

Traitements anti- angiogéniques dans le cancer du rein : le paradoxe de Dunning-Kruger

Dr. Renaud GREPIN

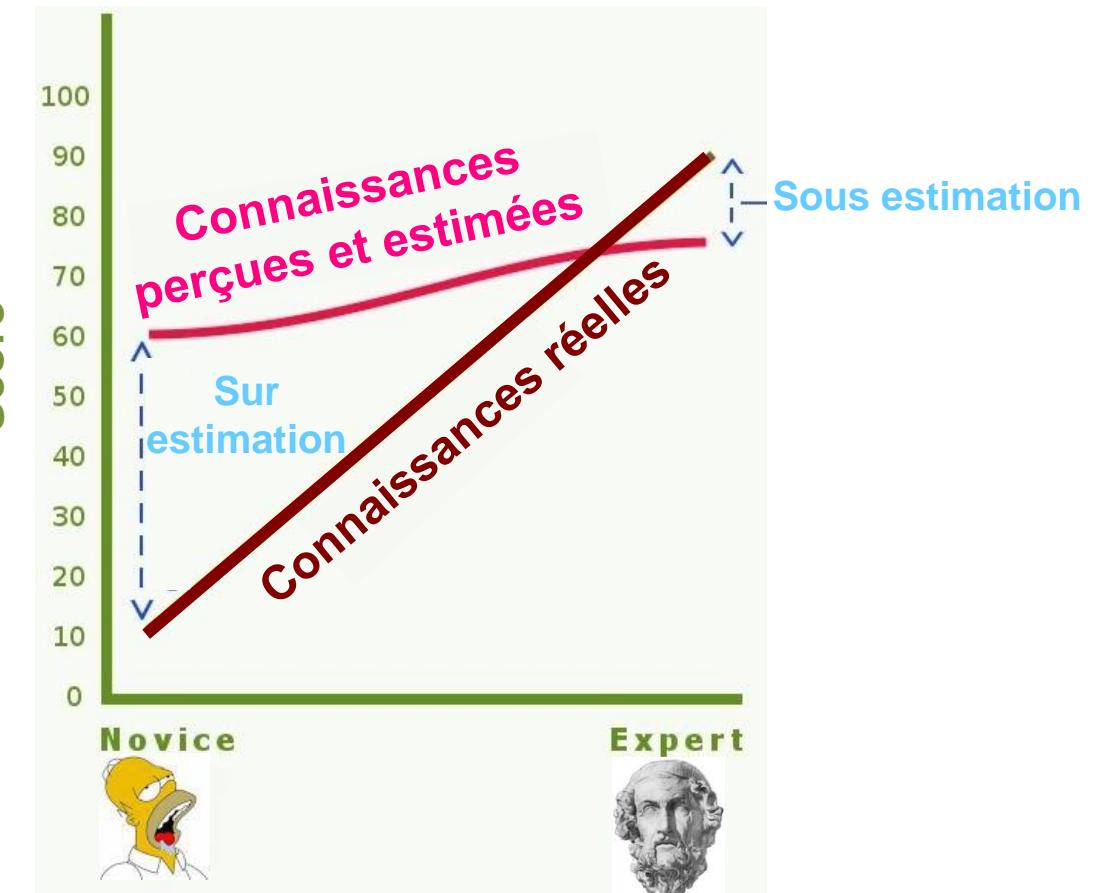
Centre Scientifique de Monaco

12^{ème} Biennale Monégasque de Cancérologie – 3 février 2016

1. L'effet de Dunning-Kruger



1. L'effet de Dunning-Kruger

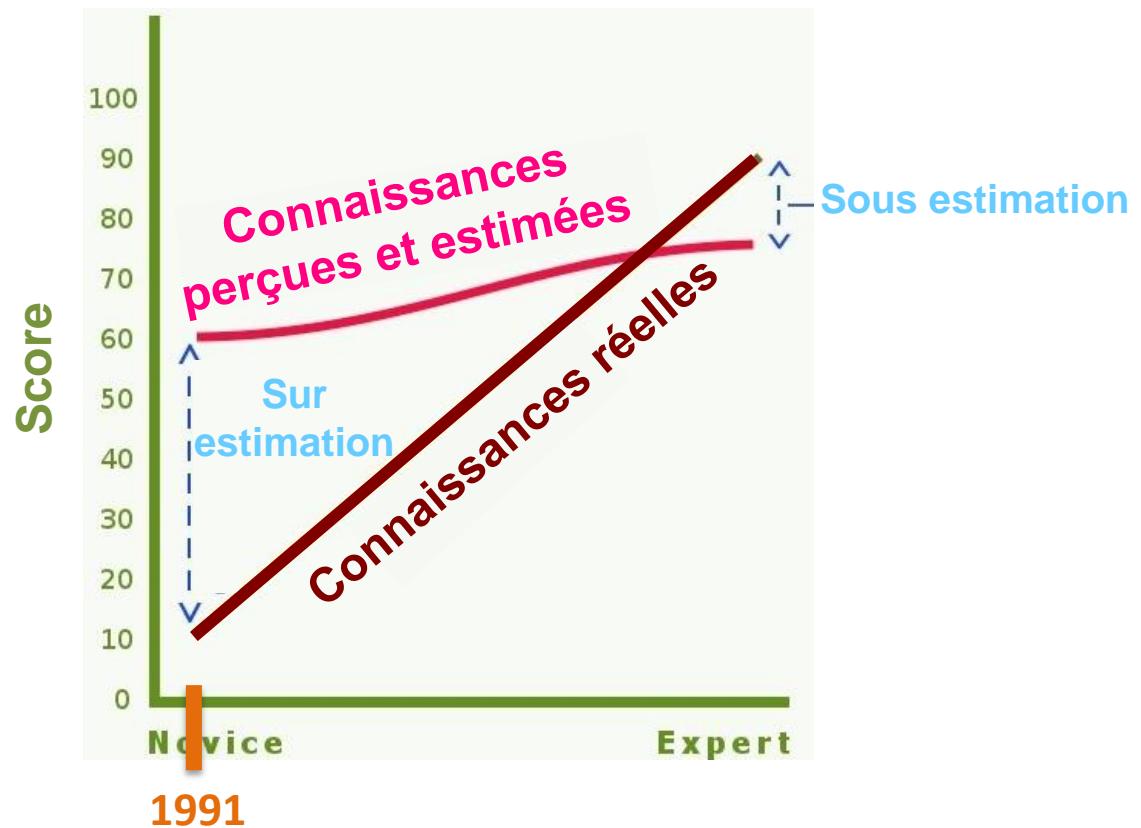


1. L'effet de Dunning-Kruger

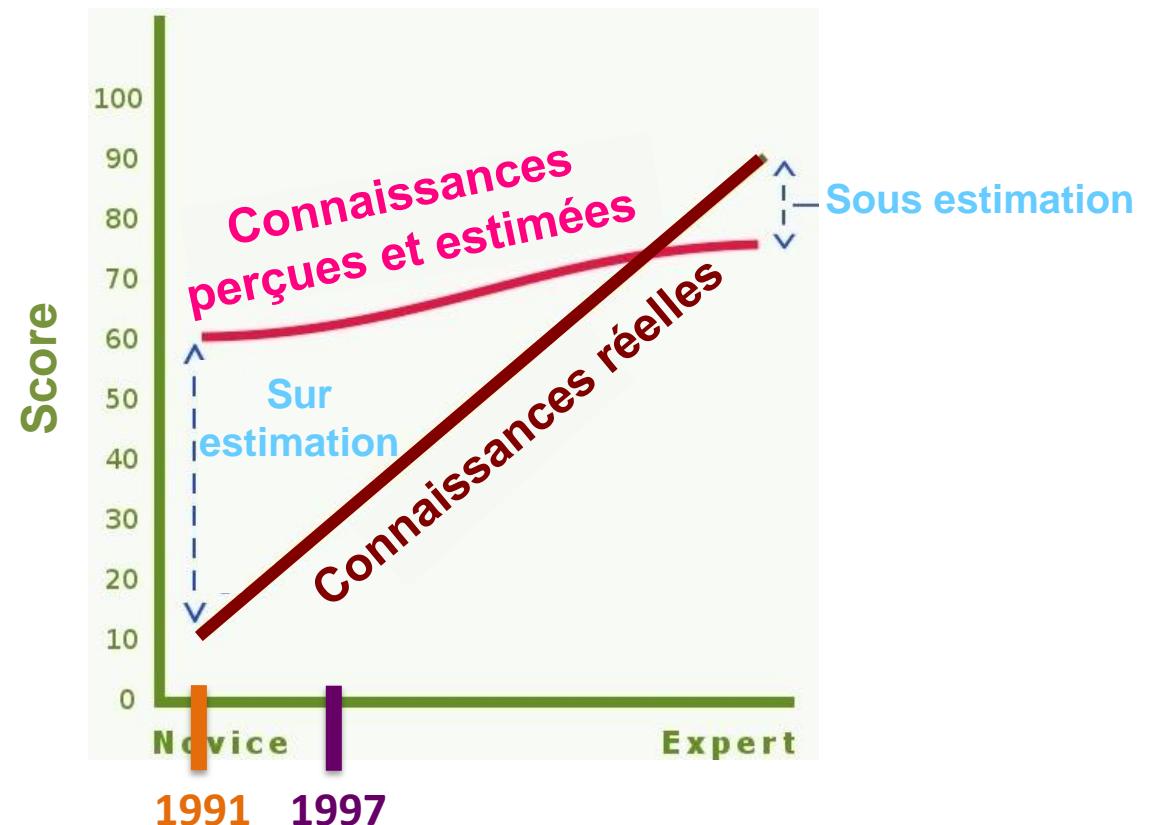
1991

Inhibition of tumor angiogenesis as a strategy to circumvent acquired resistance to anti-cancer therapeutic agents

