



HAL
open science

Amélioration de la survie globale des patients porteurs de cancer du rein métastatique grâce aux thérapies ciblées : revue monocentrique depuis 2000

Mélanie Tadj

► **To cite this version:**

Mélanie Tadj. Amélioration de la survie globale des patients porteurs de cancer du rein métastatique grâce aux thérapies ciblées : revue monocentrique depuis 2000. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00824923

HAL Id: dumas-00824923

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00824923v1>

Submitted on 22 May 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année: 2013

N°

AMÉLIORATION DE LA SURVIE GLOBALE DES PATIENTS PORTEURS DE CANCER DU
REIN METASTATIQUE GRACE AUX THÉRAPIES CIBLÉES:
REVUE MONOCENTRIQUE DEPUIS 2000.

THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

Mélanie TADJ
Née le 23 Juillet 1981 à Suresnes (92)

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE*

Le 25 Avril 2013

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury: Madame le Professeur Mireille MOUSSEAU

Membres: Monsieur le Docteur Mathieu LARAMAS, directeur de thèse

Monsieur le Professeur Stéphane CULINE

Monsieur le Professeur Jean-Luc DESCOTES

* La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

Madame le Professeur Mireille MOUSSEAU, vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée ce qui m'a permis d'acquérir une rapide autonomie. Je vous adresse ici ma reconnaissance et ma gratitude.

Monsieur le Docteur Mathieu LARAMAS, je te remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse. J'espère qu'à mon tour je saurai transmettre ce que tu m'a appris. Tout au long de mon internat, tu as été l'enseignant exigeant indispensable à ma formation sans oublier d'être l'ami bienveillant m'aidant à trouver le fragile équilibre entre vie professionnelle et familiale. A une époque où nous étions si peu nombreux, tu as été et restera mon "grand frère" de cancérologie!

Monsieur le Professeur Stéphane CULINE, votre participation à ce jury m'honore particulièrement. Vous m'avez donné le goût de la cancérologie lors de mon passage dans votre service à Montpellier en tant qu'externe de 3eme année. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma considération.

Monsieur le Professeur Jean-Luc DESCOTES, votre engagement en onco-urologie et plus généralement en cancérologie n'est plus à démontrer. Votre participation à l'élaboration et à la critique de ce travail en est encore un exemple. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse et profonde considération.

A tous ceux avec qui j'ai eu le plaisir de travailler, un grand merci!

A Valentin pour la réalisation de cette base de données sans quoi ce travail aurait été bien plus difficile.

A Christine, Cristina et Oxana pour tous les bons moments partagés en service et ailleurs.

A Cécile, Isabelle C et Armelle pour avoir fait de cette année en votre compagnie la meilleure de mon internat ainsi qu'à Guillaume et Jocelyne avec qui je suis impatiente de poursuivre mon apprentissage. Un merci particulier à Isabelle M qui sans le savoir, a influencé le médecin que je suis devenue.

A Prune, Sandrine, Claire, Laura, Jérôme, Cécile pour votre enseignement et votre énergie.

A Lysiane, Stéphane et Remy pour m'avoir fait découvrir et apprécier l'hématologie.

A Violaine, Caroline, Julie, Isabelle pour m'avoir initié à la radiothérapie.

A Dominique, Lamia, Sylvie, Marie-Hélène, Blandine, Barbara, Giacomo, Nicole, Géraldine pour avoir tenté de combler avec patience mes nombreuses lacunes anatomopathologiques.

A Gaétan et Claire pour avoir su cultiver ma fibre gériatrique devenue oncogériatrique!

A mes co-internes d'oncologie qui depuis quelques années viennent grossir les rangs; Delphine, Medhi, Laure.

Aux internes croisés au grès de mon cursus avec qui nous avons partagés un plus que de la médecine: Philippe, Martin, Clara, Mathieu, Sylvain, Camille, Leïnag, Ségolène, Anne-Sophie.

A Jean-Cyril et Audrey pour avoir éveillé la curiosité et tissé des liens entre des spécialités parfois éloignées par l'intermédiaire de l'AJOI.

A Véronique, Anne-Marie, Solange, Emmanuelle, Gaëlle, Angélique, Beatrice, Corinne pour votre investissement indispensable dans la récupération des données.

Aux équipes paramédicales pour votre engagement auprès des malades.

Merci à mes amis

Caroline, Gaël, Stephanie et Germain qui me suivent depuis le lycée, quel chemin parcouru à vos cotés.

Emilie, Marie, Marine que j'ai rencontrées à Montpellier sur les bancs de la faculté avec qui c'est toujours un plaisir de se revoir.

Anne-Claire, Mickaël, Janine, Franck, Christelle, Nicolas, Julie qui m'accompagnent depuis mon arrivée à Grenoble, votre soutien et votre amitié me sont précieuses.

A ma famille

Philip pour sa relecture attentive.

Mes parents pour leur soutien toujours indéfectible et leur écoute attentive, j'ai beaucoup de chance!

Mon papa

Valentin et Inès, vous grandissez trop vite ... mais je suis fière des adultes que vous devenez !

A toi Emeric pour ton amour et l'équilibre que tu assures dans ma vie.

A nos deux trésors Arthur et Zoé.

TABLE DES MATIÈRES

Résumé	p. 6
Abréviations	p. 9
Article	p. 11
ABSTRACT	p. 13
INTRODUCTION	p. 14
PATIENT AND METHOD	p. 16
Renal tumor database	p. 16
Inclusion criteria	p. 16
Objective study	p. 17
Statistical analysis	p. 17
RESULTS	p. 18
Cohort characteristic	p. 18
Overall survival	p. 18
Outcome in targeted therapy group	p. 19
Outcome in non-targeted therapy group	p. 19
DISCUSSION	p. 21
REFERENCES	p. 25
TABLE	p. 28
FIGURE	p. 29
Annexes	p. 33
Conclusion	p. 43

Résumé

RÉSUMÉ

Contexte: les traitements anti-angiogéniques ont radicalement modifiés la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cancer du rein métastatique. Le but de ce travail est de déterminer dans la pratique clinique quotidienne l'impact de ces nouvelles thérapies sur la survie globale.

Methodes: Etude rétrospective, mono-centrique, non interventionnelle incluant les patients porteurs d'un cancer du rein métastatique à cellules claires diagnostiqués depuis 2000 au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble. Les 2 cohortes ont été déterminées en fonction de la première ligne thérapeutique reçue (thérapies ciblées ou autres traitements).

