

UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE  
FACULTÉ DE MÉDECINE D'AMIENS

Année 2016

Thèse N° 2016 -127

**EVALUATION DES STRATEGIES THERAPEUTIQUES EN  
DEUXIEME LIGNE CHEZ LES PATIENTS SUIVIS POUR UN  
CARCINOME RENAL METASTATIQUE SUIVIS AU CHU  
D'AMIENS ET AU CH DE SAINT-QUENTIN**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
SPÉCIALITÉ ONCOLOGIE-HEMATOLOGIE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT  
LE 29 SEPTEMBRE 2016

**Par Mohamad CHEHIMI**

JURY :

Président du jury :

**Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT**

Membres du Jury :

**Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU**

**Monsieur le Professeur Claude KRZISCH**

**Monsieur le Professeur Fabien SAINT**

La directrice de thèse :

**Madame le Docteur Céline BIHAN**

À Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Chef du service d'Oncologie médicale

CHU d'AMIENS

Vous m'avez fait l'honneur de présider mon jury.

Merci pour votre encadrement tout au long de l'internat, pour le savoir et la passion de ce beau métier que vous m'avez transmis, je suis heureux d'avoir choisi votre service à Amiens, cela a été le bon choix.

Recevez pour cela ma plus profonde et sincère reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Hématologie, transfusion)

Chef du service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire

Chef du Pôle « Oncopôle »

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et de participer à ce jury.

Je vous remercie pour votre accueil dans votre service pendant un an, vous avez toujours été très disponible et bienveillant.

Je tiens à vous exprimer ma gratitude et mes sentiments les plus respectueux.

À Monsieur le Professeur Claude KRZISCH

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Cancérologie, radiothérapie)

Oncopôle

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et de participer à ce jury.

Acceptez pour cela ma plus sincère reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Fabien SAINT

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Urologie)

Pôle « Médico-chirurgical digestif, Rénal, Infectieux, Médecine interne et Endocrinologie »

(D.R.I.M.E)

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et de participer à ce jury.

Je tiens à vous exprimer ma gratitude et mes sentiments les plus respectueux.

À Madame le Docteur Céline BIHAN

Praticien Hospitalier

Service d'Oncologie médicale

CHU d'AMIENS

Tu as accepté si gentiment et si spontanément de diriger ce travail de thèse.

Tu m'as accompagné et dirigé tout au long de ce travail.

Pour ta patience et tes conseils judicieux, Merci!

## **Remerciements**

À mes parents, vous m'avez transmis les valeurs humaines qui font pour beaucoup ce que je suis aujourd'hui, Je vous en suis infiniment reconnaissant. Recevez ici le témoignage de tout mon amour.

À mon frère Issam, ma belle-sœur Tagrid et mon neveu Mohamed, vous êtes toujours dans mes pensées malgré la distance.

À ma soeur Ghina, la jeune mariée et ma soeur Rana, la future docteur.

À mon oncle Ayman, tu as toujours été pour moi un modèle de réussite et d'une bienveillance inestimable.

À Christine, Ali, Mariam, Oussama et Jawad, votre présence à mes côtés me donne énormément de bonheur.

À toute ma famille au Liban et partout dans le monde que j'ai le plaisir de revoir chaque été.

Au Dr BASSON, Merci pour ton aide dans la partie statistiques.

À tous mes amis, Adel, Amer, Charlotte, Farid, Pauline & Fouad, Julien, Laurent, Moussa Abb, Moussa Mh, Nesrine & Willy, Marine, Sarah, Alicia, Simon, Vlad & Christina, Nizar et Pouppi...

À tous mes co-internes, Aline, Clément, Mony, Nadwa, Sara, Linda, Julie et Laure...

À tous les médecins qui ont participé à ma formation, Dr GARIDI, Dr KANAAN, Dr BOONE, Dr LACHAIER, Dr MONTEMBault et le Dr DUTEL...

À tout le personnel des services d'oncologie, d'hématologie et du DISSPO du CHU d'Amiens et du service d'onco-hématologie de Saint-Quentin avec qui j'ai passé des moments agréables tout au long de mon internat, vous avez toujours été là pour m'épauler.