Kerbel et al. - Bioassay - 1991



1. L'effet de Dunning-Kruger



1991

Inhibition of tumor angiogenesis as a strategy to circumvent acquired resistance to anti-cancer therapeutic agents

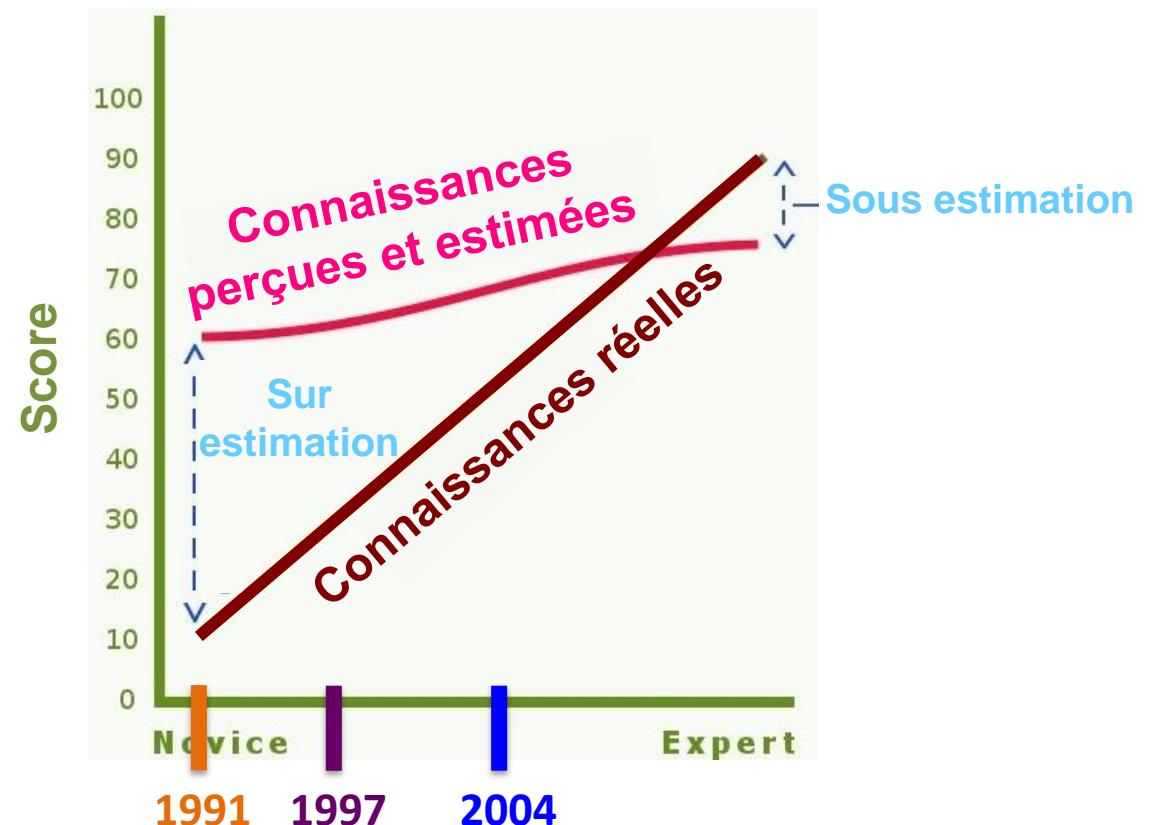
Kerbel et al. - Bioassay - 1991

1997

Antiangiogenic therapy of experimental cancer does not induce acquired drug resistance

Folkman et al. - Nature - 1997

1. L'effet de Dunning-Kruger



1991

Inhibition of tumor angiogenesis as a strategy to circumvent acquired resistance to anti-cancer therapeutic agents

Kerbel et al. - Bioassay - 1991

1997

Antiangiogenic therapy of experimental cancer does not induce acquired drug resistance

