I	82 %
II	62 %
III a	50 %
III b	34 %
III c	16 %
	Survie à 5 ans
IV a	13 %
IV b	5 %

3- Le type histologique

Le pronostic du cancer du rein dépend du type histologique de la tumeur : le carcinome à cellules chromophobes est de meilleur pronostic que le carcinome à cellules claires (98), les tumeurs sarcomatoïdes et les carcinomes des tubes collecteurs de Bellini ont un pronostic péjoratif (99).

4- L'infiltration vasculaire

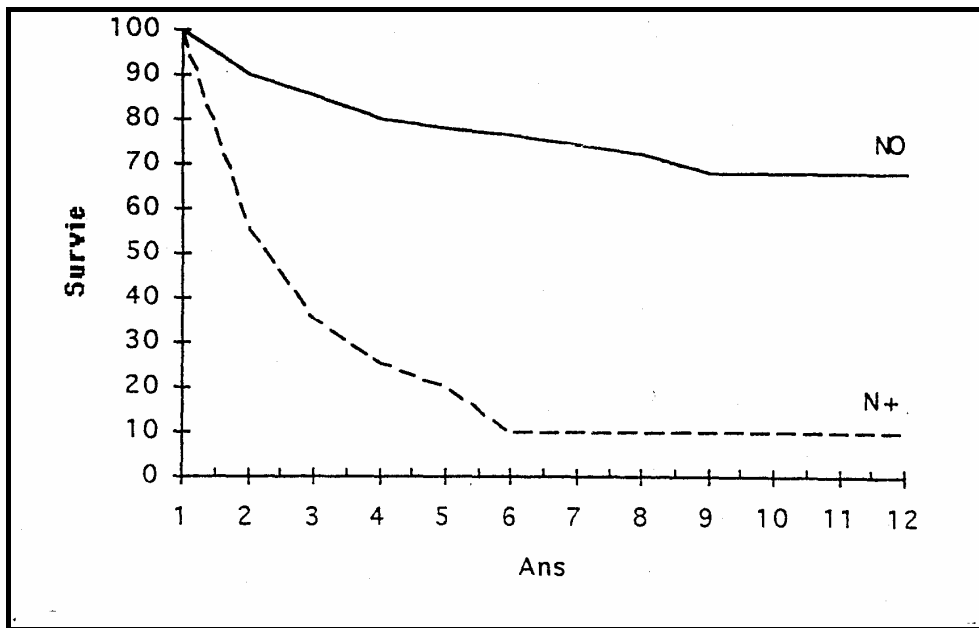
L'infiltration vasculaire influence le pronostic du cancer du rein. En présence d'infiltration vasculaire microscopique, la survie à 5 ans sans récurrence est de 35 % et elle est de 90 % en l'absence d'infiltration vasculaire. Au stade métastatique, l'infiltration vasculaire microscopique est présente chez 80 % des patients.

5- l'extension ganglionnaire et métastatique

➤ L'atteinte ganglionnaire lors du diagnostic est retrouvée dans 6 à 18 % des cas (121-197). La survie à 5 ans est estimée de 5 à 30 % et il est de 0 à 5 % à 10 ans en cas d'atteinte ganglionnaire. La survie à 5 ans dépend du type d'envahissement : en présence d'une atteinte microscopique, la survie est de 37 %. Si l'atteinte est macroscopique cette survie est de 2 %.

➤ La présence des métastases rend le pronostic péjoratif avec une survie à 5 ans inférieure à 5 % (199). l'extension métastatique est retrouvée au diagnostic dans 15 à 20 % des

Figure 8 : survie selon le statut ganglionnaire



6- les facteurs biologiques

En pratique courante, ces examens biologiques sont très peu utilisés, citant l'exemple de : la morphométrie nucléaire, l'ADN-ploidie ; les facteurs de prolifération représentés par l'index mitotique, Ki-6 ; ANGORS ; la protéine p53 ; en fin l'IL-6 ; l'activité télomérasique, bcl-2, la progélatinase A, nm 23, TATI (Tumor associated Trypsin Inhibition).(145; 107).

7- Les marqueurs pronostiques

Il n'est pas possible a l'état actuel des connaissances de faire des recommandations sur la valeur et l'utilisation des facteurs pronostiques biologiques (157).

Les études sont nombreuses, souvent rétrospectives, les échantillons ne sont pas nécessairement grands et les variables ne sont pas nécessairement comparées aux facteurs pronostiques les plus robustes. On retiendra simplement à titre d'indication trois variables qui sont prometteuses : KI 67 qui est un marqueur de prolifération cellulaire (184), CD44 qui est un facteur d'adhésion cellulaire (164) et VEGF qui est un facteur de croissance vasculaire (60). VEGF est potentiellement la plus intéressante des molécules car elle peut aussi être une cible thérapeutique (21).

**Traitement en phase
métastatique**

Au stade métastatique, l'objectif du traitement chez des patients doit être l'amélioration de la survie, soit par l'augmentation de cette durée, soit par une amélioration de la qualité de vie. Jusqu'ici, aucun traitement n'a montré d'amélioration de la qualité de vie car peu d'études ont été réalisées avec cet objectif.

Pour ce qui est de l'augmentation de la durée de vie, seules des études prospectives randomisées peuvent apporter des arguments solides pour démontrer ce bénéfice.

Actuellement deux types de traitement ont montré un avantage en durée de survie chez les patients porteurs de métastases : la réalisation d'une néphrectomie chez des patients traités par Interféron et l'Interféron lui-même comme traitement de fond.

A- LA PLACE DE LA CHIRURGIE (52, 120, 155,215)

1- La place de la néphrectomie

Dans la littérature, des régressions spontanées de très courte durée des métastases du cancer du rein ont été décrites après néphrectomie. Cependant, ceci n'est pas suffisant pour recommander une chirurgie systématique.

La néphrectomie curative ne pourrait être proposée que dans les cas exceptionnels de métastase unique, dont l'exérèse est envisageable au cours du même temps

opératoire. Par contre, en présence de plusieurs métastases la néphrectomie ainsi que le « timing » de la chirurgie reste discuté.

↳ **La néphrectomie peuvent justifier plusieurs arguments:**

- la correction des syndromes paranéoplasiques.
- Elle pourrait entraîner une régression spontanée de métastases.
- Elle permet d'éviter l'apparition des symptômes secondaires au cancer il même.
- Elle permettrait d'optimiser les effets de l'immunothérapie.

Cependant plusieurs autres arguments s'opposent aux précédents, conduisant à ne pas recommander la néphrectomie ainsi des patients candidats à une immunothérapie ne pourraient en bénéficier dans les suites opératoires, du faite de l'effet délétère propre de la chirurgie sur le système immunitaire.

↳ **La néphrectomie peut être discutée dans quatre circonstances:**

- En cas de métastase unique:

Certaines formes métastatiques présentent un meilleur pronostic avec une métastase unique. Dans ces cas, la néphrectomie peut être associé à celui du site métastatique unique.

TOLIA (1975, 17 patients) rapporte une survie de 35% à 5 ans quand le traitement chirurgical de la lésion primitive est associée à celui d'une métastase pulmonaire unique. DE KERNION (1983, 12 patients) rapporte une survie de 42% à 3 ans et de 25% à 5 ans en cas de traitement concomitant de la localisation pulmonaire unique ou multiple.

Pour RICHARD (1988, 27 patients), la survie est de 24% à 5 ans.

Pour DINEEN (1988, 29 patients), la survie est de 13% à 5 ans en cas de métastase unique.

Dans la série de KIERNEY (1993, 41 patients), la survie est de 31% à 5 ans, la métastase est unique dans 64% des cas et le traitement concomitant de la tumeur primitive et de la localisation secondaire est possible dans 88% des cas.

L'impression de bon pronostic n'est souvent que le reflet d'une sélection des patients en bon état général les plus aptes à être opérés. Ces résultats encourageants sont donc à interpréter avec prudence.

✚ **La néphrectomie néo-adjuvante à immunothérapie :**

La néphrectomie de réduction tumorale dans le but de réduire la masse tumorale a été associée à de nombreux essais de traitement systémique.

Seule l'immunothérapie a démontré une efficacité relative dans le traitement du carcinome rénal métastasé.

L'association chirurgie-immunothérapie ne se justifie que si l'on démontre que la réduction de la masse tumorale potentialise l'immunothérapie.

La néphrectomie de réduction tumorale préalable à l'immunothérapie a démontré une supériorité en terme de survie par rapport à l'immunothérapie seule.

MUSS (1987) a un taux de réponse de 23% avec néphrectomie première et de 8% sans néphrectomie.

UMEDA (1986), dans une étude multicentrique japonaise de 371 patients, a un taux de réponse supérieur en cas de néphrectomie préalable.

De même, les patients métastatiques traités avec IL-2 et LAK ont peu de réponse objective quand la tumeur primitive est en place.

FISHER (1988) a un taux de réponse objectif de 26% avec néphrectomie préalable et de 7% sans néphrectomie.

Des essais récents multicentriques utilisent les TIL, lymphocytes présents à l'intérieur de la tumeur. Les patients reçoivent de l'interféron avant la néphrectomie, les TIL sont extraits, stimulés in vitro avec de l'IL- 2 et réintroduits aux patients. Dans la plupart des cas, un traitement adjuvant est utilisé avec IL - 2 et interféron.

BELLDEGRUN (1995) rapporte des résultats préliminaires encourageants avec 36% de réponse objective chez 61 patients (7 réponses complètes et 12 réponses partielles).

Dans ces études, 10 à 23% des patients, qui ont eu une néphrectomie première, ne reçoivent pas d'immunothérapie du fait de la progression intercurrente de la maladie.

Basée sur ces résultats, un essai multicentrique de phase III a été mis en place pour comparer les TIL à des hautes doses d'IL-2.

Mais il n'y a pas encore eu d'étude randomisée prospective comparant les taux de réponse et de survie des deux groupes de patients recevant la même immunothérapie avec ou sans néphrectomie première.

✚ **La néphrectomie adjuvante à l'immunothérapie**

Dans les réponses partielles après immunothérapie, la chirurgie s'adresse aux tumeurs résiduelles. Certains auteurs proposent une immunothérapie préalable à la chirurgie des masses résiduelles. Ces séries courtes (15 cas), non contrôlées et non randomisées ne permettent pas de conclure sur l'efficacité en terme de survie.

Pour FLEISCHMANN (1991), ce type de protocole améliorerait la survie des patients (médiane = 12 mois).

SPENCER (1992) propose une néphrectomie secondaire en cas de réponse à l'immunothérapie, mais aucune réponse n'est notée sur la tumeur rénale primitive.

La survie des patients répondeurs (IL - 2) est meilleure (75% à 18 mois) que celle des non répondeurs (SHERRY, 1992).

Pour SELLA (1993), il persiste du tissu viable dans la tumeur principale dans 88% des cas après immunothérapie.

L'immunothérapie permet de sélectionner les patients qui pourront bénéficier de la chirurgie. La chirurgie chez les répondeurs traiterait le tissu tumoral insensible à l'immunothérapie.

↳ **La néphrectomie palliative**

Les tumeurs symptomatiques sont peu fréquentes (1/3). Les symptômes peuvent être cliniques (hématurie invalidante, douleur rebelle) ou biologiques (insuffisance hépatique, anémie inflammatoire, polyglobulie, hypercalcémie). La néphrectomie n'allonge pas la survie des patients métastatiques (10% à 1 an et 5% à 3 ans) avec 50% de décès dans les quatre mois. Cette chirurgie a une morbidité et une mortalité importante dans ce contexte (13 à 50% des cas pour BELLDEGRUN).

Ces tumeurs symptomatiques peuvent être contrôlées par le traitement médical ou traitées par embolisation rénale. Les syndromes paranéoplasiques peuvent persister du fait de la présence de métastases.

Au totale : Dans le carcinome rénal métastatique, la néphrectomie est indiquée dans quatre situations:

- ♦ dans les métastases uniques: traitement concomitant de la lésion primitive et du site métastatique.

♦ dans les faibles volumes métastatiques : néphrectomie première puis immunothérapie. La métastasectomie est réservée aux patients en bon état général, répondeurs et s'il s'agit de sites pulmonaires en faible nombre, unique si possible.

♦ dans les gros volumes métastatiques: un traitement complémentaire est indiqué avant la néphrectomie. Ces patients doivent être inclus dans des protocoles randomisés prospectifs car aucune étude n'a démontré l'intérêt de la néphrectomie dans cette situation.

♦ dans les rares formes symptomatiques: la néphrectomie palliative a un intérêt limité avec 10% de survie à 1 an. L'embolisation rénale permet de réduire les symptômes à moindre frais, au prix d'un syndrome post-embolisation.

La réalisation d'une néphrectomie chez des patients en bon état général et traités par l'Interféron (IFN) est susceptible d'améliorer significativement la survie des patients (Tableau 11).

Tableau 11 : Intérêt de la néphrectomie chez les patients traités par Interféron (études randomisées)

Auteur	Nb patients	Gain en survie globale
Flanigan, 2001(5)	N = 241	3 mois
Mickish, 2001(9)	N = 85	8 mois

2- La chirurgie des métastases

Tous les organes peuvent être concernés .Cependant les sites préférentiels pour les métastases du cancer rénal sont le poumon, le foie, le squelette, la glande surrénale. L'attitude chirurgicale dépend du site et du nombre de métastases, ainsi que des facteurs pronostiques généraux qui conditionnent l'accès à une chirurgie d'exérèse.

En cas de métastases métachrones : une chirurgie d'exérèse pourra être proposée d'emblée en cas de métastase unique, en particulier pulmonaire ou ganglionnaire

Les métastases sont présentes au moments du diagnostic de la tumeur rénale dans près de 30 % des cas. Pour le reste, elles apparaissent à distance de la néphrectomie, avec un délai d'apparition dont la longueur a une valeur pronostique.

L'exérèse chirurgicale d'une métastase unique a sa place dans le traitement du cancer du rein métastasé.

Elle peut améliorer la survie à 5 ans de manière significative (taux de survie à 5 ans de 35 à 50%). Cependant, l'unicité de la métastase, l'âge du patient, la présence ou non d'adénopathies sont des éléments importants à prendre en considération.

Le traitement sera envisagé en fonction de chaque site métastatique.

↳ **Métastases pulmonaires**

Que la métastase soit unique (30%) ou multiple (70%), les poumons sont le site métastatique le plus fréquent. Les métastases sont le plus souvent sous-pleurales et accessibles à une résection cunéiforme, éventuellement par thoracoscopie. La majorité des patients a une immunothérapie (80%).

La médiane de survie est de 43 mois. Elle est indépendante du nombre de nodules pulmonaires sur la TOM préopératoire, du nombre de métastases réséquées et du délai de survenue des métastases. Par contre, elle est influencée par le caractère complet de l'exérèse (49 mois versus 16 mois). Seule une étude prospective confirmera l'intérêt de l'exérèse de métastases pulmonaires multiples résiduelles en cas de réponse partielle après immunothérapie.

↳ **Métastases osseuses**

Les métastases osseuses sont uniques dans 15 à 30% des cas de métastases osseuses.

La plupart des métastases osseuses (80%) sont sur le squelette axial et parfois sur la partie proximale des os longs. L'aspect est le plus souvent lytique et intéresse le corps vertébral dorsal ou lombaire.

En cas de risque de fracture, la chirurgie ne se justifie que s'il s'agit d'un os portant avec une lyse supérieure à 3 cm de diamètre et une destruction de la corticale supérieure à 50%.

En cas de fracture, la chirurgie est indiquée si la survie est supérieure à 6 semaines, en l'absence d'alternative thérapeutique, en fonction de l'état général et des possibilités de mobilisation précoce.

La radiothérapie (30 à 40 Grays) a un effet antalgique chez la plupart des patients. Cette option est choisie s'il s'agit d'un site douloureux unique et si l'état général n'autorise pas un traitement chirurgical.

En cas de compression médullaire, une laminectomie avec stabilisation osseuse est indiquée.

Le traitement chirurgical donne les meilleurs résultats si la métastase osseuse est unique et de siège périphérique.

↳ Métastases hépatiques :

Les métastases hépatiques sont isolées dans 5 % des cas. Dans ce contexte, un traitement chirurgical peut être proposé. Une échographie per-opératoire recherche des foyers métastatiques infra- cliniques.

Un nombre de foyers supérieur à 3 est une contre-indication relative à toute exérèse chirurgicale. La technique est en fonction de la taille de la lésion:

- ♦ résection cunéiforme pour une métastase inférieure à 4 cm.
- ♦ lobectomie si la métastase est supérieure à 4 cm.

➤ **Métastases cérébrales :**

La métastase cérébrale est unique dans 8% des cas. Le carcinome rénal est le carcinome qui donne le plus de métastase cérébrale unique. La plupart intéresse les lobes frontal ou pariétal. La radiothérapie (30Gy en 2 semaines) associée à la corticothérapie est le traitement de référence. Actuellement, la chirurgie est le traitement de première intention en cas de métastase unique associé à une radiothérapie post-opératoire (36 Gy) pour améliorer le contrôle local.

En cas de lésion inaccessible, la chirurgie stéréotaxique est indiquée en utilisant un accélérateur linéaire ou un gamma-unit.

La survie moyenne est de 7 mois. Les patients en bon état général et de moins de 60 ans ont les meilleurs résultats avec une moyenne de survie de 14 mois avec la chirurgie et de 9 mois avec la radiothérapie.

↳ **Métastases de la région de la tête et du cou :**

Les sites métastatiques les plus fréquents sont les sinus maxillaires, la glande thyroïde et les glandes salivaires.

La chirurgie associée à une radiothérapie en cas de marge positive a une survie moyenne de 20 mois.

↳ **Métastases cutanées**

Le pronostic est mauvais car elles sont souvent associées à d'autres métastases.

La métastase cutanée est unique dans 1,4% des cas autopsiques.

Le rein est responsable de 6% des métastases cutanées (pulpe du doigt, cuir chevelu) chez l'homme et de moins de 1% chez la femme (vulve, vagin). Ces lésions cutanées hypervascularisées ont l'aspect macroscopique du sarcome de Kaposi. Elles nécessitent une biopsie exérèse associée à une immunothérapie.

➤ **L'apparition d'une tumeur sur le rein controlatéral :**

Elle peut être considérée comme une localisation métastatique de la tumeur initiale, ou comme une authentique tumeur primitive du rein restant. Dans tous les cas, la chirurgie doit être proposée comme traitement de ce type de lésion, et, dans la mesure du possible, être une chirurgie partielle et conservatrice.

➤ **Métastases surrénaliennes :**

L'existence de métastases surrénaliennes est fréquente lorsqu'il s'agit d'une localisation homolatérale découverte au moment du diagnostic de la lésion rénale, la néphrectomie élargie emporte dans le même temps la surrénale et assure l'exérèse de la métastase. Lors de l'apparition d'une localisation secondaire controlatérale, une solution chirurgicale se justifie associée à un traitement hormonal substitutif.

➤ **La chirurgie des récidives locales :**

Une récidive locale doit être considérée biologiquement comme une métastase du fait du risque de progression locale et à distance. De ce fait, il est licite d'associer à la chirurgie une immunothérapie. Cette immunothérapie doit être néo-adjuvante avant la résection de la tumeur résiduelle.

Cette attitude agressive n'a pas la prétention d'être curative mais elle permet d'améliorer la qualité de la survie.

Les récidives locales sont de mauvais pronostic avec 14% de survie à 1 an et sont le fait d'une résection incomplète de la tumeur initiale ou de la persistance de ganglions régionaux envahis.

La médiane de survie est inférieure à 20 mois. 60% des patients sont asymptomatiques, ce qui nécessite un suivi par imagerie chez les patients à haut risque. L'atteinte des tissus mous de la fosse lombaire est de meilleur pronostic que l'atteinte de la surrénale homolatérale.

B- LE TRAITEMENT MEDICAL DU CANCER DU REIN METASTATIQUE (voir chapitre XIII).

**Surveillance
du cancer du rein**

A- TUMEURS LOCALISEES APRES CHIRURGIE

1- Premier contrôle

Se fait a 4-6 semaines pour examen clinique (éliminer une éventuelle complication chirurgicale) et examens biologiques (NFS, créatinine pour apprécier la récupération des pertes sanguines et la fonction rénale résiduelle).

2- Distance

a- après néphrectomie élargie :

- ♦ Tumeurs de bon pronostic : suivi annuel (fonction rénale, TDM thoracoabdominale).
- ♦ Tumeurs de pronostic intermédiaire ou mauvais : suivi semestriel (biologie et TDM thoracoabdominale).

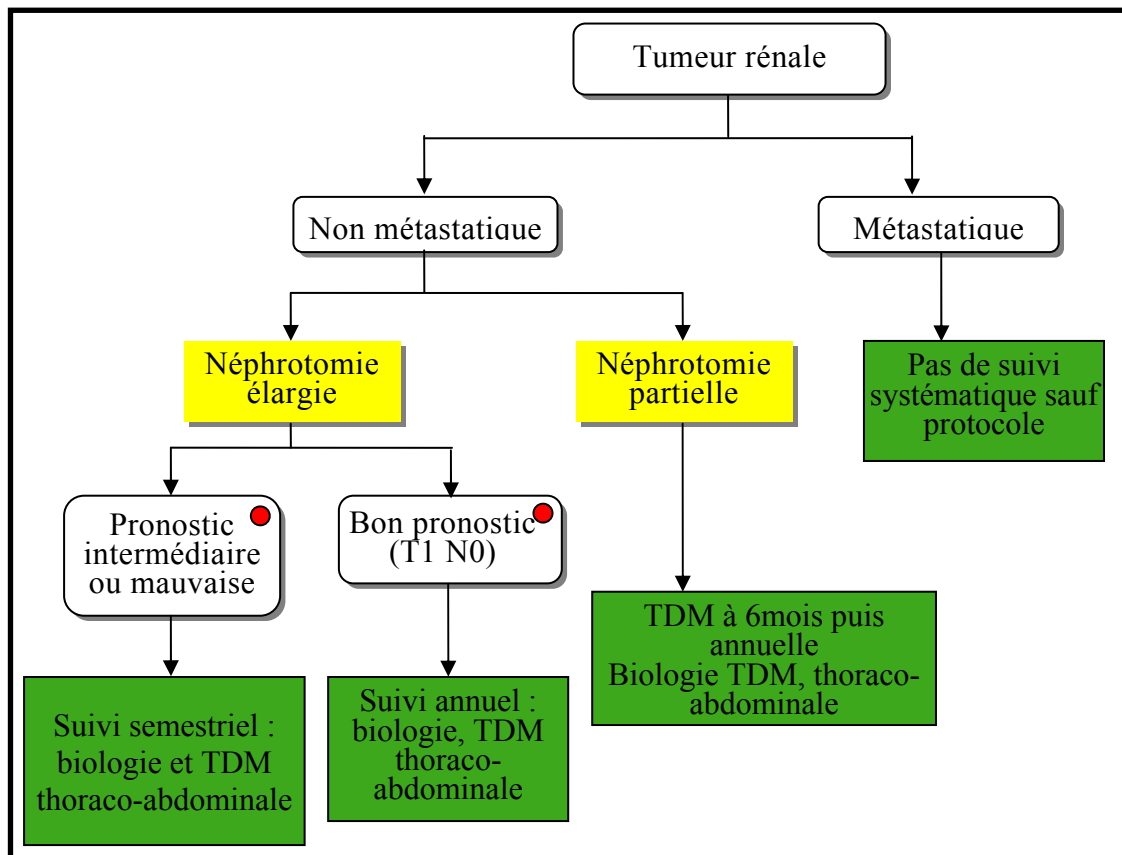
b- Après néphrectomie partielle :

Scanner de référence à 6 mois, puis suivi annuel (biologie, scanner thoracoabdominale).

B- TUMEURS METASTATIQUES

En dehors d'un protocole d'évaluation prospectif : il n'y a pas de surveillance iconographique ou biologique spécifique, mais une Surveillance clinique rythmée par la symptomatologie et l'évolution de la maladie. Les examens complémentaires seront en fonction de la clinique.

Dans le cadre d'un protocole d'évaluation prospectif : se référer aux recommandations dudit protocole.



Schémas 6 : Surveillance du cancer du rein

**Le traitement
médical du cancer du
rein métastatique**

A- CHIMIOThERAPIE

1- Les mécanismes de chimiorésistance

Le cancer du rein est une tumeur chimiorésistante. Cette particularité s'explique par l'existence d'une chimiorésistance spontanée des cellules tumorales du cancer du rein. Cette résistance est due à l'expression d'un double phénotype: le gène MDR ou de la Glycoprotéine P470, et le système du Glutathion.

La résistance multidroque liée à l'expression de la Glycoprotéine P470 concerne les Anthracyclines, les Vincaloïdes, le Taxan, les dérivés de l'épipodophylotoxine et la Mitoxantrone. La Glycoprotéine P470 est une glycoprotéine de membrane, expression de la chimiorésistance MDR. Le mécanisme de résistance fait appel à une pompe d'efflux permettant l'expulsion de certains agents anticancéreux (entre autres), diminuant ainsi leur concentration intracellulaire. Cette chimiorésistance spontanée du cancer du rein pourrait correspondre à une fonction augmentée de cette protéine présente dans le tissu normal. Cette surexpression du gène MDR est présente dans près de 100% des tumeurs rénales.

Un deuxième mécanisme de chimiorésistance est illustré par le rôle du système du Glutathion dans le cancer du rein. Ce système induit une résistance aux agents alkylants et aux sels de platine.

Actuellement, on connaît deux mécanismes responsables de cette résistance à la chimiothérapie:

a- La résistance multidrogue aux agents anticancéreux ou phénomène Multi Drug Resistance (MDR) (204) :

C'est une résistance croisée entre des molécules de structure et de mécanisme d'action différents. Les agents anticancéreux concernés par ce phénomène sont les anthracyclines, les vinkaloïdes, les épipodophylotoxines, la mitoxantrone, la mithramycine, l'actinomycine D, le taxol et le topotécan.

C'est LING qui a isolé la glycoprotéine membranaire P470 responsable de la chimiorésistance MDR. Cette protéine membranaire est codée par le gène MDR 1 localisé sur le chromosome 7 chez l'homme: Elle fonctionne comme une pompe d'efflux qui expulse les agents anticancéreux. La résistance multidrogue des cancers du rein pourrait correspondre à une fonction exacerbée de cette protéine. La trisomie du chromosome 7, anomalie cytogénétique retrouvée dans 30% des cas de cancer du rein, pourrait expliquer cette surexpression du gène MDRI.

L'expression du gène MDR I est corrélée au degré de différenciation tumorale rénale: Plus un carcinome rénal est différencié et plus la surexpression du gène MDRI est élevée.

Cependant, le gène MDR1 ne constitue pas un facteur pronostique.

Un grand nombre d'agents modulateurs bloquant l'action d'efflux de la pompe P-glycoprotéinique et permettant d'augmenter la concentration cellulaire de l'agent anticancéreux ont été découverts. Ces modulateurs ne sont pas spécifiques de ce mode de résistance (MDR) et s'accompagnent, aux concentrations nécessaires pour obtenir un effet reversant, d'une toxicité non négligeable sur le plan clinique.

