



CANCERS UROLOGIQUES

Un enjeu majeur de la recherche

Prostate, rein, vessie et testicule : ces cancers ont pour point commun de toucher exclusivement ou majoritairement les hommes. Si certains se soignent aujourd'hui très bien, d'autres nécessitent de nombreuses recherches afin d'améliorer la prise en charge des malades. Et cela évolue très vite !

-

Par Émilie Gillet







« Aujourd'hui nous disposons d'outils de diagnostic très performants. Le revers de la médaille, c'est que l'on détecte des tumeurs qui n'ont pas de raison d'être traitées car elles ne sont pas dangereuses. »

Pr François Desgrandchamps, chef du service d'urologie de l'hôpital Saint-Louis (AP-HP, Paris).

CANCER DE LA PROSTATE : LE PLUS FRÉQUENT EN FRANCE

Avec plus de 50 000 nouveaux cas par an, le cancer de la prostate est le plus fréquent chez l'homme mais aussi dans l'ensemble de la population française. Les tumeurs malignes se développent au sein d'une glande de l'appareil génital, de la taille d'un œuf, située sous la vessie : la prostate joue un rôle dans la production et le stockage du liquide séminal, ainsi que dans l'éjaculation du sperme. Le cancer de la prostate est très rare avant 50 ans, et son incidence augmente avec l'âge. En réalité, il n'existe pas un mais des cancers de la prostate : certaines tumeurs sont très agressives, d'autres vont se développer extrêmement lentement et ne présenter finalement aucun risque. *« Aujourd'hui nous disposons d'outils de diagnostic très performants. Le revers de la médaille, c'est que l'on détecte des tumeurs qui n'ont pas de raison d'être traitées car elles ne sont pas dangereuses, »* résume le Pr François Desgrandchamps, chef du service d'urologie de l'hôpital Saint-Louis (AP-HP, Paris). *Or nous ne sommes pas capables actuellement de dire à l'avance quelles sont les tumeurs qui vont être dangereuses et les autres. L'enjeu est donc d'en faire ni trop ni trop peu. »* Ce que le chirurgien résume par : *« Tous les cancers de la prostate doivent être diagnostiqués, mais tous ne doivent pas être traités. »* Beaucoup de recherches se concentrent donc sur la mise au point d'outils de diagnostic non invasifs – au contraire

En 2018, près de 82 000 nouveaux cas de cancers urologiques ont été diagnostiqués en France. À eux seuls, ces cancers représentent plus de 36 % des tumeurs masculines, mais seulement 4,2 % des tumeurs féminines.

Il existe ainsi une profonde inégalité des sexes face aux cancers urologiques : cancers de la prostate et du testicule ne concernent évidemment que les hommes, mais ils sont aussi quatre fois plus nombreux que les femmes à souffrir d'un cancer de la vessie, et deux fois plus nombreux pour ce qui est du cancer du rein. Par ailleurs, au moment du diagnostic, un homme présente en général un cancer du rein à un stade plus avancé qu'une femme. De sorte qu'aujourd'hui le sexe est un facteur pronostique d'incidence, de récurrence et de progression très important pour les cancers de la vessie et du rein.

Pedro Lombardi



de la biopsie, qui est aujourd'hui la norme – permettant de caractériser le risque d'évolution d'une tumeur. Il s'agit par exemple de tests urinaires ou de techniques d'imagerie médicale donnant des informations moléculaires sur les cellules cancéreuses.

Dans les formes localisées de cancer de la prostate, le traitement repose sur la radiothérapie. « *Beaucoup de progrès ont été faits récemment avec notamment l'hypofractionnement : en réduisant le nombre de séances de radiothérapie tout en augmentant les doses délivrées à chacune d'entre elles, on espère réduire la toxicité du traitement* », précise le Pr Desgrandchamps. Autre traitement de référence, la chirurgie. « *Malheureusement, l'avènement de la chirurgie robotisée n'a pas permis de réduire les risques secondaires tels que l'incontinence et les problèmes d'érection.* » Dans 10 % des cas environ, les patients présentent des métastases dès le diagnostic. « *Ces trois dernières années, d'énormes progrès ont été faits pour prendre en charge ces formes avancées, notamment avec une augmentation de la survie des malades grâce aux traitements de type hormonothérapie de dernière génération. Des essais cliniques sont par ailleurs menés avec des thérapies*