Folkman et al. - Nature - 1997

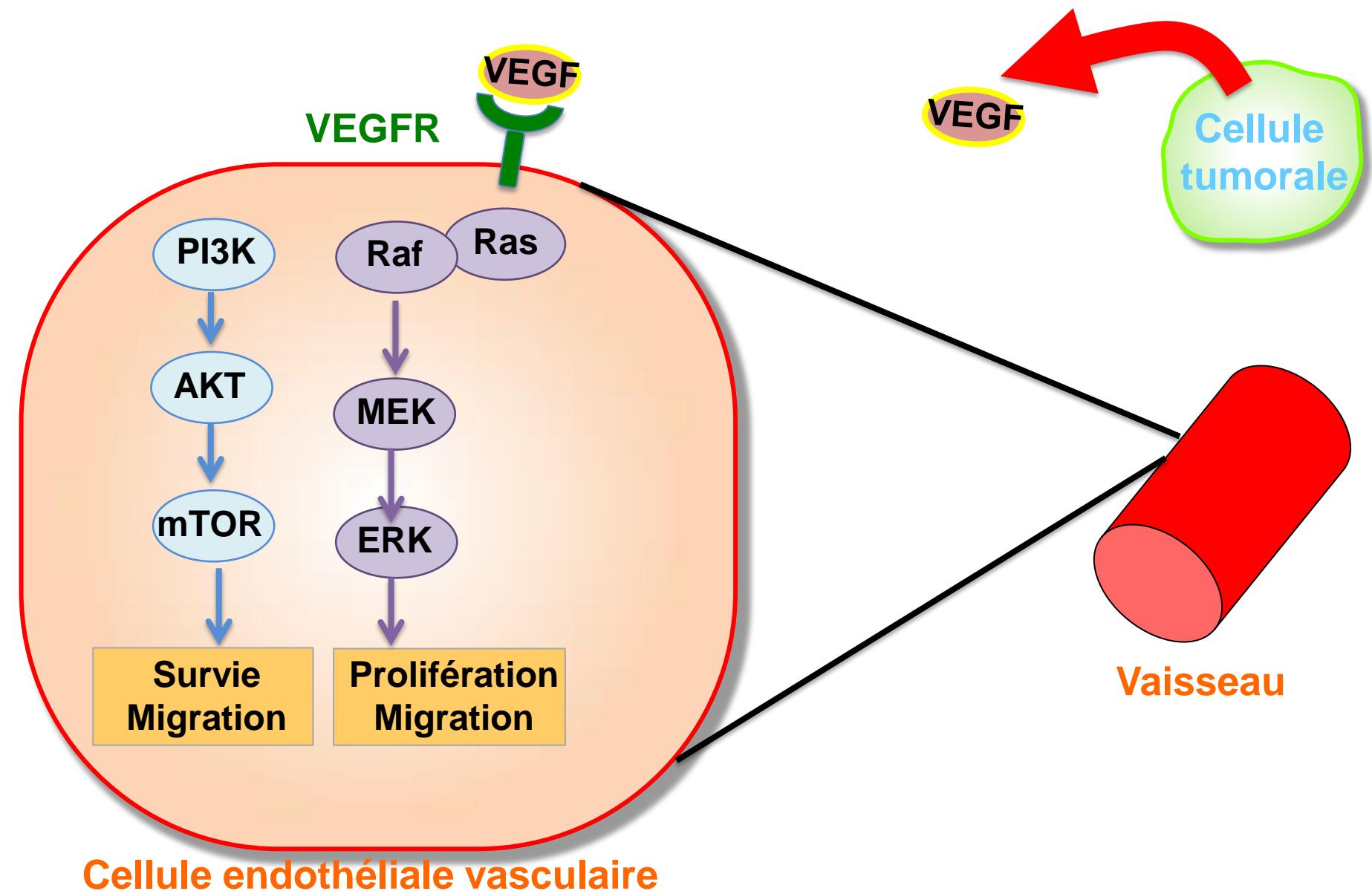
2004

Resistance to Anti-VEGF Agents

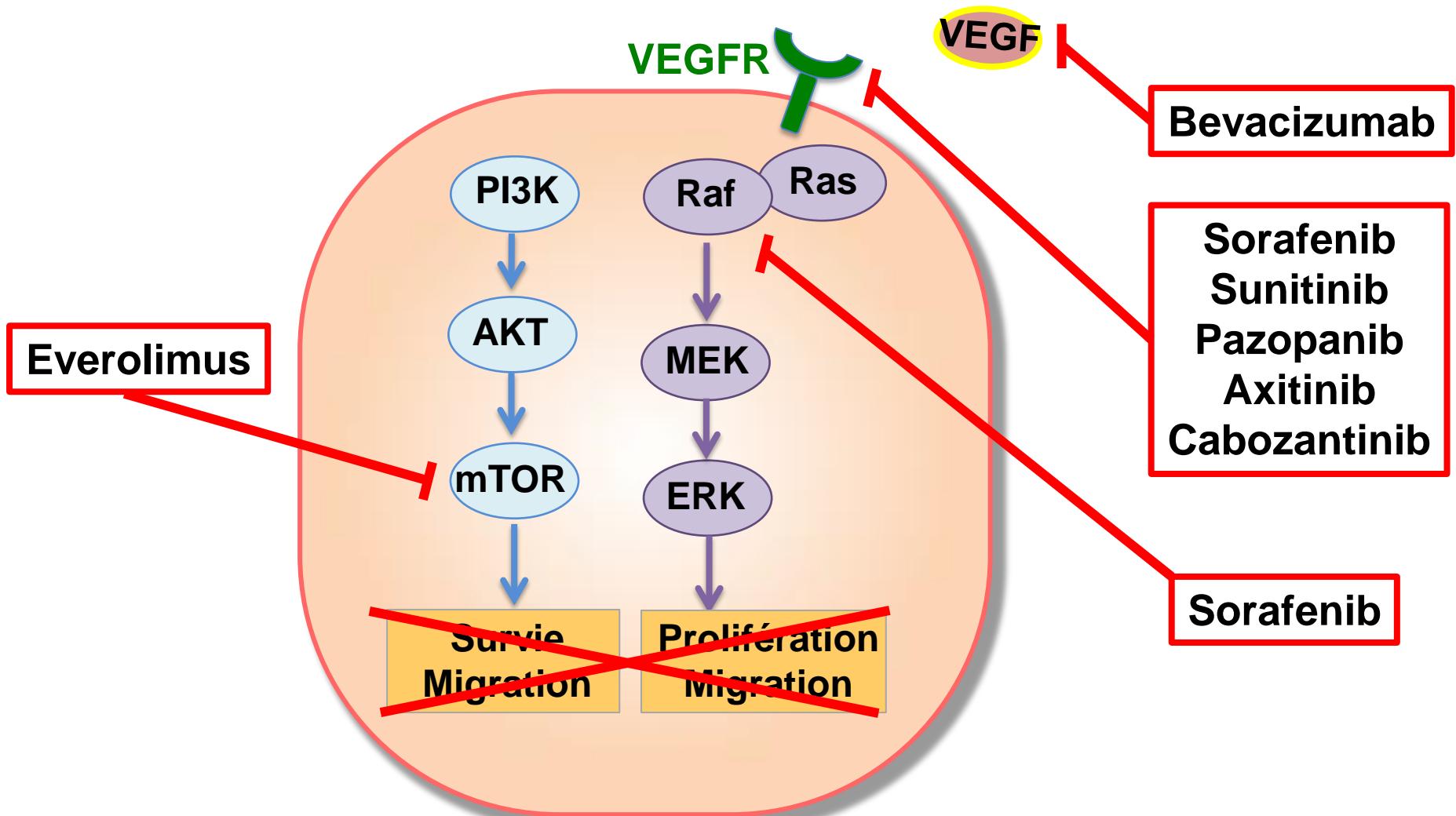
Jayson G.C et al.

Current Pharma. Design – 2004

2. Thérapies ciblées utilisées pour les RCC



2. Thérapies ciblées utilisées pour les RCC



2. Thérapies ciblées utilisées pour les RCC

	Survie sans progression (mois)	Probabilité	Accord de mise sur le marché
Sorafenib vs placebo	5.5 vs 2.8	<i>p<0.01</i>	2005
Sunitinib vs INFα	11.0 vs 5.0	<i>p<0.001</i>	2006
Bevacizumab + INFα vs INFα	10.2 vs 5.4	<i>p = 0.0001</i>	2009
Everolimus vs placebo	4.0 vs 1.9	<i>p<0.001</i>	2009
Pazopanib vs placebo	9.2 vs 4.2	<i>p<0.0001</i>	2009
Axitinib vs sorafenib	8.3 vs 5.7	<i>p<0.0001</i>	2012
Cabozantinib vs everolimus	7.4 vs 3.8	<i>p<0.001</i>	

● Ces traitements doublent la survie sans progression

2. Thérapies ciblées utilisées pour les RCC

	Survie sans progression (mois)	probabilité	Survie globale (mois)	probabilité
Sorafenib vs placebo	5.5 vs 2.8	<i>p<0.01</i>	17.8 vs 15.2	<i>p = 0.146</i>
Sunitinib vs INFα	11.0 vs 5.0	<i>p<0.001</i>	26.4 vs 21.8	<i>p = 0.051</i>
Bevacizumab + INFα vs INFα	10.2 vs 5.4	<i>p = 0.0001</i>	23.3 vs 21.3	<i>p = 0.3360</i>
Everolimus vs placebo	4.0 vs 1.9	<i>p<0.001</i>	14.8 vs 14.4	<i>p = 0.162</i>
Pazopanib vs placebo	9.2 vs 4.2	<i>p<0.0001</i>	22.9 vs 20.5	<i>p = 0.244</i>
Axitinib vs sorafenib	8.3 vs 5.7	<i>p<0.0001</i>	29.4 vs 27.8	<i>p = 0.144</i>
Cabozantinib vs everolimus	7.4 vs 3.8	<i>p<0.001</i>		

2. Thérapies ciblées utilisées pour les RCC

	1 ^{ère} ligne	2 ^{ème} ligne	3 ^{ème} ligne
Traitement ciblé	Sunitinib Pazopanib Bevacizumab + INF α	Everolimus Axitinib Sorafenib Sunitinib Pazopanib	Sorafenib Everolimus
Médiane de survie sans progression	9 mois	4 à 5 mois	4 à 5 mois

 **Donner plusieurs lignes thérapeutiques augmente la survie globale des patients jusqu'à 27 mois (Escudier 2009)**

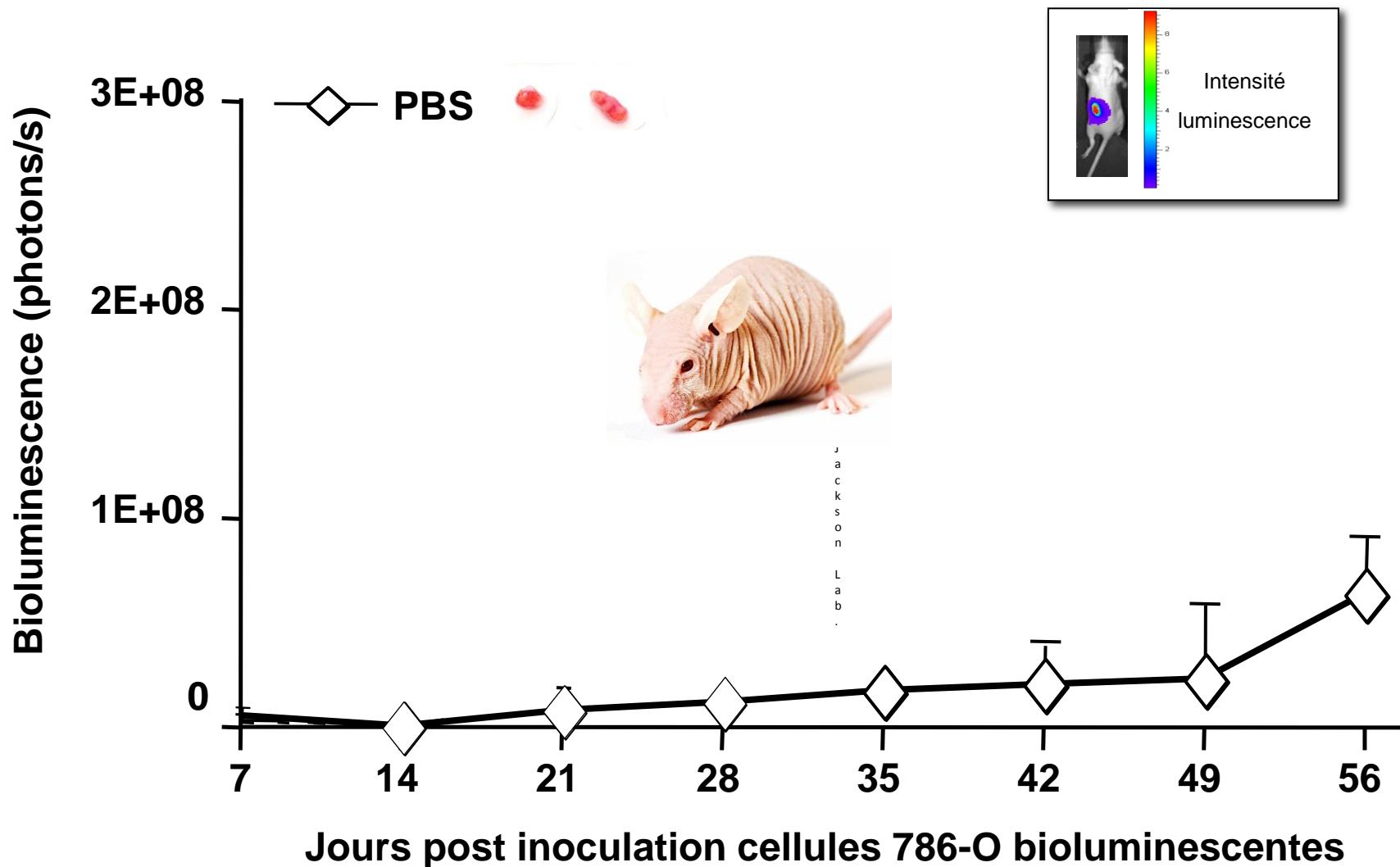
3. Pourquoi l'efficacité est transitoire ?