Actuellement, dans le cancer du rein métastatique, plusieurs essais sont poursuivis avec divers agents modulateurs comme le R - vérapamil ou le Tarnoxifène. Les résultats préliminaires font état d'une tolérance acceptable des modulateurs associés à la vinblastine avec une réversion de la résistance à la vinblastine. Cela reste une voie ouverte d'avenir.

b- Les systèmes enzymatiques

Les systèmes enzymatiques tels les topo- isomères I et II et surtout le système glutathion constituent le deuxième mécanisme de chimiorésistance. Le rôle du système glutathion a été mis en évidence par MICKISCH. Ce système induit une résistance à certains médicaments différents de la résistance MDR (agents alkylants et sels de platine). Des

enzymes conjuguent des substances toxiques avec le Glutathion (Glutathion S Transférase).

Des études expérimentales démontrent une concentration de Glutathion plus importante dans les tumeurs résistantes au Cisplatyl que dans celles exprimant le gène MDR résistant à la Vinblastine. Un inhibiteur spécifique du système Glutathion est le Buthionine sulfoxide (BSO).

Au total, le cancer du rein est par essence chimio-résistant. Cette chimiorésistance est bien étudiée sur le plan biologique, et pourrait permettre dans un avenir proche d'être modulée grâce à des molécules bloquant spécifiquement un ou les deux éléments majeurs de chimiorésistance connus actuellement.

2- Les protocoles

a- Les monochimiothérapies

Une première analyse réalisée par Woodruff et ses collaborateurs en 1967, utilisant une vingtaine de monochimiothérapie dans le traitement du cancer du rein, objectivait des taux de réponse inférieurs à 10%. Les patients recevaient des agents alkylants, des alcaloïdes de la vinca ou des antimétaboliques. Aucun des agents employés ne se distinguait par ses résultats, les réponses étaient incomplètes et de courtes durées quand elles existaient. (97)

En 1975, Carter et Wassermann ont observé des taux de réponses de 28% chez des patients recevant de l'hydroxyurée. Par la suite, d'autres études de contrôle n'ont objectivé aucune réponse chez 21 patients traités par de l'hydroxyurée.(38).

En 1977, Hrushesky et Murphy ont à nouveau expérimenté 33 produits de chimiothérapie chez des patients atteints de cancers rénaux. Ils ont observé que la Vinblastine permettait d'obtenir le meilleur taux de réponse objectif et était supérieure à tous les autres agents. Elle était délivrée en dose hebdomadaire de 0,1 à 0,3 mg/kg.

Cependant, De Kermion, en 1983, ne rapporta qu'une seule régression tumorale sur 16 patients traités par de la Vinblastine.

En définitif, sur l'ensemble des études réalisées, on observe des taux de réponse avec quelques agents globalement inférieurs à 10%, et le plus souvent inexistantes pour la majorité des produits de chimiothérapie.

b- Les associations de chimiothérapie

Les résultats obtenus par des traitements employant des combinaisons de chimiothérapies n'ont apporté aucun bénéfice comparé à l'utilisation d'une monochimiothérapie (102).

WERF-MESSING a utilisé une combinaison associant cyclophosphamide, 5-FU, vincristine, méthotrexate et acide folinique; il n'a obtenu aucune réponse tumorale.

MERRIN et ses collaborateurs ont traité 44 patients avec une association vinblastine et nitrosourés. Ils ont rapporté un taux de réponse objective de 10% avec l'association vinblastine/CCNU, et de 7,6% avec l'association vinblastine/méthyl-CCNU.(1 28)

SWANSON et JOHNSON ont constaté l'absence de réponse objective chez 16 patients traités par de l'estrामustine phosphate (association d'un agent alkylant et d'oestrogène), mais ont observé une stabilisation de la maladie sur 44 semaines dans 56% des cas.(177)

Le taux de réponse observé sous polychimiothérapie dans la littérature varie de 0 à 10%. A l'heure actuelle, aucun gain en terme de survie des patients traités par chimiothérapie n'a été prouvé.

Au totale : La chimiothérapie, qu'il s'agisse de mono ou polychimiothérapie n'a permis d'obtenir jusqu'à présent des taux de réponses qui ne dépassent pas 10 %. Certaines molécules pourraient être associées à la chimiothérapie pour majorer la chimiosensibilité et en particulier les inhibiteurs de la GP170 responsable de la résistance multidroque (MDR). Des études sont actuellement en cours.

Aucune étude randomisée n'a montré de bénéfice en survie de la chimiothérapie par rapport à un groupe contrôle (traitement de support, placebo ou hormonothérapie) (147).

Quoi qu'il en soit, en raison de la faible efficacité de la chimiothérapie, son utilisation ne peut être recommandée en dehors de protocoles prospectifs d'évaluation.

B- HORMONOTHERAPIE

Le traitement hormonal repose sur des bases expérimentales qui n'ont pas été confirmées par de nombreuses études cliniques.

1- Les études chez l'animal

Le traitement des cancers du rein métastatique par hormonothérapie a été développé par l'observation de résultats encourageants dans les années 1950 sur le modèle animal. Différentes études comme celle de HORNING et celle de KIRKMAN et ROBBINS sur des hamsters, ont décrit des inductions tumorales histologiques et ont démontré que la tumeur primitive dépendait de la présence continue d'oestrogènes, et pouvait être prévenue par l'administration simultanée de testostérone.(96-101) Cependant , ils ont constaté sur des séries de transplantations tumorales que ces dernières devenaient progressivement insensibles à l'apport exogène d'oestrogènes; mais pouvaient toujours être inhibées

par l'apport de cortisone, ou bien totalement supprimées par l'association de cortisone et d'acétate de médroxyprogestérone. B a démontré que la régression tumorale consécutive à l'orchidectomie pouvait être prévenue par l'administration d'œstradiol (20).

2- Les études chez l'homme

Devant les renseignements apportés par le modèle animal, l'hormonothérapie comme traitement du cancer du rein chez l'homme a été étudié à partir des années 1970.

Les premières études menées par BLOOM utilisant la progestérone et des androgènes, ont permis d'obtenir des taux de réponse objective encourageants de l'ordre de 16%. Les produits employés étaient pour la progestérone: 'acétate de médroxyprogestérone, l'acétate de mégestrol, la norprogestérone, l'hydroxyprogestérone, oxyprogestérone; et pour la testostérone: le propionate de testostérone et le fluoxymestérone. Par la suite, ces résultats ne furent pas confirmés, avec des taux de réponse inférieurs à 10%.

Les résultats concernant l'androgénothérapie ont été encore plus décevants que les précédents. Les taux de réponse étaient inférieurs à 5%.

D'autres études ont testé des antagonistes des oestrogènes (nafodixine, tamoxifène), des combinaisons d'hormones ou des associations de traitements hormonaux avec d'autres

produits (prednisone, vinblastine, 5-FU, BCG, CCNU) pour obtenir également des taux de réponse inférieurs à 8%.(19-127)

Au totale

Il parait donc raisonnable, au vue de ces études, de conclure au fait que l'hormonothérapie a obtenu des effets très modestes dans le traitement du cancer rénal chez l'homme. Ces effets sont peu fréquents, incomplets, de courte durée et n'apportent aucun bénéfice en terme de survie.(208)

C- L'IMMUNOTHERAPIE

Les concepts de l'immunothérapie anti-tumorale ainsi que les améliorations technologiques qui en découlent, ont considérablement évolué durant les dix dernières années. Cependant, l'utilisation de cytokines comme l'IFN- α et l'IL-2 représente encore à ce jour les principales armes thérapeutiques dont l'efficacité clinique a été démontrée, notamment dans le cancer du rein, le mélanome et certains lymphomes.

Les approches d'immunothérapie, comme les approches vaccinales, la thérapie génique et cellulaire, n'ont toujours pas démontré une efficacité clinique suffisante dans le traitement de tumeur solide. L'objet de cette revue est de faire

le point sur les différentes approches actuellement développées en immunothérapie des cancers.

1- Historique

Les méthodes classiques de traitement des cancers (La chirurgie, la radiothérapie ou la chimiothérapie), agissent soit en éliminant, soit en détruisant les cellules tumorales. L'immunothérapie vise le renforcement des défenses naturelles spécifiques ou non de l'individu contre la tumeur. Elle consiste donc à contrer les défaillances du système immunitaire et renforcer les défenses par l'injection de médicaments.

Dans une communication à l'Académie de Sciences en 1895, HERICOURT et ROCHET ouvraient le champ de l'immunothérapie en avançant l'hypothèse que les tumeurs peuvent être considérées comme "étrangères" et qu'à ce titre, il serait possible d'utiliser des préparations immunitaires contre ces tumeurs.

A la même époque, HOLMGRENSGH mettait en évidence l'action sur certaines tumeurs du bacille de Calmette et Guérin (BCG). Ensuite, plusieurs « vaccinations » contre les cellules cancéreuses ont été tentées et se sont périodiquement répétées, sans aucun succès durable, avec parfois des accidents.

Des manipulations immunitaires plus sérieuses ont commencé à partir des années 1960, avec des greffes de moelle osseuse, qui transfèrent des cellules immunitaires (lymphocytes) du donneur au receveur.

En 1970, BURNET formulait sa théorie de l'immunosurveillance où l'une des fonctions du système immunitaire, principalement des cellules T, était d'éliminer les cellules de l'organisme devenues anormales par des mutations ou des transformations néoplasiques, un cancer ne se développant que lorsque apparaissait un état d'immunodéficience.

Après ces décennies pendant lesquelles se succédèrent enthousiasme et désillusion; les moyens disponibles se sont surtout accrus, dans le dernier quart du XXe siècle, avec l'isolement de substances naturelles (les CYTOKINES) secrétées par les cellules intervenant dans la défense immunitaire au cours d'une réaction immunitaire et avec la possibilité de modifier des lymphocytes en dehors de l'organisme. Ce qui a ouvert une voie nouvelle et prometteuse.

C'est ainsi que l'on a employé dès le début des années 80 les cytokines dans le traitement des mélanomes et des lymphomes folliculaires avec des résultats probant et reproductibles et surtout un gain en terme de survie. Ceci a ouvert la porte pour plusieurs études utilisant les cytokines.

Pour le cancer du rein, les espoirs se sont naturellement portés sur l'immunothérapie devant la progression continue de la fréquence du cancer du rein, sa gravité en situation métastatique et ses propriétés de chimiorésistance.

C'est l'évolution irrégulière des métastases du cancer du rein, marquée par des périodes de stabilisation et même de régression, qui a suggéré que le système immunitaire parviendrait à en contrôler la progression. Cette particularité a incité certains médecins à traiter les patients avec des produits qui stimulent le système immunitaire, notamment l'interleukine et l'interféron. La Food and Drug Administration (USA) a d'ailleurs approuvé l'usage de l'interleukine dans le traitement du cancer du rein avec métastases sans qu'aucune étude avec groupe témoin n'ait été réalisée. Les essais cliniques (sans groupe témoin) menés avec l'interféron ont produit des résultats encourageants quoique variables; dans l'ensemble, jusqu'à 22 % des patients répondent au traitement (réduction des métastases) et 7 % des patients répondent de façon complète et durable (disparition des métastases).

2- Réponse immunitaire anti-tumorale (192)

C'est la connaissance de plus en plus précise des mécanismes immunologiques concernés par la naissance, le développement et la diffusion des tumeurs malignes qui a

permis de proposer des axes thérapeutiques nouveaux fondés sur des techniques d'immunothérapie moderne.

En effet, Le système immunologique réalise une surveillance permanente au sein de notre organisme et prévient le développement de cellules tumorales grâce à la participation de lymphocytes T cytotoxiques, de natural killers et de macrophages et la reconnaissance des antigènes tumoraux.

Ce rôle de prévention ou de contrôle des cancers naissants n'a jamais été clairement démontré, mais suggéré par des observations cliniques et expérimentales (OLD en 1996; SCOTT et CEBON en 1997).

C'est ainsi qu'un nombre élevé de cancers est observé chez des patients immunodéprimés, que leur incidence est forte chez des sujets transplantés ayant reçu de la ciclosporine ou d'autres immunosuppresseurs, et encore que le développement de tumeurs est facilité chez des animaux dont les défenses immunitaires ont été abaissées. Ces observations ont conduit à proposer la théorie de la surveillance immunitaire qui suppose que des néo-antigènes sont exprimés par cellule où se sont produites une ou des mutations oncogéniques. Les néo sont reconnaissables par le système immunitaire de l'hôte qui, dans la grande majorité des cas, rejette la cellule variante.

La tumeur pourrait échapper au système immunitaire et se développer en cas de moins bonne réactivité du système immunitaire, en particulier aux âges extrêmes de la vie ou dans des situations d'immunodépression induite. Une intervention immunologique ou vaccinale pourrait donc intervenir en théorie soit de façon préventive, soit pendant la phase pré-clinique du cancer au cours de laquelle le dialogue hôte-tumeur serait susceptible d'être modifié en faveur de l'hôte.

a- Les antigènes tumoraux

Ce mécanisme de défense est efficace car le cancer est reconnu comme un élément étranger à notre organisme. Cette reconnaissance est due à l'expression de l'identité des cellules tumorales sous la forme d'antigènes tumoraux à la surface des cellules tumorales.

En effet, la surface des cellules présente une grande variété de molécules au contact du milieu extérieur comme des protéines, des glycoprotéines ou des glycolipides. Normalement, ces molécules de surface ne sont pas antigéniques et ne peuvent donc pas initier une réponse immunitaire à la différence des protéines de surface « étrangères » comme celles des bactéries ou des virus. Lors de la transformation d'une cellule normale en une cellule tumorale, des modifications importantes surviennent dans le

génomique cellulaire qui peuvent conduire à la production de molécules de surface modifiées en quantité ou en structure. Certaines de ces modifications sont suffisamment importantes pour être reconnues comme « étrangères » et donc devenir antigéniques. Ces nouvelles molécules sont alors appelées antigènes tumoraux.

Pendant de nombreuses années, les immunologistes du cancer ont recherché ces structures susceptibles d'être les supports de réactions immunitaires efficaces.

Ce n'est qu'au début des années quatre-vingt-dix que de tels antigènes, cibles de lymphocytes T cytotoxiques potentiellement responsables du rejet des tumeurs ont été identifiés chez l'homme.

La reconnaissance de ces antigènes et l'activation des lymphocytes T cytotoxiques (CD 8) nécessitent en plus de la production de lymphokines par les lymphocytes T (CD 4) et la présence de cellules de classe I.

Ces antigènes peuvent être distribués en plusieurs grandes catégories:

Antigènes codés par le génome viral lorsque des virus sont associés à des tumeurs humaines. C'est le cas de l'EBV (virus d'Epstein Barr) dans le lymphome de Burkitt (PAPADOPOULOS et coll en 1994; MOSS et coll. en 1996), du virus de l'hépatite B et C dans le cancer primitif du foie (Expertise collective INSERM en 1997) et du papillomavirus

(HPV 16 et 18 en particulier) dans les cancers du col de l'utérus (KOUTSKY et coll en 1992; SUZICH et coll en 1995; BOURSNEILL et coll en 1996; KNOWLES et coll en 1996; TINNDTE en 1996; BOSCH et coll en 1997).

Oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs mutés comme p53 (HOLLSTEIN et coll en 1991; ROTH et coll en 1996), Her-2/neu (BASELGA et coll en 1996; STOCKMEYER et coll en 1997), Ras (JUNG et SCHLUESENER en 1991; ABRAMS et coll en 1996; GAUDERNARCK en 1996).

- ♦ Antigènes exprimés pendant la vie foetale et absents pendant la vie adulte, comme l'antigène carcino-embryonnaire des cancers du côlon (OIKAWA et coll en 1987; KANTOR et coll en 1992; MCANENY et coll en 1996) ou l'alphafoetoprotéine des cancers hépatiques (BLACKER et coll en 1981; SINHA en 1985).

- ♦ Antigènes de différenciation comme la tyrosinase (JAGER et coll en 1996; DISIS et CHEEVER en 1998).

- ♦ Molécules codées par des gènes normaux habituellement non exprimés sur la contrepartie des cellules normales, mais que l'on trouve sur les cellules tumorales, comme les antigènes Mage dans le mélanome (BOON et coll en 1994; KAWAKAMI et coll en 1996, DISIS et CHEEVER en 1998).

- ♦ Glycoprotéines exprimées sur des cellules non cancéreuses mais dont la glycosylation est différente sur les cellules tumorales, démasquant ainsi des épitopes spécifiques

de ces cellules. C'est le cas par exemple de l'antigène MUC-1, hypoglycosylé sur les cellules du cancer du sein, du pancréas ou des ovaires (HIRD et coll en 1993; CIBOROWSKI et FINN en 1995; BARRATT-BOYES et coll en 1996, VON MENEDORFF POUILLY et coll en 1996; HENDERSON et coll en 1998).

♦ Idiotypes des immunoglobulines portés par les cellules de myélome ou de lymphome B (DYKE et coll en 1991; HSU et coll en 1993; BRISSNICK et RUSSELT en 1996).

b- La surveillance immunologique

Une surveillance permanente par les cellules immunocompétentes circulantes a été considérée comme l'élément fondamental des défenses naturelles contre la carcinogenèse humaine.

Les défaillances du système de surveillance immunologique peuvent être multiples. Un des mécanismes essentiels est constitué par la mauvaise reconnaissance des cellules tumorales du fait de la faible expression ou de l'absence d'expression de molécules de surface de classe L. Ceci perturbe la reconnaissance de l'antigène tumoral par les lymphocytes T.

c- Les cellules immunocompétentes anti-tumorales

- **Les lymphocytes T Helper (CD4)**

Le lymphocyte T auxiliaire (CD4) joue un rôle central dans la réponse immunitaire antitumorale. Bien qu'il ne soit pas capable de détruire les cellules tumorales par contact direct, Le lymphocyte CD4 est cependant sensibilisé lors de son contact avec l'antigène tumoral sous l'influence des cytokines. Ainsi, cette cellule à l'état de repos dit Th0 peut être activée soit en Th1 sous l'influence de l'interleukine 2 et de l'interféron γ , soit en Th2 sous l'influence de l'interleukine 4.

Th1 favorise la cytotoxicité en stimulant notamment les lymphocytes T cytotoxiques (CD8) par la synthèse de cytokines dont l'interleukine 2, l'interféron γ ou Tumor Necrosis Factor (TNF). En revanche, Th2 module la réponse inflammatoire et inhibe Th1, en sécrétant notamment l'interleukine 4, l'interleukine 5, l'interleukine 6 et l'interleukine 10, qui sont des cytokines pro-inflammatoires.

La possibilité de passage de la cellule Th0 vers la cellule Th1 ou la cellule Th2 est un élément important de la réponse anti-tumorale, pouvant conditionner une réponse cytotoxique lorsque le passage vers la cellule Th1 est favorisé. Le lymphocyte auxiliaire CD4, lorsqu'il est activé vers la voie Th1 joue donc un rôle de soutien important pour le lymphocyte T cytotoxique CD8.

Les méthodes capables d'augmenter cette population de lymphocytes font à l'heure actuelle l'objet de nombreuses recherches.

- **Les cellules cytotoxiques**

- ***Les lymphocytes T cytotoxiques (CD8) :***

Le lymphocyte T cytotoxique (CD8) est l'élément majeur de la réponse immunitaire anti-tumorale. Il est sensibilisé au contact des antigènes tumoraux.

Au cours de leur diffusion vasculaire, lorsqu'ils rencontrent une cellule tumorale portant le même antigène de sensibilisation, ces lymphocytes agissent, soit en produisant localement une perforine qui entraîne des lésions irréversibles sur la membrane cellulaire des cellules cibles, soit en produisant d'autres enzymes protéolytiques qui entraînent une modification de la perméabilité et du fonctionnement de la membrane cellulaire entraînant ainsi une altération du métabolisme intracellulaire des cellules cibles, soit enfin en produisant des cytokines au contact des cellules cibles avec une activité toxique pour celles-ci, entraînant par ces différents mécanismes une destruction des cellules cibles.

- ***Les macrophages***

Qu'ils soient circulants ou localisés dans les tissus, les macrophages peuvent être activés et devenir cytotoxiques.

L'activation des macrophages peut suivre plusieurs étapes successives faisant intervenir des mitogènes et des cytokines comme l'interféron γ et le facteur de nécrose tumorale (TNF).

Les mécanismes de cytolyse font appel à la production de radicaux libres, de protéases et de C3a.

- **Les cellules naturel Killer**

Elles sont issues des grands lymphocytes granuleux du sang périphérique. Ces cellules peuvent détruire des cellules tumorales sans aucune sensibilisation antigénique préalable et sont donc considérées comme non spécifiques pour ce qui est de leur effet antitumoral. L'activité des cellules NK est augmentée par les interférons, l'interleukine 2 et d'autres cytokines. Les cellules NK jouent également un rôle dans la limitation de l'essaimage métastatique à partir de la tumeur primitive.

3- Mécanismes d'action de l'immunothérapie (180)

On distingue 3 types d'immunothérapies toutes dirigées contre ces antigènes tumoraux:

a- L'immunothérapie passive

Elle a pour but d'administrer des substances ou des cellules ayant des propriétés anti-tumorales directes.

C'est la plus ancienne, elle consistait à apporter au malade des anticorps dirigés contre les cellules cancéreuses sur le modèle de la sérothérapie triomphante pour les maladies infectieuses. Les premiers essais ont été réalisés à la fin du XIX^{ème} siècle par les professeurs RICHET et HERICOURT, injectant des broyats de tumeurs à des animaux (ânes, chiens) puis recueillant quinze jours plus tard leur sérum pour l'injecter aux malades, avec quelques résultats. Ces recherches ont été abandonnées: on n'a jamais réussi à isoler de tels anticorps. Beaucoup de substances supposées ont été préparées chez l'animal dans des conditions qui ont entraîné des accidents toxiques ; enfin de tels anticorps ont autant de risques de stimuler un cancer ou au moins de le protéger que de chances de le détruire.

Le développement des techniques de préparation d'anticorps monoclonaux à savoir des anticorps hautement purifiés produits (en quantités importantes) à partir de lignées cellulaires clonées et dirigées contre une cellule ou une substance donnée a relancé ces tentatives, avec des résultats très limités. Après extraction à partir de tumeurs humaines, les cellules tumorales sont utilisées pour immuniser des souris qui forment alors des lymphocytes B produisant des anticorps. Ces lymphocytes sont ensuite hybridés pour créer des hybridomes sécrétant des anticorps monoclonaux murins. Par ailleurs des lymphocytes B du

patient porteur du cancer ont également été utilisés pour créer des hybridomes capables de produire des anticorps monoclonaux humains permettant d'éviter les réactions antimurines. Ce type d'anticorps monoclonaux a été utilisé dans des essais cliniques portant sur le mélanome malin, la leucémie lymphoïde chronique, les lymphomes B et certains cancers digestifs. Des réponses favorables ont été obtenues dans tous ces types tumoraux.

Une voie de développement consiste à se servir de ces anticorps monoclonaux comme transporteurs ou médiateurs immunitaires d'une toxine ou d'un isotope radioactif capable de détruire la cellule tumorale quand l'anticorps se fixe sur la cellule tumorale.

b- L'immunothérapie active

Elle revient à stimuler les propres défenses d'un individu pour l'aider à se débarrasser d'un cancer. C'est le principe de la vaccination.

Cette stimulation est non spécifique avec un produit comme le BCG qui a montré une certaine efficacité ou comme le lévarnisole anciennement utilisé contre des vers parasites (helminthes), auquel on a reconnu plus récemment des propriétés immunostimulantes. Elle peut être spécifique si on utilise des cellules tumorales irradiées, un lysat de cellules

tumorales ou les antigènes de surface obtenus à partir de cultures cellulaires.

Ces vaccins sont administrés sous forme d'injections sous-cutanées en conjonction avec un adjuvant pour les rendre immunogéniques. Les vaccins ont obtenu des réponses complètes dans les mélanomes malins métastatiques, dans les petits stades des cancers coliques et leur usage dans certains cancers du rein métastatiques a permis des régressions tumorales prolongées (plus de 5 ans).

c- L'immunothérapie adoptive.

Elle consiste à apporter au patient des cellules immunologiquement compétentes.

Celles-ci peuvent être transférées par une greffe de moelle à partir d'un donneur choisi comme "compatible" pour que ses cellules soient acceptées par le receveur. Cependant cette compatibilité n'est jamais parfaite et les lymphocytes du donneur réagissent contre les cellules du receveur, ses cellules normales (c'est la réaction dite "du greffon contre l'hôte" qui peut être grave mais qui se contrôle) et ses cellules cancéreuses.

Actuellement les cellules immunitaires sont préparées en culture in vitro, le plus souvent à partir des lymphocytes du patient. Ces derniers sont prélevés, sélectionnés (par exemple parce qu'ils étaient au contact des cellules cancéreuses et

probablement plus actifs contre elles), dopés par divers traitements (cytokines ou génie génétique), multipliés en culture pour en obtenir d'importantes quantités avant d'être réinjecter enfin au malade avec de l'Interleukine 2, facteur de croissance des lymphocytes.

Ces cellules vont agir par toxicité directe par contact ou par toxicité indirecte par libération de substances aux propriétés tumoricides ou de recrutement.

Les différentes cellules utilisées:

- LAK ou Lymphokine Activate Killer cells
- TIL ou Tumor Infiltration Lymphocytes
- Macrophages

Ce type de traitement a entraîné un certain succès dans les mélanomes malins.

4- Les différents protocoles et résultats de l'immunothérapie

a- Les vaccins

Les protocoles d'immunisation fondés sur l'injection de lysats tumoraux ou de cellules tumorales irradiées présentent l'avantage de permettre l'induction de réponses immunitaires contre des antigènes multiples. Cependant, ces réponses sont difficilement caractérisables du fait qu'elles sont dirigées contre un mélange d'antigènes mal ou non identifiés et posent des problèmes de reproductibilité.

Afin de pouvoir mieux étudier et contrôler la réponse immunitaire induite et afin de standardiser les préparations vaccinales, des stratégies fondées sur l'utilisation de peptides ou d'antigènes caractérisés ont été élaborées. Les antigènes potentiellement utilisables pour une stimulation vaccinale sont ceux identifiés comme cibles des lymphocytes B ou T (13). Ce sont des protéines étrangères de type viral ou des protéines du soi mutées et présentant des néo-épitopes . Enfin, il s'est avéré qu'une grande proportion des épitopes cibles de la réponse CTL antitumorale sont issus de protéines du soi (13). Leur détection par le système immunitaire implique une levée de tolérance ce qui devrait, théoriquement, provoquer une réaction autoimmune (13). En pratique, les réactions anti-tumorales contre les antigènes du soi sont parfois concomitantes à des syndromes auto-immuns localisés, mais n'engendrent pas en général de manifestations chroniques et incontrôlées (13).