Résultats: Quarante-vingt dix-huit patients ont été inclus entre le 1er Janvier 2000 et le 31 Décembre 2010. Les caractéristiques démographiques et pathologiques des 2 cohortes étaient comparables, en particulier la distribution des profils pronostiques. En première ligne, 58 patients ont reçus une thérapie ciblée dont 71% ont été traités par sunitinib, 21% par bevacizumab, et 8% par temsirolimus. Dans l'autre cohorte (n=40), 37,5% des patients ont reçus des cytokines, 15% une chimiothérapie cytotoxique ou une hormonothérapie. La médiane de survie globale des patients traités par thérapie ciblée est significativement augmentée (30 mois contre 13 mois; $p < .003$, log-rank test). Le Hazard Ratio (HR) de décès à 3 ans entre les deux groupes de traitement est de 0.53 (intervalle de confiance 95%, 0.33-0.85; $p = .008$, log-rank test). Le HR de décès à 3 ans ajusté sur le profil pronostique est de 0.43 (IC95%, 0.27-0.71).

Conclusion: Cette étude rétrospective objective l'amélioration de survie globale des patients atteints de cancer du rein métastatique, quelque soit le groupe pronostique, grâce à l'apport des thérapies ciblées. Le nombre croissant de ces dernières et l'extension

des indications thérapeutiques ont radicalement modifié la stratégie thérapeutique dans le cancer du rein métastatique, pour le bénéfice des patients.

Abréviations

ABRÉVIATIONS

95%CI: 95% Confidence Interval

FGI: French Group of Immunotherapy

HR: Hazard Ratio

mRCC: metastatic Renal Cell Carcinoma

mTOR: mammalian Target Of Rapamycin

OS: Overall survival

PDGF: Platelet-Derivated Growth Factor

PFS: Progression Free Survival

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

Article

Targeted therapy improves overall survival in metastatic renal clear cell carcinoma: Monocentric review since 2000.

M. Tadj. CHU de Grenoble, Oncologie Médicale, Pôle Cancérologie Medecine Aigüe Communautaire, France

V. Arnoux , MD. CHU de Grenoble, Département Urologie Transplantation, Pôle Digidune, France.

M.Mousseau, MD. PhD. CHU de Grenoble, Oncologie Médicale, Pôle Cancérologie Medecine Aigüe Communautaire, France

J.L. Descotes, MD. PhD. CHU de Grenoble, Département Urologie Transplantation, Pôle Digidune, France.

J.L. Quesada . CHU de Grenoble, Unité d'épidémiologie clinique, Centre d'Investigation Clinique,France.

L. Bensaadi, MD. HU de Grenoble, Departement d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, France.

M.Laramas, MD. CHU de Grenoble, Oncologie Médicale, Pôle Cancérologie Medecine Aigüe Communautaire, France

Correspondence:

Mathieu LARAMAS, MD. Medical Oncology, University Hospital, CS 10217, 38043 Grenoble cedex 9, France.

Phone: 33 4 76 76 54 51

Fax: 33 4 76 76 56 61

E-mail: mlaramas@chu-grenoble.fr

ABSTRACT:

Introduction: Anti-angiogenic treatment had radically modified therapeutic strategy in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). This study is aimed to determine the overall survival (OS) improvement in clinical practice.

Patients and methods: Retrospective, monocentric and non-interventional study in mRCC diagnosed since 2000 with 2 cohorts of patients determined according to the first line treatment (targeted therapy or others treatment).

Results: Between 1 January 2000 and 31 December 2010, 98 patients were included. The 2 cohorts were balanced with regard to baseline disease and demographic characteristics in particular for prognosis profiles distribution. As first line, 58 patients received targeted therapy whose 71% were treated by sunitinib, 21% by bevacizumab and 8% by temsirolimus. In non-targeted therapy cohort (n=40), 37.5% were treated by cytokines, 15% by cytotoxic chemotherapy or hormonal therapy. Patients treated with targeted therapy had a significantly longer median OS (30 months vs 13 months; $p < .003$, log-rank test). The Hazard Ratio (HR) of death at 3 years was 0.53 (95% Confidence Interval, 0.33-0.85; $p = .008$, log-rank test). When adjusted to the prognosis profile, the HR of death was 0.43 (95%CI, 0.27-0.71).

Conclusions: This retrospective study demonstrated the improvement of OS due to targeted treatments, for all prognostic risk groups. This result supported the complete change of care of mRCC patients with extension of therapeutic indications and efficient therapeutic lines.

INTRODUCTION

In the 1990s, immunotherapy was approved for treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) by using mainly α -interferon or interleukin-2 alone or a combination of both. Cytokines were effective on few patients and complete response was obtained in less than 15% of cases after 25 weeks of combined therapy. The impact on overall survival (OS) was small. Median survival time was 12 months for single therapies rising to 17 months with combined therapy.¹ Toxic side effects like hypotension, fever, performance-status impairment and nausea or vomiting were frequently the limiting factor of these strategies in particular for interleukin-2. High resistance to conventional chemotherapy, significant toxicity of cytokines and lack of alternative treatment when resistance to immunotherapy was achieved limited survival of mRCC.

Oncogenesis of mRCC is supported by inactivation of the Von Hippel-Lindau (VHL) pathway that increased production of vascular endothelial growth factor (VEGF) and platelet-derived growth factor (PDGF). A better comprehension of the neo-angiogenesis mechanism has led to the emergence of new therapeutic agents: tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib), monoclonal antibody anti-VEGF (bevacizumab) or mammalian Target Of Rapamycin (mTOR) inhibitors (temsirolimus, everolimus). Since 2006, therapeutic strategies include anti-angiogenic treatment and therefore reduce use of immunotherapy. The first approved drugs were sunitinib and sorafenib. As first line, sunitinib increases Progression Free Survival (PFS) from 5 months with α -interferon to 11 months.² A phase III study demonstrated a statistically significant benefit in PFS for sorafenib (5,5 months) versus placebo (2,8 months) in second line.³ With acceptable toxicities, VEGF-targeted agents are now the cornerstone in mRCC.

The effect of anti-angiogenic treatment on OS is partially established. Only temsirolimus has demonstrated a statistically significant lowering risk of death of 27% for poor prognosis patients with mRCC versus interferon alone.⁴ Pivotal trials of first VEGF-targeted agents (sunitinib, bevacizumab) were initially designed to prove such benefit. But when pre-planned interim analysis was conducted, the important benefit in PFS led to amendment of the protocol. Subsequent lines of targeted therapy available during ongoing trials and the possibility of crossover had strongly confounded the OS results. However, sunitinib showed a trend toward improved survival versus interferon (HR for death = 0,65; p=0,02).² Survival data are missing to justify this change in clinical practice.

We reported the results of a retrospective, monocentric and non-interventional study using data from adult kidney cancer database. The aim of this study was to determine in clinical practice whether anti-angiogenic agents improve overall survival of mCCR compared with former therapeutic strategies.