4 fois plus

D'HOMMES QUÉ DE FEMMES
TOUCHÉS PAR LE CANCER
DE LA VESSIE

ciblées et des immunothérapies mais sans résultats probants pour l'instant. »

CANCER DU REIN : DES TUMEURS DÉCOUVERTES PAR HASARD

Le cancer du rein touche deux fois plus d'hommes que de femmes. Dans la très grande majorité des cas, ils sont découverts fortuitement, à l'occasion d'un examen d'imagerie médicale pour une autre raison. Le traitement de ces cancers a beaucoup évolué ces dernières années grâce à l'avènement de nouvelles techniques chirurgicales d'une part, et au développement des thérapies ciblées. « *On distingue trois schémas de prise en charge thérapeutique selon le stade de développement de la tumeur*, explique le Pr Arnaud Méjean, chef du service d'urologie de l'hôpital européen Georges-Pompidou (AP-HP, Paris). *Dans 60 à 70 % des cas, il s'agit de tumeurs localisées. Les avancées technologiques*



RECHERCHE

Un test urinaire pour éviter les biopsies inutiles

Le dépistage du cancer de la prostate repose actuellement sur le dosage sanguin du PSA et la palpation de la prostate. Mais seule la biopsie permet un diagnostic certain d'une tumeur. Or « *la décision de prescrire ou non une biopsie est très variable d'un urologue à l'autre et, d'autre part, près de 50 % des biopsies se révèlent finalement négatives alors qu'il s'agit d'un examen invasif et stressant pour le patient* », explique Antonin Morillon, directeur de recherche à l'Institut Curie. Avec son équipe, ce chercheur travaille à la mise au point d'un test facile à mettre en œuvre et surtout qui permettrait d'affiner la sélection des patients pour lesquels une biopsie est nécessaire : le test Prostatorepose sur la détection dans les urines d'une combinaison de plusieurs ARN non codant, en quelque sorte la « matière noire » de notre génome. Il a été mis au point grâce à de nouveaux outils de séquençage et des algorithmes innovants d'intelligence artificielle. « *Nous avons démontré la preuve de concept de ce test, c'est-à-dire sa faisabilité*, précise Antonin Morillon. *Grâce à un financement européen ERC-POC, nous allons désormais mener une étude sur environ 900 patients en France et outre-Atlantique afin de valider son intérêt et de déterminer si la combinaison de biomarqueurs utilisés permet de distinguer des sous-types de tumeurs associés à différents pronostics.* »



RECHERCHE

Rein : tester de nouvelles combinaisons thérapeutiques

La chimiothérapie n'a jamais été efficace pour traiter les cancers métastatiques du rein. Depuis une dizaine d'années, une thérapie ciblée de type antiangiogénique, c'est-à-dire qui empêche les tumeurs de former des nouveaux vaisseaux sanguins, a amélioré considérablement la prise en charge de ces cancers avancés. Elle est même devenue le traitement de référence en première ligne. « *Mais il reste encore des formes agressives de cancers du rein métastatiques pour lesquelles nous devons faire des progrès*, explique le Dr Francesco Ricci, oncologue médical à l'Institut Curie. *C'est pourquoi nous lançons cette année un essai clinique de phase I où une combinaison entre antiangiogéniques et immunothérapie va être testée en première ligne.* » De telles combinaisons ont en effet déjà montré des résultats encourageants. Cet essai international inclura des patients atteints de différents types de cancers métastatiques. « *Il devrait être particulièrement intéressant pour les tumeurs urologiques comme le rein ou la prostate mais aussi le cancer de la thyroïde* », précise l'oncologue. Les premiers résultats sont attendus pour l'automne prochain.

Les cancers urologiques

Cancer de la prostate

- 50 430 nouveaux cas estimés en 2018

> **C'est le premier cancer chez l'homme (26 % de l'ensemble des cancers masculins), avec une diminution régulière de la mortalité depuis 1990.**

Enjeux de la recherche

- Amélioration des techniques de dépistage afin de mieux caractériser les risques d'évolution des tumeurs.
- Développement des thérapies ciblées et immunothérapie pour la prise en charge des formes avancées et métastatiques.

Cancer de la vessie

- 13 074 nouveaux cas estimés en 2018
- 80 % des cas surviennent chez l'homme

> **Son incidence augmente d'environ 1 % par an, avec une croissance plus importante chez la femme que chez l'homme.**

Enjeux de la recherche

- Optimisation des techniques chirurgicales afin de réduire l'impact sur la qualité de vie des malades.
- Identification de biomarqueurs permettant de mieux caractériser les cancers de la vessie.
- Développement de l'immunothérapie et association possible avec des thérapies ciblées.