Exemple le bevacizumab,

- Anticorps **anti-VEGF** réduit la croissance tumorale de xénogreffes (*Gerber et Ferrara 2005*)
- 13 cancers étudiés mais **pas de cancer du rein**
- **Etude clinique directe** dans les RCC sans étude préclinique
- Le bevacizumab a obtenu l'AMM **associé à l'INF α** (traitement de référence)
- Observations des cliniciens, **efficacité transitoire, tendance à supprimer l'INF α**

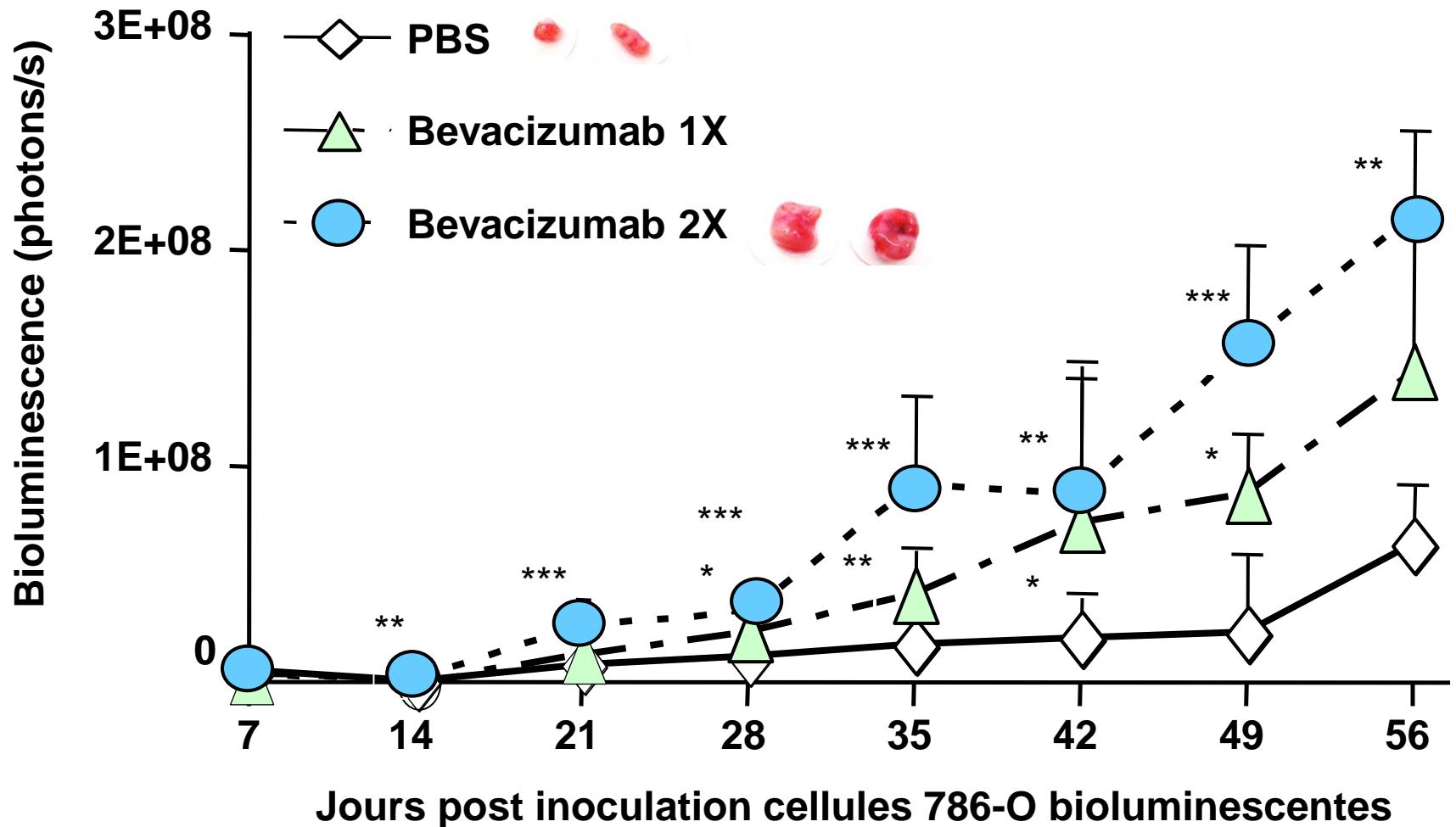
3. Pourquoi l'efficacité est transitoire ?

a) Modèle de croissance tumorale de cellules 786-O sous bevacizumab



3. Pourquoi l'efficacité est transitoire ?

a) Modèle de croissance tumorale de cellules 786-O sous bevacizumab



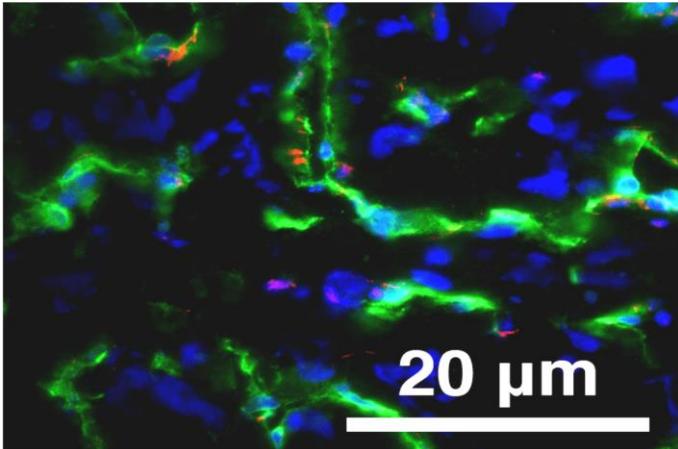
3. Pourquoi l'efficacité est transitoire ?

- Accélération de la croissance confirmée sur deux autres lignées de RCC
 - Mime la phase de progression observée chez les patients
- Pourquoi les tumeurs progressent sous bevacizumab ?

3. Pourquoi l'efficacité est transitoire ?

b) Normalisation vasculaire

Vaisseaux sanguins



PBS

Noyaux - DAPI

Cellules endothéliales vasculaires – CD31

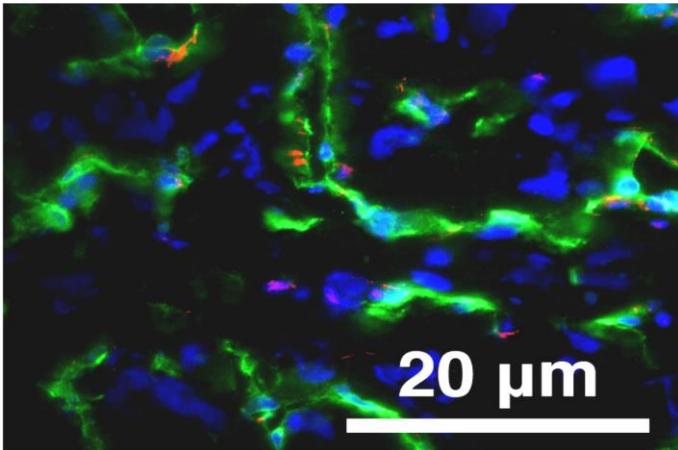
Péricytes - α -SMA

3. Pourquoi l'efficacité est transitoire ?

b) Normalisation vasculaire

Vaisseaux sanguins

PBS

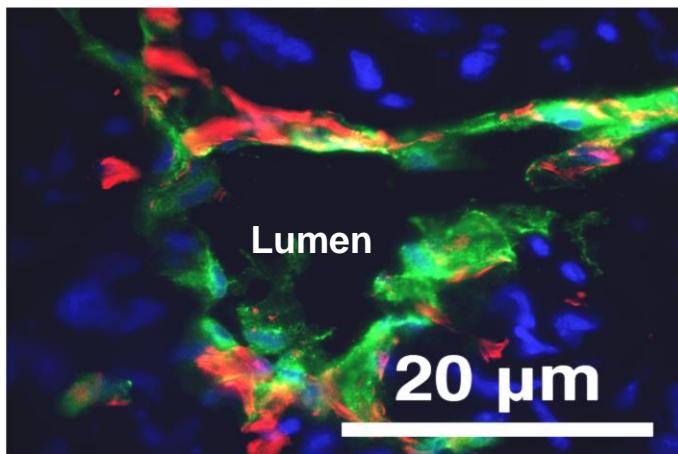


Noyaux - DAPI

Cellules endothéliales vasculaires – CD31

Péricytes - α -SMA

BVZ



Lumen



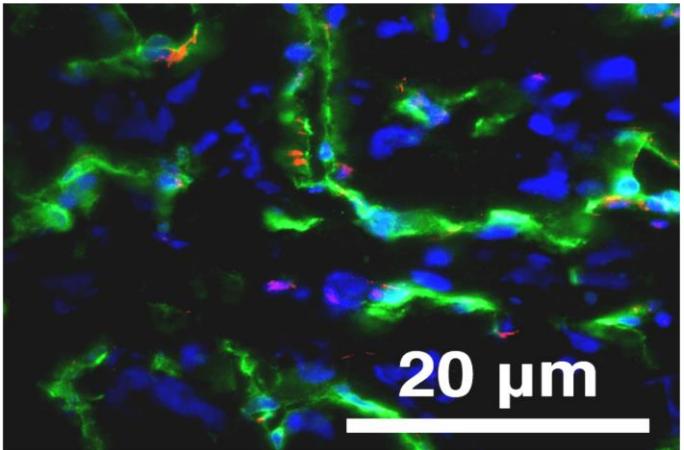
Normalisation des vaisseaux et recrutement de péricytes