En effet, au cours d'une réaction anti-tumorale, les processus de protection contre les phénomènes auto-immuns sont multiples, comme par exemple la modulation du niveau d'expression des antigènes ou la contribution de lymphocytes régulateurs de type Th3 (ou Tr1). Dérivé d'une protéine du soi, l'antigène tumoral porté par la cellule tumorale n'est en principe pas ou peu immunogène. L'efficacité d'une vaccination anti-tumorale repose donc sur le principe que cet

antigène doit être apprêté, ou formulé, dans des préparations vaccinales renforçant son immunogénicité. Des données précliniques encourageantes obtenues avec ce type d'approche ont conduit à la mise en place d'essais cliniques pour certaines de ces préparations antigéniques (PSA, MART-1, gp100, CEA et MAGE). Les antigènes utilisés sous forme soluble, en association avec un adjuvant, pourraient offrir l'avantage de déclencher des réponses lymphocytaires T CD4+ et CD8+ pluriépitopiques, ainsi que des réponses de type B . Les vaccins antigéniques protéiques déclenchent en réalité plutôt des réactivités cellulaires de type Th2 dans des modèles précliniques murins, favorisant l'apparition de réponses humorales de types IgG1, IgG2 et IgE. L'administration des antigènes MART-1, MAGE1 et MAGE3 par voie sous cutanée, seuls ou en association avec des adjuvants variés (KLH, IL-12, GM-CSF, IL-2, chimiothérapie), permet d'induire des réponses cliniques objectives chez environ 20 % des patients sans apparente toxicité . L'injection directe d'ADN nu codant un antigène tumoral sous la peau ou dans le muscle, éventuellement en présence d'adjuvant, permet une expression de l'antigène in vivo (13). Chez l'animal, ce type d'injection confère une protection antitumorale en induisant des réponses immunitaires humorales, cellulaires et faiblement inflammatoires (22) Certaines séquences plasmidiques, enrichies en dinucléotides, CpG non méthylés,

semblent favoriser le développement d'une réponse de type Th1 et augmentent le pouvoir immunogène de l'injection d'ADN (25). Le rationnel pour l'utilisation de peptides en vaccination anti-tumorale repose sur les données d'immunologie fondamentale. Les antigènes étant reconnus par le système immunitaire sous la forme d'un complexe CMH-peptide, les peptides thérapeutiques doivent pouvoir se lier à un allèle du CMH (de préférence fréquente dans la population de patients) et le complexe CMH-peptide correspondant doit être exprimé à la surface des cellules tumorales (13). Des peptides spécifiques liant les allèles HLA-A1, A2, A3 et B44 ont ainsi été utilisés in vitro dans des expériences de stimulation répétées de PBMC (lymphocytes circulants) ou de TIL (lymphocytes infiltrants) issus de patients atteints de mélanome malin (25). Ces stimulations induisent une expansion des cellules effectrices qui reconnaissent le complexe CMH-peptide et qui sont capables d'éliminer les cellules tumorales, voire d'induire le rejet de la tumeur (24). Certains analogues structuraux ou conformationnels de ces peptides peuvent être plus immunogènes in vitro et in vivo. Pourtant, certains peptides peuvent induire une réponse CTL détectable dans le sang des patients sans signe clinique de régression. Ceci peut s'expliquer, entre autres, par une insensibilité des cellules tumorales in vivo à l'activité des lymphocytes. Des vaccins

recombinants fondés sur des vecteurs viraux non-réplicatifs (adénovirus, poxvirus de type Alvac-Nyvac- Copenhagen-MVA) exprimant des antigènes tumoraux sont en cours d'évaluation clinique de phases I ou II dans le cadre de certains cancers (54). Dans un protocole de phase I, l'injection de vecteurs adénoviraux véhiculant les gènes Mart-1 ou gp100 chez 54 patients a été bien tolérée mais n'a pas été accompagnée d'immunisation efficace contre ces antigènes, en particulier en raison de la présence chez les patients d'anticorps neutralisants dirigés contre l'adénovirus. MARSHAL et al ont rapporté les résultats d'une étude clinique de phase I, fondée sur l'administration chez 18 patients d'un vecteur avipox recombinant exprimant l'antigène carcino-embryonnaire (CEA). Ils ont pu mettre en évidence une augmentation de la fréquence des CTL anti-CEA dans le sang périphérique des patients HLA-A2 immunisés (57). Des travaux tentant d'optimiser la présentation, par les molécules du CMHI et du CMHII, d'antigènes codés par des vecteurs poxviraux ont été rapportés. Par exemple, des vecteurs permettant d'augmenter la dégradation d'antigènes dans les cellules infectées ou de cibler les épitopes vers le réticulum endoplasmique, ont été décrits (61). Il semble également que l'efficacité vaccinale des vecteurs poxviraux puisse être augmentée en utilisant des promoteurs viraux plus forts pour diriger l'expression de

l'antigène ou grâce à la co-expression du gène codant l'antigène avec un ou des gènes codant des immunomodulateurs (cytokines, molécules de co-stimulation) (61). D'autres vecteurs, notamment dérivés des alphavirus ou de bactéries sont également en cours d'évaluation (62).

Tableau 12: Résultats des traitements par immunothérapie active (172)

Auteurs	Traitement	Patients	RC	RP
Schärfe (165)	Cellules tumoraux autologues	53	3	6
Neidhardt (164)	Ag tumoraux, PHA, Tuberculine	30	2	2
Tallberg (166)	Ag tumoraux	71	0	0
Fowler (167)	Ag tumoraux	23	0	0
Total		177	5	8

Abréviations :

RC = réponse complète

RP = réponse partielle

Ag = antigène

PHA = phytohémagglutinine

b- Les interférons

Les interférons (IFNs), mis en évidence dès 1957 par ISAACS et LINDENMANN, n'ont fait l'objet de développements thérapeutiques qu'à partir de la fin des années 1970. La nature des IFNs diffère selon qu'il s'agit d'IFN α , β ou γ . Ce sont des protéines qui agissent après s'être fixées sur des récepteurs cellulaires. Leur sécrétion est induite par de nombreux stimuli (virus, antigènes, ARN double brin, mitogènes...). Ils induisent la synthèse de protéines et ont des effets biologiques multiples : effets antiviral, antiprolifératif, antitumoral, immunomodulateur.

Les applications thérapeutiques sont en pleine phase d'investigation et d'expansion, certaines étant dès à présent confirmées alors que d'autres demandent à être encore étudiées. De nombreuses maladies infectieuses et parasitaires peuvent bénéficier d'un traitement par IFN : les hépatites virales chroniques, les infections à virus de type papillome, à virus de l'immunodéficience humaine, la leishmaniose viscérale... Des affections malignes relèvent

aussi de traitements par IFN. En hématologie la leucémie à tricholeucocytes est traitée en première intention par IFN mais d'autres maladies peuvent comporter ce traitement à des moments divers de leur évolution, isolément ou en association à une autre thérapeutique. C'est le cas du myélome multiple, de certains lymphomes malins non hodgkiniens, de lymphomes cutanés à cellules T, de syndromes myéloprolifératifs chroniques (leucémie myéloïde chronique surtout). Parmi les tumeurs non hématologiques l'IFN peut être prescrit, souvent en association à d'autres traitements, à des malades atteints de mélanomes malins disséminés, de sarcomes de Kaposi au cours du SIDA, de cancers du rein métastatiques, de tumeurs carcinoïdes.

Les IFNs occupent une place importante dans l'arsenal thérapeutique actuel et leur place devrait s'accroître, qu'ils soient utilisés isolément ou, surtout, en association avec des traitements anti-infectieux, des chimiothérapies antinéoplasiques ou des immunothérapies.

- **Types d'interférons**

Il existe, en fait, de nombreux types d'interférons :

- les interférons dits de type I constituent une famille de produits en rapport avec des gènes situés sur le chromosome 9, et dont l'effet biologique se recoupe d'un type à l'autre, touchant l'inhibition virale, la diminution de la prolifération

tumorale, une modulation antigénique, et une immuno-modulation.

- les interférons dits de type II ont d'autres récepteurs.

- **Mécanisme anti-tumoral**

Les interférons ont été testés dans différentes pathologies malignes où un certain nombre d'effets positifs ont été observés, mais de façon assez irrégulière :

- mélanomes (augmentation de la survie à fortes doses)
- cancers du rein (10 à 15% de réponses)
- leucémies myéloïdes chroniques (réponse dans 60% des formes chroniques résistantes à la chimiothérapie).
- sarcomes de Kaposi associés au SIDA (avec un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 250 / mm³)
- leucémies à tricho-leucocytes (normalisation de la biologie),

Il est difficile d'expliquer par quel mécanisme on observe, pour certains malades, un effet anti-tumoral. Il existe une très grande hétérogénéité dans la réponse entre différents malades, les tumeurs solides étant en général moins sensibles que les tumeurs liquides.

Parmi les mécanismes impliqués dans la réponse tumorale, on cite :

un effet direct sur la prolifération cellulaire (modulation de la voie STAT), une induction enzymatique, notamment de la néoptérine, une différenciation cellulaire avec des modifications de réactions aux facteurs de croissance des cellules tumorales, une modulation de l'activité antigénique des antigènes de surface des tumeurs (notamment les mélanomes), une stimulation des cellules Natural Killer, des macrophages ou des cellules dendritiques, une stimulation de cellules lymphocytaires T cytotoxiques spécifiques, une stimulation de la production d'immunoglobulines anti-tumorales, une activation d'autres cytokines au niveau tumoral (notamment l'Interleukine 2 ou IL-2).

- **Effets toxiques observés**

- * **Effets aigus**

Les effets aigus généraux sont les plus constants : fièvre, frissons, céphalées, douleurs musculaires, nausées, vomissement, diarrhée.

On observe aussi fréquemment : une hyperthermie, une tachycardie, une anémie, une neutropénie modérée, des rash, beaucoup plus rarement, une rhabdomyolyse, une nécrose hépatique subaiguë.

*** Effets chroniques**

Certains sont quasi-constants : anorexie, dysgueusie (perturbation du goût), fatigue, état dépressif.

D'autres sont plus rares : perte de poids, alopecie, hypothyroïdie, voire exceptionnels : syndrome néphrotique.

❖ Les interférons recombinants

En France, Ils ne disposent (en cancérologie) que de l'Interféron 2-b : (Introna™, Roféron™), dont les indications cancérologiques sont les suivantes :

- leucémie à tricholeucocytes.
- sarcome de Kaposi asymptomatique évolutif.
- leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique .
- lymphome cutané à cellules T .
- lymphome folliculaire non hodgkinien.
- cancer du rein à un stade avancé, dans les formes limitées.
- mélanome malin de stade II.
- myélome multiple, en entretien, après chimiothérapie efficace.

Les interférons recombinants ont une durée de vie supérieure dans l'organisme, permettant des administrations plus espacées.

Certaines indications sont discutables comme par exemple le cancer du rein où l'effet est minime par rapport à la toxicité observée.

La posologie varie selon les pathologies, de 1 Million d'unités en IM à 18 Millions d'unités.

❖ **L'interféron alpha**

L'interféron alpha est d'origine leucocytaire. Il a été largement utilisé lors de ces quinze dernières années dans le traitement du cancer du rein métastatique. Les premiers essais ont débuté en 1983, et depuis de très nombreux protocoles ont été proposés.

Les taux de réponse se situent aux environs de 11% (5 à 20%), avec une durée moyenne de réponse comprise entre 3 à 15 mois, et une médiane de survie qui se situe entre 9 et 18 mois. Il semble exister un effet dose. En effet, on observe un taux de réponse de 27% à des posologies de 20 MU/m², et aucune réponse à des posologies de 2 MU/m². En fait, les protocoles employant des doses inférieures à 10 MU/injection ne donnent pas de résultats reproductibles. Une revue de la littérature réalisée par M.WIRTH en 1993, a permis de recenser les résultats obtenus par les différentes études utilisant l'interféron alpha naturel ou recombinant. Ces résultats figurent dans les tableaux 4 et 5. (124-156)

Tableau 13 : Cancer du rein métastatique et Interféron alpha naturel

Auteurs	Patients	Posologie (Mu/injection)	RC	R P	(RC + RP) %
De kermion (177)	43	3MU-5j/sem	1	6	16
Quesada (173)	50	3MU/j	3	10	26
Edsmyr (178)	11	3MU/j	1	2	27
Kirkwood (179)	14	1MU/j	0	0	0
	16	10MU/j	1	2	18
Bengston (180)	28	2 à 7 MU/j	2	0	7
Total	162		8	20	15

Tableau 14 : Cancer du rein et IFN alpha recombinant

Auteurs	Patients	Posologie	RC	RP	RO %
Krown (181)	19	50MU×3/sem	0	2	11
Einzig (182)	24	3 à 36MU/j	0	2	8
Quesada (173)	41	20MU/m2/j	1	11	29
	15	2MU/m2/j	0	0	0
Umeda (174)	108	3 à 36MU/m2/j	2	13	14
Schnall (185)	22	3 à 36MU/j	0	1	5
Kempf (184)	10	2MU/m2×3/sem	0	0	0
	10	30MU/m2×3/sem	0	1	10
Sama (185)	19	3 à 36MU/j	1	4	26
Otto (186)	8	18MU×3/sem	0	1	12
Steineck (187)	30	10 à 20MU/m2×3/sem	1	1	6
Marshall (188)	17	1MU/j	0	4	24
Umeda (174)	45	3 à 36MU/j	1	7	18
Muss (175)	46	30 à 50MU/m2 ×3/sem	1	2	7
	51	2 à 10MU/m2 ×3/sem	1	4	10
Levens (189)	15	10MU/j	1	3	27
Bono (190)	61	3MU/m2×3/sem	2	3	8
Creagan (191)	87	20MU/m2×3/sem	1	6	8
Total	628		12	65	12

Des études ont été réalisées en associant de l'IFN alpha à de la Vinblastine (VLB). Ce produit de chimiothérapie a vraisemblablement été choisi car il possède la moins mauvaise activité dans cette pathologie. Dans des études de phase II, l'association IFN alpha avec VLB semble améliorer le taux de réponse (30%).

Il a fallu attendre l'étude randomisée de FOSSA en 1992, qui a testé un traitement par IFN alpha contre une association IFN alpha avec VLB. Les conclusions de cette étude ont été les suivantes: l'association IFN alpha + VLB permet de doubler le taux de réponse (11% versus 24%). Par contre, elle n'entraîne pas de majoration du taux de réponse complète, ni de la survie (9% à 2 ans). Elle n'induit pas plus d'effets secondaires qu'un traitement par IFN alpha seul.

La principale question était de savoir si l'immunothérapie par IFN alpha avait un impact sur la survie. La première réponse fut apportée par PYRH en 1996, Il a comparé deux groupes de patients; l'un recevant de la Vinblastine seule, l'autre recevant l'association VLB + Interféron alpha. Il a ainsi observé que l'adjonction d'IFN alpha prolongeait la survie de 7 mois, majorait le délai de progression de la tumeur ainsi que le pourcentage de réponses objectives (16% versus 2,5%). Par la suite, deux études, STERNECK et al et GLEAVE et al ont contredit ces résultats. Il a fallu attendre la publication de RITCHIE (acétate de médroxyprogestérone versus IFN

alpha), qui montre un bénéfice en survie à un an en faveur d'un traitement par IFN alpha. L'étude a porté sur 350 patients. Les patients recevaient soit 300mg/j d'acétate de médroxyprogestérone (MPA), soit 1OMU 3 fois/semaine pendant 12 semaines d'IFN alpha. La survie globale observée à un an était de 41% pour les patients recevant de l'IFN alpha versus 31% pour ceux recevant du MPA; ceci avec un bénéfice de 2,5 mois en médiane de survie (6 mois versus 8,5 mois), et un bénéfice d'un mois en terme de délai médian de progression. Ce bénéfice semble cependant s'amenuiser à 2 ans.

❖ **L'interféron bêta**

L'interféron bêta est produit par les fibroblastes en réponse à des virus. Les taux de réponse dans les études utilisant l'interféron bêta sont proches de ceux de l'interféron alpha, mais nécessitent des posologies plus élevées. Les résultats des différentes études figurent dans le tableau 16.

Tableau 15 : Résultats des études associant l'IFN alpha à la Vinblastine.

Auteurs	INF-α posplogie	VLB (mg / kg) posologie	Patients	RC	RP	RO %
Figlin (192)	3MU/j-5j/sem IM	0,15/sem	23	0	3	13
Fossa (193)	36MU/j-3/sem IM	0,1 à 0.15/3sem	16	0	5	31
Cetto (170)	3MU/m ² /j-3/sem sc	0,10/3sem	18	1	7	44
Fossa (194)	18 à 30MU/j-3j/sem IM	0,10/3sem	13	0	3	23
Otto (195)	18MU-3j sem IM	0,10/3sem	24	1	8	37
Bergerat (196)	10 à 20MU/m ² /j-3j/sem IM 18MU/m ² /j-3/sem IM	0,075 à 0,15- 1j/3sem 0,10/3sem	20 20	1 0	7 9	40 45
Rizzo (197)	18MU-3j/sem IM	0,10/3sem	18	1	4	28
Schornagel (198)	18MU-3j/sem IM	0 ,10/3sem	56	0	9	16
Trump (199)	3 à 5MU/m ² -10j/4sem IM	1,5mg/m ² /5j	15	0	1	7
Merimsky (200)	3 à 18MU/2j IM	0,10/3sem	6	0	0	0
Neidhart (201)	3,5,20,20,20MU/m ² - 5j/2sem IM	0 ,10/m ² - 4sem	83	3	4	8
Total			315	7	60	25

Tableau 16: Résultats des traitements par IFN bêta recombinant

Auteurs	Posologie (MU)	Patients	RC	RP	RO %
Reinhart (202)	1 à 150MU/m2-2/sem	15	0	2	13
Kish (203)	3 à 30MU/j	16	0	1	6
Kinney (204)	4,5 à 99MU-3/sem	25	1	4	20
Total		56	1	7	13

❖ **L'interféron gamma**

L'interféron gamma est une protéine produite par les lymphocytes T en réponse à un stimulus immunologique. L'interféron gamma possède des activités anti-viral et anti-proliférative moindres que celles des interférons alpha et bêta. Cependant, il est un puissant activateur des macrophages et le plus puissant inducteur de l'expression de molécules de classe II sur les cellules.

Les taux de réponse observés dans les différentes études utilisant l'interféron gamma se situent aux environs de 12%. Ces études ont montré que l'interféron gamma pouvait présenter un intérêt dans le traitement du cancer du rein. Cependant, les effets secondaires observés en limitent l'utilisation.

Une étude randomisée, en double aveugle, menée par GLEAVE en 1997, a comparé deux groupes de patients; l'un recevant de faibles doses hebdomadaires d'interféron gamma (60 mcg/m² SC), l'autre recevant un placebo. Aucune différence en terme de réponse, en terme de progression de la maladie ou encore de survie n'a été démontrée. Par contre, les patients recevant de l'interféron gamma ont présenté davantage d'effets secondaires (frissons (62%), fièvre (45%), asthénie (37%), nausée (32%) et céphalée (36%)). Cette étude met en avant l'activité minime de l'interféron gamma dans le traitement des cancers du rein. (88)

Auteur	Patients	Posologie	RC	RP	RO %
Kuzmits (206)	3	250 à 500microg/m ² ×5/sem	0	0	0
Quesada (207, 208)	14	5 à 20MU/m ² /j	0	1	7
	16	2 à 10MU/m ²	0	1	6
Reinhart (209)	13	0,01 à 75MU/m ² ×2/sem	0	0	0
Garnik (210)	41	10 à 3000microg/m ² , j1 à 7 et j21 à28	1	3	10
Otto (211)	16	100microg/m ² ×3/sem/1 5j ×4mois	1	4	32
Aulitzky (212)	20	100microg/j×8j/3-4sem	2	4	30
Grups (213)	9	250microg/j×8j/3-4sem	0	3	33
Bruntsch (214)	40	2MU/m ² /j	0	1	2
Total	234		5	24	12

Tableau 17: Cancer du rein métastatique et IFN gamma

c- L'interleukine-2 :

- **Considérations générales**

Isolée en 1976, à partir de ses effets sur la croissance des lymphocytes T activés (d'où le nom de T-Cell Growth Factor). L'Interleukine-2 (IL-2) est une cytokine endogène exerçant un rôle fondamental dans la croissance et l'activation des lymphocytes T; elle est de plus fortement impliquée dans l'immuno-modulation de la réponse antigène à une stimulation. Lorsqu'elle est administrée aux patients cancéreux, elle exerce une activité antitumorale indirecte via l'activation des lymphocytes T cytotoxiques, natural killer et les cellules LAK (Lymphokine Activated Killer). Certaines études réalisées in vitro ont également démontré une activité directe sur la croissance des cancers du rein.(114).

MORGAN et RUCETTI ont découvert en 1976 un facteur d'activation des lymphocytes T dans le surnageant de milieux de culture de Lymphocytes T activés par mitogènes. Ce facteur est appelé le T.C.G.F.(T Cell Growth Factor). Le premier clonage du gène de l'IL-2 a été réalisé en 1983, et a permis ainsi sa production de façon industrielle. Les premiers essais cliniques employant l'IL-2 ont vu le jour en 1983 (S.A.Rosenberg).

De nombreuses études ont été entreprises en cancérologie, dans le cancer du rein métastatique, pour lequel nous ne disposons pas de beaucoup d'armes thérapeutiques, mais

aussi dans le mélanome, dans divers sarcomes peu sensibles à la chimiothérapie. Des résultats initiaux très prometteurs ont été publiés, plus ou moins remis en question à l'heure actuelle.

Seule l'indication pour le cancer du rein métastatique est resté confirmée dans la pharmacopée française

- **Conduite du traitement**

Plusieurs voies d'administration ont été testées. Celle la plus fréquemment utilisée (parce que la mieux tolérée) est la voie sous-cutanée. Des schémas complexes ont été élaborés, mais l'injection quotidienne sous-cutanée est de 18 Millions d'unités.

Le taux de réponse objective varie (selon les publications) entre 15% et 30%. Les réponses ne sont pas toujours très longues.

- **IL-2 en bolus ou en intra-veineux continu**

Les premiers essais cliniques employaient l'IL-2 en bolus intra-veineux à des posologies allant de 0,6 à 0,72 MUI/kg toutes les 8 heures (RSENBERG), ou en perfusions continues de 18 MUI/m2iours pendant 4 à 5 jours (West). Les réponses objectives variaient de 13 à 20%.(81) Les interruptions de traitements étaient fréquentes du fait de nombreux effets secondaires. La médiane de survie pour les patients ayant

reçu de l'IL-2 intra-veineux en monothérapie était de 9 à 16 mois.(92) Tableaux 18 et 19.

Tableau 18 : Cancer du rein et IL-2 en bolus
(monothérapie)

Auteurs	Patients	Posologies	RC	RP	RO
Fyle (216)	255	0,6 à 0,7MUI/kg/8heures	5%	9%	14%
Rosenberg (217)	149	0,72MUI/kg/8heures	7%	13%	20%
Total	404		6%	11%	17%

Tableau 19 : Cancer du rein et IL-2 en perfusion
continue (monothérapie)

Auteurs	Patients	Posologie	RC	RP	RO
Gore (218)	109	18MUI/m2/j pendant 5j	4%	10%	14%
Lopez (219)	29	18MUI/m2/j pendant 5j	3%	10%	13%
Palmer (220)	92	18MUI/m2/j pendant 5j	4%	12%	16%
Geertsens (221)	30	18MUI/m2/j pendant 5j	7%	13%	20%
West (222)	12	18MUI/m2/j	10%	20%	30%
Total	272		7%	13%	18%

Malgré ces taux de réponse assez faibles, le point important était de vérifier si l'IL-2 apportait un bénéfice en terme de survie. A l'heure actuelle, il n'existe pas d'essai de phase III randomisé comparant l'IL-2 à un placebo. Par contre, l'étude de Jones (92) montre, grâce à une comparaison de deux populations (patients traités par chimiothérapie et patients traités par IL-2 intra-veineux), un bénéfice en survie en faveur de l'IL-2. Cette étude a aussi permis de définir des groupes pronostiques en fonction: du délai entre la découverte de la tumeur et l'apparition de métastases (inférieur ou supérieur à 24 mois); le nombre de sites métastatiques (un ou multiple); et le performance status (0 ou 1). Avec ces trois facteurs pronostiques, il est possible de définir 4 groupes de patients (un groupe de patients avec aucun facteur pronostique, un second groupe de patients avec un facteur, un troisième avec deux facteurs et enfin un quatrième avec trois facteurs pronostiques). Le bénéfice en survie de l'IL-2 comparé à celui de la chimiothérapie est retrouvé de façon globale, ainsi que chez les patients présentant 0, 1 ou 2 facteurs de mauvais pronostic. Par contre, il n'y a pas de différence en terme de survie pour le groupe de patients présentant trois facteurs de mauvais pronostic.

- **IL-2 seule en administration sous-cutanée**

Les différentes études administraient des posologies variant de 3,6 à 18MUI/jour. Les taux de réponse objective obtenus (18 à 31%) étaient comparables à ceux des études utilisant l'IL-2 par voie intraveineuse.

En dehors de l'étude de LISSONI (132), les études hollandaises et françaises utilisant des posologies comparables d'IL-2, ont obtenu les mêmes résultats en terme de réponse. Par ailleurs, le regroupement des patients de ces deux études (plus d'une centaine) a permis une analyse comparative de la survie des patients traités par IL-2 en injections sous-cutanées par rapport à la population historique précédemment utilisée par JONSE (patients ayant reçu des traitements de chimiothérapie). Cette comparaison montre que l'administration d'IL-2 en sous-cutanée permet d'améliorer la survie à 5 ans pour les patients porteurs d'un cancer du rein métastatique, par rapport à un traitement par chimiothérapie; qu'il n'y a pas de différence en terme de survie entre le groupe de patients traités par IL-2 en administration intraveineuse et le groupe de patients recevant de l'IL-2 par voie sous-cutanée. (J.MARAL, communication personnelle, SOMPS, 1998).

La survie à 1, 2 et 3 ans est dans l'Etude Française de 61%, 33% et 22%. Tableau 20.

L'administration sous-cutanée d'IL-2 a permis de réduire significativement l'observation d'effets secondaires en comparaison à la voie intraveineuse. Par conséquent, elle a permis d'une part la réalisation du traitement sur un mode ambulatoire et d'autre part la réalisation d'études associant l'IL-2 et l'IFN alpha par voie sous-cutanée.

Tableau 20: IL-2 sous-cutanée en monothérapie

Auteurs	Patients	Posologie	RC	RP	RO	Médiane de survie (mois)
Buter (232)	70	18MUI/j	4%	15%	19%	>37
Lissoni (233,234)	48	9MUI/m2- 2j puis 3MU/j	2%	27%	29%	>14
Tourani (235, 236)	39	9MUI/j- 5/sem	3%	15%	18%	
Total	146		2%	22%	24%	

- **IL-2 en association (voir le chapitre correspondant)**

➤ **Les indications :**

Traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique : Il est admis qu'il ne faut traiter que les malades n'ayant pas plus d'un ou deux facteurs de mauvais pronostic dans cette

indication, car seuls les malades ayant un bon pronostic répondent éventuellement. Ces facteurs de mauvais pronostic sont :

- un score d'état général supérieur ou égale a1, d'après l'échelle de l'ECOG.
- des métastases dans plus d'un organe.
- un délai de moins de 24 mois entre le diagnostic initial de la tumeur primitive et la survenue de métastases.