PATIENTS AND METHODS

Renal tumour database

All patients aged 18 years or older with renal tumours recorded on the Grenoble University Hospital database. This database was retrospectively populated since 1 January 2000. Completeness of database was assured by crosschecking of three information sources: the Medical Information Department (request using Disease International classification v10), patient records (paper and digital with CristalNet Software v04) and the anatomopathologic database. Since 01 June 2009, the database was prospectively completed. In accordance with French data protection legislation, the database was declared to the “Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés” and identified under number: 1500484 v 0. The database was designed according to the ethical principles of the Declaration of Helsinki and received approval from an independent ethics committee (Institutional Review Board 5891).

Inclusion criteria

Only patients aged 18 years and older with metastatic renal clear cell carcinoma were identified. Others histologic types were excluded. The 2 cohorts of patients were determined according to the first line treatment: one anti-angiogenic targeted group (including bevacizumab, sunitinib or temsirolimus) and another group treated otherwise (including cytokines, cytotoxic chemotherapy and others treatment). Patients were classified into poor, intermediate and favorable prognosis according to the French Group of Immunotherapy (FGI) classification (considering performance status index, number of metastasis, liver metastasis and time to recurrence).

Objective study

The primary end-point was overall survival defined as the time between the date for diagnosis of mRCC and death due to any cause. Patients without an event were censored at the last follow-up assessment (31 October 2012). Subgroup analyses according to prognostic factor were planned. The secondary end-point was to assess the impact of anti-angiogenic treatment sequence on OS. Data on the use in clinical practice of targeted therapies was also collected: number of cycles of treatment, reason for stopping (progression or toxicity), dosage adjustment.

Statistical analysis

Data were summarized by size and frequency for categorical data and by mean scores \pm standard deviation or by median and 25th-75th percentiles when normality was rejected for quantitative data. Comparison of categorical parameters was performed using Chi2 test, or Fisher exact test if needed. Comparisons of continuous parameters were performed using an unpaired Student *t*-test or Mann–Whitney test if necessary. Normality was tested by the Shapiro–Wilk, and variance homogeneity by Levene tests. Survival analysis was performed using Kaplan–Meier curves, log-rank univariate test and the Cox model for prognosis adjustment. The statistical analysis was performed using Stata® 12.1 (StataCorp LP, College Station, TX) PC-Software. All data was analyzed independently in the Grenoble Clinical Research Center.

RESULTS

Cohort characteristics

Between 1 January 2000 and 31 December 2010, 766 patients with kidney cancer were identified of whom 124 were metastatic. Nineteen tumours were not clear cell carcinoma and 7 had an unknown histology. Ninety-eight patients with mRCC were included: 58 received an anti-VEGF or m-TOR targeted therapy as first line and 40 received other treatments. At the time of analysis, 71 patients (72%) were dead. The median follow-ups for targeted therapy treated patients and for non-targeted therapy treated patients were 27,5 months (range, 1-127) and 10,5 months (range, 1-124) respectively. The 2 cohorts were balanced with regard to baseline disease and demographic characteristics in particular for prognosis profiles distribution (table 1). A greater percentage of a poor prognosis patient in the non-targeted therapy group was observed (43% vs 30%) without difference statistically significant ($p = .21$).

Overall survival

The median survival of all patients was 23.1 months (range, 16.1- 30) (fig 1). When stratified by FGI risk categories (fig 2), patients with poor risk had a significantly shorter overall survival (11 months; range, 5.8-19.6) than patients with intermediate risk (29.7 months; range, 19.4-30) or good prognostic patients (median overall survival not reached). Patient treated with targeted therapy as first line had a significantly longer median OS (30 months vs 13 months; $p < .003$, log-rank test) (fig 3). The Hazard Ratio (HR) of death at 3 years was 0.53 (95% Confidence Interval, 0.33-0.85; $p = .008$, Cox Proportional Hazards Model). When adjusted to the prognosis profile, the HR of death for

patient treated with targeted therapy as first line versus without was 0.43 (95%CI, 0.27-0.71, log-rank test).

Outcome in targeted therapy group

In the cohort treated by anti-angiogenic therapy, patients received a median of 2 therapeutic lines (range 1 to 5). As first line, 71% of patients had received sunitinib (n=41), 21% bevacizumab (n=12), and 8% temsirolimus (n=5). The average duration of treatment as first line was 9, 10.5 and 4 months respectively for bevacizumab, sunitinib and temsirolimus. Dosage had been modified for 65% of patients treated by sunitinib: 21 patients with 25% of reduction and 6 with at least 50% of reduction. In 18% of cases (n=9), first line therapy had to be interrupted due to toxic effects. Only 3 long-term stabilities (defined as non-progressive disease during more than 2 years) and 2 complete responses had been observed. As second line, 12% of patients (n=4) received a monoclonal antibody, 59% received TKI (n=13 for sorafenib, n=7 for sunitinib) and 29% mTOR inhibitor (n=2 for temsirolimus, n=8 for everolimus). When stratified by anti-angiogenic treatment sequence, 23% (n=8) of patients received a monoclonal antibody-TKI sequence, 29% (n=10) a TKI-mTOR inhibitor sequence and 35% (n=12) a TKI-TKI sequence. Four patients were treated by TKI-monoclonal antibody or mTOR inhibitor-TKI sequence (fig 4). The median overall survival was not statistically different between these targeted therapy sequences.

Outcome in non-targeted therapy group

In the non-targeted therapy cohort, patients received a median of 1 therapeutic line: 37.5% were treated by cytokines, 15% by cytotoxic chemotherapy or hormonal therapy. Two patients showed a complete response after surgery whose one was still alive at the

time of clinical data cut-off (93 months survival). Forty two percent of patient (n=17) did not receive active treatment: 8 patients had a poor prognosis profile and 6 where under observation during more than a year (survival ranging from 12 to 27 months). In this cohort, 7 patients received a targeted therapy during evolution: 4 as second line and 3 as third line or more.