3. Pourquoi l'efficacité est transitoire ?

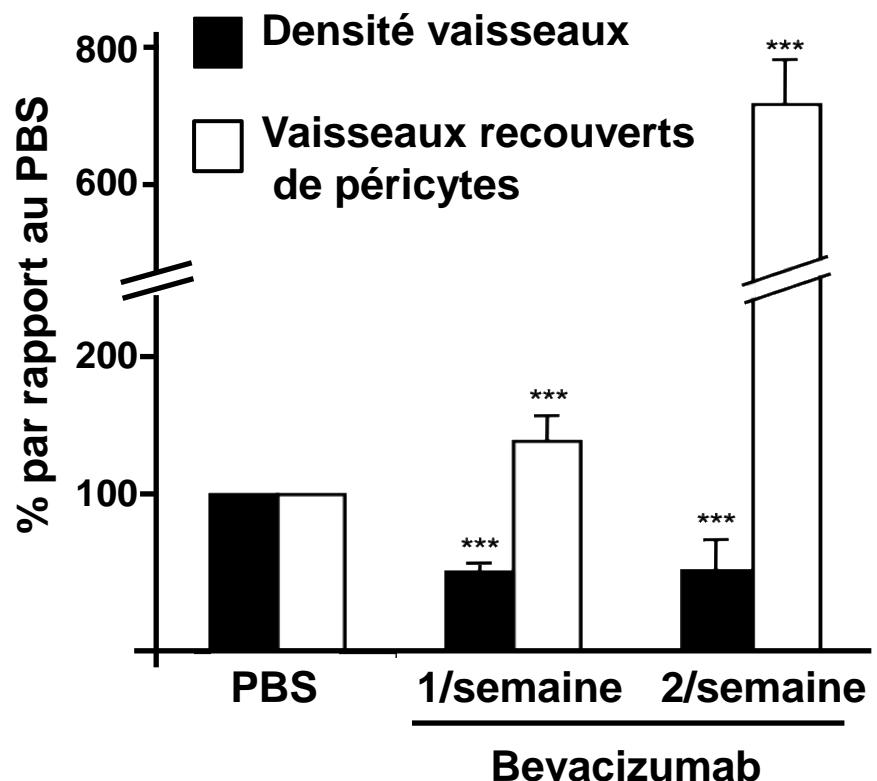
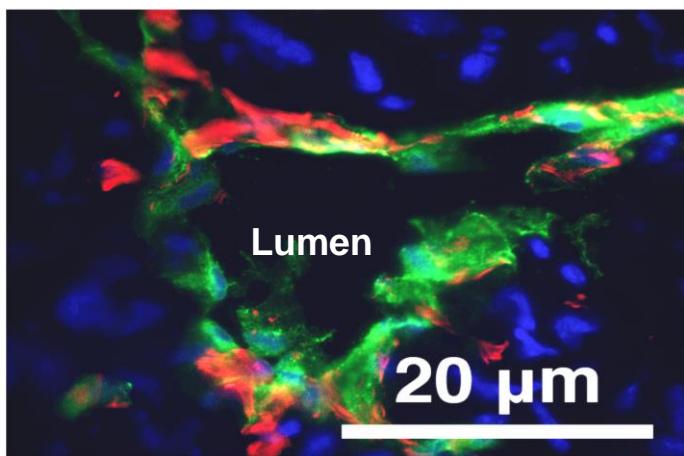
b) Normalisation vasculaire