➤ **Les complications :**

- à la dose habituelle

On observe quasi constamment une fièvre, un rash cutané plus ou moins prurigineux, un état pseudo-grippal, des nausées ou vomissements, de la diarrhée.

On administre donc systématiquement du paracétamol, des anti-diarrhéiques et des anti-émétiques. On peut adjoindre si besoin un anti-histaminique.

Le malade, en général, ne peut assurer son travail, ni une activité quotidienne correcte compte tenu de cet état grippal.

- des effets plus sérieux ont été observés

On peut observer une aggravation des épanchements séreux, une tendance à l'oedème, avec un risque d'insuffisances organiques majeures.

Du fait de cet oedème, on peut observer des perturbations psychiques, une confusion mentale, une dépression, une somnolence légère, de ce fait, on exclut généralement les sujets porteurs de métastases cérébrales de ces traitements.

On peut observer parfois une aggravation d'infections bactériennes pré-existantes.

Un syndrome de fuite capillaire (SFC) a été décrit essentiellement après perfusion intra-veineuse : on observe une perte de tonus vasculaire, par extravasation des protéines plasmatiques et de liquide dans l'espace extravasculaire. L'hypotension générale et l'hypoperfusion des organes peuvent être sévères.

Compte tenu des effets secondaires quasi constants, dans une pathologie d'évolution spontanée aussi rapide, et du faible nombre de rémissions observées (maximum 30%) et le plus souvent de courte durée, certains doutent des indications réelles de l'Interleukine 2 dans les métastases rénales. Le protocole Percy Quatro animé par la Fédération des Centres vient d'être présenté à l'ASCO 2005 par le Dr S NEGRIER et montre l'absence complète d'efficacité de l'Interleukine 2 (abstract LBA4511).

En situation adjuvante, le Groupe allemand pour la chimio-immunothérapie du cancer du Rein (DGCIN) a publié aussi des résultats négatifs.

d- Les associations avec l'interleukine-2 :

➤ **Association IL-2 en IV à l'IFN alpha en sous-cutané**

L'efficacité de ces deux cytokines (IFN alpha et IL-2) a fait poser la question de la possible synergie de l'association de ces deux médicaments.

Les taux de réponse objective obtenus par les études de phase II utilisant l'association d'IL-2 intra-veineux et d'IFN alpha en sous-cutanée sont de 19 à 35%, soit sensiblement meilleurs que ceux obtenus par l'utilisation d'IL-2 intra-veineux seul (13 à 20%).(Tableau 11). Ces résultats ont été confirmés par l'étude CRECY, randomisée, incluant 425 patients. Il s'agit d'une étude à trois bras: IFN alpha seul; IL-2 seul; et IFN alpha associé à l'IL-2. Celle-ci démontre l'efficacité d'un traitement associant l'IL-2 (18MUI/m24) et l'IFN alpha (18MU- 3j/semaine) par rapport à une monothérapie (IL-2 ou IFN alpha) en termes de réponse et de survie à 1 an. La réponse tumorale à 10 semaines rapportait un taux de réponse objective de 6,5%, 7,5% et 18,6% respectivement pour l'IL-2 seule, l'IFN alpha seul et l'association.

Les taux de survie à un an étaient de 13,8%, 9,7% et 21% pour les mêmes traitements. (154) (Tableau 22) . 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 pour 100 lorsqu'ils sont traités par association IL-2-IFN.

Cependant, la plupart des études ont dû réduire les posologies ou la durée d'administration dès le premier cycle du fait de l'apparition d'effets secondaires majeurs liés à l'association IL-2 et IFN alpha.(16,77,150) Ainsi, de nouvelles études ont vu le jour en utilisant l'IL-2 et l'IFN alpha en injections sous- cutanées.

Tableau 21: IL-2 intra-veineux associé à l'IFN alpha en sous-cutanée

Auteurs	Patients	Posologies	RC	RP	RO
en bolus					
Atkins (226)	71	IL2 24MUI /m2/8h	6%	11%	17%
	28	IFN 3MU/m2 IL2 14.4MUI/m2/8h IFN 3MU/m2	0%	11%	11%
en intra-veineux continu					
Bergmann (227)	30	IL2 18MUI/m2/7j IFN10MU/m2	7%	23%	30%
Besana (228)	17	IL2 9 à 18MUI/m2/5 IFN 9MU-3/sem	6%	29%	35%
Cassidy (229)	10	IL2 18MUI/m2/5j IFN 3MU/m2/j	0%	20%	20%
Fossa (230)	13	IL2 18MUI/m2/5j IFN 3MU/m2/j	0%	23%	23%
Morant (231)	23	IL2 18MUI/m2/5j IFN 6MU/m2/j	8%	22%	30%
Total	192		4%	20%	24%

Tableau 22 : Etude CRECY

Molécule	Posologies	RO	Survie à 1 an
IL-2	18MUI/m2/j	6,5%	13,8%
IFN α	18MU-3j/sem	7,5%	9,7%
IL-2 + IFN α		18,6%	21%

➤ ***Association IL-2 et IFN alpha par voie sous-cutané***

Les taux de réponse objective obtenus avec ces études de phase II varient de 0 à 31%. (Tableau 23). Dans les autres études, les auteurs ont démontré une corrélation entre la sélection des patients et le taux de réponse objective retrouvé. Les sites métastatiques répondant aux traitements sont essentiellement les poumons et les ganglions.

Les taux de réponse objective obtenus après un cycle de traitement varient de 10 à 16%. La médiane de survie globale est supérieure à 13 mois, et supérieure à 16 mois pour les patients présentant une réponse objective.

Tableau 23 : IL-2 et IFN alpha en administration sous-cutanée

Auteurs	Patients	posologies	RC	RP	RO
Atzpdien (237)	152	IL2 5 à 20MUI/m2/j IFN 6MU/m2	6%	15%	21%
Facendola (238)	50	IL2 1.8 à 9 MUI/m2/12h IFN 5MU/m2/j	12%	6%	18%
Funke (239)	16	IL2 18MUI/j IFN 3MU/j	0%	0%	0%
Kirchner (240)	29	IL2 3.6 à 18 MUI/m2/j IFN 3 à 5MU/j- 3j/sem	10%	21%	31%
Palmer (241)	55	IL2 1.8 à 9 MUI/m2/12h	2% 5%	20% 15%	22% 20%
	145	IFN 5MU/me/j IL2 2.4 à 4.8 MUI/m2/8h IFN 3 à 6MU/m2			
Ravaud (220)	38	IL2 1.8 à 9 MUI/m2/12h IFN 5MU/j	3%	16%	19%
Thionn (242)	15	IL2 9 à 18MUI/j IFN 3MU/j- 3j/SEM	0%	0%	0%
Vuorisito (243)	13	IL2 2.4 à 4.8MUI/m2/j IFN 3 à 6MU/m2- 3j/sem	8%	8%	16%
Total	513		5%	11%	16%

Tableau 24: Protocoles d'administration de l'Interféron et de l'IL-2

Interféron	Interleukine 2
▪ 18 à 20 MUI, 3 fois par semaine pendant 6 mois	•Weiss : perfusion continue 2 cures 18 MUI, 4 à 5 jours 7 jours repos 18 MUI, 4 à 5 jours •Rosenberg : 3 perfusions de 15 minutes 3 injections de 0.6 MUI/kg/j 5 jours 7 jours : repos 5 jours de traitement •Atzpodien : sous-cutané faible dose Interféron et interleukine 2 1 à 2 MUI, 2 fois par jour 4 à 6 semaines

➤ Association IL-2 ; IFN alpha et 5 Fluoro-Uracil (195)

L'association de 5 Fluoro-Uracil à l'IL-2 et l'IFN alpha a permis d'observer des taux de réponse objective de 17 à 48%. La voie d'administration utilisée est la voie sous-cutanées, (Tableau 25). La médiane de survie se situe aux environs de 20 mois.

Tableau 25: IL-2, IFN alpha en sous-cutanées et 5-FU intra-veineux

Auteurs	Patients	Posologies	RC	RP	RO
Atzpodien (244)	35	IL2 5 à 20MU/m ² -3j/sem IFN 3 à 6MU/m ² -3j/sem 5FU 750 mg/m ²	11%	37%	48%
Jofe (245)	55	IL2 5 à 10MU/m ² -3j/sem IFN 6 à 9MU/m ² -3j/sem 5FU 750 mg/m ²	0%	17%	17%
Tourani (246)	62	IL2 9 à 18MU/m ² -3j/sem IFN 6 à 9MU/m ² -3j/sem 5FU 750 mg/m ²	1%	18%	19%
Total	152		4%	24%	28%

ATZPODIEN (10), a démontré à travers Une étude comparative non randomisée, que l'addition IL-2/ IFN alpha/5-FU permettait d'obtenir un taux de réponse objective de 39%, contre 28% pour l'association IL-2/IFN alpha et 6% pour l'IL-2 seule. Les taux de réponse complète étaient respectivement de 11, 8 et 0%.

L'étude française, comme l'étude anglaise, retrouve des taux de réponse (inférieurs à 20%) comparables à ceux obtenus avec l'IL-2 seule administrée par voie sous-cutanée.

Par ailleurs, en utilisant une analyse séquentielle selon un test triangulaire, l'étude Française a été interrompue au soixantième patient. L'analyse montre qu'avec ce schéma associant de l'IL-2, de l'IFN alpha et du 5-FU, il est impossible de dépasser un taux de réponse de 20%.

Enfin, les survies à 1, 2 et 3 ans des patients traités par le schéma français sont tout à fait superposables à celles obtenues par la même équipe avec l'IL-2 seule par voie sous-cutanée, à savoir 55%, 33% et 21%. Malgré le fait que l'association 5-FU, IL-2 et IFN alpha ne montre pas de supériorité (analyse séquentielle par test triangulaire) par rapport à l'IL-2 seule, il n'y a pas d'étude comparant avec ce même mode d'analyse statistique l'IL-2 et IFN alpha par rapport à l'IL-2 seule par voie sous cutanée.

➤ **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 (3, 4, 26, 47).

Cependant, les études randomisées n'ont pas montré le bénéfice de cette association (50).

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 (53) 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 (2) 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.

➤ **Autres associations avec 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.

e- Les autres cytokines dans le traitement du cancer du rein métastatique

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

➤ **L'inter leukine-6 :**

- **production de l'IL-6 :**

Une étude faite par TAKENAWA a montré que le gène de l'IL-6 était détecté dans 22 des 43 cancers du rein primitifs et dans 7 lignées cellulaires de cancer du rein. L'expression de l'IL-6 a été retrouvée dans 70% des cancers du rein.

Certaines études montrent que l'expression de l'IL-6 est plus souvent retrouvée dans les tumeurs malignes du rein de haut grade où elle pourrait être impliquée dans la progression tumorale ou dans dysrégulation du contrôle de multiplication cellulaire.

La production d'IL-6 semble être influencée par plusieurs d'autres cytokines :

- ♦ le TNFa (Tumor Necrosis Factor alpha) stimule l'expression du gène de l'IL-6 et augmente la production d'IL-6 en synergie avec l'interferon gamma
- ♦ le TGF (Transforming Growth Factor) à l'inverse diminue la production d'IL-6.

- Le site de liaison de l'IL-6 :

Le récepteur spécifique de l'IL-6 (IL-6R ou gp80) est situé au niveau de la membrane cellulaire, l'élément de transduction correspondant est le gp 130. Il a été mis en évidence dans 11 des 43 cancers du rein étudiés par TAKENAWA. Certaines études (COSTES) ont permis d'établir une corrélation entre d'une part la présence de IL-6R et d'autre part le stade tumoral, le grade, l'index de prolifération et la concentration sérique d'IL-6. Cependant Il n'y a pas de corrélation entre la concentration sérique du récepteur soluble de l'IL-6 (sIL-6R) et IL-6R.

D'autres données expérimentales suggèrent que l'IL 6 pourrait agir comme un facteur de croissance autocrine dans le cancer du rein. Ceci suggère que l'IL-6 avec son récepteur contribuent à la progression et au développement tumorale.

- Mécanismes d'action de l'IL-6 :

Après avoir être lié a son récepteur, L'IL-6 liée induit l'homodimérisation de gp 130 qui est nécessaire à la transduction du signal à l'intérieur de la cellule.

Par la suite, il se produit une activation des différentes tyrosines kinases et des facteurs de transcription cytoplasmiques appelés Stat (Signal transducers and activators of transcription). Après phosphorylation et translocation au noyau se lie à l'ADN et régulent la transcription de nouveaux gènes qui contrôlent les processus de différenciation, de prolifération et d'apoptose cellulaire.

L'activation des protéines Stat confère aux cellules tumorales une résistance à l'apoptose et à la chimiothérapie durant la progression tumorale en induisant l'expression de protéines antiapoptotiques.

Une deuxième voie d'activation aboutit, à stimuler le récepteur de l'EGF (EGF-R : Epidermal Growth Fac Receptor) puis l'oncoprotéine Ras et la phosphorylation des protéines MAP (mitogen-activated protein) kinase. A terme, le facteur de transcription NF-IL-6 activé se lie à la sous unité p50 de NF-

kB. NF - IL-6 et NF-kB seuls ou associés activent en retour la transcription du gène de l'IL-6 qui déclenche la croissance cellulaire.

➤ **Autres :**

- **l'interleukine-4**, n'a pas fait la preuve de son 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 a la suite d'un cas isolé avait été considérée comme un traitement potentiellement efficace, a été évaluée en phase II sans succès.

f- Immunothérapie cellulaire adoptive (167)

Les stratégies d'immunothérapie cellulaire adoptive impliquent le transfert de cellules immunocompétentes chez des patients atteints de cancer. Les cellules T, les macrophages, les cellules NK ont été utilisées dans ce type d'approche.

▪ **Cellules T**

Les cellules T sont des effecteurs majeurs de la réponse anti-tumorale. De nombreuses études ont donc évalué leur efficacité anti-tumorale dans des protocoles d'immunothérapie cellulaire.

Par exemple, l'activation in vitro de lymphocytes du sang périphérique (PBL) avec de la phytohemagglutinine A (PHA) et leur ré-injection chez le patient permet de lyser des tumeurs autologues ou allogéniques par un mécanisme de cytotoxicité cellulaire dépendant des lectines (Lectin Dependant Cellular Cytotoxicity) (143). Une autre approche consiste au prélèvement chez des patients de lymphocytes infiltrant les tumeurs (TIL), leur activation ex vivo, leur expansion et leur ré-administration in vivo (182). Vingt patients atteints de mélanomes ont ainsi reçu des TILs en combinaison avec de l'IL-2 et de la cyclophosphamide (immunosuppresseur réduisant l'inflammation liée au traitement). Ce protocole a permis d'induire des réponses partielles dans la moitié des patients traités (182). De plus, ces réponses cliniques sont corrélées avec la présence d'une activité cytotoxique des TILs isolés (1). D'autres études plus récentes ont également montré que l'injection d'IL-2 combinée au transfert adoptif de TILs spécifiques de l'antigène de différenciation gp100, exprimé dans les mélanomes, induisait une régression tumorale (117). Cependant, l'isolement des TILs chez des

patients n'est pas toujours possible du fait de leur absence ou de leur nombre insuffisant dans des tumeurs très immunosuppressives. Cette approche est également limitée par l'accessibilité des tumeurs, le coût et la lourdeur de la technologie utilisée. Une autre approche peut alors être utilisée pour pallier les limitations des TILs. En effet, le transfert adoptif de lymphocytes ganglionnaires proximaux activés après une thérapie vaccinale (TVDLN : Tumor-Vaccine Draining Lymph Node T cells), stimulés *in vitro* en présence d'IL-2 et de cellules tumorales autologues, puis administrés *in vivo*, permet l'induction d'une réponse de type DTH (Delayed- Type Hypersensitivity) associée à des réponses cliniques objectives chez des patients atteints de mélanomes (42). Les TVDLN peuvent alternativement être activés à l'aide d'anticorps monoclonaux anti-CD3 sans perdre leur spécificité tumorale. Le transfert *in vivo* de ces TVDLN activés induit la régression de tumeurs cérébrales, pulmonaires et de mélanomes (216). L'activation de TVDLN *ex vivo* à l'aide de superantigènes (SEA : Staphylococcal Enterotoxin A), puis leur expansion en présence d'anti-CD3 et d'IL-2, semble également une méthode de choix pour la préparation des cellules T fortement cytotoxiques pour un transfert adoptif (169). D'autres approches fondées sur l'utilisation de cellules T génétiquement modifiées pour leur greffer un système de reconnaissance antigénique spécifique sont également en

cours d'évaluation (169). Les différents systèmes seront décrits dans l'introduction de la partie II de ce manuscrit.

▪ **Cellules NK et LAK**

Les cellules NK (Natural Killer) dérivant du sang périphérique ont le potentiel de lyser les cellules tumorales n'exprimant pas de molécules CMHI à leur surface. Cette propriété représente une caractéristique intéressante pour certaines stratégies anti-tumorales (187). L'implication des NK dans le contrôle de la croissance tumorale a été suggérée suite aux observations montrant que certains patients, chez lesquels les fonctions des cellules NK étaient altérées, développaient plus fréquemment des lymphomes et des leucémies (126). Après stimulation avec une forte dose d'IL-2, les cellules NK représentent la population majoritaire des cellules LAK (Lymphokine-Activated Killer) capables de lyser un large éventail de cellules tumorales (126). L'efficacité d'une thérapie fondée sur l'administration combinée de LAK et d'IL-2 a été évaluée chez des patients atteints de cancers du poumon. Ce traitement permet une augmentation de la médiane de survie de 7 ans par rapport à un traitement par chimiothérapie et radiothérapie (187).

▪ **Monocytes/Macrophages**

Les macrophages constituent une première ligne de défense contre les maladies infectieuses et jouent un rôle important à la fois dans la présentation antigénique et comme effecteurs cytotoxiques de l'immunité cellulaire et humorale. Une infiltration importante de monocytes et de macrophages a été décrite dans de nombreuses tumeurs comme les carcinomes du colon et du sein et les mélanomes (8). Le transfert adoptif de macrophages murins activés in vitro inhibe la formation de métastases pulmonaires chez la souris (75) et de mélanomes humains transplantés dans des souris SCID (39). L'efficacité anti-tumorale de ce transfert adoptif est corrélée avec l'induction d'une activité ADCC in vivo. Chez l'homme, le transfert adoptif de macrophages stimulés in vitro à l'aide d'IFN- γ et de lipopolysaccharide (LPS) a pour conséquence leur accumulation massive autour des métastases, mais ne permet pas d'induire d'effet anti-tumoral significatif (187). Enfin, de nouvelles approches consistent au transfert adoptif de macrophages ou de neutrophiles pré-incubés avec des anticorps bi-spécifiques. Ainsi, le ciblage de l'activité cytotoxique des macrophages contre des tumeurs exprimant l'antigène Her2/neu est actuellement en cours d'évaluation clinique (63). Nous nous proposons d'évaluer une nouvelle approche de ciblage tumoral de la cytotoxicité cellulaire des macrophages et des cellules T.

▪ **Immunothérapie adoptive fondée sur les effecteurs lymphocytaires cytotoxiques :**

Les cellules T présentent l'avantage majeur de pouvoir migrer activement à travers le système micro-vasculaire et pénétrer efficacement le foyer tumoral. La ré-injection de cellules immunitaires autologues amplifiées ex vivo constitue une approche expérimentale et clinique dans la thérapie anticancéreuse. Le transfert adoptif, chez l'animal, de cellules immunitaires induites par des cytokines (LAK), de TVDLN ou de TILs a montré une certaine efficacité anti-tumorale de ces populations (187). Lors d'essais cliniques, seule une faible fraction des patients répond à de tels protocoles thérapeutiques (181). En effet, l'immunothérapie adoptive fondée sur l'utilisation de cellules lymphoïdes comporte plusieurs limites :

- induction d'une tolérance immunitaire (162) .
- diminution des capacités effectrices des lymphocytes cytotoxiques (153) .
- faisabilité de la technique .
- mécanismes d'échappement.

L'ensemble de ces observations a permis l'élaboration de nouvelles approches immunothérapeutiques qui contournent la restriction des cellules T par le CMH, en combinant la spécificité des anticorps monoclonaux et la capacité des cellules T à migrer efficacement jusqu'à la tumeur où elles

peuvent exercer leur activité cytotoxique. Dans cette optique, différentes stratégies d'immunothérapie fondées sur l'utilisation d'anticorps bi-spécifiques et de cellules lymphoïdes ont été décrites (6). Des anticorps bi-spécifiques solubles, comprenant un site de reconnaissance des molécules d'activation des cellules T (CD3) ou NK (KAR) d'une part et un site de reconnaissance antigénique d'autre part, augmentent in vitro l'activité cytotoxique des lymphocytes contre des cellules tumorales (186). Cependant, leur potentiel thérapeutique est limité par la dissociation très rapide entre l'anticorps bi-spécifique et la molécule ciblée, ainsi que par leur incapacité à accéder au site tumoral (186). De plus, les anticorps bi-spécifiques perdent leur capacité à transduire des signaux après contact avec leur cellule cible in vivo, inhibant ainsi la capacité lytique de CTL redirigés contre un antigène tumoral. Une approche alternative à l'utilisation d'anticorps bispécifiques solubles consiste à greffer génétiquement sur les cellules T un récepteur chimérique leur conférant à la fois une reconnaissance antigénique spécifique et une capacité de transduction de signal d'activation lors de la formation du complexe Ag/Ac (6). L'avantage principal de cette approche **T-body**, est l'ancrage de la séquence de reconnaissance antigénique sur la surface de la cellule effectrice, qui permet une augmentation conséquente de la stabilité in vivo de la molécule de fusion.

Différentes molécules de signalisation ont été évaluées avec succès pour le ciblage in vitro des cellules T, comme par exemple la chaîne du complexe TCR/CD3 ou la chaîne du récepteur Fc (6). Leur capacité à transduire un signal d'activation dérive d'une particularité commune : la présence d'un motif ITAM (**Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif**) présent dans leur domaine cytoplasmique (176). La partie extracellulaire du récepteur chimérique consiste en un domaine de reconnaissance qui permet le ciblage des cellules effectrices. (6). Ces récepteurs chimériques ont la capacité, après la reconnaissance du ligand ciblé, d'induire dans les cellules qui les expriment des signaux de transduction similaires à ceux obtenus lors de la liaison du complexe CMH/peptide avec le complexe TCR/CD3 (108). Il s'ensuit une sécrétion de cytokines et la lyse des cellules tumorales. Pour pallier l'absence de molécules de costimulation sur la majorité des tumeurs humaines, l'utilisation de cellules T transduites avec des gènes de récepteurs chimères scFv-CD28 ou des combinaisons scFv-CD28/scFv-TCR permet une activation plus physiologique et induit une lyse plus efficace des cellules tumorales in vitro (5).

In vivo, le transfert adoptif de cellules T autologues, exprimant les gènes de ces récepteurs chimériques, provoque leur accumulation au site tumoral, contrairement à la réinfusion de TIL, mais n'induit pas de régression significative

de la tumeur (71). Une des explications réside sans doute dans la faible accessibilité de la tumeur à ces cellules T administrées par injection intraveineuse (160).

L'immunosuppression induite par les tumeurs (inhibition de

L'expression des molécules importantes dans la transduction de signal comme la chaîne TCR_ à la surface des TILs) peut aussi expliquer cette faible efficacité. Afin de protéger d'une immunosuppression locale les cellules T transférées, la construction de récepteurs chimériques, comportant un scFv extracellulaire et la portion tyrosine kinase de Zap-70 ou Syk, a récemment été décrite. (76). Ces stratégies requièrent la prolifération des cellules transduites afin de générer un maximum de cellules effectrices pour le transfert adoptif. La transduction des cellules est réalisée à l'aide de vecteurs rétroviraux qui, en s'intégrant dans le génome cellulaire, peuvent altérer la fonctionnalité des effecteurs. Le besoin de maintenir en culture ces cellules génétiquement modifiées, pendant une longue période, peut modifier leurs propriétés biologiques originales. De plus, l'expression du gène de sélection peut augmenter leur immunogénicité.

Des approches similaires, visant à modifier les cellules souches hématopoïétiques afin qu'elles expriment le gène d'un récepteur chimérique, sont actuellement évaluées in vivo chez l'animal. Des résultats préliminaires montrent que le

transfert adoptif de cellules souches génétiquement modifiées aboutit à l'expression du récepteur chimérique sur les cellules myéloïdes et les cellules NK. Ces effecteurs immunitaires ont la capacité de protéger des souris SCID d'un développement tumoral (207). Cependant, certaines études indiquent que les cellules T naïves générées après transfert adoptif de cellules souches génétiquement modifiées ne sont pas activables par l'intermédiaire de leur récepteur chimérique, contrairement à des cellules T réinfusées (30). Ce type d'approche est évalué en essais cliniques de phase I/II pour des cancers avancés du côlon et du rein (160).

▪ Immunothérapie adoptive fondée sur les cellules de la lignée monocyttaire :

Les cellules de la lignée monocyttaire, en particulier les macrophages, participent au système de défense antitumoral par l'intermédiaire de leur activité cytotoxique naturelle non spécifique, de leur capacité à médier une réponse de type ADCC et de leur capacité à phagocyter les cellules tumorales et à présenter les antigènes associés aux tumeurs aux autres cellules du système immunitaire. De plus, un grand nombre d'études rapporte des méthodes d'activation, *in vitro* et *in vivo*, de cellules de la lignée monocyte/macrophage qui permettent de générer des cellules capables de lyser les cellules tumorales (8). Les macrophages peuvent être purifiés par

élutriation de prélèvements sanguins d'individus. Ils sont ensuite activés à l'aide d'endotoxines bactériennes (LPS), d'analogues lipophiles d'un dipeptide muramyl (MTP-PE) ou de cytokines (IFN- γ , le M-CSF (facteur de croissance des macrophages) et le GM-CSF (facteur de croissance des macrophages et granulocytes)) (158). Ces différentes méthodes d'activation et notamment l'utilisation de GM-CSF et d'IFN- γ , permettent de générer des macrophages qui sécrètent du TNF- α (**Tumor Necrosis Factor**), augmentent leur expression des molécules du CMHI et CMHII et qui ont une très forte activité ADCC in vitro (118,23). Les macrophages expriment les molécules de surface CD14, CMHI, CMHII, CD16, CD32, CD64, des molécules d'adhésion et de costimulation (129). Le transfert adoptif de macrophages humains activés à l'aide d'IFN- γ permet d'inhiber la croissance de tumeurs humaines chez des souris « nude » (129). Divers essais cliniques ont montré que l'injection de macrophages autologues activés in vitro avec de l'IFN- γ ou du LPS était bien tolérée, mais que l'efficacité anti-tumorale était très faible, voire inexistante. Parallèlement, des protocoles d'immunothérapie passive, dans lesquels des anticorps monoclonaux reconnaissant des antigènes spécifiques de tumeurs sont utilisés en combinaison avec du GM-CSF, montrent que ces approches induisent une réponse de type ADCC in vivo (8). Récemment, la société IDM

(Immuno-Designed Molecule) a initié un essai clinique de phase I/II pour le traitement du cancer du sein, qui combine les deux approches grâce à un transfert adoptif de MAK (Macrophages Activated Killer) armés avec un anticorps anti-Her-2/neu. Les résultats de cette étude ne sont pas encore connus mais, la ré-injection de macrophages activés et incubés ex vivo avec un anticorps a souvent été décrite comme induisant un faible effet anti-tumoral in vivo (8). Cette inefficacité est due à la forte instabilité du complexe FcR/Ac in vivo.