DISCUSSION

This monocentric review of mRCC over the 11 past years demonstrates the significant improvement in OS by using targeted first line treatment (bevacizumab, sunitinib or temsirolimus) in routine clinical practice. This study among an unselected population of mRCC supports the profound modification of therapeutic strategy with the adoption of anti-angiogenic treatment since 2006. This improvement was not demonstrated in the pivotal study of sunitinib or bevacizumab, but temsirolimus achieved a significant HR for death of 0.73 (95%CI, 0.58-0.92; $p=0.008$) versus placebo in poor prognostic population.⁴

Some others publications support the hypothesis of a benefit in OS. A population-based study in British Columbia, Canada reported a significant improvement of median survival of 8.6 months for patients treated by sunitinib compared with cytokines (17.3 vs 8.7 months; $p=0.004$).⁵ Less than 10% of 200 patients included received a second line therapy and unsuitable patients for treatment were excluded. This study demonstrated the superiority in OS of sunitinib as exclusive first line treatment without highlighting profound modification of clinical practice: extending therapeutic indication and increasing number of therapeutic lines. A Swedish population-based study sought to demonstrate the improvement in OS using a large dataset of 3 243 patients.⁶ The RENCOMP analyses reported a HR for death of 0.76 (95%CI; 0.69-0.83, $p<0.001$) in mRCC patient diagnosed in the period 2006-2008 versus 2000-2005 with respectively median survival of 17.7 months (95%; 14.9-20.5) and 10.2 months (95%CI; 9.1-11.2). Nevertheless, important prognostic factors were not analysed such as risk group classification or histology data. Despite 40% of treatments having been omitted from the register, the authors' conclusions suggested a high probability of contribution of targeted therapy in increasing OS without concluding what the best treatment sequence should be.

In our study, because of retrospective data, patients could not be classified according to the MSKCC or Heng's classification risk. The FGI classification is an effective prognostic model in predicting OS in mRCC patients treated in the era of targeted therapy.⁷ OS observed in each FGI's prognostic group are consistent with OS formerly reported in the corresponding prognostic group among Heng's classification: 44 months for favorable-risk, 27 months for intermediate-risk and 8.8 months for poor-risk.⁸

The OS improvement is constant whatever the prognostic profile according to FGI classification with adjusted HR of death statistically significant (0.43; 95% CI, 0.27-0.71). Particularly in poor prognosis patient group, targeted therapy led to an increase OS of 7 months. In our study, poor prognosis patients seemed to be overrepresented in the non-targeted therapy cohort but it was not statistically significant. The OS observed for poor prognosis treated by targeted therapy (13,5 months, data not shown) was concordant with median OS reported in same population treated by temsirolimus.⁴ Immunotherapy or chemotherapy abstention for unsuitable patients was formerly standard practice and represented by 1 case per 5 patients. Even in the era of targeted therapy, there is still a small percentage of unfit patients who are not candidates for an active and potentially toxic treatment (less than 10% in our study).

This retrospective study could not grade adverse events. Clearly, toxicity limits had been approached since dosage modifications were frequently reported in patient records. Sixty five percent of sunitinib treated patients had a dosage reduction. Dosage modifications seem to be more frequent in usual clinical practice (32% of dose reduction was reported in the pivotal trial of sunitinib).² Comorbidity could explain part of this reduction. The

Common Toxicity Criteria scale used in randomised studies was not designed for the assessment of toxicities in continuous therapy. Symptomatic toxicity (asthenia, mucositis and diarrhoea) could be under-estimated in an over-selected population.⁹ Even if toxicities could imply efficacy, the management of chronic adverse events are a challenge in an unselected population of mRCC.¹⁰

The number of patients collected does not allow a conclusion on the better therapeutic sequence. VEGF combinations do not improve OS but exacerbate toxicities.^{11,12} Recent guidelines recommend sequential treatment with several options for second or third-line drug.¹³ New drugs are available: pazopanib as first line for good or intermediate prognosis, axitinib for second line.^{14,15} New options (e.g. tivozanib) are expected to be approved in near future.¹⁶ Nevertheless, the immune pathway is not definitively abandoned. Anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies recently demonstrated in phase 1 studies up to 27% of cumulative response in renal cell cancer population.^{17,18}

Beyond the effect of one single agent, the improvement of OS may be increased by introduction of new efficient therapeutic agents which multiple the number of available therapeutic lines. As in other metastatic disease (e.g. breast or colon cancer), defining the best therapeutic sequence is challenging. In the absence of the necessary strategic trials, clinicians must select treatment based on efficacy and toxicity of previous lines.

In conclusion, this retrospective study demonstrated the improvement of OS due to targeted treatments, for all prognostic risk groups. These results support the complete change of care in patients with the adoption of mRCC since 2006. In the era of targeted therapy, therapeutic indications are extending even to poor prognostic patients and the

number of therapeutic lines with efficient therapeutic agents for other patients is increasing. Each step of progress contributes to improve overall survival.

REFERENCES

1. Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al: Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie. *N Engl J Med* 1998;**338**:1272-8
2. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al: Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007;**356**:115-24
3. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al: Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;**356**:125-34
4. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al: Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007;**356**:2271-81
5. Heng DY, Chi KN, Murray N, et al: A population-based study evaluating the impact of sunitinib on overall survival in the treatment of patients with metastatic renal cell cancer. *Cancer* 2009;**115**:776-83
6. Harmenberg U, Wahlgren T, Kowalski J, et al: Treatment and overall survival (OS) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): A Swedish population-based study (2000-2008). *J Clin Oncol* 2012;**30**:abstr 389
7. Crepel M, Escudier BJ, Machiels JH, et al: Comparison of two major prognostic models for patients with metastatic renal cell carcinoma treated in the contemporary era of targeted therapies. *ASCO Meeting Abstracts* 2011;**29**:abstr 4660
8. Heng D, Xie W, Regan M, et al: Prognostic Factors for Overall Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Agents: Results From a Large, Multicenter Study. *J Clin Oncol* 2009;**27**:5794-99

9. Powles T, Sarwar N, Jones R, et al: An indirect comparison of the toxicity of sunitinib and pazopanib in metastatic clear cell renal cancer. *Eur J Cancer* 2012;**48**:3171-6
10. Di Fiore F, Rigal O, Menager C, et al: Severe clinical toxicities are correlated with survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with sunitinib and sorafenib. *Br J Cancer* 2011;**105**:1811-3
11. Molina AM, Feldman DR, Voss MH, et al: Phase 1 trial of everolimus plus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2012;**118**:1868-76
12. Negrier S, Gravis G, Perol D, et al: Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011;**12**:673-80
13. Escudier B, Eisen T, Porta C, et al: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;**23**(Suppl 7):v65-71
14. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al: Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;**28**:1061-85
15. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al: Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;**378**:1931-9
16. Nosov DA, Esteves B, Lipatov ON, et al: Antitumor activity and safety of tivozanib (AV-951) in a phase II randomized discontinuation trial in patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2012;**30**:1678-85
17. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al: Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012;**366**:2455-65

18. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al: Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;**366**: 2443-54