# Table des Matières

ABSTRACT.....	9
RESUME .....	10
INTRODUCTION .....	11
A. Epidémiologie .....	11
B. Les facteurs de risque.....	11
C. Histologie .....	12
D. Pronostic.....	13
E. Traitement du carcinome rénal métastatique .....	14
MATERIEL ET METHODES .....	21
A. Recueil des données .....	21
B. Aspects réglementaires .....	21
C. Aspects statistiques .....	22
RESULTATS .....	24
A. Caractéristiques de la population .....	24
B. Deuxième ligne métastatique .....	26
C. Troisième ligne métastatique .....	31
D. La toxicité .....	34
DISCUSSION .....	36
A. Discussion des résultats .....	36
B. Limites de l'étude .....	40
C. Perspectives.....	41
CONCLUSION .....	43
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	44
ANNEXES .....	49



## **ABSTRACT**

**Introduction:** The use of targeted therapies changed the prognosis of metastatic renal carcinoma with a significant increase in overall survivals (OS) and progression-free survivals (PFS). Several therapeutic options are used as a second line treatment based on the habits of physicians.

**The purpose** of this study is to assess in a retrospective way the therapeutic strategies as a second-line treatment for patients treated for a metastatic renal carcinoma in University Hospital of Amiens and in Saint-Quentin hospital.

**Patients and methods:** this study is bicentric and observational and focuses on patients suffering from a metastatic renal carcinoma which was diagnosed between January 2010 and June 2016 and had progressed during the first targeted treatment.

**Results:** 35 patients were involved. 29% of these patients had a favorable prognosis, 54% of them had an intermediate prognosis and 17% of them a poor prognosis. On the second-line treatment, 54% were treated by a mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor and 43% by a Tyrosine kinase inhibitors (ITK). The median for OS was 19,5 months (IC95% of 15,1 – 33,7), the PFS was 15,08 months (IC95% of 8,94 – NA). The median for OS and PFS were respectively 26 months (IC95% of 14,4 – NA) and 19,5 months (IC95% of 8.8 – NA) for the patients treated by ITK. They were 18,4 months (IC95% of 12,9 – NA) and 11 months (IC95% of 8,48 – NA) for the patients treated by mTOR inhibitors. A grade III or IV toxicity was observed in 34% of the patients on the second-line treatment in particular asthenia and dyslipidemia.

**Conclusion:** our study shows better OS and PFS compared to the literature. These results must be interpreted cautiously considering the small number of patients and the retrospective nature of the study.

## **RESUME**

**Introduction** : L'utilisation des thérapies ciblées a modifié le pronostic du Carcinome Rénal métastatique (CRm) avec une augmentation significative des Survies Globale (SG) et Sans Progression (SSP). Plusieurs options thérapeutiques sont utilisées en deuxième ligne métastatique en fonction des habitudes des prescripteurs.

**L'objectif** de cette étude est ainsi d'évaluer d'une façon rétrospective les stratégies thérapeutiques en deuxième ligne chez les patients suivis pour un carcinome rénal métastatique et pris en charge au CHU d'Amiens et au CH de Saint-Quentin.

**Patients et méthodes** : Il s'agit d'une étude bicentrique et observationnelle portant sur des patients atteints d'un CRm diagnostiqué entre Janvier 2010 et Juin 2016 ayant progressé sous un premier traitement ciblé.

**Résultats** : 35 patients ont été inclus. 29% de ces patients appartenaient au groupe pronostique favorable, 54% au groupe pronostique intermédiaire et 17% au groupe pronostique défavorable. En deuxième ligne thérapeutique, 54% ont été traités par un inhibiteur m-TOR et 43% par un ITK. La médiane de SG était de 19,5 mois (IC95% de 15,1 – 33,7), la médiane de SSP de 15,08 mois (IC95% de 8,94 – NA). Les médianes de SG et de SSP étaient respectivement de 26 mois (IC95% de 14,4 – NA) et de 19,5 mois (IC95% de 8,8 – NA) pour les patients traités par ITK, de 18,4 mois (IC95% de 12,9 – NA) et de 11 mois (IC95% de 8,48 – NA) pour ceux traités par inhibiteurs m-TOR. Une toxicité de grade III ou IV a été enregistrée chez 34% des patients, notamment des asthénies et des dyslipidémies.

**Conclusion** : Notre étude montre des meilleurs SG et SSP par rapport à la littérature. Ces résultats sont à interpréter avec précaution du fait du faible effectif et du caractère rétrospectif de l'étude.

# **INTRODUCTION**

## **A. Epidémiologie**

Le cancer du rein est une pathologie peu fréquente mais son incidence mondiale et sa mortalité sont en augmentation (1). Il représente 2 à 3% de l'ensemble des cancers de l'adulte.