Cancer du rein

- 15 323 nouveaux cas estimés en 2018
- Deux fois plus d'hommes touchés que de femmes

> **Le cancer du rein est proportionnellement le plus meurtrier des cancers urologiques.**

Enjeux de la recherche

- Diagnostiquer les tumeurs à un stade plus précoce : actuellement, dans 40 % des cas il s'agit de formes avancées ou déjà métastatiques.
- Développement de l'immunothérapie pour les formes avancées ou métastatiques.

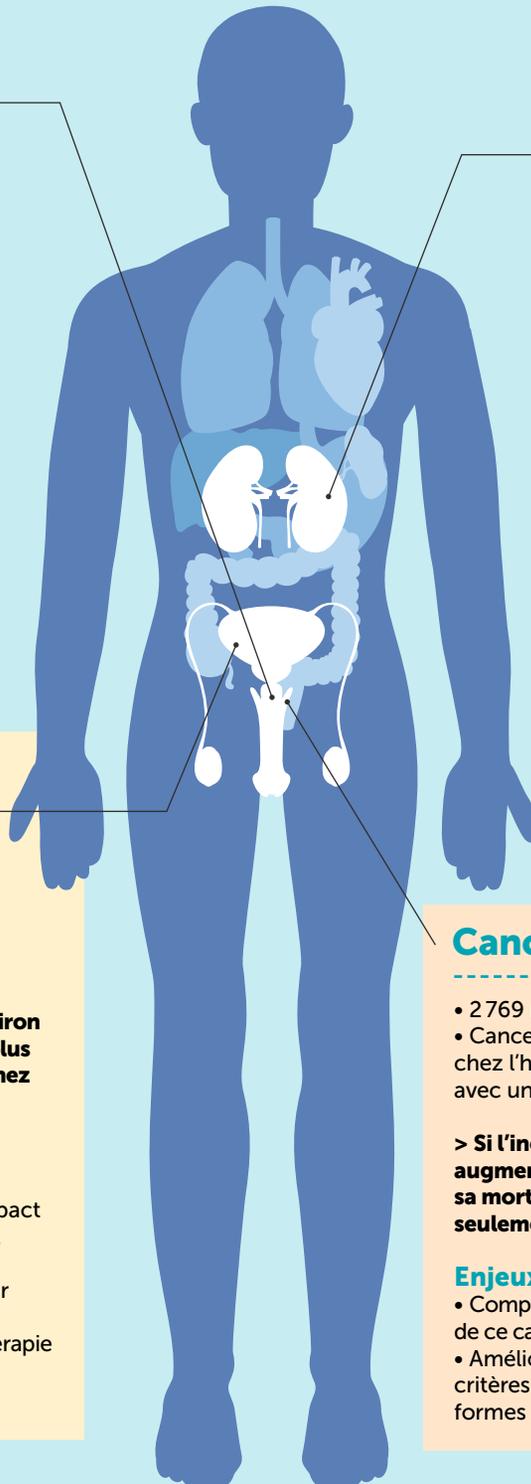
Cancer du testicule

- 2 769 nouveaux cas estimés en 2018
- Cancer rare, qui survient essentiellement chez l'homme jeune, entre 20 et 35 ans, avec un excellent pronostic

> **Si l'incidence du cancer du testicule augmente depuis les années 1990, sa mortalité est en nette baisse, avec seulement 86 décès estimés en 2018.**

Enjeux de la recherche

- Comprendre l'augmentation de l'incidence de ce cancer dans les pays industrialisés.
- Améliorer les chimiothérapies et les critères de choix thérapeutiques pour les formes avancées.