Table 1- Baseline demographic and clinical characteristics

	Targeted therapy n=58(%)	Non-targeted therapy n=40 (%)	p values
sex			
male	38 (66)	33 (82)	.06
female	20 (34)	7 (17)	
age years (range)	61 (39-83)	63 (41-84)	.25
performance status ⁱ			
0	20 (37)	8 (26)	.28
1	25 (46)	13 (42)	.69
2 and more	9 (17)	10 (32)	.09
prior nephrectomy	46 (80)	28 (70)	.28
metachronous metastasis	26 (45)	10 (25)	.04
Median time of delayed metastasis months (25-75 percentil)	46 (12-82.5)	43.5 (4-79)	.67
number of disease sites			
1	24 (41)	17 (42)	.91
2 and more	34 (59)	23 (58)	
Sites of metastasis			
bones	24 (41)	16 (40)	.89
lung	40 (69)	22 (55)	.16
liver	17 (29)	8 (20)	.29
nodes	20 (34)	12 (30)	.64
French Classification risk score ⁱⁱ			
favorable	10 (18)	7 (19)	.90
intermediate	29 (52)	14 (38)	.18
poor	17 (30)	16 (43)	.21

i: n=54 in targeted therapy group and n=31 in non-targeted therapy group;

ii: n=56 in targeted therapy group and n=37 in non-targeted therapy group

Fig. 1 - Kaplan - Meier estimates of OS at 3 years follow - up

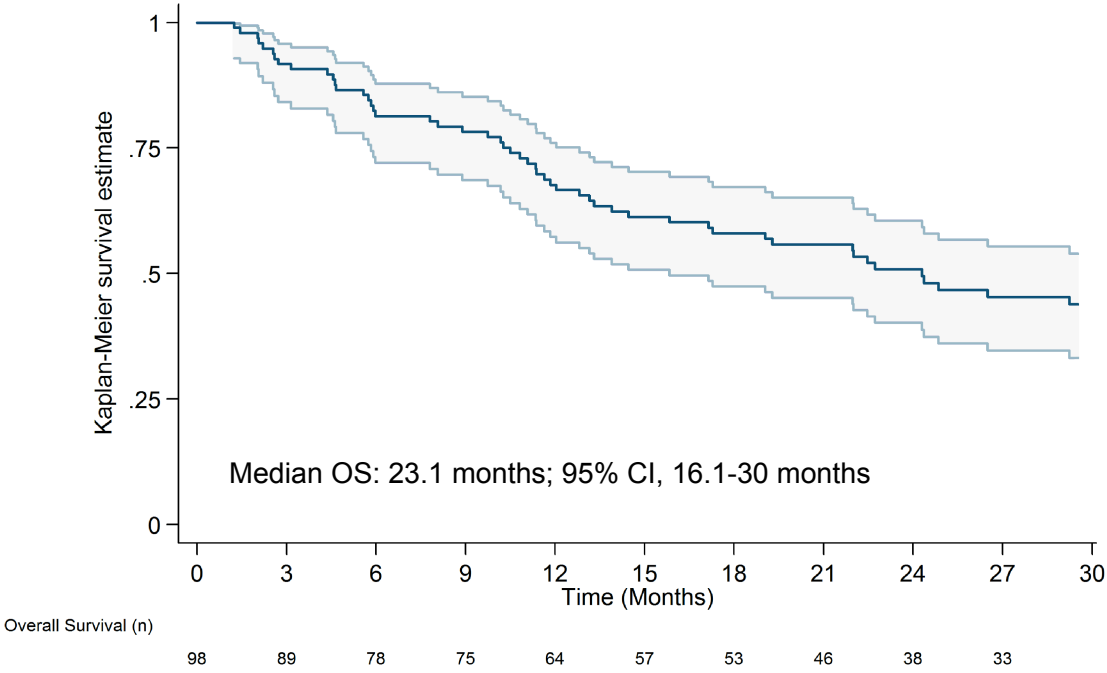
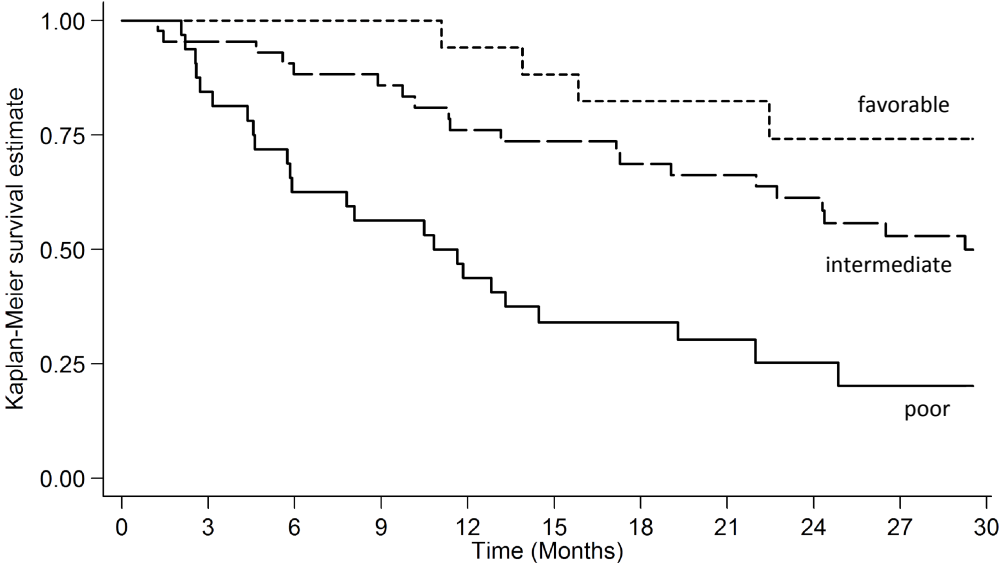


Fig. 2 - Kaplan - Meier estimates of OS at 3 years follow - up according to FGI risk



FGI risk categories (n)

Favorable	17	17	17	17	16	15	13	11	9	8
Intermediate	43	41	37	36	31	30	28	27	22	19
Poor	33	27	20	18	14	10	10	6	5	4