Vaisseaux sanguins

PBS



BVZ

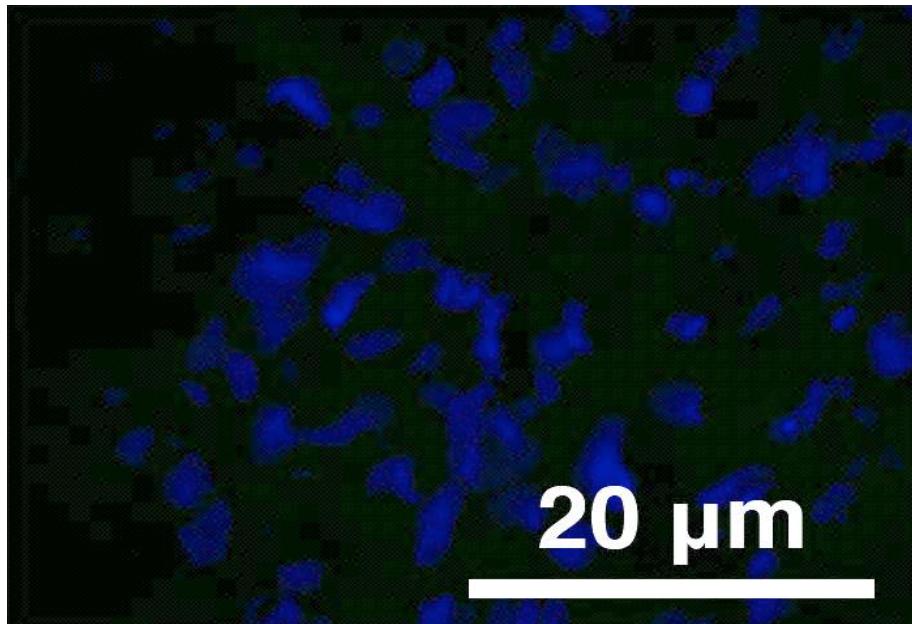


Normalisation des vaisseaux et recrutement de péricytes

3. Pourquoi l'efficacité est transitoire ?

b) Normalisation vasculaire

Vaisseaux lymphatiques



PBS

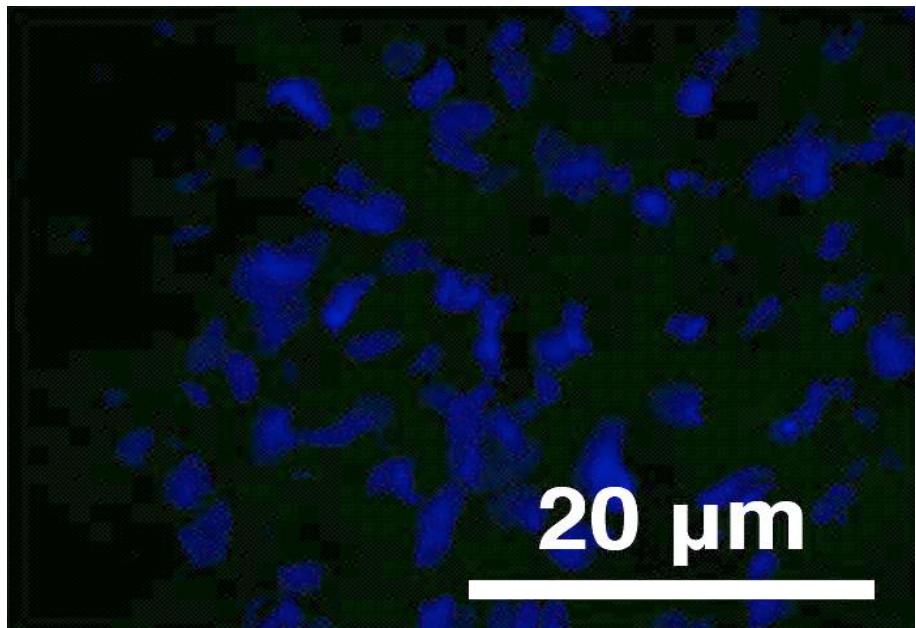
Noyaux - DAPI

Cellules endothéliales lymphatiques - LYVE-1

3. Pourquoi l'efficacité est transitoire ?

b) Normalisation vasculaire

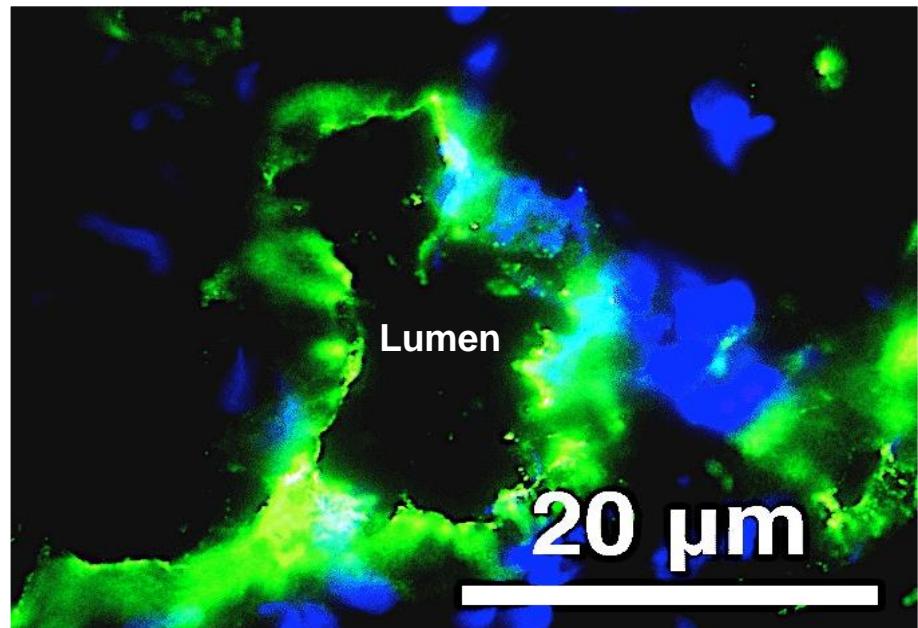
Vaisseaux lymphatiques



PBS

Noyaux - DAPI

Cellules endothéliales lymphatiques - LYVE-1

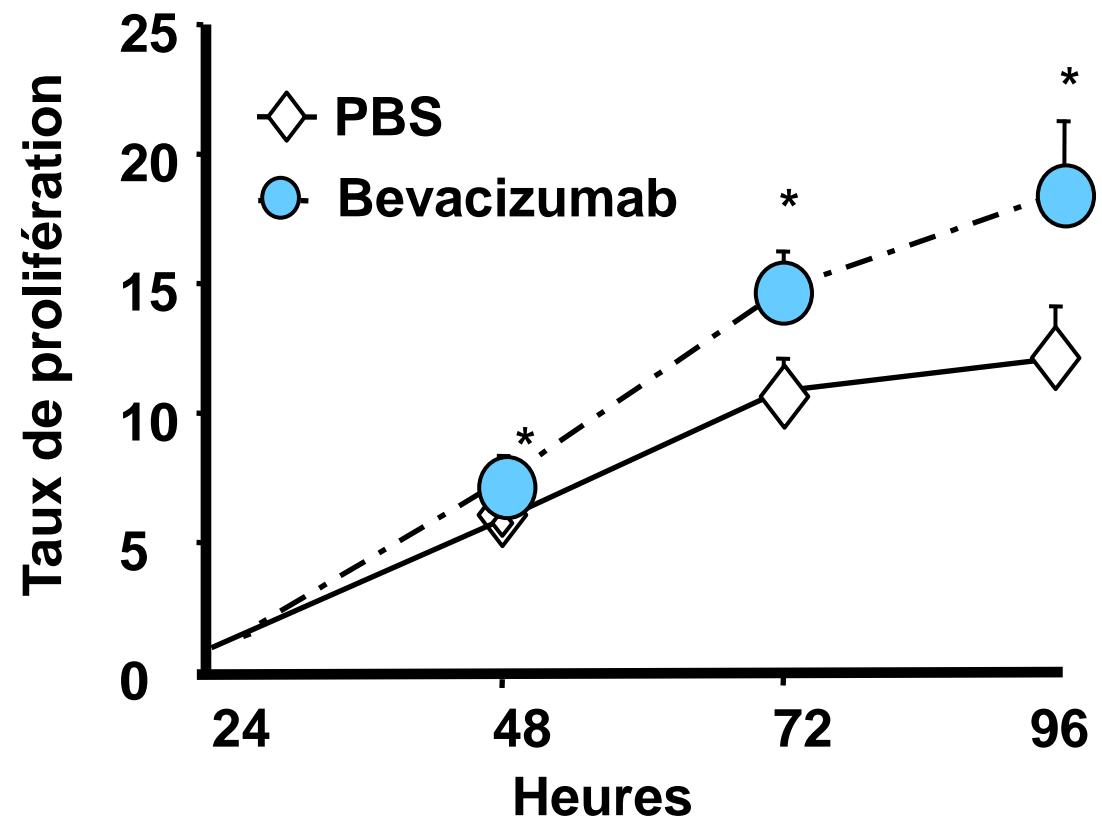


Bevacizumab

- Augmentation des niveaux intra-tumoraux de VEGF-C

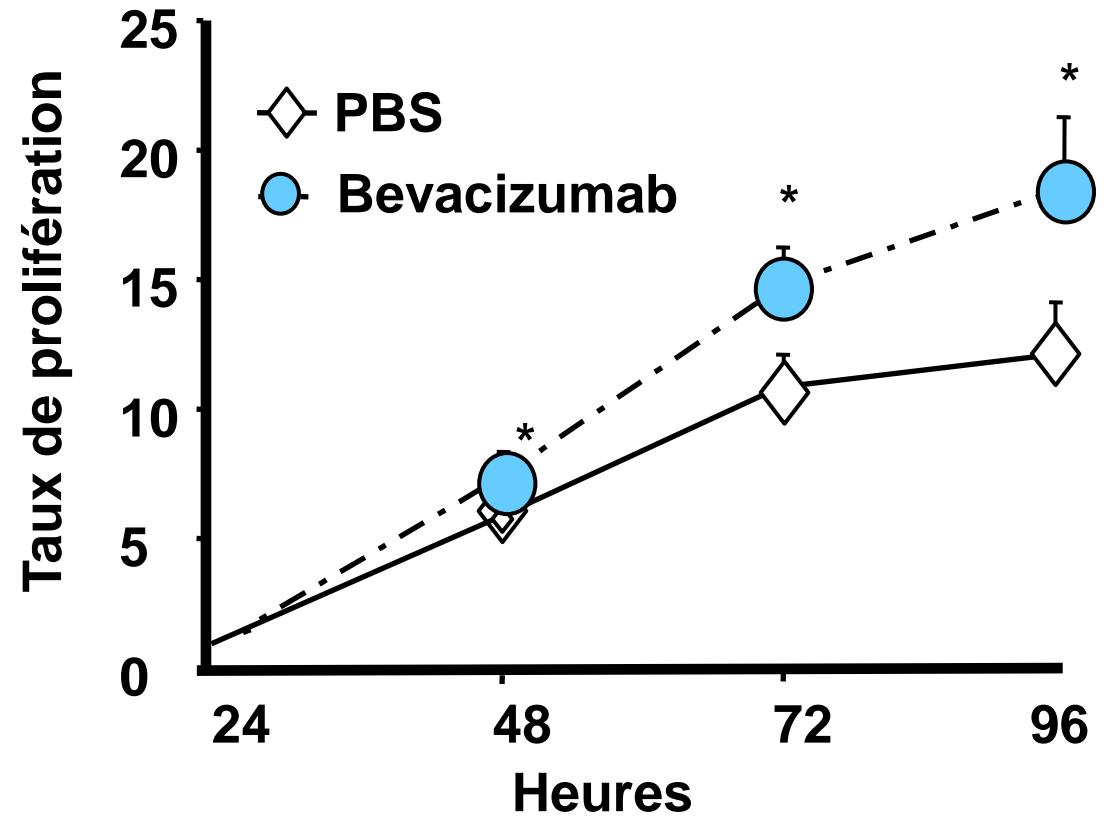
3. Pourquoi l'efficacité est transitoire ?

c) Sélection de cellules plus agressives

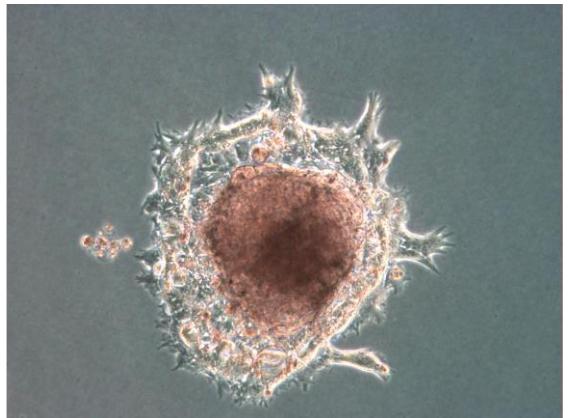


3. Pourquoi l'efficacité est transitoire ?

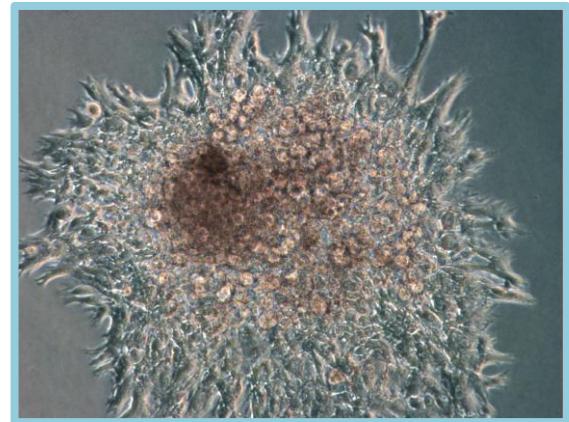
c) Sélection de cellules plus agressives