5- Les indications de l'immunothérapie dans le cancer du rein métastatique

La survie médiane des patients porteurs de cancers du rein métastatiques est de l'ordre de 10 mois, avec une survie à 2 ans de 10 à 20%. Ces métastases peuvent être asynchrones ou synchrones (découvertes lors de la mise en évidence de la tumeur primitive). La présence des métastases multiples (le cas le plus fréquent), le traitement local seul serait illusoire, et seul un traitement général pourrait améliorer la survie. Près de 30% des patients présentent une localisation viscérale isolée.

La prise en charge de ces métastases synchrones soulève plusieurs questions, la principale concernant la place de la néphrectomie : chirurgie exclusive, ou chirurgie plus

immunothérapie, Celle-ci ne saurait habituellement se concevoir que dans le cadre de la prise en charge globale d'une maladie métastatique

Des facteurs prédictifs de réponse à ce traitement toxique et d'une efficacité relative commencent à être individualisés permettant de le réserver à des patients très sélectionnés.

a- Facteurs prédictifs de réponse par immunothérapie: (196,218)

Plusieurs études ont montré que certains facteurs pouvaient être déterminants dans la réponse à l'immunothérapie en présence cancers du rein métastatiques :

- L'évolution de la maladie avec un intervalle libre supérieur à une année entre la découverte de la tumeur primitive et l'apparition métastases
- La localisation du métastase : les métastases hépatiques ou cérébrales est un facteur péjoratif .
- Taux d'interleukine 6 sérique : Plus récemment, il a été montré qu'un taux sérique élevé de l'IL-6 est corrélé avec une absence de réponse thérapeutique à l'immunothérapie. et à une progression rapide de la maladie. 30 à 40% des patients ayant un cancer du rein métastatique ont un taux élevé d'interleukine 6.

- La vitesse de sédimentation et la C réactive protéine (CRP) corrélient imparfaitement le taux d'interleukine 6 sérique mais l'association de l'interleukine 6 et de la CRP est un facteur pronostique majeur de non réponse lorsqu'ils sont élevés conjointement.

- Autres : l'état général du malade, le volume tumoral, et le type histologique de la tumeur.

a- Place de l'immunothérapie

Une fois le diagnostic de cancer du rein métastatique affirmé, plusieurs questions se posent à savoir une immunothérapie est-elle possible ? quand est-elle indiquée ? Tous les patients métastatiques ne pourront pas bénéficier de ce traitement toxique. Il faut donc sélectionner les patients susceptibles selon les facteurs prédictifs de réponse et les facteurs pronostiques.

➤ Etat général du patient

Plusieurs études ont été réalisées avec l'objectif de démontrer que selon l'état général du patient le bénéfice d'un traitement général par immunothérapie. Les résultats sont clairs, vu la toxicité des produits utilisés, l'immunothérapie ne pourrait être indiquée que chez des patients avec un index de Karnofsky > 60%. Les patients altérés n'obtiendraient en effet aucun bénéfice d'une immunothérapie.

➤ **Nombres et types de métastases**

Un nombre de sites métastatiques supérieur à 2, l'existence de lésions osseuses ou hépatiques multiples sont considérées comme des contre-indications à l'immunothérapie, compte tenu de l'absence de réponse dans cette situation

➤ **Facteurs pronostiques :(tableau 27)**

La présence d'un syndrome inflammatoire majeur est une contre-indications à l'immunothérapie

Tableau 26 : Facteurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie

-
- Etat général du patient : Patient capable d'exercer une activité normale
 - Nombre de sites métastatiques ≤ 2 . Ce n'est pas le nombre de métastases. Ainsi des métastases pulmonaires bilatérales sont considérées comme représentant 1 seul site métastatique, mais une métastase pulmonaire et une métastase hépatique réalisent 2 sites.
 - Présence de métastases ganglionnaires ou pulmonaires uniquement, et absence de métastases osseuses.
-

Tableau 27 : Facteurs pronostiques pour une immunothérapie.

Facteurs de bon pronostic	Facteurs de mauvais pronostic
<i>Avant traitement</i>	<i>Avant traitement</i>
- Taux élevé de lymphocytes.	- Taux élevé d'IL – 6.
	- Taux élevé de CRP.
<i>Sous traitement</i>	- Taux élevé d'IL – 10.
- Hyperlymphocytose	- Taux élevé de néoptérine.
- Hyperéosinophilie.	- Taux élevé d'IGF – 1
- Augmentation des cellules LAK et NK.	
- Taux élevé d'IL1	<i>Sous traitement</i>
- Taux élevé de TNF - α	- sIL – 2r élevée
	- Taux de néoptérine élevée.

c- Propositions thérapeutiques

En pratique, Les propositions thérapeutiques reposent sur l'évaluation des différents facteurs pronostiques. Il est donc nécessaire de proposer un traitement adapté selon trois situations différentes.

➤ En cas de métastases non opérables, seuls les patients en très bon état général, n'ayant pas plus 2 sites métastatiques et sans syndrome inflammatoire important sont à considérer comme pouvant bénéficier d'une immunothérapie. Seuls ces patients très sélectionnés tirent bénéfice d'une néphrectomie précédant une immunothérapie générale, au prix d'un geste sans mortalité excessive.

➤ Parmi les patients porteurs de facteurs de mauvais pronostic, le traitement repose sur trois possibilités :

- L'abstention thérapeutique et la surveillance.
- La chirurgie palliative en cas de symptômes.
- L'inclusion dans des protocoles réalisés de façon ambulatoire et à faible dose.

➤ Les patients de moins de 65 ans avec un facteur de mauvais pronostic: Ces patients doivent être inclus dans des protocoles prospectifs Interleukine-Interféron ou protocoles SCAPP lii ou CYSCCO.

➤ Les patients symptomatiques, doivent être soulagés par une chirurgie palliative.

d- Protocole

Actuellement il n'y a toujours pas de consensus à propos du protocole de l'immunothérapie. Les études sont toujours en cours et de nouvelles molécules voient le jour quotidiennement.

Pour résumer l'état actuel des différents résultats objectifs plus haut on peut dire que l'élément principal qui doit toujours être présent dans un protocole avec 18 % de réponse et une durée de rémission de 5 à 19 mois pour les réponses complètes et de 2 à 6 mois pour les réponses partielles. Les différents protocoles ont démontré la supériorité de l'association interféron et interleukine 2 comparée à interféron seul ou interleukine seule avec des réponses respectivement de 18,5 %, 7,5 % et 6,5 %. L'adjonction de LAK n'apporte pas de gain en terme de réponse comparée à l'interleukine 2 seule.

Même conclusion pour les TIL excepté l'expérience de BRILDEGRUN qui a rapporté 33 % de réponses dont 12 % complètes.

6- L'impacte 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, deux études publiées en 1999 ont montré un bénéfice en terme de survie de l'IFN :

➤ Une étude européenne (49) 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 (51). 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 :

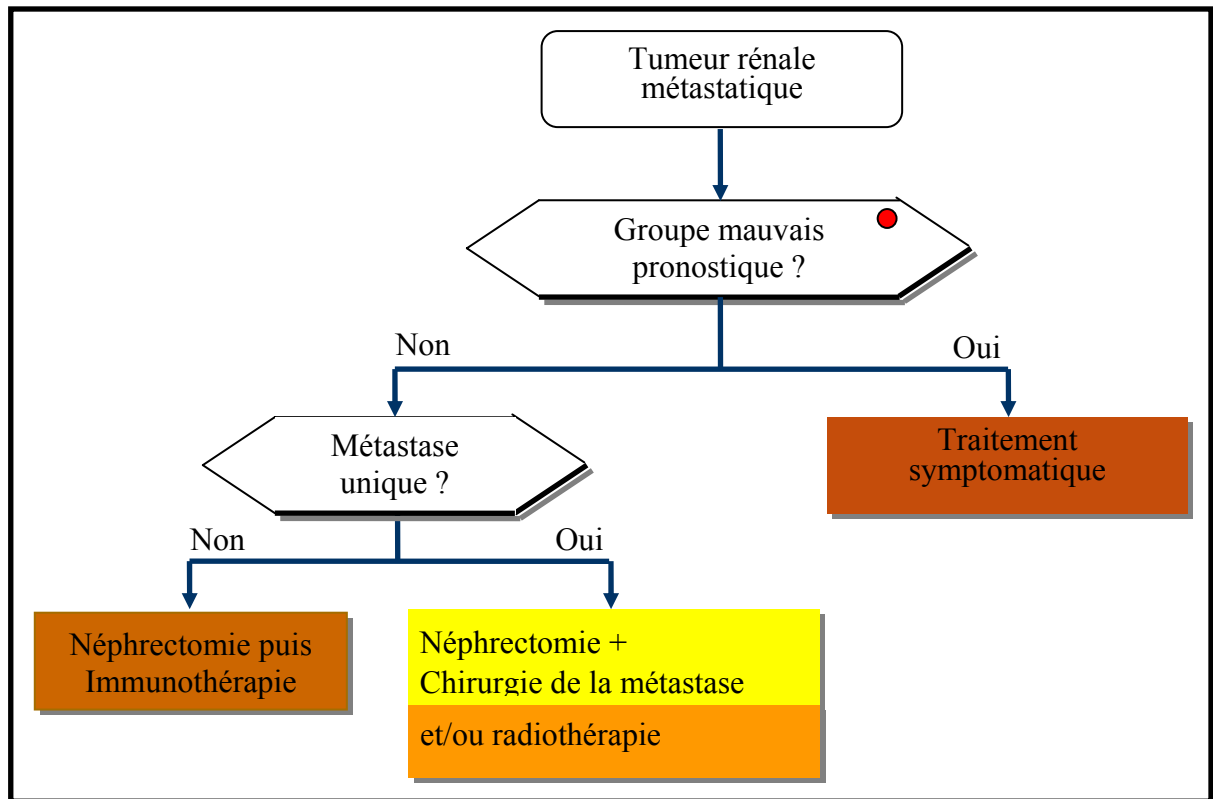
➤ Chez les patients de « bon pronostic », à savoir chez ceux porteurs d'un seul site métastatique, une étude randomisée (PERCY DUO) compare l'association IL-2-interféron soit par

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.

Schéma 7 : Traitement de la forme métastatique du cancer du rein



**Perspective
d'avenir**

A- L'IMMUNOTHERAPIE

Actuellement, plusieurs études sont en cours afin d'établir un protocole thérapeutique adapté aux différents patients selon les facteurs pronostiques. En plus, plusieurs nouvelles voies s'ouvrent à la recherche.

1- Place de l'interleukine 6 : (165)

L'inter-6 (IL-6) est une cytokine qui agit sur un grand nombre de cellules; lymphocytes T et B, hépatocytes, cellules cardiaques, progéniteurs hématopoïétiques. L'IL-6 est un facteur de croissance autocrine et/ou paracrine des cellules myélomateuses. Dans le cancer du rein métastatique, un certain nombre d'arguments cliniques et expérimentaux laissent penser que l'IL-6 est impliquée dans la croissance tumorale, la progression des métastases osseuses, l'hypercalcémie tumorale et la résistance à l'immunothérapie. La connaissance des voies de transduction de l'IL-6 autorise l'expérimentation de nouvelles drogues ciblant ses différentes protéines constitutives.

a- L' IL-6 et immunothérapie

Des taux sériques élevés d'IL-6, de CRP et de d'IL-6R sont des facteurs de mauvais pronostic chez les patients métastatiques. Ils sont corrélés à l'absence de réponse à l'IL-2 et/ou à l'IFN -2a (45).

L'IL-6 sécrétée par les cellules tumorales induit la synthèse hépatique de CRP. Chez 34 patients avec un CRm et un taux sérique élevé de CRP avant chirurgie, FUJIKAWA suggère que la néphrectomie totale élargie est bénéfique en réduisant la quantité d'IL-6 sécrétée par la tumeur. L'immunothérapie est plus efficace et le pronostic est meilleur chez les patients dont le taux de CRP se normalise après chirurgie. La persistance d'un taux élevé de CRP après néphrectomie est due à la production d'IL-6 par les métastases. Chez 21 patients avec un taux de CRP normal avant traitement aucune différence en terme de survie n'est observé entre les patients avec et sans néphrectomie. Dans ce groupe de patients le taux sérique d'IL-6 est considéré comme normal et la néphrectomie ne réduit pas la production d'IL-6. Dans ce dernier groupe, 3 patients avec des métastases osseuses ont été néphrectomisés sans voir leur survie améliorée. L'expression de l'IL-6 par les métastases osseuses peut être importante alors même que le taux sérique d'IL-6 et de CRP sont normaux.

Dans ce cas, la néphrectomie est inutile car l'IL-6 sécrétée localement stimule la résorption osseuse ostéoclastique, la progression tumorale osseuse et la résistance à l'immunothérapie.

b- L'IL-6 et néoangiogénèse

La néoangiogénèse tumorale contribue à la croissance des métastases. Un certain nombre de facteurs de croissance ou de cytokines angiogéniques ont été mis en évidence dans le cancer du rein. Des facteurs tels que b-FGF (basic Fibroblast Growth Factor) sont produits par les cellules tumorales rénales et la libération de bFGF par la matrice extra cellulaire est corrélée à la survie. Le VEGF (Vascular endothelial growth factor), facteur de croissance des cellules endothéïiales, est synthétisé et secrété par les cancers du rein.

L'induction de l'angiogénèse est un mécanisme important et non spécifique par lequel VEGF favorise la croissance tumorale. Ainsi, chez la souris, un anticorps spécifique anti VEGF réduit la densité des microvaisseaux et provoque l'inhibition rapide de la croissance de 3 lignées tumorales humaines qui produisent du VEGF comme seul médiateur de l'angiogénèse. Un anticorps spécifique anti bFGF inhibe la croissance de tumeurs murines VEGF dépendantes. L'injection intra péritonéale de bFGF augmente la croissance de la tumeur primitive et de ses métastases en stimulant la croissance des cellules endothéïiales des capillaires de la tumeur. VEGF est stimulé par de nombreux facteurs de croissance (TGF, PDGF, HGF et bFGF) et/ou des cytokines dont l'IL-6. L'IL-6 produite par le cancer du rein et par les métastases osseuses contribue à l'angiogénèse tumorale par

l'intermédiaire du VEGF]. Le taux sérique de VEGF a été corrélé avec le taux sérique d'IL-6, de C Réactive Protéine (CRP), le taux de réponse, la progression tumorale précoce et la survie sans progression des patients avec un cancer rénal métastatique traités par Interféron alpha 2 (IFN -2) et/ou Interleukine 2 (IL-2).

Les protooncogènes ras (N-ras, K-ras et H-ras) codent 4 protéines appelées p21ras qui sont situées à la face interne de la membrane cytoplasmique (Figure 1). Ces protéines Ras stimulées par l'IL-6 augmentent l'expression de l'ARNm de VEGF et contrôlent les mécanismes de l'angiogénèse.

c- Les implications thérapeutiques

Le taux de réponse objective (10-15%) obtenu par l'immunothérapie dans le cancer rénal métastatique est insuffisant. La résistance des métastases osseuses à l'immunothérapie incite à rechercher de nouvelles cibles thérapeutiques. Parmi celles ci, la dérégulation de la voie de signalisation de l'IL-6 constitue un modèle intéressant.

Le récepteur de l'IL-6 n'est exprimé que par 25% des tumeurs mais il s'agit d'une population de tumeurs peu sensibles à l'immunothérapie et à ce titre ne bénéficient pas d'un traitement spécifique.

Blocage de la voie de l'IL-6 : Au moins 3 nouvelles stratégies thérapeutiques pourraient être développées pour bloquer la voie de transduction de l'IL-6:

- les antagonistes de IL-6R
- les inhibiteurs de la voie d'activation des stat
- les antagonistes de Ras

• **Antagonistes des récepteurs de l'IL-6 :**

Un antagoniste du récepteur de l'IL-6 se lie au récepteur de l'IL-6 et le bloque dans une configuration inactive. Les superantagonistes des récepteurs de l'IL-6 (SANT 7) sont des facteurs proapoptotiques dans les lignées de cellules myélomateuses XG-1. Ces antagonistes pourraient bloquer la croissance des métastases IL-6 dépendantes du cancer rénal métastatique en interrompant la voie de transduction de l'IL-6.

Contrairement au myélome, aucune étude n'a été effectuée dans le cancer rénal métastatique. Le développement actuel d'anticorps monoclonaux comme C225 qui se lie spécifiquement à EGFR exprimé chez 80% des cancers du rein repose sur des modèles précliniques. Dans plusieurs lignées cellulaires humaines de cancer du rein, l'anticorps C225. Associé à un oligonucléotide antisense MBO RI a réduit les lésions tumorales en augmentant l'apoptose. Un essai

phase II en cours confirme l'intérêt de ce type d'approche dans le cancer rénal métastatique.

- **Inhibiteurs de la voie d'activation des Stats**

Stat 3 est une cible moléculaire particulièrement intéressante pour développer de nouveaux traitements. Des inhibiteurs sélectifs des Jak 2 comme la Tyrphostin AG 490 bloquent Stat 3 et induit l'apoptose dans un modèle murin de cellules myélomateuses IL-6 dépendantes. Dans les lignées cellulaires de carcinome épidermoïde humain qui présentent une activation intrinsèque de stat 3 résultant d'une stimulation autocrine de TGF α , des oligonucléotides antisense de stat 3 bloquent la croissance tumorale. L'interruption de la voie de Stat 3 réduit l'expression de Bcl-xL et augmente l'apoptose des cellules tumorales induites par Fas. L'utilisation d'inhibiteurs pharmacologiques qui interrompent le mécanisme de phosphorylation des Stat est aussi en cours d'étude. Dans le cancer rénal métastatique, des inhibiteurs sélectifs de Jak 2 pourraient induire de la même façon l'apoptose des métastases osseuses IL-6 dépendantes.

- **Les antagonistes de Ras**

Dans 10% des cancers du rein, les gènes ras mutés produisent des protéines Ras qui restent bloquées dans un état activé. Par contre après stimulation par des facteurs de croissance ou des cytokines telle l'IL-6, Ras subit une farnésylation catalysée par une farnésyltransférase (FTAase). Les inhibiteurs de FTAase entraînent une régression tumorale. Couplés aux inhibiteurs de la voie de transduction de l'IL-6, ils constituent une voie d'approche complémentaire.

2- Nouvelles voies d'administration : (35,168)

Les résultats obtenus par ROSENBERG après l'utilisation de cellules LAK et de cytokines à savoir des taux de réponse encourageants et une longue durée de rémission ont été à l'origine de plusieurs essais qui ont surtout chercher à changer les voies d'administration afin de diminuer la toxicité des produits tout en maintenant le taux de réponse aux environs de 20%.

C'est ainsi qu'une étude italienne à propos de 122 patients porteur d'un cancer du rein métastatique a proposé l'utilisation des cytokines et des cellules LAK par voie lymphatique, inhalée et intramusculaire.

- **Critères d'inclusion des patients**

Ils ont été 4 dans le protocole des patients avec un diagnostic histologique certain de cancer du rein métastatique avec le consentement des patients : Les patients âgés de moins de 18 ans, avec un index de Karnofsky <40 ou qui présentaient une infection ou une créatininémie > 0.2 g/l ou toute pathologie cardiaque nécessitant une thérapeutique ont été exclu de l'essai clinique.

- **Protocole**

Chez ces patients le protocole utilisé a consisté en:

- Une injection mensuelle d'IL-2 et de LAK par voie lymphatique après 3 jours consécutifs d'inhalation d'IL-2.
- Une injection intramusculaire bihebdomadaire d'IFN α .

Le traitement est réalisé pendant une durée de 6 mois avec une restadification au troisième puis au sixième mois; la persistance de la maladie ou l'obtention d'une réponse clinique entraînant un autre cycle de 6 mois alors que devant la constatation d'une progression de la maladie le traitement est arrêté.

- **Administration**

- ***Injection intralymphatique d'IL-2 et des cellules LAK:***

Les vaisseaux lymphatiques des pieds sont localisés comme pour la lymphographie et cathétérisés avec une intranule G 27.

L'injection contient 250 à 10.000 unité d'IL-2 et 2 à 8 cellules LAK et se fait par une seringue autopulsée en 10 à 20 mn. On change de pied chaque mois.

Tous les patient reçoivent une prémédication à base d'antalgique et d'anti-H2

- ***IL-2 par inhalation :***

Vu les résultats obtenus par d'autres études par la voie inhalée, l'association a d'abord été essayée puis généralisée vu les résultats.

La dose délivrée était de 250 unités d'IL-2 dans 5 ml de sérum salé administrés 4 fois par jour pendant 3 jours.

- ***IFN a par voie intramusculaire :***

Injections intramusculaires deux fois par semaines de 106f unité d'IFN a recombinée.

- **Résultats**

Les effets indésirables secondaires aux produits utilisés ont été négligeables n'entraînant chez aucun patient l'arrêt du protocole. Les doses intralymphatiques ont été adaptées à ces effets chez 30 % des patients.

Sur les 122 patients, 24 ont répondu au traitement avec 11 réponses complètes et 13 réponses partielles avec une survie moyenne des patients traités de 28 mois avec actuellement un recul de 11 à 69 mois.

Ce protocole a donc montré son efficacité aussi bien clinique que vis à vis des effets indésirables des cytokines permettant une meilleure qualité de vie des patients porteurs de cancer rénal métastatique. Si Cette étude est confirmée par une autre multicentrique elle pourrait être à l'origine d'une nouvelle voie thérapeutique.

B- LES AUTRES TRAITEMENTS

1- L'allogreffe de la moelle et le cancer du rein

- **Principe**

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 (64, 70, 72-80), 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 adénocarcinomateuses (79). 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 (82, 83) 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 (84). 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 (82). En utilisant un protocole associant

cyclophosphamide, BCNU et THIOTEPA, UENE et coll ont traité dix patientes porteuses d'un cancer du sein métastatique et possédant un donneur intrafamilial compatible (83). 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 (85), le groupe de BETHESDA vient de rapporter son expérience sur 19 patients (87). 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 (87).

- **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 (90-93). 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 29).

Tableau 28 : 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
Makiloto	Busulfan Chlorodesoxyadénosine SZL de lapin	CSA	3	2/3 > 100 jours	1 RP ostéosarcome
Pedrazzoli	Cyclophosphamide Fludarabine	CSA + Méthotrexate	8	Aucune réponse	1 RC/3 ostéosarcome

Tableau 28 : Principales séries de cancer du rein et allogreffe

INVESTIGATEUR	CONDITIONNEMENT	PRO-PHYLAXIE 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
Makiloto	Busulfan Chlorodesoxyadénosine SZL de lapin	CSA	3	2/3 > 100 jours	1 RP ostéosarcome
Pedrazzoli	Cyclophosphamide Fludarabine	CSA + Méthotrexate	8	Aucune réponse	1 RC/3 ostéosarcome

Tableau 29 : 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

Les éléments importants à retenir sont les suivants :

- 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).

- **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 soeur), 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.

2- Le traitement anti-angiogénique

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, FOLKOMAN (94) 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'accélèrent, 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.

Tableau 30 : Classification des anti-angiogéniques.

I) Anti-angiogénique vrais :
• Inhibiteurs de facteurs proangiogénique : 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

Schématiquement, les cellules tumorales relarguent des facteurs angiogéniques, soit directement, soit indirectement par 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 (98).

De ce fait, les points d'impact thérapeutiques potentiels sont nombreux (tableau 31), 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 (66-71).

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 :

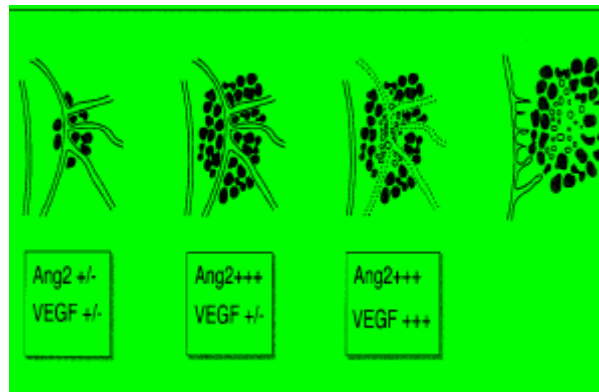
- ♦ imagerie de la vascularisation tumorale (résonance magnétique, angioscanner, échographie doppler, PET scans) ;
- ♦ validation de marqueurs biologiques (VEGF, bFGF, cytokines), impliqués dans les phénomènes d'angiogenèse.