En France, le cancer du rein représente la cinquième néoplasie la plus fréquente avec 13 385 nouveaux cas en 2015 et une mortalité de 4 500 personnes pour la même année. L'âge médian au diagnostic est de 65 ans (2).

Le pourcentage de cas de cancers du rein métastatique est difficile à estimer. Selon les études, on retrouve de 10 à 40% de formes d'emblée métastatiques et de 10 à 30% de formes secondairement métastatiques.

Le délai moyen d'apparition des métastases est de 36 mois (3). Les sites métastatiques les plus fréquents sont respectivement par ordre décroissant : le poumon dans 50 à 80% des cas, le foie dans 10 à 35% des cas, l'os dans 10 à 35% des cas et le cerveau dans 3,5 à 7% des cas (3) (4).

## **B. Les facteurs de risque**

Des facteurs de risque ont été identifiés, tels que le sexe avec un sex-ratio de 2/1 (5), le tabagisme qui augmente le risque de 54% chez l'homme et de 22% chez la femme (6), l'obésité avec une association prouvée entre l'Indice de Masse Corporelle (IMC) et le risque de développer un cancer rénal (le risque relatif est de 2,3 pour les hommes et de 3,3 pour les femmes avec une relation dose-effet, puisque le risque augmente de 24% chez l'homme et de 34% chez la femme par 5kgs/m<sup>2</sup> d'augmentation d'IMC) (7). D'autres facteurs sont mis en cause, notamment l'hypertension artérielle qui est associée à un risque relatif plus élevé de développer un cancer du rein (2,2 pour une tension artérielle (TA) diastolique  $\geq$  110mmHg et 1,7 pour une TA systolique  $\geq$  160mmHg) (8) ainsi que des facteurs génétiques (avoir un parent du premier degré ayant un cancer rénal augmente le risque relatif de développer le même cancer de 4,3) (9). 3 à 5% des carcinomes rénaux sont associés à des anomalies génétiques (10).

D'autres facteurs de risque, comme l'insuffisance rénale terminale et le diabète, restent très controversés.

## **C. Histologie**

Le cancer du rein est une pathologie particulièrement hétérogène, la classification OMS 2016 recense actuellement 55 sous-types différents de tumeurs rénales (11).

Une approche histopathologique des carcinomes du rein a été proposée en 1985, basée sur la définition de six types histologiques définis par leur origine tissulaire rénale (12). Les principales tumeurs rénales, par ordre de fréquence, sont les suivantes :

- **Le carcinome à cellules claires** : il s'agit du sous-type le plus fréquent et représente 70 à 75% de l'ensemble des carcinomes du rein (11). 95% des cas sont sporadiques et 5% s'intègrent dans des syndromes héréditaires.
- **Le carcinome papillaire** : il représente 10 à 15% des cas et est caractérisé génétiquement par une trisomie au niveau des chromosomes 7 et 17. La classification d'Elbé permet de distinguer deux sous-types : le sous-type 1 constitué essentiellement de cellules basophiles et le sous-type 2 constitué essentiellement de cellules éosinophiles et qui peut présenter des anomalies génétiques supplémentaires comme la perte du chromosome Y et des aberrations dans les chromosomes 8, 9, 12, 16 et 20 (13).
- **Le carcinome chromophile** : il représente 5% des tumeurs épithéliales rénales malignes. Il est plus fréquent chez la femme (11). Sur le plan génétique, il se caractérise par des hypo-diploïdies, des pertes des chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17 et 21 et des gains des chromosomes 4, 7, 15, 19 et 20 (14) (15).
- **Le carcinome de Bellini** : qui est une variante rare (moins de 1% des tumeurs rénales) et très agressive (16), avec un tiers des cas d'emblée métastatiques (17).
- **Le carcinome médullaire** : très rare et très agressif, avec 95% des maladies métastatiques au diagnostic et atteint souvent des jeunes patients (20 – 30 ans).

- **Le carcinome à translocation Xp11/TFE3 fusion** : tumeur rare qui atteint généralement les enfants et implique la translocation du gène TFE3 au niveau du bras court du chromosome 11 (région Xp11.2) (11).

## **D. Pronostic**

Le choix du traitement au stade métastatique est guidé par la classification pronostique.

La classification princeps est la classification de Motzer (18) ou du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). Ce score attribue un point par critère :

- Indice de Karnofsky <80%
- LDH > 1,5 fois la normale
- Hémoglobinémie inférieure à la normale
- Calcémie corrigée supérieure à la normale
- Intervalle diagnostic – traitement systémique supérieur à un an.