Control



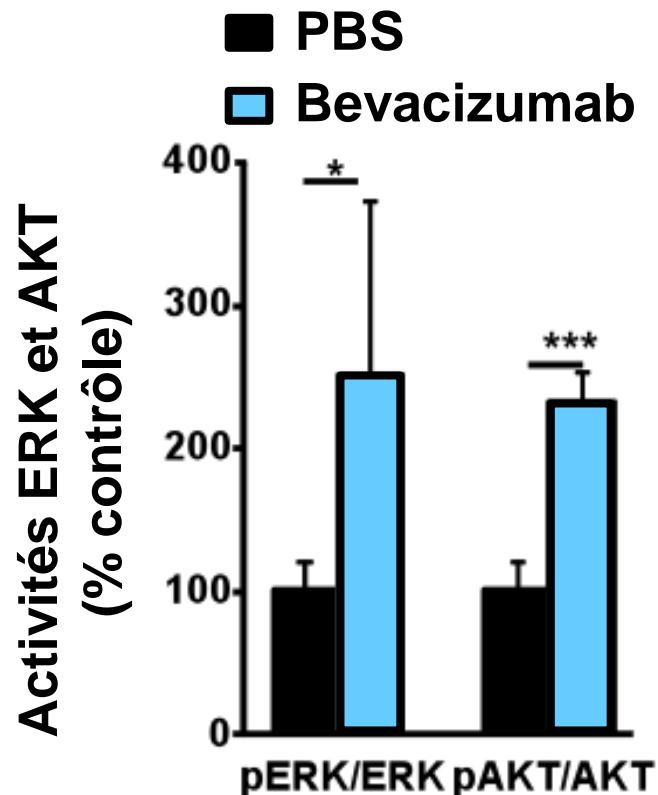
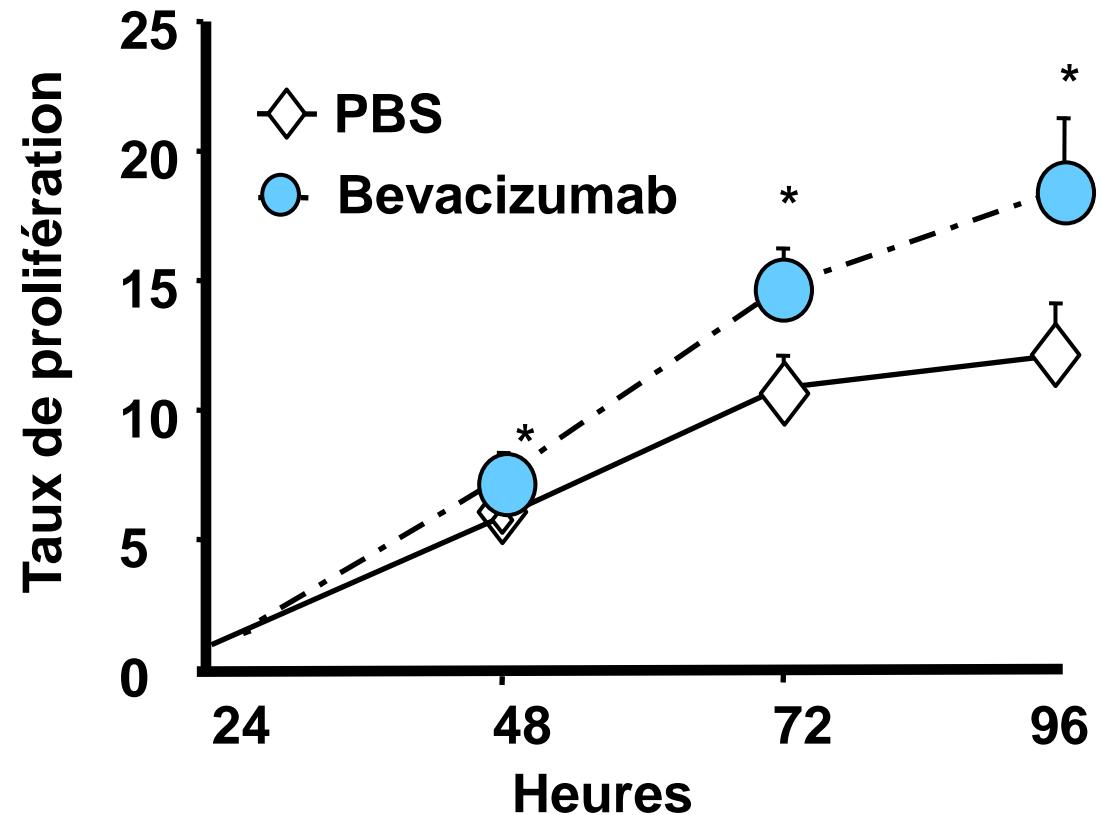
Bevacizumab



⌚ Augmentation des propriétés prolifératives des cellules des tumeurs bevacizumab

3. Pourquoi l'efficacité est transitoire ?

c) Sélection de cellules plus agressives



Activation de voies de signalisation impliquées dans la prolifération cellulaire

3. Pourquoi l'efficacité est transitoire ?

● Cible transcriptomique

● Parmi les cibles importantes :
la phosphatase membranaire PTPR κ est moins exprimée

● Cibles de PTPR κ impliquées dans la prolifération/survie cellulaire :

EGFR, c-MET, PDGFR, récepteur de l'insuline

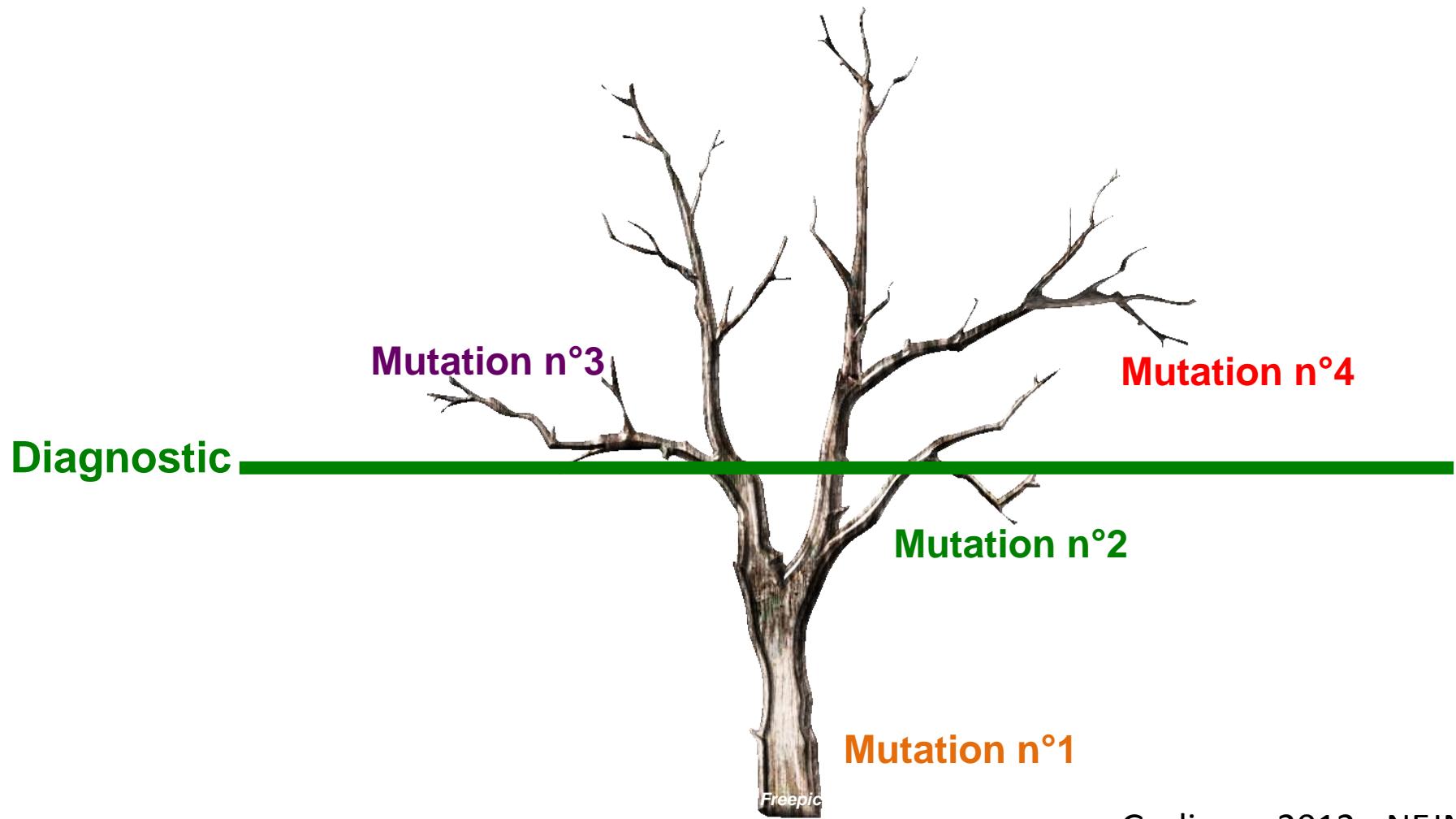
4. Comment améliorer les traitements des RCC ?