Néo-angiogenèse tumorale

Prolifération autour des vaisseaux
préexistants

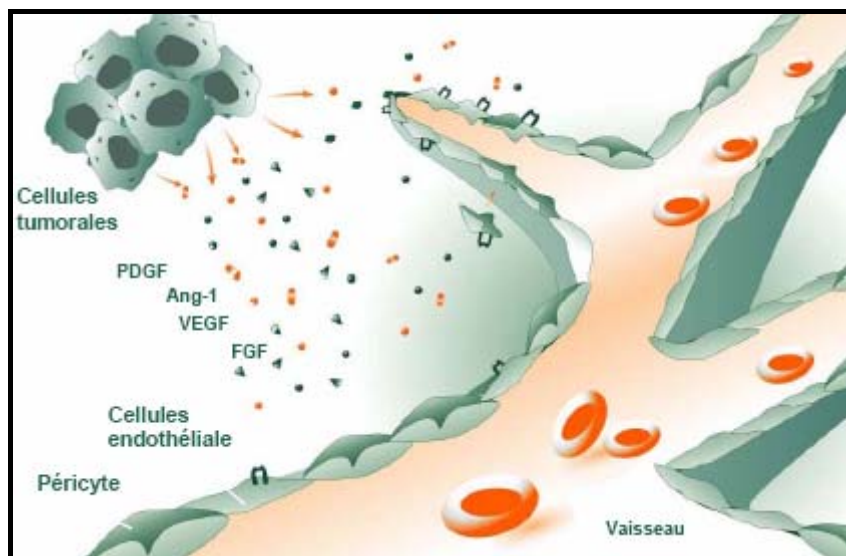
- Déstabilisation et apoptose des vaisseaux
- Angiogenèse à la périphérie de la masse tumorale

Fig 10



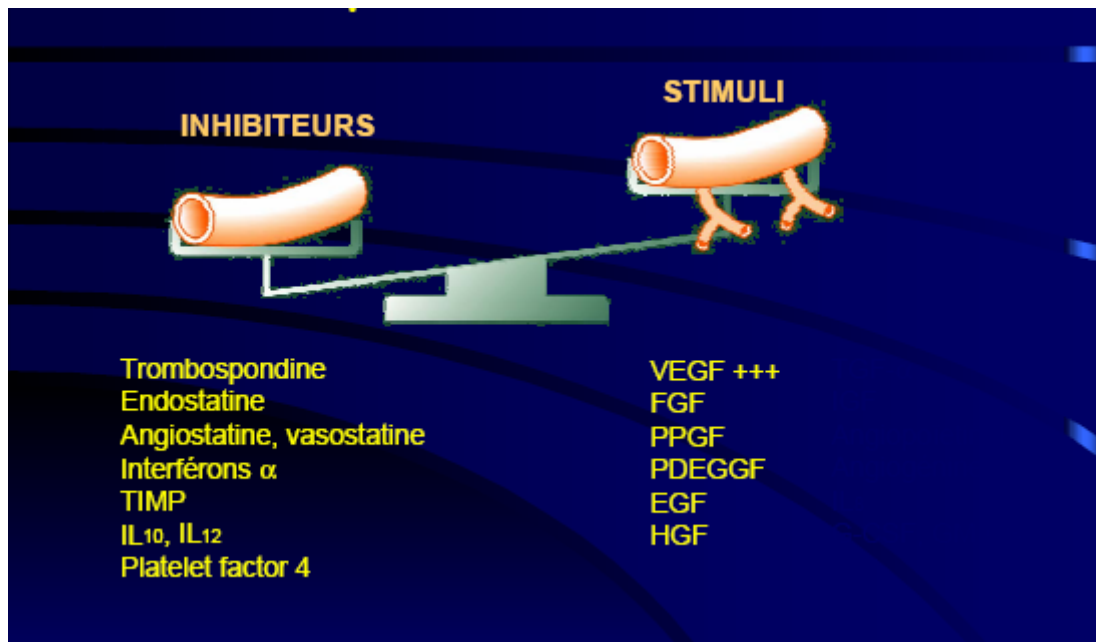
D'après Dr F. Pinguet ; C.R.L.C. Montpellier .SFPO,
Monaco, 16 au 18 octobre 2003

Fig : 11



D'après Dr F. Pinguet ; C.R.L.C. Montpellier .SFPO,
Monaco, 16 au 18 octobre 2003

Fig :12 Equilibre entre facteurs pro- et antiangiogéniques



D'après Dr F. Pinguet ; C.R.L.C. Montpellier .SFPO,
Monaco, 16 au 18 octobre 2003

**TABLEAU 31 : 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 de 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-14516^E,
penicillamine, tétrathiomolybdate,
captopril, CAI, ABT-627, interleukine-12, interferon- α ,
taxanes, razoxane

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 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 hypervascularisé 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).

a- 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 (105). 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.

b- 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 (106) qu'à doses élevées (109), 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.

c- 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 (110). 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 (113), 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.

d- Avastin® (anti-VEGF) (110)

Plus récemment, et toujours par souci de mieux cerner les causes de la croissance tumorale, les chercheurs se sont penchés sur l'implication du microenvironnement de la tumeur et plus particulièrement sur le processus de néovascularisation tumorale ou angiogenèse. En effet plusieurs études ont montré l'importance de l'angiogenèse et la vascularisation tumorale dans le développement de la tumeur et la dissémination des métastases. Un des facteurs clé dans ce processus angiogénique est le VEGF*« *vascu/ar endothe/ia/ growth factor* » : facteur de croissance endothélial vasculaire, d'où la naissance de la thérapie anti-VEGF.

➤ Historique de la thérapie Anti- VEG F

Les principales étapes du développement de la thérapie anti-angiogénique contre le cancer:

1971 : l'hypothèse angiogénique est publiée par Folkman.

1983 : découverte de la libération du VEGF (anciennement connu sous le nom de VPF *Ilvascu/ar permeabi/ity factorll*) par les tumeurs cancéreuses.

1989 : identification et clonage du VEGF par Napoleone Ferrara.

les années 90s : les 1^{ères} études cliniques utilisant des anti-angiogéniques dont le bevacizumab (anticorps monoclonal anti-VEGF) chez des patients atteints de cancer.

2001-2004 : étude de phase **III** utilisant le bevacizumab en association avec la chimiothérapie standard pour le traitement en 1^{ère} ligne des cancers colorectaux métastatiques.

Février 2004 : autorisation par la FDA : « *Food and Drug Administration* » américaine de l'utilisation du bevacizumab associé à la chimiothérapie standard pour le traitement en 1^{ère} ligne des cancers colorectaux métastatiques.

➤ **LE VEGF : facteur clé de l'angiogenèse tumorale (119-144-15-74)**

*** Qu'est ce que le VEG F ?**

Le VEGF anciennement connu comme agent mitogène des cellules endothéliales, joue un rôle dans le développement de nouveaux vaisseaux sanguins (rôle pro-angiogénique) et dans la survie des vaisseaux sanguins immatures (rôle de maintien vasculaire). C'est un homo-dimère qui existe sous 6 isoformes : VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E et le PlGF (facteur de croissance du placenta).

Le VEGF-A est le facteur le plus impliqué dans l'angiogenèse tumorale, dans la croissance et la migration des cellules endothéliales.

C'est un ligand qui agit en se fixant et activant deux types de récepteurs ayant une structure apparentée: le VEGF-R1 et le VEGF-R2. Les VEGFR1-2 sont des récepteurs transmembranaires de type tyrosine kinases exprimés par les cellules endothéliales au niveau de la paroi des vaisseaux sanguins.

La liaison du VEGF sur ses récepteurs induit une cascade de signalisations intracellulaires qui conduit à la stimulation de la croissance, la survie et la prolifération des cellules endothéliales vasculaires jouant ainsi un rôle central dans l'angiogenèse.

*** Le rôle du VEGF :**

⇒ Rôle dans le maintien de la vascularisation immature

Plusieurs types de pathologies dont le cancer sont caractérisées par la présence d'une angiogenèse anormale et une vascularisation immature (désorganisée et hyperperméable).

Contrairement aux vaisseaux sanguins matures, Les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins immatures dépendent pour leur survie de la stimulation par le VEGF

⇒ **Stimulateur efficace de la perméabilité cellulaire**

Le VEGF stimule la perméabilité des petits vaisseaux sanguins : L'augmentation de la perméabilité vasculaire permet la diffusion de protéines plasmatiques et la formation d'un gel extracellulaire favorable à la croissance des cellules endothéliales. Dans une tumeur cancéreuse et donc en présence de taux élevés de VEGF, les vaisseaux tumoraux sont exceptionnellement perméables. Il en résulte une forte pression interstitielle à l'intérieur de la tumeur et une distribution inégale des nutriments et l'oxygène et surtout une **déperdition** des différents médicaments ciblant la tumeur.

⇒ **Le VEGF induit le développement d'une vascularisation tumorale anormale**

Les vaisseaux sanguins tumoraux sont en général fonctionnellement immatures et diffèrent des vaisseaux sanguins normaux sur plusieurs plans:

- La vascularisation tumorale est structurellement anormale, désorganisée, dépourvue de pericytes et présente un aspect sinueux. Elle est caractérisée par une distribution inégales des molécules entre l'espace intra- et extracellulaire.
- La vascularisation tumorale est fonctionnellement anormale: les vaisseaux sanguins sont excessivement perméables.

- Les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins immatures dépendent pour leur survie de facteurs externes tels que le VEGF. A l'inverse, le maintien des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins normaux est assuré par des cellules telles que les pericytes.

⇒ **Le VEGF stimule la formation des vaisseaux lymphatiques:**

La dissémination des métastases à travers les vaisseaux lymphatiques est un phénomène qui se produit très tôt durant le développement tumoral. Plusieurs études ont montré que le VEGF induit la lymphangiogenèse et la dissémination des cellules tumorales vers les ganglions lymphatiques. Il a, ainsi, été supposé que l'expression de facteurs de croissance tels que le VEGF pourrait déterminer le potentiel métastatique des tumeurs.

⇒ **Le VEGF inhiberait la réponse immunitaire dirigée contre la tumeur :**

Les tumeurs développent une grande diversité de mécanismes de résistance à la réponse immunitaire dont l'inhibition des cellules dendritiques : cellules présentatrices d'antigènes qui stimulent les cellules B et T. Le VEGF peut inhiber la maturation fonctionnelle des cellules dendritiques à partir des cellules souches hématopoïétiques.

⇒ **L'Anti-VEGF (18-68-112-210)**

• **l'inhibition du VEGF**

Pourquoi et comment inhiber le VEGF ?

Parce que le VEGF est un facteur clé de l'angiogenèse tumorale, son inhibition ouvre une nouvelle voie thérapeutique rationnelle et stratégique contre le cancer. La surexpression du VEGF est corrélée avec plusieurs facteurs pronostics négatifs dont: croissance et progression tumorale, dissémination des métastases, faible réponse à la chimiothérapie, diminution de la survie globale et rechute de la tumeur. L'angiogenèse initiée par le VEGF est un mécanisme très limité chez l'adulte: Son inhibition aurait un faible impact sur plusieurs fonctions physiologiques.

Une des approches les plus prometteuses pour neutraliser directement le VEGF est le développement d'anticorps monoclonaux anti-VEGF.

• **Neutraliser le VEGF c'est:**

La neutralisation de VEGF permet de l'empêcher de se fixer sur ses récepteurs spécifiques au niveau des cellules endothéliales vasculaires et inhiber sa cascade de signalisation intracellulaire et ainsi d'inhiber la prolifération et la migration des cellules endothéliales.

Il permet aussi de limiter la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins tumoraux et la dissémination des métastases. et de diminuer la perméabilité vasculaire et la

pression intra-tumorale ce qui augmenterait la réponse à la chimiothérapie.

- **Les premiers anticorps Anti-VEGF (Bévacizumab)**

Le Bevacizumab ou Avastin™ est un anticorps monoclonal de type IgG1 qui se lie au VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) et inhibe de ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs, Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2), situés à la surface des cellules endothéliales. Aussi bien in vitro qu'in vivo. Il est constitué d'une partie constante d'origine humaine et d'une partie variable d'origine murine.

- **Mécanisme d'action**

Son mécanisme d'action est basé sur la liaison entre le VEGF et ses récepteurs (Flt-1 et KDR) sur la surface des cellules endothéliales. Sous l'effet de la stimulation, les cellules endothéliales prolifèrent et de nouveaux petits vaisseaux apparaissent. L'administration de Bevacizumab dans des modèles de transplantation de cancers coliques humains chez les souris nudes montre une réduction de la croissance des micro-vaisseaux et une inhibition de la progression des métastases.

(Figure13).

• **Indications actuelles**

L'indication actuelle de l'Avastin™ est le traitement de première ligne du cancer métastatique du colon ou du rectum en association avec une chimiothérapie comprenant du **5-FU**. On a montré, ainsi, une amélioration nette de la survie des malades et de la survie sans récurrence. D'autres indications sont en cours de validation : cancer du rein, cancer du poumon non à petites cellules. La dose habituellement recommandée est de 5 mg/kg tous les 14 jours en perfusion IV jusqu'à progression de la maladie.

• **Complications aiguës**

Le mécanisme d'action explique les complications observées notamment les perforations gastro-intestinales et les déhiscences des cicatrices.

Les **perforations gastro-intestinales** sont peu fréquentes (2% des malades) mais peuvent être fatales, car elles conduisent à des hémorragies importantes, voire à des abcès intra-abdominaux. La symptomatologie est celle de douleurs abdominales plus ou moins aiguës avec des vomissements.

Les **déhiscences des cicatrices** sont en rapport avec une mauvaise vascularisation. Elles sont assez rares (1% des malades), mais on ne connaît pas encore l'intervalle qui doit exister entre la chirurgie et la mise en route d'un traitement par l'Avastin™, ni entre l'arrêt de l'Avastin™ et une

intervention chirurgicale (ce qui est très gênant en cas de perforations).

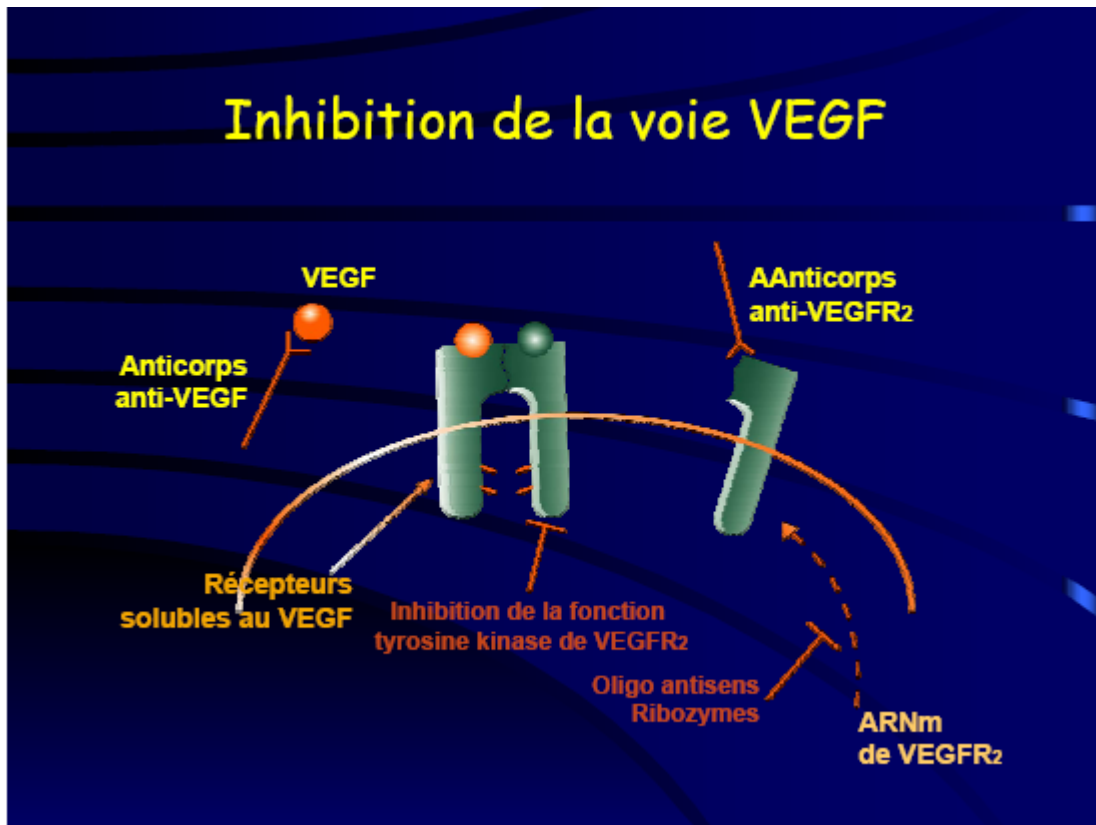
Des **hémorragies** peuvent aussi survenir. On en décrit de deux types : les hémorragies mineures (typiquement les epistaxis) observées assez fréquemment chez tous les malades, et les hémorragies majeures pulmonaires, par nécrose des tumeurs pulmonaires dans les cancers du poumon (qui ne constituent pas une indication licite à l'heure actuelle).

L'**hypertension artérielle** (parfois sévère) est assez fréquente (jusqu'à 40% des malades) et doit souvent être traitée. Evidemment, il convient d'éviter des crises hypertensives en raison du risque d'hémorragie cérébrale.

D'autres effets peuvent être observés : protéinurie sans retentissement clinique (15% des malades) et rare syndrome néphrotique (1% des malades), cardiopathie congestive (2% des malades).

Une **réaction lors de la perfusion** doit toujours faire précéder celle-ci d'un traitement préventif .

Fig:13



D'après Dr F. Pinguet ; C.R.L.C. Montpellier .SFPO,
Monaco, 16 au 18 octobre 2003

• **L'anti-VEGF et cancer du rein (214-151-173)**

Fondé sur un rationnel biologique fort, trois études ont démontré l'efficacité d'une inhibition ciblée du récepteur du VEGF et d'autres récepteurs à tyrosine kinase dans les cancers du rein métastatiques ouvrant de nouvelles et importantes perspectives thérapeutiques.

Dans **la première** communication, Motzer (A 4500) a présenté les résultats d'une étude multicentrique de phase II ayant inclus 63 patients après échec d'une première ligne utilisant une cytokine, traités par du SU 11248 oral à la dose de 50 mg par jour selon un schéma 4 semaines de traitement/2 semaines sans. Le SU 11248 est un inhibiteur de tyrosine kinase présentant une activité à la fois sur les récepteurs de VEGF, PDGF, KIT et FLT3. Ce traitement s'est montré actif avec un taux de réponse partielle (RECIST) de 33 % (plus 37% de stabilisation supérieure à 3 mois) et bien toléré. Il faut également insister sur un temps médian jusqu'à progression de 8,3 mois particulièrement élevé en comparaison des contrôles historiques du MSKCC publiés récemment (JCO 2004 ; 22: 454). "Pendant les 15 dernières années j'ai conduit plusieurs études sur le cancer du rein, mais aucunes d'entre elles n'a démontré ce degré d'activité avec un agent en monothérapie." Nous déclare R. J. Motzer. Pour confirmer son intérêt thérapeutique, une étude de phase

III doit comparer en première ligne métastatique le SU 11248 à l'interféron.

La deuxième (A 4501) concernait le BAY 43-9006 (sorafenib) un nouvel inhibiteur de RAF kinase et de VEGF-R. Il a été récemment démontré qu'il inhibait aussi d'autres cibles (VEGF-R, PDGF-R b, FLT-3, c-KIT). Cette étude avait pour but de déterminer si le sorafenib inhibait la croissance de tumeurs solides stables après un traitement de 12 semaines. Les patients étaient randomisés entre BAY 43-9006 et placebo. Un intérêt à la fois en terme de réponse avec une présentation nouvelle mieux adaptée aux traitements ciblés et en durée de contrôle de la maladie a été souligné.

La troisième (A 4502) évaluait dans un essai de phase II, l'association du bevacizumab (10 mg/kg toutes les deux semaines) et d'erlotinib (Tarceva*, 150 mg/j) dans des cancers exclusivement à cellules claires, en première ou deuxième ligne métastatique (après immunothérapie ou chimiothérapie). Une évaluation était faite à la neuvième semaine et le traitement était poursuivi en cas de réponse ou de progression. Le taux de réponse rapporté avec le bevacizumab seul étant de 10%, l'hypothèse statistique était d'obtenir un taux de réponse supérieur ou égal à 20% avec une survie sans progression supérieure et égale à 9 mois. Soixante deux patients (68 % traités en première ligne) ont

été inclus (métastases pulmonaires 77%, hépatiques 32%, osseuses 27%, surrenaliennes 18 %, ganglionnaires 18%). Cinquante sept patients (92%) ont reçu au moins 2 cycles (8 semaines). Le taux de réponse objective a été de 21% (58 patients évaluable), avec de plus 45 % de stabilité ou réponse mineure. Avec une médiane de suivi de 11 mois (5-16 mois), la survie sans progression à 6 mois et un an étaient respectivement de 67 % et de 50%. La tolérance a été globalement bonne. Les effets secondaires ont été essentiellement de grade 1/2, cutanés (rash 89%) digestifs (diarrhées 71%, nausées/vomissements 32%) et hypertension (27%). Par contre il faut relever seulement 5% d'hémorragies de grade 3/4.

Les auteurs ont conclu que cette combinaison apparaît comme plus efficace que chacun des traitements utilisé seul et comme un des traitement les plus actifs et les mieux tolérées dans le traitement du cancer du rein métastatique.

Si on résume les données de ces trois présentations, avec les temps de survie sans progression rapportés s'ouvre une nouvelle ère thérapeutique justifiant dans un premier temps confirmation dans le cadre d'études de phase III.

Dans les prochaines années, il faudra s'attacher à essayer de prolonger cette survie sans progression par de nouveaux essais d'association de traitements ciblant spécifiquement les

différents récepteurs de voies de transmission du signal de prolifération et de l'angiogenèse.

3- Les cellules dendritiques et le cancer du rein

L'intérêt des cellules dendritiques pour induire une réponse immunitaire antitumorale 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 (116).

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 ?

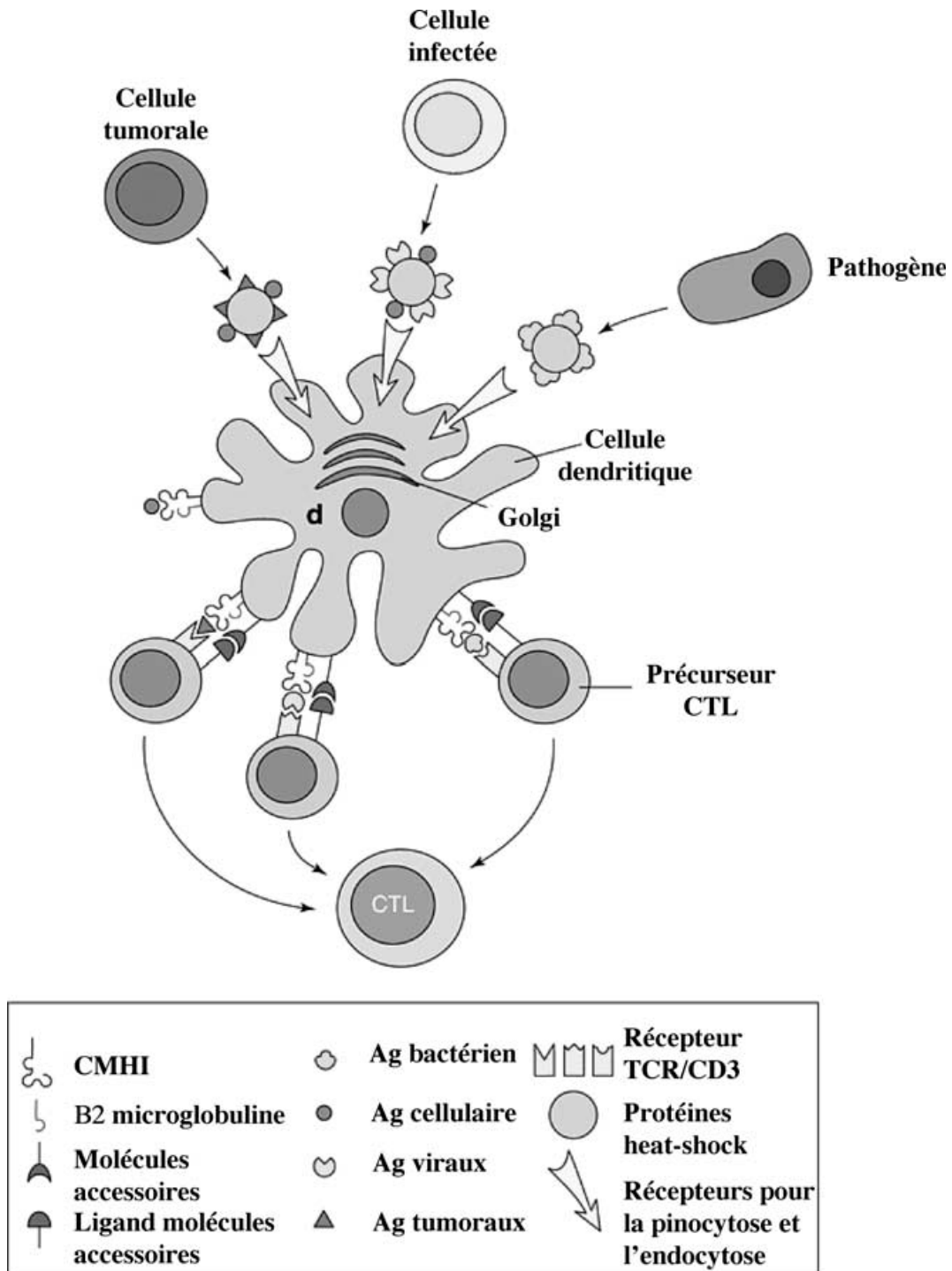
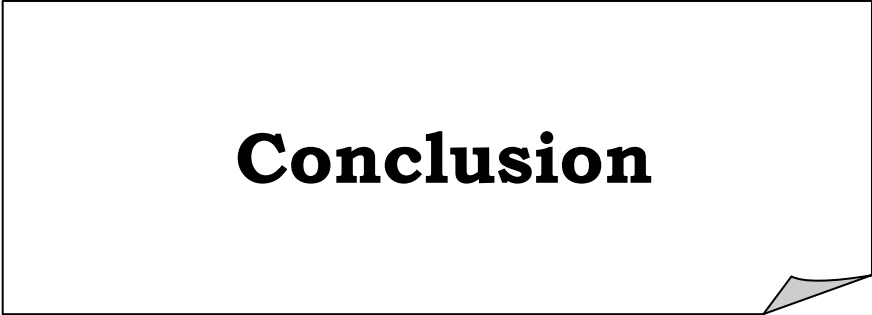


Fig 14 : Mécanismes impliqués dans l'activité des cellules dendritiques en réponse à une stimulation antigénique (une cellule tumorale, un virus ou un pathogène).



Conclusion

Le cancer du rein est un cancer urologique fréquent (troisième cancer en urologie). L'âge moyen de découverte est de 62 ans.

La grande majorité de ces cancers est représentée par les carcinomes à cellules claires. Sa fréquence est en augmentation constante. Le traitement curatif de ce cancer au stade localisé est chirurgical. Lors du diagnostic plus de 20 % des patients présentent déjà une diffusion métastatique avec un pronostic sombre. La radiothérapie, l'hormonothérapie sont inefficace et la tumeur, est chimiorésistante. Dans le traitement de ce cancer au stade métastatique les espoirs se sont rapidement portés sur l'immunothérapie. Les concepts de l'immunothérapie anti-tumorale ainsi que les améliorations technologiques qui en découlent, ont considérablement évolué durant les dix dernières années. Cependant, l'utilisation de cytokines comme l'IFN- α et l'IL-2 représente encore à ce jour les principales armes thérapeutiques dont l'efficacité clinique a été démontrée, notamment dans le cancer du rein, (taux de réponses voisins de 20 %) le mélanome et certains lymphomes. Les approches d'immunothérapie, comme les approches vaccinales, la thérapie génique et cellulaire, n'ont toujours pas démontré une efficacité clinique suffisante dans le traitement de tumeur solide.

Résumés

RESUME

Le traitement du cancer du rein localisé est chirurgical. Malheureusement, lors du diagnostic, 20% des patients sont porteurs d'une maladie métastatique à ce stade le pronostic spontané sombre évalué à 10 % de survie à 1 an, 2 à 5 % à 5 ans avec une survie moyenne de 10 mois.

Du fait de l'inefficacité de l'hormonothérapie et la chimiorésistance de ces cancers, les espoirs se sont portés sur l'immunothérapie.

Durant les dix dernières années, de nombreuses études ont utilisé l'Interleukine-2, seule ou en association, par voies sous-cutanée ou intra veineuse. L'association d'Interleukine-2 intra-veineuse et d'interféron alpha a démontré un bénéfice en terme de survie (aux dépens d'une toxicité importante), avec un taux de réponse objective d'environ 20%. Les dernières études ont permis aussi de mieux connaître les indications et les facteurs prédictifs de réponses à l'immunothérapie.