categories

Fig. 3 - Kaplan - Meier estimates of OS at 3 years follow - up

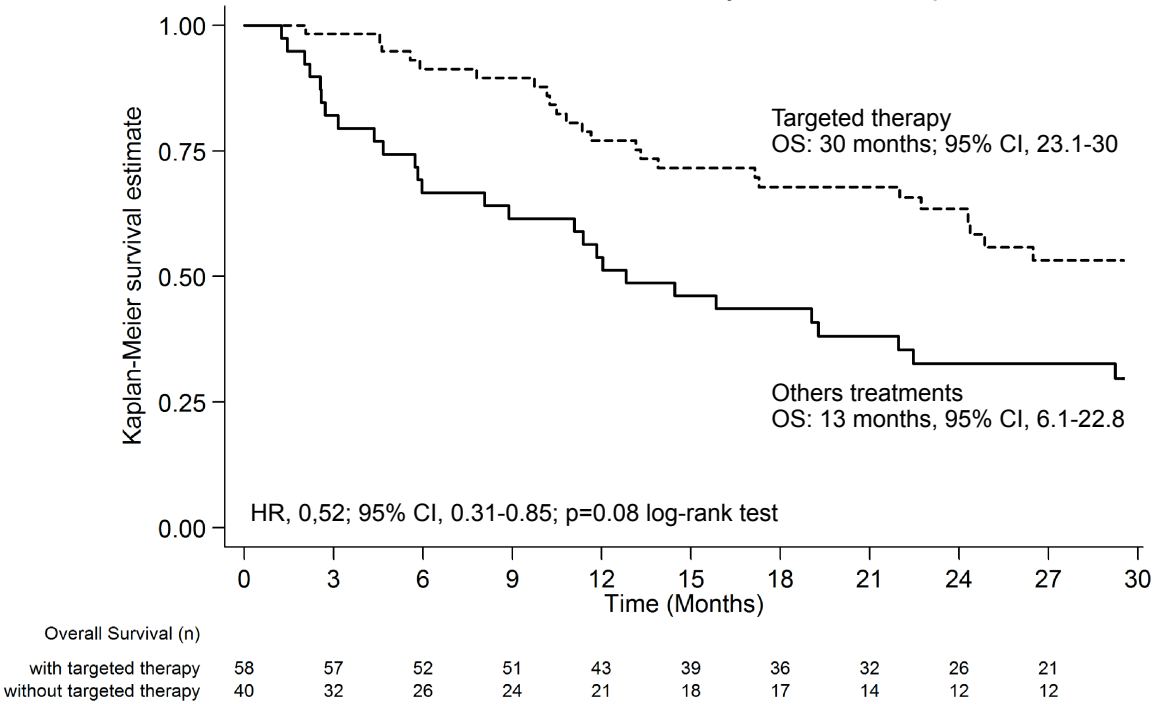
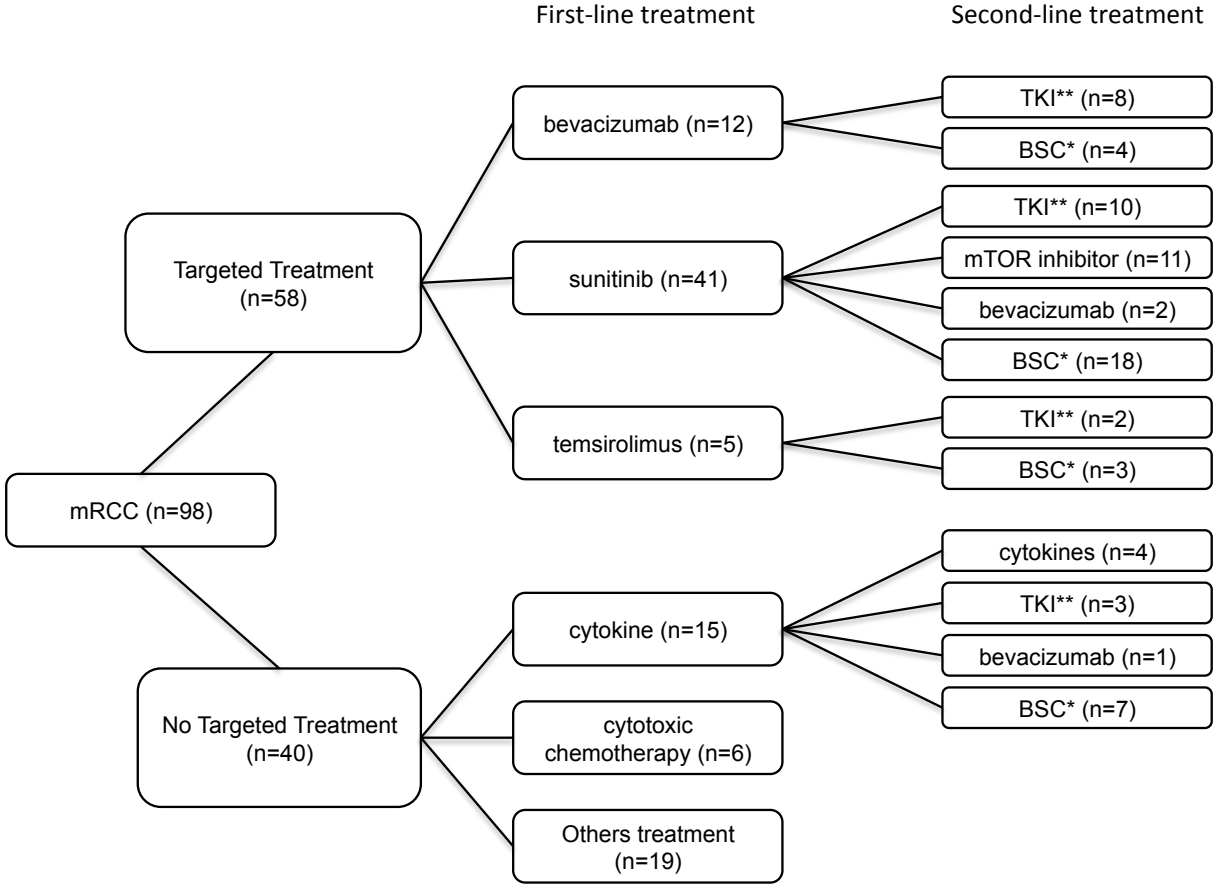



Fig. 4 – Flow Chart



* Best Supportive Care
 ** Tyrosine Kinase Inhibitor

Annexes

ANNEXE 1: masque de saisie des données

NOM <input type="text"/>		PRENOM <input type="text"/>	
DATE DE NAISSANCE <input type="text"/>		AGE DECOUVERTE <input type="text"/>	
SEXE <input type="text"/>		CHIRURGIEN <input type="text"/>	
NUMERO DOSSIER <input type="text"/>		COMMUNE DE NAISSANCE <input type="text"/>	
<input <="" td="" type="button" value="?"/> <td colspan="2"><input type="button" value="GO"/></td>		<input type="button" value="GO"/>	
<input type="button" value="LISTE"/>		EXPLOITABLE	
		<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	
EPIDEMIOLOGIE			
SURPOIDS - OBESITE <input type="text"/> (BMI > 25)		BMI <input type="text"/>	
		POIDS <input type="text"/> KG	
		TAILLE <input type="text"/> M	
HTA <input type="text"/>		TABAC ACTIF OU SEVRE <input type="text"/>	
ATCD FAMILIAUX CANCER DU REIN <input type="text"/>		SYNDROME GENETIQUE <input type="text"/>	
ASA <input type="text"/>		PS <input type="text"/>	
REIN UNIQUE <input type="text"/>		DIALYSE - GREFFE <input type="text"/>	
CANCER ASSOCIE <input type="text"/>		<input type="text"/>	
		<input type="text"/>	
 SERVICE D'UROLOGIE ET DE TRANSPLANTATION RENALE PR JJ RAMBEAUD, PR JL DESCOTES CHU DE GRENOBLE			