Uriel Chantraîne

➤ *comme les robots chirurgicaux nous permettent de réaliser une chirurgie mini-invasive et conservatrice, à savoir ôter uniquement la tumeur et non pas le rein complet, ou la détruire in situ par radiofréquence ou cryoblation par exemple, sous simple anesthésie locorégionale.* » Lorsque la tumeur a commencé à infiltrer les ganglions et les tissus périphériques, la chirurgie la plus complète est mise en œuvre. « *Beaucoup d'essais cliniques cherchent à compléter avec de l'immunothérapie et/ou des antiangiogéniques. Mais se pose la question de la séquence des traitements : faut-il opérer avant ou après ?* » détaille-t-il. Quant aux formes les plus avancées, où des métastases sont déjà présentes, un véritable changement de paradigme s'est opéré récemment : « *Avant 2018, la combinaison chirurgie puis antiangiogéniques avait déjà permis de doubler la survie des malades par rapport à la chirurgie seule. Mais l'année dernière, nous avons montré avec l'étude Carmena que l'utilisation d'antiangiogéniques seuls pour traiter ces malades n'est pas moins efficace qu'en combinaison avec la chirurgie* », raconte le Pr Méjean, qui a dirigé cette étude. Désormais, les essais cliniques se concentrent sur l'immunothérapie, seule ou en combinaison, avec des résultats très encourageants qui devraient à nouveau bousculer la prise en charge de ces formes métastatiques.

CANCER DE LA VESSIE : LES HOMMES BEAUCOUP PLUS TOUCHÉS

Plus de 80 % des tumeurs de la vessie sont diagnostiquées chez des hommes. Le tabac

et l'exposition professionnelle à certains agents chimiques font partie des facteurs de risque connus. Les tumeurs se développent sur la paroi interne de la vessie et sont diagnostiquées lors d'une cystoscopie (un endoscope est introduit dans la vessie par les voies naturelles). On distingue deux grands types de cancers : « *Les formes superficielles sont les plus fréquentes [appelées TVNIM, pour tumeurs de la vessie non infiltrantes du muscle, NDLR]. Elles évoluent peu, ne forment pas de métastases, et présentent peu de risques hormis celui de récurrences locales fréquentes* », explique le Pr Alain Ruffion, chef du service urologie de l'hôpital Lyon Sud (HCL, Pierre-Bénite). Leur traitement repose sur une intervention chirurgicale. Lorsque la vessie est très inflammatoire et/ou que les polypes sont difficiles à repérer, le chirurgien peut s'aider du marquage par fluorescence des cellules cancéreuses. « *Si nécessaire, cette intervention peut être complétée, à distance du geste chirurgical, par un traitement local de chimiothérapie, ou par le BCG, qui est en quelque sorte l'ancêtre des immunothérapies* », décrit le Pr Ruffion. En effet, l'instillation de bacilles vivants de la tuberculose dans la vessie va réveiller localement le système immunitaire pour qu'il s'attaque aux cellules cancéreuses résiduelles. « *Cette technique a de bons résultats, mais elle est délicate à utiliser, c'est pourquoi des essais cliniques envisagent actuellement d'en alléger le protocole. Par ailleurs, nous faisons face à de gros problèmes*



RECHERCHE

Vessie : identifier des biomarqueurs prédictifs

En dépit de leur incidence élevée – c'est la 6^e cause de cancer en Europe –, jusqu'à très récemment très peu d'études ont été réalisées pour mieux caractériser les tumeurs de la vessie et identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Ainsi, il n'existe aujourd'hui aucune thérapie ciblée utilisée en clinique ni aucun biomarqueur permettant de suivre l'évolution de la maladie ou de prédire le risque de récurrence, et seulement 20 % des patients au stade métastatique répondent à l'immunothérapie. Voilà entre autres les raisons pour lesquelles la cohorte COBLAnCE a été mise sur pied en 2012. Environ 1 800 femmes et hommes atteints d'un cancer de la vessie vont être suivis pendant au moins six ans : « *Nous collectons des informations épidémiologiques, cliniques, biologiques et génétiques sur chaque tumeur, explique François Radvanyi, chercheur à l'Institut Curie et pilote du volet biologie moléculaire de ce projet. Cela va nous permettre d'étudier par exemple les différents types de tumeurs, leur évolution, et de voir s'il existe un lien avec le génome des patients, le mode de vie, la consommation de tabac blond ou brun, ou encore l'exposition professionnelle.* » Les différences entre cancers masculins et féminins vont aussi être analysées. « *Actuellement, nous participons à l'amélioration de la classification moléculaire des tumeurs de la vessie qui n'envahissent pas le muscle (TVNIM, NDLR), afin d'être capables de mieux prédire leur risque évolutif.* »



PAROLE
D'EXPERT

**PR YVES ALLORY,
SPÉCIALISTE DES CANCERS UROLOGIQUES ET
CHEF DU SERVICE D'ANATOMOPATHOLOGIE
DU SITE DE SAINT-CLOUD DE L'INSTITUT CURIE**



Pedro Lombardi / Institut Curie

L'Institut Curie dispose d'un arsenal thérapeutique particulier dans la prise en charge des cancers

urologiques. Quel est-il ?