Actuellement des associations cytokines - chimiothérapie et de nouvelles cytokines sont en cours d'évaluation avec des premiers résultats prometteurs.

Plus récemment, les chercheurs se sont penchés sur l'implication du microenvironnement de la tumeur et plus particulièrement sur le processus de néovascularisation tumorale ou angiogenèse. Plusieurs études ont montré l'importance de l'angiogenèse et la vascularisation tumorale dans le développement de la tumeur et la dissémination des métastases. Un des facteurs clé dans ce processus angiogénique est le VEGF « *vascu/ar endothe/ia/ growth factor* » : facteur de croissance endothélial vasculaire, d'où la naissance de la thérapie anti-angiogénique et surtout anti-VEGF.

SUMMARY

The treatment of the cancer of the kidney localised is surgical. Unfortunately, at the time of the diagnosis, 20% of the patients are carrying a metastatic disease at this stage the dark spontaneous forecast evaluated to 10 % of survival to 1 year, 2 to 5 % at 5 years with 10 months an average survival.

Made inefficiency of the hormonotherapy and the chimioresistance of these cancers, the hopes went on the immunotherapy. During the ten last years, many studies used the Interleukine-2, only or in subcutaneous association, by ways or will intra venous. The intravenous association of Interleukine-2 and interferon alpha showed a benefit in term of survival (at the expense of an important toxicity), with a rate of answer objectifies approximately 20%. The last studies also made it possible to better know the indications and the predictive factors of answers to the immunotherapy.

Currently associations cytokines - chemotherapy and news cytokines is in the course of evaluation with first promising results. More recently, the researchers are leaning on the implication of microenvironnement of the tumour and more particularly on the process of tumoral neovascularization or angiogenese. Several studies showed the importance of the angiogenese and tumoral vascularization in the development of the tumour and the dissemination of metastases. One of the key factors in this process angiogenic is the VEGF "vascular endothelial growth Factor": vascular growth promoter endothélial, from where birth of the anti-angiogenic therapy and especially anti-VEGF.

ملخص

يندرج سرطان الكلية في الرتبة الثالثة ضمن سرطانات المسالك البولية

و يكتشف في عمر 62 سنة كمعدل كما أن انتشاره في تزايد مستمر. جل هذه السرطانات تتمثل بالسرطان ذات الخلايا الواضحة المعروفة بتمدد بطيء و عام .

تعتبر الجراحة في المرحلة التموضعية بمثابة العلاج الفعال لهذا النوع من السرطان . إلا أن التشخيص يبين أن لدى أكثر من 20 % من المرضى إنتشارا نقيليا مع تخمين تلقائي سوداوي يقدر بـ 10% من تمديد الحياة إلى سنة و 2% إلى 5 % من تمديد الحياة إلى 5 سنوات و معدل الحياة بـ 10 أشهر.

و تبقى الآمال معلقة على المعالجة المناعية المعتمدة على فعالية الخلايا اللمفاوية T ، نظرا لعدم فعالية المعالجة الهرمونية و المعالجة الإشعاعية و كذا إعتبارا لمقاومة هذه السرطانت للأدوية الكيماوية.

مكنت المعالجة المناعية من بعض الإستجابات العلاجية و التي تمثلت في الحصول على نسب من الإستجابات تناهز 20 % و خصوصا معرفة دواعي الإستعمال و عوامل توقعية للرد على المعالجة المناعية. و ذلك بعد القيام بمجموعة من الدراسات خلال العقد الأخير و التي استعمل فيها السيتوكين (أنترلوكين2 و أنترفرون) .

حاليا هناك مشاركة السيتوكين و المعالجة الكيماوية و استعمال سيتوكينات جديدة في طور التقييم مع نتائج مشجعة.

- 1- **AEBERSOLD P, HYATT C, JOHNSON S, ET AL.**
Lysis of autologous melanoma cells by tumor-infiltrating lymphocytes: association with clinical response.
J Natl Cancer Inst 1991;83:932–7.320 s. paul, r. étienne / transfusion clinique et biologique 9 (2002) 301–321

 - 2- **AL-AYNATI M., CHEN V., SALAMA S., SHUHAIBAR H., TRE LEAVEN D., VINCIC L.:**
Interobserver and intraobserver variability using the fuhrman grading system for renal cell carcinoma.
Arch. Pathol. Lab. Med., 2003; 127 t 593-596.

 - 3- **AL-SALEEM T, WESSNER LL, SCHEITHAUER BW, PATTERSON K, ROACH ES, DREYER SJ, FUJIKAWAK, BJORNSSON J, BERNSTEIN J, HENSKE EP.**
Malignant tumors of the kidney, brain, and soft tissues in children and young adults with the tuberous sclerosis complex.
Cancer 1998;83(10):2208-16.

 - 4- **ALTURA RA, VALENTINE M, LI H, BOYETT JM, SHEARER P, GRUNDY P, SHAPIRO DN, LOOK AT.**
Identification of novel regions of deletion in familial wilms' tumor by comparative genomic hybridization.
Cancer Res 1996;56(16):3837-41.

 - 5- **ALVAREZ-VALLINA L, HAWKINS RE.**
Antigen-specific targeting of cd28-mediated t cell co-stimulation using chimeric single-chain antibody variable fragment-cd28 receptors.
Eur J Immunol 1996; 26:2304–9.

 - 6- **ALVAREZ-VALLINA L.**
Targeted cell immunotherapy of human cancer: a promising approach that is extending its initial cell and molecular scope.
Tumor Targeting 2000;4:225–34.
-

- 7- **AMER O, EDSMYR F, SCHREEB TV, SUNDBOM L.**
Renal adenocarcinoma. postoperative radiation therapy.
Acta Chir Scand 1966 ; 132 : 377-83.

 - 8- **ANDRESEN R, HENNEMANN B, KRAUSE SW.**
Adoptive immunotherapy of cancer using monocyte-derived
macrophages: rationale, current status and perspectives.
J Leukoc Biol 1998;64:419–26.

 - 9- **ARCANGELI G, MICHELI A, ARCANGELI G,
GIANNARELLI D, LA PASTA O, TOLLIS A, ET AL.**
The responsiveness of bone metastases to radiotherapy: the effect of
site, histology and radiation dose on pain relief.
Radiother Oncol 1989 ; 14 : 95-101.

 - 10- **ATZPODIEN J., KIACHNER H., LOPEZ-HANNINEN E.**
Interleukin-2 in combination with interferon-alpha and 5-fluorouracil
for metastatic renal cell cancer.
Eur. J. Cancer, 1993, 29a, suppl. 5, 56-58.

 - 11- **BAIRD PN, SANTOS A, GROVES N, JADRESIC L, COWELL JK.**
Constitutional mutations in the wt1 gene in patients with denys-drash
syndrome.
Hum Mol Genet 1992;1(5):301-5.

 - 12- **BASSJL B., DOSORETZ D.E., PROUT G.R.**
Validation Of the tumor, nodes and metastasis classification of renal
cell carcinoma.
J. Urol., 1985, 134, 450- 454.

 - 13- **BECKENDORF V, BLADOU F, FARSI F, KAEMMERLEN P,
N&TIER S, PHILIP T, ET AL.**
Standards, options et recommandations pour la prise en charge des
patients atteints de cancers du rein. in : federation nationale des
centres de lutte contre le cancer, cd.
recommandations pour la pratique clinique en cancerologie
[cederom].
Paris : FNCLCC, John Libbey Eurotext ; 1998.
-

- 14- **BENICHO J., CHOW W.H., MCLAUGHLIN J.K., MANDEL J.S., FRAUMENI IF. JR.**
Population attributable risk of renal cell cancer in minnesota.
Am. J. Epidemiol., 1998 ; 148 : 424-30.

 - 15- **BESANA C., BORRI A., BUCCI E.**
Treatment Of advanced renal cell cancer with sequential intravenous recombinant interleukin-2 and sub cutaneous alpha-interferon.
Eur. J. Cancer, 1994, 30, 9, 1292-1298.

 - 16- **BEST B.G.**
Renal cell carcinoma: a ten year review, 1971-1980.
Br. J. Urol., 1987, 60, 100-102.

 - 17- **BLOOM H.J.G.**
Adjuvant therapy for adenocarcinoma of the kidney: present position and prospects.
Br J Urol 1973 ; 45 : 237-57.

 - 18- **BLOOM H.J.G., BAKER W.H., DUKES C.E.**
Effect of endocrine ablation procedures on the transplanted oestrogen-induced tumor of the syrian hamster.
Brit. J. Cancer, 1963, 17, 646.

 - 19- **BLOOM H.J.G.**
Medoxyprogesterone acetate (provera) in treatment of metastatic renal cancer.
Brit. J. Cancer, 1971, 25, 250.

 - 20- **BOAZIZ C.**
Metastase du cancer du rein.
Ann urol (paris) 1991 ; 25 : 275-82.

 - 21- **BOYER A, ANDREU G, ROMET-LEMONNE JL, ET AL.**
Generation of phagocytic mak and mac-dc for therapeutic use: characterization and in vitro functional properties.
Exp Hematol 1999;27:751-61.
-

- 22- **BRADY L.W.**
Carcinoma Of the kidney- the role for radiation therapy.
Semin. Oncol., 1983, 10, 417-421.
- 23- **BRATHERTON DG.**
The place of radiotherapy in the treatment of hypemephroma.
Br J Radio1 1964 ; 37 : 141-6.
- 24- **BRENNAN J.F., STILMANT M.N., BABAYANT R.K.**
Acquired renal cystic disease: implication for the urologist.
Br. J. Urol, 1991, 342-348.
- 25- **BRESLOW NE, OLSON J, MOKSNESS J, BECKWITH JB, GRUNDY P.**
Familial wilms' tumor: a descriptive study.
Med Pediatr Oncol 1996;27(5):398-403.
- 26- **BRETAN P.N., BUSCH M.P., HRICAK H., WILLIAMS R.D.**
CHRONIC RENAL FAILURE: A SIGNIFICANT RISK FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF ACQUIRED RENAL CYSTS AND RENAL CELL CARCINOMA.
Case reports and review of the literature.
Cancer, 1986, 57, 1871-1879.
- 27- **BRETHEAU D., LECHEVALLIER E., DE FROMONT M., SAULT M.C., RAMPAL M., COULANGE C.**
Prognostic value Of nuclear grade of renal cell carcinoma.
Cancer, 1995, 76, 12, 2543-2549.
- 28- **BROCKER T, KARJALAINEN K.**
Adoptive tumor immunity mediated by lymphocytes bearing modified antigen-specific receptors.
Adv Immunol 1998;68:257-69.
-

- 29- **BRUENING W, BARDEESY N, SILVERMAN BL, COHN RA, MACHIN GA, ARONSON AJ, HOUSMAN D, PELLETIER J.**
Germline intronic and exonic mutations in the wilms' tumour gene (wt1) affecting urogenital development.
Nat Genet 1992;1(2):1448.
- 30- **BRUNING T., PESCH B., WIESENHUTTER B., RABSTEIN S., LAMMERT M., BAUMULLER A., BOLT H.M.**
Renal cell cancer risk and occupational exposure to trichloroethylene: results of a consecutive case-control study in arnsberg, germany.
Am. J. Md. Med., 2003 ; 43 : 274-85.
- 31- **BUKOWSKI RM, OLENCKI T, MCLAIN D, ET AL.**
Pleiotropic effects of cytokines: clinical and preclinical studies.
Stem Cells 1994; 12(suppl. 1):129-40 discussion 140-141.
- 32- **BUSUTTI L, JACOPINO B, FERRI C, BENATI A.**
Adjuvant radiotherapy after simple nephrectomy for kidney carcinoma with extracapsular diffusion.
6th Annual Estro Meeting, Lisbon. 25 mai 1987.
- 33- **BUZIO C., SIMEONE ANDRULLI, RODOLFO PASSALACQUA, DOMENICO POTENZONI:**
Long - term Immunotherapy with low-dose il2 and lfnct in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma;
Cancer, Novmber 1, 2001/volume 92:numero 9.
- 34- **BUZIO L., TONDEL M., DE PALMA G., BUZIO C., FRANCHI- NI I., MUTFI A., AXEL O. :**
Occupational risk factors for renal cell cancer.
An Italian Case-Control Study. Med. Lav., 2002 93 303-9.
-

- 35- **CAMPBELL S.C., FICHTNER J., NOVICK A.C., STEINBACH F., STOCKLE M., KLEIN E.A., FILIPAS D., LEVIN H.S., STORKEL S., SCHWEDEN F., OBUCHOWSKI N.A., HALE J.**
Intraoperative evaluation of renal cell carcinoma: a prospective study of the role of ultrasonography and histopathological frozen sections.
J. Urol., 1996, 155, 1191-1195.
- 36- **CARTER S.K., WASSERMAN T.H.**
The chemotherapy Of urologic cancer.
Cancer, 1975, 36, 729.
- 37- **CHAKRABORTY NG, OKINO T, STABACH P, ET AL.**
Adoptive transfer of activated human autologous macrophages results in regression of transplanted human melanoma cells in scid mice.
In vivo 1991;5: 609–14.
- 38- **CHASAN S.A., POTHEL L.R., HUBEN R.P.**
Management and prognostic significance Of hypercalcemia in renal ceil carcinoma.
Urology, 1989, 33, 167- 170.
- 39- **CHEN PW, ULLRICH SE, ANANTHASWAMY HN.**
Presentation of endogenous tumor antigens to cd4+ t lymphocytes by murine melanoma cells transfected with major histocompatibility complex class ii genes.
J Leukoc Biol 1994;56:469–74.
- 40- **CHOU T, CHANG AE, SHU SY.**
Generation of therapeutic t lymphocytes from tumor-bearing mice by in vitro sensitization, culture requirements and characterization of immunologic specificity.
J Immunol 1988;140:2453–61.
- 41- **CHOW W.H., DEVESA S.S., WARREN J.L., FRAUMENI J.F. JR.**
Rising incidence of renal celi cancer in the uniteci states.
J. Am. MCD. Assoc., 1999 ; 281 1628-31.
-

- 42- **CHOW W.H., GRIDLEY G., FRAUMENI J.F. JR., JARVHOLM B. :**
Obesity, hypertension and the risk of kidney cancer in men.
N. engl. j. med., 2000 ; 343 : 1305-11.
- 43- **CHOW W.H., MC LAUGHIN J.K., NIWA S., FRAUMENI J.F.**
Reproductive factors, gynecologic operations and exogenous hormones.
Int. j. cancer, 1995,61.
- 44- **CINQUALBRE J., PY J.M., GOLDSCHMIDT P., BOLLACK C.**
Le cancer du rein. a propos d'une série de 237 cas.
Ann. Urol., 1981, 15, 368-370.
- 45- **COOK JA, OLIVER K, MUELLER RF, SAMPSON J.**
A cross sectional study of renal involvement in tuberous sclerosis.
J Med Genet 1996;33(6):480-4.
- 46- **COPPE MJ, BONETTA L, HUANG A, HOBAN P, CHILTON-MACNEILL S, CAMPBELL CE, WEKSBERG R, YEGER H, REEVE AE, WILLIAMS BR. LOSS.**
Of heterozygosity mapping in wilms tumor indicates the involvement of three distinct regions and a limited role for non disjunction or mitotic recombination.
Genes Chromosomes Cancer 1992;5(4):326-34.
- 47- **COPPE MJ, HABER DA, GRUNDY PE.**
Genetic events in the development of wilms' tumor.
N Engl J Med 1994;331(9):586-90.
- 48- **COPPE MJ, LIEFERS GJ, HIGUCHI M, ZINN AB, BALFE JW, WILLIAMS BR.**
Inherited wt1 mutation in denys-drash syndrome.
Cancer Res 1992;52(21):6125-8.
-

- 49- **COPPE MJ, PRITCHARD- JONES K.**
Principle s of wilms' tumor biology.
Urol Clin North Am 2000;27(3):423-33.
- 50- **COULANGE C., BRETHERAU D.**
Enquete epidemiologique nationale annuelle sur les cancers du rein
(Avril 1993- mars 1994: 970 patients).
Prog. Urol., 1995, 5, 529-539.
- 51- **COULANGE C, RAMBEAUD JJ: CANCER DU REIN DE L'ADULTE.**
Rapport congres afu 1997.
Progres Urol. 1997, 7: 743-909 j urol. 1997, 158: .733.
- 52- **COX CE, LACY SS, MONTGOMERY WG, BOYCE WH.**
Renal adenocarcinoma: 28-year review, with emphasis on rationale
and feasibility of preoperative radiotherapy.
J Urol 1970 ; 104 : 53-61.
- 53- **CROTTY T.B., FARROW G.M., LIEBER M.M.**
Chromophobe cell renal carcinoma: clinicopathological features Of
50 cases.
J. Urol, 1995, 154, 964- 967.
- 54- **CUKIER J., CHARBIT I.**
La classification anatomique des adenocarcinomes du rein.
reflexions a propos de 270 cas traites chirurgicalement.
J. Urol., 1986, 92, 1-6.
- 55- **CULINE S, BEKRADDA M, KRAMAR A, REY A, ESCUDIER B, DROZ JP.**
Prognostic factors for survival in patients with brain metastases from
renal cell carcinoma.
Cancer 1998 ; 83 : 2548 53.
-

- 56- **DAMHUIS R.A., KIRKELS W.J. :**
Improvement in survival of patients with cancer of the kidney in europe.
Eur. J. Cancer, 1998; 34 2232-5.
- 57- **DEACON J, PECKHAM MJ, STEEL GG.**
The radioresponsiveness of human tumours and the initial slope of the cell survival curve.
Radiother Oncol 1984 ; 2 : 317-23.
- 58- **DECKER DA. DECKER VL. HERSKOVIC A. CUMMINGS GD.**
Brain metastases in patients with renal cell carcinoma: prognosis and treatment.
J Clin Oncol 1984 ; 2 : 169-73.
- 59- **DE FROMONT M., COULANGE C. :**
Rare kidney tumors in an adult.
Ann. Urol., 2004 ; 38 : 15 23.
- 60- **DE FROMONT M.**
Le grading cytologique de furhrnan (valeur predictive dans l'étude des adenocarcinomes du rein).
Syntheses et recommandations en onco- progres en urologie, 1993, 2, vi, 193-195.
- 61- **DEO YM, SUNDARAPANDIYAN K, KELER T, ET AL.**
Bispecific molecules directed to the fc receptor for iga (fc alpha ri, cd89) and tumor antigens efficiently promote cell-mediated cytotoxicity of tumor targets in whole blood.
J Immunol 1998;160:1677-86.
- 62- **DIJKHUIZEN T, VAN DEN BERG E, VAN DEN BERG A, STORKEL S, DE JONG B, SEITZ G, HENN W. CHROMOSOMAL FINDINGS AND P53-MUTATION ANALYSIS IN CHROMOPHILIC.**
Renal- cell carcinomas.
Int J Cancer 1996;68(1):47-50.
-

- 63- DOUBLET J.D., PERALDI M.N., GATTEGNO B., THIBAUT P., SRAER J.D.**
Renal cell carcinoma of native kidneys: prospective study of 129 renal transplant patients.
J. Urol, 1997, 158, 42-44.
- 64- DROZ D., BILLEREY C.**
Cancer du rein de l'adulte.
Rev. Prat., 1993, 43, 13, 1721-1724.
- 65- DUBERNARD J.M.**
Nephrectomie élargie.
Masson, 1991, 1, 2, 46-79.
- 66- ECONOMOU JS, BELLDEGRUN AS, GLASPY J, ET AL.**
In vivo trafficking of adoptively transferred interleukin-2 expanded tumor-infiltrating lymphocytes and peripheral blood lymphocytes, results of a double gene marking trial.
J Clin Invest 1996;97:515-21.
- 67- ERLANDSSON R.**
Molecular genetics of renal cell carcinoma.
Cancer Genet Cytogenet 1998;104(1):1-18.
- 68- FAHN H.J., CHEN M.T., HUANG J.K., CHEN K.K., CHANG L.S.**
The incidence and prognostic significance of humoral hypercalcemia renal cell carcinoma.
J. Urol., 1991, 145, 248-250.
- 69- FAHSOLD R, ROTT HD, LORENZ P.**
A third gene locus for tuberous sclerosis is closely linked to the phenylalanine hydroxylase gene locus.
Hum Genet 1991;88(1):85-90.
-

- 70- FAVROT M.C.**
La cellule cancéreuse. anomalies génétiques (oncogènes et anti-oncogènes), facteurs de croissance, d'apoptose et de dissémination, incidence pronostique.
Rev. Prat., 1997, 47, 1029-1036.
- 71- FIDLER IJ.**
Inhibition of pulmonary metastasis by intravenous injection of specifically activated macrophages.
Cancer Res 1974;34: 1074-8.
- 72- FITZER-ATTAS CJ, SCHINDLER DG, WAKS T, ET AL.**
Harnessing syk family tyrosine kinases as signaling domains for chimeric single chain of the variable domain receptors: optimal design for t cell activation.
J Immunol 1998;160:145-54.
- 73- FOSSA S.D., AUNE H., BAGGERUD E.**
Continuous intravenous interleukine-2 infusion and subcutaneous interferon alpha in metastatic renal cell carcinoma.
Eur. J. Cancer, 1993, 29a, 9, 1313-1315.
- 74- FUHRMAN S.A., LASKY L.C., LIMAS C.**
Prognostic significance Of morphologic parameters in renal cell carcinomas.
Am. J. Surg. Pathot., 1982, 6, 655-663.
- 75- FUZESI L, GUNAWAN B, BRAUN S, BERGMANN F, BRAUERS A, EFFERT P, MITTERMAYER C.**
Cytogenetic analysis of 11 renal oncocytomas: further evidence of structural rearrangements of 11q13 as a characteristic chromosomal anomaly [published erratum appears in cancer genet cytogenet 1999 jan 1;108(1):90].
Cancer Genet Cytogenet 1998;107(1):1-6.
- 76- FUZESI L, GUNAWAN B, BRAUN S, BOECKMANN W.**
Renal oncocytoma with a translocation t(9;11)(p23;q13).
J Urol 1994;152(2 pt 1):471-2.
-

- 77- **FYLE G., FISHER R.L., ROSENBERG S.A.**
Results Of treatment Of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who reç high-dose recombinant interleukin-2 therapy.
J. Clin. Oncol., 1995, 13, 688-696.
- 78- **GELB AB, SUDILOVSKY D, WU CD, WEISS LM, MEDEIROS LJ.**
Appraisal of intratumoral microvessel density, mib-1 score, dna content, and p53 protein expression as prognostic indicators in patients with locally confined renal cell carcinoma.
Cancer 1997;80(9):1768-75.
- 79- **GEMMILL RM, COYLE-MORRIS J, WARE-URIBE L, PEARSON N, HECHT F, BROWN RS, LI FP, DRABKIN HA.**
A 1.5-MEGABASE RESTRICTION MAP SURROUNDING MYC.
Does not include the translocation breakpoint in familial renal cell carcinoma.
Genomics 1989;4(1):28-35.
- 80- **GEMMILL RM, WEST JD, BOLDOG F, TANAKA N, ROBINSON LJ, SMITH DI, LI F, DRABKIN HA.**
The hereditary renal cell carcinoma 3;8 translocation fuses flit to a patched-related gene, trc8.
Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95(16):9572-7.
- 81- **GESSLER M, POUSTKA A, CAVENEE W, NEVE RL, ORKIN SH, BRUNS GA.**
Homozygous deletion in wilms tumours of a zinc-finger gene identified by chromosome jumping.
Nature 1990;343(6260):774-8.
- 82- **GHOZLAN R.**
Syndromes paraneoplasiques et cancer du rein.
monographies d'urologie.
Expansion Scientifique Française, 1979, 1, 111.
-

- 83- **GIANCOTTI FG, MAINIERO F.**
Integrin-mediated adhesion and signaling in tumorigenesis.
Biochim Biophys Acta 1994;1198(1):47-64.
- 84- **GLEAVE M., ELHILAI M., FRADET Y., DAVIS L, VENNÈR P., SAAD F., KLOTZ L., SANDERS C., BAJAMONDE A.,**
Paton v a multicenter randomized, double blind trial of actimmune
interferon gamma-lb injection versus placebo for the treatment Of
Metastatic renal cell carc j.
Clin. Oncot. Asco, 1997, 16, 1131.
- 85- **GLEAVE M., ELHILAI M., PATON V.,**
A milticenter randomized, double kind trial of interferon ‘y lb
injection versus placebo for the treatment of metastatic renal celi
carcinoma.
J. Clin. Oncol. Asco, 1997, 16, 1131.
- 86- **GLOVER TW, COYLE-MORRIS JF, LI FP, BROWN RS, BERGER CS, GEMMILL RM, HECHT F.**
Translocation t(3;8)(p14.2;q24.1) in renal cell carcinoma affects
expression. of the common fragile site at 3p14(fra3b) in
lymphocytes.
Cancer Genet Cytogenet 1988;31(1):69-73.
- 87- **GOLD P.J., FEFER A., THOMPSON J.A.**
Paraneoplastic manifestations Of renal cell carcinoma.
Sem. Urol. Oncol., 1996, 14, 21 6-222.
- 88- **GORE M.E., GALLIGIONI E., KEEN C.W.**
The treatment of metastatic renal cell carcinoma by continuous
intravenous infusion Of recombinant interleukin-2.
Eur. J. Cancer, 1994, 30, 329-333.
- 89- **HAINES JL, SHORT MP, KWIATKOWSKI DJ, JEWELL A, ANDERMANN E, BEJJANI B, YANG CH, GUSELLA JF, AMOS JA.**
Localization of one gene for tuberous sclerosis within 9q32-9q34,
and further evidence for heterogeneity.
Am J Hum Genet 1991;49(4):764-72.
-

- 90- **HAITEL A, WIENER HG, BLASCHITZ U, MARBERGER M, SUSANI M.**
Biologic behavior of and p53 overexpression in multifocal renal cell carcinoma of clear cell type: an immunohistochemical study correlating grading, staging, and proliferation markers.
Cancer 1999;85 (7):1593-8.
- 91- **HANDA K., KREIGER N. : DIET PATTERNS AND THE RISK OF RENAL CELL CARCINOMA.**
Public health.
Nutr., 2002 ; 5 : 757-67.
- 92- **HARRIS D.T.**
Hormonal therapy and chemotherapy Of renal cell carcinoma.
Seminars in oncology, 1983, 10, 4, 422-427.
- 93- **HARRIS D.T.**
Hormonal therapy and chemotherapy Of renal cell carcinoma.
Sem. oncol., 1983, 10, 4, 422-430.
- 94- **HARRIS P, MORTON CC, GUGLIELMI P, LI F, KELLYK, LATT SA. MAPPING BY CHROMOSOME SORTING OF SEVERAL GENE PROBES, INCLUDING C-MYC, TO THE DERIVATIVE CHROMOSOMES.**
Of a 3;8 translocation associated with familial renal cancer.
Cytometry 1986;7(6):589-94.
- 95- **HEATH WR, KURTS C, MILLER JF, ET AL.**
Cross-tolerance: a pathway for inducing tolerance to peripheral tissue antigens.
J Exp Med 1998; 187:1549–53.
- 96- **HOCK RA, REYNOLDS BD, TUCKER-MCCLUNG CL, ET AL.**
Human class ii major histocompatibility complex gene transfer into murine neuroblastoma leads to loss of tumorigenicity, immunity against subsequent tumor challenge and elimination of microscopic preestablished tumors.
J immunother emphasis tumor immunol 1995;17: 12–8
-