NOM PRENOM
DATE DE NAISSANCE AGE DECOUVERTE
SEXE CHIRURGIEN

NUMERO DOSSIER COMMUNE DE NAISSANCE

? GO LISTE

EXPLOITABLE
 Oui Non

CLINIQUE ET PARACLINIQUE

DATE DE DECOUVERTE MODE DE DECOUVERTE

HB G/L CREAT μ MOL/L CA MMOL/L LDH MMOL/L

COTE TUMEUR TAILLE TUMEUR MM

KYSTIQUE BOSNIACK

LOCALISATION RENALE

SCORE RENAL

SCORE PADUA

NBRE DE TUMEURS TUMEURS BILATERALES ORDRE APPARITION

METASTASES NBRE DE SITES ORDRE APPARITION METAS

DELAI APPARITION METAS MOIS

LOCALISATION METASTASES POUMON FOIE OS GANGLIONS CERVEAU AUTRE...

MSKCC

PRONOSTIC FRANCAIS



SERVICE D'UROLOGIE ET DE TRANSPLANTATION RENALE
PR JJ RAMBEAUD, PR JL DESCOTES
CHU DE GRENOBLE

NOM PRENOM
DATE DE NAISSANCE AGE DECOUVERTE
SEXE CHIRURGIEN

NUMERO DOSSIER COMMUNE DE NAISSANCE

? GO LISTE

EXPLOITABLE
 Oui Non

TRAITEMENT

BIOPSIE RESULTATS BIOPSIE

TRAITEMENT

DATE DE CHIRURGIE VOIE D'ABORD

EMBOLISATION PREOPERATOIRE SU DUREE CLAMPAGE MIN

CAVOTOMIE GESTE CARDIAQUE ASSOCIE CONVERSION

SURRENALECTOMIE MARGES POSITIVES

COMPLICATION CHIR COMPLICATION MED

DEBUT TRAITEMENT MEDICAL 1ÈRE LIGNE

NB DE CYCLES MOTIF D'ARRET REDUCTION POSOLOGIE

DEBUT 2E LIGNE 2ÈME LIGNE

NB DE CYCLES MOTIF D'ARRET REDUCTION POSOLOGIE

DEBUT 3E LIGNE 3ÈME LIGNE

NB DE CYCLES MOTIF D'ARRET REDUCTION POSOLOGIE



SERVICE D'UROLOGIE ET DE TRANSPLANTATION RENALE
PR JJ RAMBEAUD, PR JL DESCOTES
CHU DE GRENOBLE

NOM PRENOM
DATE DE NAISSANCE AGE DECOUVERTE
SEXE CHIRURGIEN

NUMERO DOSSIER COMMUNE DE NAISSANCE

EXPLOITABLE

Oui Non

DEBUT 4E LIGNE 4EME LIGNE

NB DE CYCLES MOTIF D'ARRET REDUCTION POSOLOGIE

DEBUT 5E LIGNE 5EME LIGNE

NB DE CYCLES MOTIF D'ARRET REDUCTION POSOLOGIE

DATE RFA OU CRYO

TDM CONTROLE



SERVICE D'UROLOGIE ET DE TRANSPLANTATION RENALE
PR JJ RAMBEAUD, PR JL DESCOTES
CHU DE GRENOBLE

NOM PRENOM

DATE DE NAISSANCE AGE DECOUVERTE

SEXE CHIRURGIEN

NUMERO DOSSIER

COMMUNE DE NAISSANCE

EXPLOITABLE

Oui Non

ANATOMOPATHOLOGIE

TYPE TUMORAL TAILLE MACRO MM FURHMAN

THROMBUS VEINEUX EMBOLS VASCULO-LYMPHATIQUES

GANGLIONS TOTAUX

GANGLIONS POSITIFS

MARGES MICRO

DISTANCE MARGE MM

INVASION SURRENALE

MALIGNITE



TNM 2007

pT	pN	M	R
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

TNM 2009

pT	pN	M	R
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

CONTINGENT SARCOMATOIDE %

NECROSE TUMORALE %

MULTI-CONTINGENTS

CONTINGENT PRINCIPAL

CONTINGENT SECONDAIRE



SERVICE D'UROLOGIE ET DE TRANSPLANTATION RENALE
PR JJ RAMBEAUD, PR JL DESCOTES
CHU DE GRENOBLE

NOM PRENOM
DATE DE NAISSANCE AGE DECOUVERTE
SEXE CHIRURGIEN

NUMERO DOSSIER COMMUNE DE NAISSANCE

? GO LISTE

EXPLOITABLE
 Oui Non

SUIVI

DATE DE DERNIERE CONSULTATION FOLLOW UP MOIS

DATE DE DERNIER BILAN CREATININE μ MOL CLAIRANCE CREATININE

REMISSION

STABILITE

DECES DATE DE DECES MORTALITE SPECIFIQUE

RECHUTE LOCALE DATE DE RECHUTE

MODE DE RECHUTE LOCAL REIN HOMOLATERAL REIN CONTROLATERAL AUTRE...

TRAITEMENT RECHUTE DATE TRAITEMENT RECHUTE

SURVIE SANS RECHUTE MOIS SURVIE POST RECHUTE MOIS

PROGRESSION DATE DE PROGRESSION

MODE DE PROGRESSION POUMON FOIE OS GANGLIONS CERVEAU AUTRE...