- En ciblant d'autres voies comme EGFR ou VEGF-C ?
- En ciblant les mutations identifiées ?
- En choisissant rapidement le traitement le plus efficace ?

4. Comment améliorer les traitements des RCC ?

Hétérogénéité spatiale et temporelle des tumeurs, traitement personnalisé



Gerlinger 2012 - NEJM

 Hétérogénéité au sein d'une tumeur

4. Comment améliorer les traitements des RCC ?

b) Du patient à la cellule au patient



Opération

30 jours
Anapath, génétique

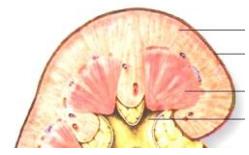


Traitements possibles



4. Comment améliorer les traitements des RCC ?

b) Du patient à la cellule au patient



Opération



De Futura sciences

30 jours

Anapath, génétique



Traitements possibles

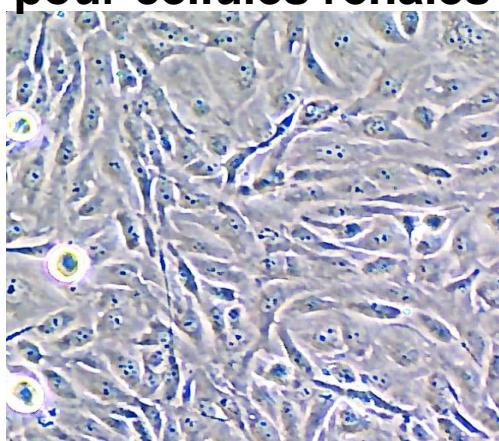


1 jour

Mise en culture



+6 jours



- Amplification
- milieu spécifique pour cellules rénales

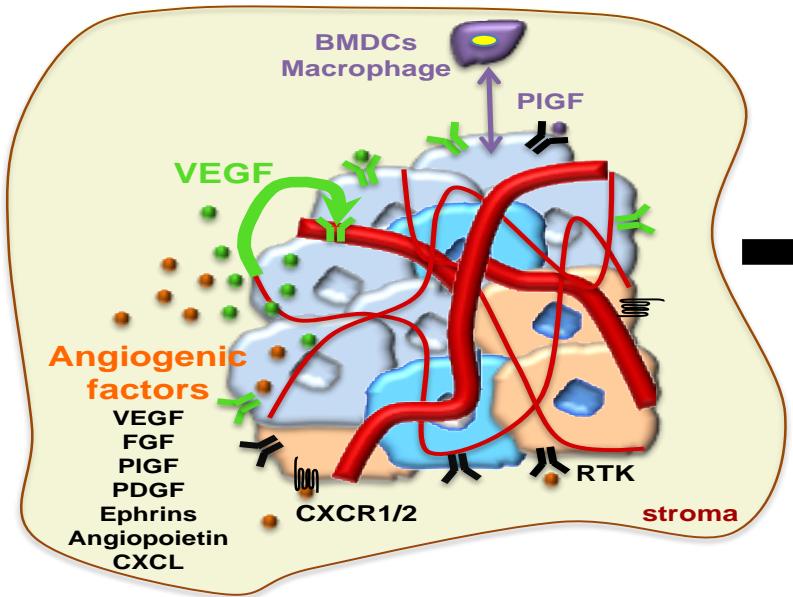
+3 jours



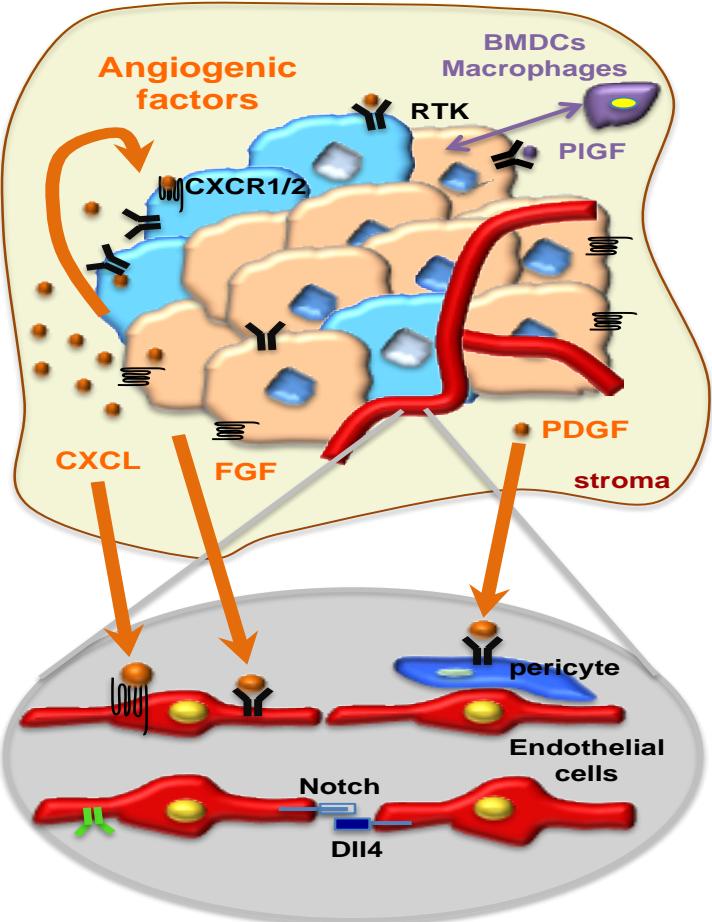
J 10 : test traitements



5. Conclusions

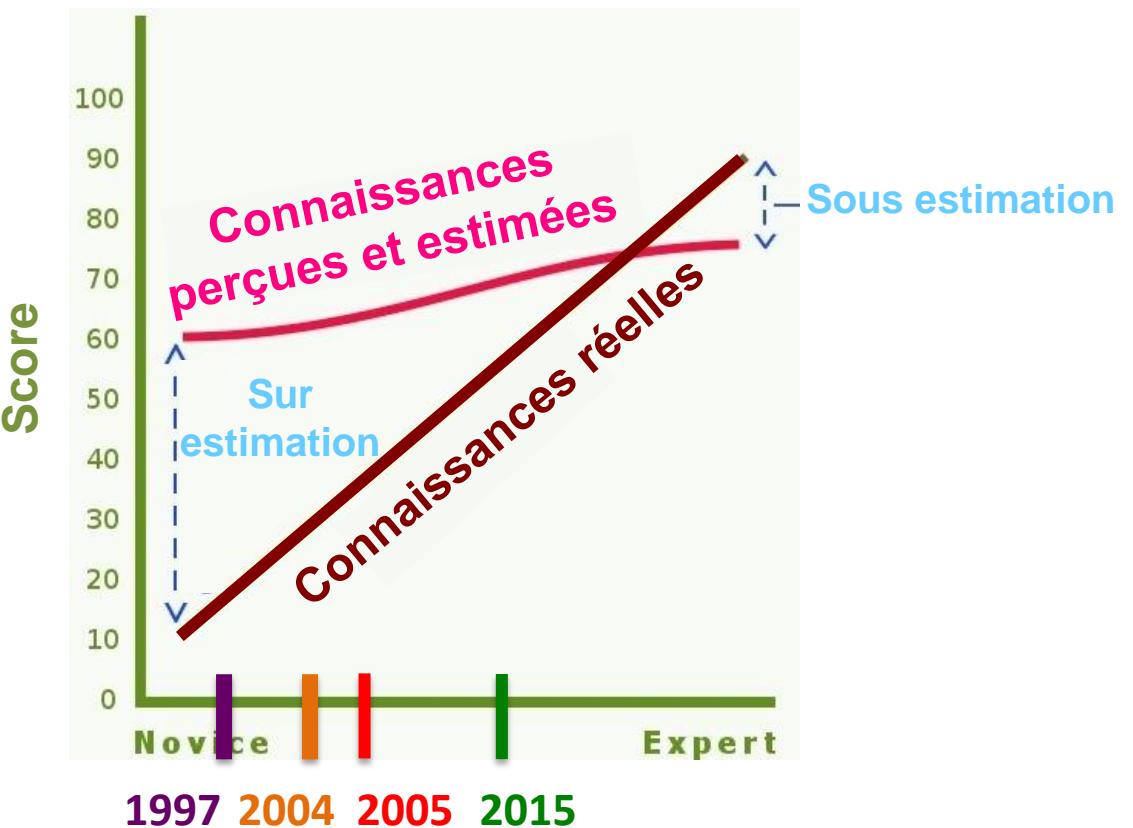


Anti-VEGF treatment



- Les traitements anti-angiogéniques représentent une réelle avancée
- Ils ne constituent finalement qu'une étape
- Les prochaines avancées : les traitements personnalisés, de nouvelles cibles, l'immunothérapie.

5. Conclusions



1997

Antiangiogenic therapy of experimental cancer does not induce acquired drug resistance

Folkman *et al.* - Nature - 1997

2004

Resistance to Anti-VEGF Agents

Jayson G.C *et al.*
Current Pharma. Design – 2004

2005

AMM – Sorafenib

2015

AMM – Nivolumab