Il s'agit d'abord des cancers de la prostate, où nous mettons en œuvre la curiethérapie ainsi que des techniques de radiothérapie externe qui ciblent précisément la tumeur en épargnant les tissus sains. Par ailleurs, pour toutes les formes avancées de cancers urologiques, nos patients ont accès à des thérapies innovantes en participant à des essais cliniques de phase précoce, nombreux à l'Institut Curie.

Le plateau technique de l'Institut Curie est lui aussi très riche...

Pour mettre en œuvre ces radiothérapies particulières, il faut en effet des équipements adéquats.

Nous disposons d'une plateforme d'oncologie moléculaire qui permet d'étudier précisément les particularités génétiques et moléculaires des tumeurs, et ainsi de mettre en œuvre des thérapies ciblées qui augmentent les chances de survie d'un certain nombre de patients.

L'accès aux thérapies innovantes peut-il aussi passer par des partenariats extérieurs ?

Oui, nous travaillons par exemple étroitement avec l'hôpital Foch de Suresnes. Ils sont en pointe notamment dans la chirurgie des cancers du rein et des cancers de la vessie, avec des techniques conservatrices et mini-invasives. Par ailleurs, nous allons mettre en commun notre expertise en anatomopathologie des cancers urologiques et développer notamment des projets de pathologie digitale, avec la numérisation des examens et la possibilité de développer des programmes d'intelligence artificielle pour l'aide au diagnostic.

nothérapie. Depuis peu, elle est utilisée en traitement de seconde ligne pour les cancers métastatiques, mais seulement 20 % des patients traités bénéficient d'une réponse durable. C'est déjà beaucoup par rapport aux traitements précédents mais c'est encore très loin d'être satisfaisant », résume le Pr Ruffion.

**CANCER DU TESTICULE :
UN CANCER RARE ET
DE TRÈS BON PRONOSTIC**

Exclusivement masculin, le cancer du testicule se distingue très nettement de celui de la prostate par sa rareté, son âge de survenue – en général chez des hommes entre 20 et 35 ans –, ainsi que son excellent pronostic. La tumeur se développe le plus souvent à partir des cellules qui produisent les spermatozoïdes : on parle de tumeur germinale. Elle se manifeste par une masse anormale lors de la palpation. Dans tous les cas, l'ablation chirurgicale du testicule est le traitement initial. Ensuite, selon le stade évolutif de la tumeur, soit il est nécessaire de compléter le traitement par une chimiothérapie ou une radiothérapie. Dans ce cas, un recueil de sperme est proposé avant le début des traitements, afin de prévenir d'éventuelles conséquences de ceux-ci sur la fertilité des patients. Pour la majorité des cancers du testicule, le taux de survie à 5 ans dépasse les 80 à 90 %. Aujourd'hui, les essais cliniques se concentrent sur les formes les plus avancées de ces cancers et la personnalisation des chimiothérapies. Des thérapies ciblées sont quant à elles envisagées pour les formes récidivantes. Plus généralement, les épidémiologistes essaient de comprendre pourquoi l'incidence des tumeurs du testicule et plus généralement celle des cancers urologiques sont en augmentation. Quelle est l'influence de l'environnement, particulièrement des perturbateurs endocriniens et de l'exposition professionnelle à des agents chimiques ? Pourquoi de telles disparités entre hommes et femmes pour les cancers du rein et de la vessie ? En plus de mettre au point des prises en charge de plus en plus personnalisées, l'enjeu de la recherche est aussi de comprendre le développement de ces tumeurs particulières afin de mieux les prévenir.



d'approvisionnement en BCG actuellement, au détriment des malades. » Pour les tumeurs de la vessie infiltrant le muscle (TVIM), il y a des risques importants de progression vers des métastases et/ou des symptômes très douloureux. Une chimiothérapie agressive est mise en œuvre par voie générale afin d'obtenir une régression de la tumeur, puis une ablation complète de la vessie est réalisée lors d'une chirurgie. C'est aujourd'hui la méthode la plus efficace, elle est suivie de techniques de reconstruction de la vessie ou de stomie, qui permettent à la plupart des patients d'avoir une qualité de vie quasi normale. « Actuellement, l'enjeu principal des recherches c'est l'immu-