TRAITEMENT PROGRESSION

DATE TRAITEMENT PROGRESSION

SURVIE SANS PROGRESSION MOIS SURVIE POST PROGRESSION MOIS



SERVICE D'UROLOGIE ET DE TRANSPLANTATION RENALE
PR JJ RAMBEAUD, PR JL DESCOTES
CHU DE GRENOBLE

NOM PRENOM

DATE DE NAISSANCE AGE DECOUVERTE

SEXE CHIRURGIEN

NUMERO DOSSIER

COMMUNE DE NAISSANCE

EXPLOITABLE

Oui Non

TUMOROTHEQUE

PRELEVEMENT TUMOROTHEQUE

NUMERO GLABO OU DIAMIC

K7

TUBE / ETAGE

BOITE

RACK

REMARQUE

CODE SNOMED

TYPE TUMORAL



SERVICE D'UROLOGIE ET DE TRANSPLANTATION RENALE
PR JJ RAMBEAUD, PR JL DESCOTES
CHU DE GRENOBLE

ANNEXE 2: Déclaration Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés



Récépissé de déclaration normale

Numéro de déclaration
1500484 v 0

Monsieur ARNOUX Valentin
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE
GRENOBLE
UROLOGIE ET TRANSPLANTATION RENALE
CHU DE GRENOBLE
38043 GRENOBLE CEDEX 9

Conformément à la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée en août 2004,

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE GRENOBLE
DIRECTION DE LA RECHERCHE CLINIQUE
BP 217 PAVILLON ST EYNARD 38043 GRENOBLE CEDEX 9
Tél : 0476767575 Fax :

A déclaré à la Commission Nationale de l'informatique et des libertés un traitement de données personnelles dont la finalité principale est :

CREATION D'UNE BASE DE DONNEES SUR LES TUMEURS DU REIN L'OBJECTIF PRIMAIRE EST LA CREATION D'UNE BASE DE DONNEES CLINICO-BIOLOGIQUE CONCERNANT LES PATIENTS PRESENTANT UNE TUMEUR DU REIN ET ADMIS AU CHU DE GRENOBLE. IL S'AGIT D'UNE ETUDE OBSERVATIONNELLE CHEZ LES PATIENTS ADMIS AU CHU ET PRESENTANT UNE TUMEUR DU REIN. TOUS LES ACTES SONT PRATIQUES ET LES PRODUITS UTILISES DE MANIERE HABITUELLE. LES PRELEVEMENTS REALISES CORRESPONDENT A CEUX COURAMMENT PRESCRITS CHEZ CE TYPE DE PATIENTS. LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE RELEVE DE LA PRATIQUE COURANTE.

La délivrance de ce récépissé atteste que vous avez effectué une déclaration de votre traitement à la CNIL et que votre dossier est formellement complet. Vous pouvez mettre en œuvre votre traitement. Cependant, la CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier ou par la voie d'un contrôle sur place, que ce traitement respecte l'ensemble des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. En tout état de cause, vous êtes tenu de respecter les obligations prévues par la loi et notamment :

- 1) La définition et le respect de la finalité du traitement,
- 2) La pertinence des données traitées,
- 3) La conservation pendant une durée limitée des données,
- 4) La sécurité et la confidentialité des données,
- 5) Le respect des droits des intéressés : leur information sur leur droit d'accès, de rectification et d'opposition.

Pour plus de détails sur les obligations prévues par la loi « informatique et libertés », consultez le site internet de la CNIL : « www.cnil.fr »

Fait à Paris, le 18 avril 2011

Par délégation de la commission

Alex Turk

8, rue Vivienne – CS30223 - 75083 Paris Cedex 02 Tél : 0153732222 Fax : 0153732200 Site : <http://www.cnil.fr>
REPUBLIQUE FRANCAISE

ANNEXE 3: Accord Comité d’Ethique

**Comité d’Ethique des Centres d’Investigation Clinique
de l’inter-région Rhône-Alpes-Auvergne**

Dr Christian Dualé
Chair
Centre de Clermont-Ferrand
IRB n°00005891
cduale@chu-clermontferrand.fr
Tél. 04.73.17.84.18
Fax 04.73.17.84.12

Dr Jean-Luc Cracowski
Chair
Centre de Grenoble
IRB n°00005921
clc@chu-grenoble.fr
Tél. 04 76 76 92 60
Fax 04 76 76 92 62

Dr Behrouz Kassal
CIC Lyon
bk@upcl.univ-lyon1.fr
Tél. 04 72 35 72 31

Pr Hervé Decousus
CIC Saint Etienne
clc@chu-st-etienne.fr
Tél. 04 72 12 08 26
Fax 04 77 12 78 20



Clermont-Ferrand, le 28/09/2011

Chère Madame,

Nous vous prions de prendre connaissance de l'évaluation de votre projet présenté au Comité Technique du CIC en date du 26/09/2011. Cette décision a été rendue après revue de votre projet selon la loi Française sur la Recherche Biomédicale [1] et la déclaration de Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale [2].

[1] Chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du Code de la Santé Publique relatif aux recherches biomédicales.
[2] Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale. Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains [http://www.wma.net/epolicy/b3.htm].

Avec nos sentiments les meilleurs.

Dr Christian DUALÉ, Médecin Délégué

Pr Claude DUBRAY, Médecin Coordonnateur

Date de la réunion	26/09/2011
N° IRB	5891
Membres du CT présents	Dualé C, Dubray C, Laclautre L, Merlin E, Ouchchane L, Pereira B, Ughetto S.
Membres du CT excusés	Aublet-Cuvelier B, Cano N, Perron D.
Expertise extérieure	
Titre du projet soumis	Base de données sur les tumeurs du rein.
Nom de l'investigateur principal	Arnoux V.
N° de dossier IRB	2011-13
Service	Service d'Urologie et Transplantation Rénale
CHU de rattachement	Grenoble
Autres destinataires du courrier	CECIC

Conclusion

THESE SOUTENUE PAR: Mélanie TADJ

TITRE: Amélioration de la survie globale des patients porteurs de cancer du rein métastatiques grace aux thérapies ciblées: revue monocentrique depuis 2000.

CONCLUSION

La prise en charge du cancer du rein métastatique a été radicalement modifiée par l'introduction des thérapies ciblées anti-angiogéniques alors que ces nouveaux traitements n'avaient prouvé qu'un bénéfice en survie sans progression lors des études pivotales. Dans cette étude monocentrique et rétrospective depuis 2000, la survie globale d'une population non sélectionnée de 98 patients porteurs d'un cancer du rein métastatique est passée de 13 mois à 30 mois grâce à l'apport des thérapies ciblées. Cette augmentation de survie est constante quelque soit le groupe pronostique. L'extension des indications thérapeutiques et le nombre croissant de traitements efficaces sont les probables facteurs de cette amélioration. Cette étude propose également un reflet de la pratique clinique quotidienne où les nombreuses toxicités induites par ces traitements peuvent engendrer des réductions de posologie sans pour autant nuire à la survie des malades. Cette étude appuie donc le changement drastique de prise en charge des patients atteints de cancer du rein métastatique induit par l'émergence des thérapies ciblées anti-angiogéniques.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, Le 20/3/2013

LE DOYEN

Mr le Professeur J.P. ROMANET



LE PRÉSIDENT DE LA THESE

Madame le Professeur M. MOUSSEAU



Qui diasmemorem laudes, repetámque fideles
 Ingenij dotes, Hippocratisque decus.
 Democriti auditor Phœbea, ô, Coë propago,
 Certius an quis te tradidit artis opes?

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.