- 97- HORNING E.**
Endocrine factors involved in the induction, prevention, and transplantation Of kidney tumors in the male golden hamster.
Z. Krebsforsch, 1956, 61, 1.
- 98- HRUSHESKY W.J., MURPHY G.P.**
Current status Of the therapy of advanced renal carcinoma.
J. Surg. Oncol., 1977, 9, 277.
- 99- HUFF V, AMOS CI, DOUGLASS EC, FISHER R, GEISER CF, KRILL CE, LI FP, STRONG LC, MCDONALD JM.**
Evidence for genetic heterogeneity in familial wilms' tumor.
Cancer res 1997;57(10):1859-62.
- 100- HU J., MAO Y., WHITE K. : CANADIAN CANCER REGISTRIES EPIDEMIOLOGY RESEARCH GROUP.**
Overweight and obesity in adults and risk of renal cell carcinoma in Canada.
Soz. Präventivmed., 2003 48 : 178-85.
- 101- HU J., MAO Y., WHITE K.**
Renal cell carcinoma and occupational exposure to chemicals in Canada.
Occup. Med., 2002 ; 52 157-64.
- 102- HUSSONG JW, PERKINS SL, HUFF V, MCDONALD JM, PYSHER TJ, BECKWITH JB, COFFIN CM.**
Familial wilms' tumor with neural elements: characterization by histology, immunohistochemistry, and genetic analysis.
Pediatr Dev Pathol 2000;3(6):561-567.
- 103- HWANG C, SANDA MG.**
Prospects and limitations of recombinant poxviruses for prostate cancer immunotherapy.
Curr Opin Molecular Therapeutics 1999;1:471-9.
-

- 104- HWU P, YANG JC, COWHERD R, ET AL.**
In vivo antitumor activity of t cells redirected with chimeric antibody/t-cell receptor genes.
Cancer Res 1995;55:3369–73.
- 105- IBRAHIM RE, WEINBERG DS, WEIDNER N.**
Atypical cysts and carcinomas of the kidneys in the phacomatoses.
A quantitative dna study using static and flow cytometry.
Cancer 1989;63(1):148-57.
- 106- ILIOPOULOS O, ENG C.**
Genetic and clinical aspects of familial renal neoplasms.
Semin Oncol 2000;27(2):138-49.
- 107- ISHIKAWA I, KOVACS G., HIGH INCIDENCE OF
PAPILIARY RENAL CEIL TUMORS IN PATIENTS ON
CHRONIC HAEMODIAIYSIS.**
Histopatholgy 1993,22
- 108- JANSSEN LA, SANDKUYL LA, MERKENS EC,
MAATKIEVITJA, SAMPSON JR, FLEURY P, HENNEKAM
RC, GROSVELD GC, LINDHOUT D, HALLEY DJ.**
Genetic heterogeneity in tuberous sclerosis.
Genomics 1990;8(2):237-42.
- 109- JEAL W., GOA K.L.**
Aldesleukin (recombinant interleukine-2): a review Of its
pharmacological properties, clinical efficacy and tolerability in
patients with renal cell carcinoma.
Biodrugs, 1997, 7, 4, 285-317.
- 110- JIANG F, RICHTER J, SCHRAML P, BUBENDORF L,
GASSER T, SAUTER G, MIHATSCH MJ, MOCH H.**
Chromosomal imbalances in papillary renal cell carcinoma: genetic
differences between histological subtypes.
Am J Pathol 1998;153(5):1467-73.
-

- 111- JIN F, WIENECKE R, XIAO GH, MAIZE JC, JR., DECLUE JE, YEUNG RS.**
Suppression of tumorigenicity by the wild-type tuberous sclerosis 2 (tsc2) gene and its central region.
Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93(17):9154-9.
- 112- KAWAKAMI Y, ELIYAHU S, DELGADO CH, ET AL.**
Identification of a human melanoma antigen recognized by tumor-Infiltrating lymphocytes associated with in vivo tumor rejection.
Proc natl acad sci u s a 1994;91:6458-62.
- 113- KELER T, WALLACE PK, VITALE LA, ET AL.**
Differential effect of cytokine treatment on fc alpha receptor i- and fc gamma receptor i-mediated tumor cytotoxicity by monocyte-derived macrophages.
J Immunol 2000;164:5746-52.
- 114- KIERNEY P.C., VAN HEERDEN JA, SEGURA JW, ET AL:
SURGEON'S ROTE IN THE MANAGEMENT OF
SOLITARY RENAL CELL CARCINOMA METASTASES
OCCURRING SUBSEQUENT TO INITIAL CURATIVE
NEPHRECTOMY: AN INSTITUTIONAL REVIEW.**
Ann Surg Oncol. 1994;1: 345-352. 688-696.
- 115- KOUTANI A., BRETHER D., LECHEVALLIER , DE
FROMONT M., RAMPAL M., COULANGE C.**
Les facteurs pronostiques de l'adenocarcinome renal: etude d'une
serie de 233 patients.
Urol., 1996, 6, 884-890.
- 116- KOVACS A., KOVACS G.**
Low chromosome number in chromophobe renal cell carcinoma.
Genes Chromosom Cancer, 1992, 4, 267-268.
- 117- KOVACS G., FUZESI L., EMANUAL A., KUNG H.F.**
Cytogenetics Of papillary renal cell tumors.
Genes chromosom.
Cancer, 1991, 3, 249-255.
-

- 118- INTERFERON TREATMENT OF RENAL CELL CARCINOMA: CURRENT STATUS AND FUTURE PROSPECTS.**
Cancer, 1987, 59, 647-651.
- 119- LAI P, RABINOWICH H, CROWLEY-NOWICK PA, ET AL.**
Alterations in expression and function of signal-transducing proteins in tumor-associated T and natural killer cells in patients with ovarian carcinoma.
Clin Cancer Res 1996;2:161–73.
- 120- LANTERI V.J., DRAGONE N., CHOUDHURY M.**
High dose tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma.
Urol, 1982, 19, 623.
- 121- LA VECCHIA C., NEGRI E., D'AVANZO B.**
Smoking and renal cell carcinoma.
Cancer Res., 1990, 50, 5231-5233.
- 122- LEITER E., EDELMAN S., BRENDLER H.**
Continuous preoperative intra arterial perfusion of renal tumors with chemotherapeutic agents.
J. Urol., 1966, 95, 169.
- 123- LESIMPLE T, MOISAN A, TOUJAS L.**
Autologous human macrophages and anti-tumour cell therapy.
Res Immunol 1998;149:663–71.
- 124- LIBERTINO J.A., ZINMAN L, WATKINS E.**
Long term results of resection of renal cell cancer with extension into inferior vena cava.
J. Urol, 1987, 137, 21-24.
- 125- LINDBLAD P., MELLEMGAAARD A., SCHLHOFER B.**
International renal cell cancer study. v.
Reproductive factors, gynecologic operations and exogenous hormones.
Int. J. Cancer, 1995, 61, 192-198.
-

- 126- LISSONI P., BARNI S., ARDIZZO A A.**
Second une therapy with low-dose subcutaneous interleukin-2 atone
in advanced renal cancer patients resistant to interferon-alpha.
Eur. J. Cancer, 1992, 28, 1, 92-96.
- 127- LJUNGBERG B., STENLING R., OSTERDAHL B., FARELLY
E., ABERG T., ROOS G.**
Vein invasion in renal cell carcinoma: impact on metastatic behavior
and survival.
J. Urol, 1995, 154, 1681-1684.
- 128- LYNGE E., RIX B.A., VILLADSEN E., ANDERSEN E., HINK
M., OLSEN E., MOLLER U.L., SILFVERBERG E.**
Cancer in printing workers in denmark.
Occup. Environ. Med., 1995, 52, 738-744.
- 129- MAHABIR S., LEITZMANN M.F., PIETINEN P., ALBANES
D., VIRTAMO J., TAYLOR P.R.:**
Physical activity and renal cell cancer risk in a cohort of male
smokers.
Int. J. Cancer, 2004 ; 108 600-5.
- 130- MALDAZYS J., DE KERNION J.B.**
Prognostic factors in metastatic renal carcinoma.
J. Urol., 1986, 136, 376-379.
- 131- MANDEL J.S., MC LAUGHLIN J.K., SCHLEHOFER B.**
International renal cell cancer study.iv. occupation. int. j.
Cancer, 1995, 61, 601 -605.
- 132- MANUEL DE CANCEROLOGIE.**
Coordinateur: f. larra.
Dom, Paris, 1989, p. 94.
-

- 133- MARSCHALL F.F., TAXY J.B., FISHMAN E.K., CHANG R.**
The feasibility of surgical enucleation for renal cell carcinoma.
J. Urol., 1986, 135, 231-234.
- 134- MASSIDDA B., MIGLIARI A., SOLINAS A., MUSCAS G., USAI E.**
Five years follow up of an adjuvant therapy in renal cell carcinoma.
Urologic Clinic, 1995, 350.
- 135- MATHEW A., DEVESA S.S., FRAUMENI J.F. JR., CHOW W.H.**
Global increase in kidney cancer incidence, 1973-1992.
Eur. J. Cancer Prev., 2002 ; 11:171-8.
- 136- MATTIOLI S., TRUFFELLI D., BALDASSERONI A., RISI A., MARCHESINI B., GIACOMINI C., BACCHINI P., VIOLANTE F.S., BUIATTI E.**
Occupational risk factors for renal cell cancer: a case-control study in northern Italy.
J. Occup. Environ. Med., 2002 ; 44: 1028-36.
- 137- MAZUMDER A., EBERLEIN TJ, GRIMM EA, ET AL.**
Phase I study of the adoptive immunotherapy of human cancer with lectin Activated autologous mononuclear cells.
Cancer 1984;53:896-905.
- 138- MEJEAN A., HOPIRTEAN V., BAZIN J.R, LAROUSSE F., BENOIT H., CHRETIEN Y., THIOUNN N., DUFOUR B. :**
Prognostic factors for survival of patients with papillary renal cell carcinoma: meaning of histological typing and multifocality.
J. Urol., 2003 ; 170 : 764-7.
- 139- MÉJEAN A, OUDARD S, THIOUNN N. :**
Prognostic factors of renal cell carcinoma. .
J. Urol., 2003 ; 169 : 821-7.
-

- 140- MENEZES R.J., TOMLINSON G., KREIGER N.**
Physical activity and risk of renal cell carcinoma. *int. j. Cancer*, 2003 ; 107 642-6.
- 141- MEVORACH R.À., SEGAL A.J., TERSEGNO M.E., FRANCK I.N.**
Renal cell carcinoma: incidental diagnosis and natural history: review of 235 cases.
Urology, 1992, 39, 519.
- 142- MOLINIE V., DAUGE-GEFFROY M.C., COCHAND-PRIOLLET B., VILLEFOND A. TUMEURS TUBULO-PAPILLAIRES DU REIN.**
Une entité à part de pronostic discuté.
Arch. anat. cytol path., 1992, 40, 261-265.
- 143- MORANT R., RICHNER J., AAPRO M.**
Treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma with subcutaneous recombinant interferon alpha-2b and continuous infusion of recombinant Interleukin-2: a phase II study.
Onkofogie, 1994, 17, 3, 254-260.
- 144- MUCCI L.A., LINDBLAD R., STEINECK G., ADAMI HO. : DIE TARY ACRYLAMIDE AND RISK OF RENAL CELL CANCER. INT. J.**
Cancer, 2004 109 : 774-76.
- 145- MULE JJ, SHU S, SCHWARZ SL, ET AL.**
Adoptive immunotherapy of established pulmonary metastases with lak cells and recombinant interleukin-2.
Science 1984;225:1487-9.
- 146- NEGRIER S, ESCUDIER B., LASSET C.**
The fncfcc crecy trial: interleukin-2 (il-2) + interferon (ifn) in the optimal treatment to induce responses in metastatic renal cell carcinoma (mrcc).
Proc. am. soc. clin. oncol, 1996, 15, 248.
-

- 147- NEGRIER S, ET AL:**
N Engl J Med 1998, 338: 1272-1278.
- 148- NEIDHART J.A., GAGEN M.M., YOUNG D.**
Interferon-alpha therapy of renal cancer.
Cancer Res., 1984, 44, 4140-4143.
- 149- NICODEMUS K.K., SWEENEY.C., FOLSOM A.R. :**
Evaluation of dietary, medical and lifestyle risk factors for incident kidney cancer in postmenopausal women. int. j. cancer, 2004; 108: 115- 21.
- 150- OBERLING F.**
Monocyte/macrophages as effector cells in cancer immunotherapy.
Transfus sci 1997;18:243–50.
- 151- OUDARD S., LIZARD G., ROIGNOT P., POUPON M.F.**
Les cancers du rein: l'obstacle de la chimiorésistance. *Bull.*
Cancer, 1993, 80, 866-875.
- 152- PAILLARD F.**
Immunotherapy with t cells bearing chimeric antitumor receptors.
Hum gene ther 1999;10:151–3.
- 153- PALAPATFU G.S., PANTUCK A.J., DOREY F., SAID J.W., FIGLIN R.A., BELLDEGRUN A.S.:**
Collecting system invasion in renal cell carcinoma: impact on prognosis and future staging strategies.
J. UROI., 2003 ; 170 : 768-772; discussion 772.
- 154- PARDOLL DM.**
Tumour antigens, a new look for the 1990s.
Nature 1994;369:357.
- 155- PARKER A.S., CERHAN J.R., JANNEY C.A., LYNCH C.F., CANTOR K.P. :**
Smoking cessation and renal cell carcinoma.
Ann. Epidemiol., 2003; 13 : 245.
-

- 156- PARKER AS., CERHAN J.R., LYNCH C.F., LEIBOVICH B.C., CANTOR C.R :**
History of urinary tract infection and risk of renal cell carcinoma.
Am. j. epidemiol., 2004 ; 159 : 42-8. 1030.
- 157- PAULE B.,**
Service d'urologie, hopital henri mondor, creteil, france interleukine-6 et metastases osseuses du cancer du rein : bases moleculaires et implications therapeutiques progres en urologie (2001), 11,368-375
- 158- PAULSON D.F.,**
Natural history of renal cell carcinoma.
Sem urol. oncol., 1996, 14.
- 159- PAULSON d.f.**
Natural history of renal cell carcinoma.
Sem. urol. oncol., 1996, 14, 203-207.
- 160- PIZZA G., CATERINA DE VINCI, GIUSEPPE LA CONTE, TIZIANO BERGAMI, STEPHANO BORIAMI, ALDOPAULO PALARETI, RODOLF& CAPANNA**
Immunotherapy of metastatic kidney cancer
INT. J. Cancer: 94, 109 — 120(2001)
- 161- PLAUTZ GE, BARNETT GH, MILLER DW, ET AL.**
Systemic t cell adoptive immunotherapy of malignant gliomas.
J neurosurg 1998;89:42–51.
- 162- PODE D., CAINE M.**
Spontaneous retroperitoneal hemorrhagic.
J. Urol., 1992, 147, 312-318.
- 163- POPE J.C., KOCH M.O., BLUTH R.F.**
Renal cell carcinoma in patients with end-stage renal disease: a comparison of clinical significance in patients receiving hemodialysis and those with renal transplants.
Urology, 1994, 44,497-501.
-

- 164- PRITCHETT R., LIESKOVSKY G., SKINNER D.G.**
Clinical manifestations and treatment of renal parenchymal tumors.
Diagnosis and therapy of genitourinary tumors, 1988, 19, 337-361.
- 165- REES RC, MIAN S.**
Selective mhc expression in tumours modulates adaptive and innate antitumour responses.
Cancer immunol immunother 1999;48:374-81.
- 166- RENSHAW A.A., HENSKE E.P., LOUGHLIN K.R., SHAPIRO C., WEINBERG D.S.**
Aggressive variants of chromophobe renal cell carcinoma.
Cancer, 1996, 78, 1756-1761.
- 167- RETH M.**
Antigen receptor tail clue.
Nature 1989;338:383-4.
- 168- RICHARDS F., MUSS H.B., WHITE D.R.**
Cisplatin, bleomycin, methyl prednisolone with or without adriamycin in renal cell carcinoma.
Cancer treat. rep., 1977, 61, 1591.
- 169- RITCHIE A.W.S., CHISHOLM G.D.**
The natural history of renal carcinoma.
Oncol., 1983, 10, 390-400.
- 170- ROBSON C.J., CHURCHILL B.M., ANDERSON W.**
The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma.
J. Urol., 1969, 101, 297-301.
- 171- ROOK G.**
Réponses immunitaires à médiation cellulaire.
In ROUILLON I, BROSTOFF J, MALEDET D, immunologie fondamentale et appliquée. paris, medsi/mc graw-hill
-

- 172- ROSENBERG SA, AEBERSOLD P, CORNETTA K, ET AL.**
Gene transfer into humans-immunotherapy of patients with advanced melanoma, using tumor-infiltrating lymphocytes modified by retroviral gene transduction.
N Engl J Med 1990;323:570–8.
- 173- ROSENBERG SA, SPIESS P, LAFRENIERE R.**
A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes.
Science 1986;233:1318–21.
- 174- ROUSSEAU T., LESOURD A., MERIA P.,
DESGRANDCHAMPS F., CUSSENOT O., CORTESSE A.,
TEILLACP., LE DUC A.**
Le carcinome des tubes de bellini.
Prog. Urol, 1995, 5, 402-406.
- 175- SCHIPS L., ZIGEUNER R., LIPSKY K., QUEHENBERGER F.,
SALFELLNER M., WINKLER S., PUMMER K., HUBMER G.:**
Do patients with body mass index have a greater risk ok advanced stage renal cell carcinoma.
Urology, 2003 ; 62 : 437-41.
- 176- SCHLEHOFER B., HEUER C., BLETTNER M., NIEHOFF D.,
WAHRENDORF J.**
Occupation, smoking and demographic factors, and renal ceil carcinoma in germany. int. j.
Epidemiol, 1995, 24, 51-57.
- 177- SEGAL DM, WEINER GJ, WEINER LM.**
Bispecific antibodies in cancer therapy.
Curr Opin Immunol 1999;11:558–62.
- 178- SKINNER D.G., COLVIN R.B., VERMILLON C.D.**
Diagnosis and management Of renal celi carcinoma: a clinical and pathologic study Of 309 cases.
Cancer, 1971, 28, 1165-1177.
-

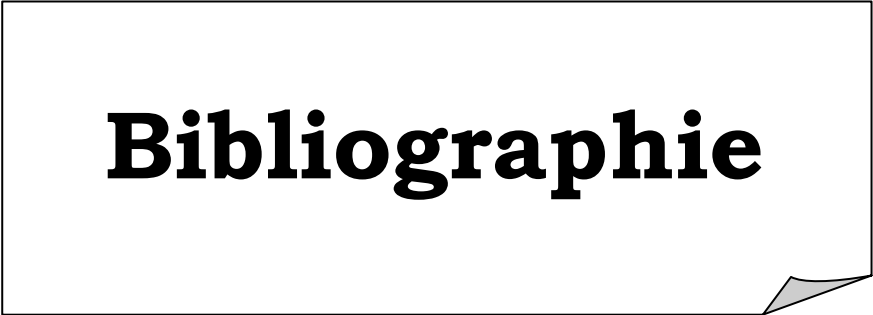
- 179- SORET J.Y., ESCUDIER B.**
Adjuvant treatment with il-2 and interferon alpha in renal cell carcinoma: a french multicentric study.
Cancer B and Radioth., 1996, 11, 5, 301 -302.
- 180- STEINER G., SIDRANSKY D.**
Molecular differential diagnosis of renal cell carcinoma.
From microscopes to microsatellites.
Am. J. Pathol., 1996, 149, 1791-1795.
- 181- STEIN M., KUTEN A., HALPERN J., COACHMAN N.M., COHEN Y., ROBINSON E.**
The value Of postoperative irradiation in renal ceil cancer.
Radiother. Oncol., 1992, 24, 41 44.
- 182 STORKEL S., STEART P.V., DRENCKHAN D., THOENES W.**
The human chromophobe celi renal carcinoma: its probable relation to intercalated ceils Of the collecting duct.
Virchow archiv. B Oeil Pathol., 1989, 56, 237-245.
- 183- THIOUNN N., S. OUDARD, ET LE SOUS-COMITE REIN DU COMITE DE CANCEROLOGIE DE L'ASSOCIATION FRANÇAISE D'UROLOGIE**
Le cancer du rein métastatique bases et principes de la prise en charge thérapeutique pu/96 sup 1 a/6/1 1-99.
- 184- THOENES W, STORKEL S., RUMPLET H.J., MOLL R., BAUM H.P., WERNER S.**
Chromophobe ceil carcinoma and its variant.
A report on 32 cases. J. Pathol., 1988, 155, 277-287.
- 185- THOENES W, STORKEL S., RUMPLET H.J., WERNER S.**
Chromophobe cou carcinoma and its variant.
A report on 32 cases. J. Pathol., 1988, 155
-

- 186- TOURANI J.M. AND AL.**
Outpatient treatment with subcutaneous il-2 and ifn a administration in combination with fluorouracil in patients with metastatic renal cell carcirioma: results of a sequentiat non randomized phase ii study.
Journal of Clinical Oncology, 1998, 16.
- 187- TRASHER JB, PAULSO,N DF.**
Prognostic factors in renal cancer.
Urol Clin North Am, 1993, 20:2,247
- 188- TSUKAMOTO T., KUMAMOTO Y., MIYAO N.**
Regional lymph node metastasis in renal cell carcinoma: incidence, distribution and its relation to others pathological findings.
Eur. Urol., 1990, 18, 88-93.
- 189- VAN DEN BERG E., VAN DER HOUT A.H., OOSTERHUIS J.W., STORKEL S., DIJKHUIZEN T., DAM A., ZWEERS H.M.M., MENSINK H.J.A., BUYS C.H.C.M., DE JONG B.**
Cytogenetic analysis Of epithelial renal-cell tumors: relationship with a new histopathological classification.
Int. J. Cancer, 1993, 55, 223-227.
- 190- VAN SPRIEL AB, VAN OJIK HH, VAN DE WINKEL JG.**
Immunotherapeutic perspective for bispecific antibodies.
Immunol Today 2000;21: 391–7.
- 191- VELTEN M., GROSCLAUDE P. : EVOLUTION DE L'INCIDENCE ET DE LA MORTALITE PAR CANCER EN FRANCE ENTRE 1978 ET 2000.**
Reseau français des registres du cancer, francim hopitaux de lyon, inserm, institut de veille sanitaire.
Octobre 2003. (www.invs.sante.fr)
- 192- VIELLEFOND A., PARADIS V., GROS P., BOUVIER R., CROUE A., SAINT ANDRE J.P.**
Est-il utile d'isoler parmi les carcinomes du rein, une variante a cellules chromophobes ?
Arch. Anat. Cytol. Path., 1992, 40, 250-254.
-

- 193- VOLM M, KASTEL M, MATTERN J, EFFERTH T.**
Expression of resistance factors (p-glucoprotein, glutathione s-transferase- p, and topoisomerase II and the interrelationship to proto-oncogene products in renal cell carcinomas.
Cancer 1993; 71: 3981-3987
- 194- WALTHER MCC. M., LUBENSKY I.A., VENZON D., ZBAR B., LINEHAN W.M.**
Prevalence Of microscopic lesions in grossly normal renal parenchyma from patient with von hippel-lindau disease, sporadic renal carcinoma and no renal disease: clinical implications.
J. Urol., 1995, 154, 2010-2015.
- 195- WANG G, CHOPRA RK, ROYAL RE, ET AL.**
A T cell-independent antitumor response in mice with bone marrow cells retrovirally transduced with an antibody/fc-gamma chain chimeric receptor gene recognizing a human ovarian cancer antigen.
Nat Med 1998;4:168-72.
- 196- WERF-MESSING B., GILSE H.A.**
Hormonal treatment Of metastases of renal carcinoma.
Br. J. Cancer, 1971, 25, 423.
- 197- WIGGINS C., PONTIN A.R., MANAS D., SWANEPOEL C.R., CASSIDY M.J., KAHN D.**
Renal transplantation in patients with bilateral renal carcinoma: how long should we wait ? transpi.
Int., 1993, 6, 348-349.
- 198- WINTER H, FOX BA.**
Adoptive cellular immunotherapy of cancer.
Curr Opin Molecular Therapeutics 1999;1:89-97.
- 199- KENNEDY S.M., MERINO M.J., LINEHAN W.M., ROBERTS J.R., ROBERTSON C.N., NEUMANN R.D.**
Collecting duct carcinoma of the kidney.hum.
Pathol., 1990, 21, 449-456.
-

- 200- WOLK A., GRIDLEY G., NIWA S., LINDBLAD P., MC CREDIE M.,MELLEMGAARD A., MANDEL J.S., WAHRENDORF J., MC LAUG J.K.,ADAMI H.O.**
International renal cell cancer study.
VII. Role of Diet. Int. J.Cancer, 1996, 65, 67-73.
- 201- ULCHAKER J.C., KLEIN E.A. BIOLOGY OF METASTASIS AND ITS CLINICAL IMPLICATIONS: RENAL CELL CANCER. WORLD J.**
Urol, 1996, 14, 175-181. 107. robson c.j.
Radical Neph for. Renal cell Cracinoma. J. Urol., 1963, 89, 37.
- 202- U TNM CLASSIFICATION OF MALIGNANT TUMORS. L.H.**
Sobin, 1997, 180-182.
- 203- YAGODA A.**
Chemotherapy of renal cell carcinoma.
Seminars In Urology,1989, 7,4, 199-206.
- 204- YONOVER P.M., FLANIGAN RC:**
Should radical nephrectomy be performed in the face of surgically incurable disease ?
Current Opinion In Urology. 2000: 10: 429-434
- 205- YOSHIZAWA H, CHANG AE, SHU S.**
Specific adoptive immunotherapy mediated by tumor-draining lymph node cells sequentially activated with anti-cd3 and il-2.
J immunol 1991;147:729-37.
- 206- YU M.C., MACK T.M., HANISCH R.**
Cigarette smoking, obesity, diuretic use, and coffee consumption as risk factors for renal ceil carcinoma.
J. Nati. Cancer Inst., 1986, 77, 351-356.
- 207- ZERBIB M.**
Classification, bilan d'extension et surveillance du cancer du rein.
Monographie du comite de cancerologie de I'AFU, 1990.
-

- 208- ZHANG Y., CANTOR K.R, LYNCH C.F., ZHENG T**
A population-based case-control study of occupation and renal cell carcinoma risk in iowa.
J. Occup. Environ. Med., 2004 ; 46 : 235-40.
-



Bibliographie