<b>Risque</b>	<b>Score</b>	<b>Médiane de survie en mois</b>
Pronostic favorable	0	20
Pronostic intermédiaire	1 – 2	10
Pronostic défavorable	3 et plus	4

Plus récemment, le score de Heng (19) a été proposé. Cette classification remplace, à l'heure actuelle la classification de Motzer. Ce score attribue un point à chaque critère :

- Intervalle diagnostic – traitement systémique supérieur à un an
- Indice de Karnofsky <80%
- Calcémie corrigée supérieure à la normale
- Taux de polynucléaires neutrophiles supérieur à la normale
- Taux de plaquettes supérieur à la normale
- Hémoglobinémie inférieure à la normale.

Risque	Score	Survie en mois pour le CCC*	Survie en mois pour le nCCC**
Pronostic favorable	0	36	31,5
Pronostic intermédiaire	1 – 2	28,5	16
Pronostic défavorable	3 et plus	9	5

\*Carcinome à cellules claires.

\*\*Carcinome non à cellules claires.

## **E. Traitement du carcinome rénal métastatique**

La stratégie thérapeutique au stade métastatique repose principalement sur l'utilisation des thérapeutiques ciblées. Mais d'autres traitements peuvent être utilisés, notamment la chirurgie, la radiothérapie et l'immunothérapie.

### **1. La chirurgie**

La néphrectomie cytoréductrice peut être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire et reste souvent réservée aux patients en bon état général oligométastatique. En 2004, une étude combinant deux essais prospectifs de phase III, (SWOG 8949 et EORTC 30947) comparant la néphrectomie associée à une immunothérapie par INF-alpha versus une immunothérapie seule par INF-alpha, a montré une médiane de survie de 13,6 mois dans le premier groupe contre une médiane de survie de 7,8 mois dans le second groupe (20). En 2009, une étude rétrospective a rapporté une augmentation de la survie globale chez les patients métastatiques ayant bénéficié d'une chirurgie de cytoréduction avec une SG de 19,4% à 5 ans versus 2,3% dans le groupe sans chirurgie (21). Deux essais sont actuellement en cours et évaluent l'intérêt de la néphrectomie à l'ère des thérapies ciblées. Il s'agit de l'étude CARMENA (essai randomisé de phase III évaluant l'intérêt de la néphrectomie chez les patients atteints de cancer du rein métastatique d'emblée et traités par un anti-angiogénique (Sunitinib)) et l'étude EORTEC 30073 (essai randomisé de phase III comparant la néphrectomie immédiate à la néphrectomie différée).

La métastasectomie joue un rôle important. Lorsqu'il s'agit d'une métastase unique, il est recommandé de réaliser la résection si cela est techniquement possible. La survie globale à 5 ans peut atteindre 54% pour les patients ayant bénéficié d'une

métastasectomie pulmonaire par exemple (22). Dans une étude réalisée chez des patients d'emblée métastatiques, la médiane de survie a atteint 30 mois en réalisant une métastasectomie combinée à la néphrectomie versus 12 mois chez les patients avec une néphrectomie seule (23).

## **2. La radiothérapie**

La radiothérapie joue un rôle limité dans le traitement du cancer du rein notamment dans le cadre du traitement adjuvant ou néoadjuvant (24). Par contre, cette dernière est utile dans le traitement des tumeurs non résécables en alternative à la chirurgie chez les patients en mauvais état général ou ayant une survie limitée dans le but d'améliorer le contrôle local (25). La radiothérapie joue également un rôle important dans le traitement symptomatique des formes métastatiques, notamment l'irradiation des localisations osseuses, de la compression médullaire et/ou l'atteinte cérébrale secondaire.

## **3. L'immunothérapie**

L'immunothérapie représente le traitement historique du cancer du rein métastatique puisque pendant plus de 20 ans, elle a été le seul traitement de ce dernier notamment avec l'Interleukine-2 (IL2) (26) et l'Interféron-alpha. L'association des deux produits a permis un doublement du taux de réponses et une amélioration de la survie sans progression à un an (27).

## **4. Les thérapeutiques ciblées**

La meilleure connaissance des voies de signalisation impliquées dans la carcinogénèse et l'angiogénèse a permis le développement de thérapies ciblées qui ont révolutionné la prise en charge de cette pathologie au stade métastatique et en ont considérablement amélioré le pronostic (la survie globale des patients est passée de 10 mois en 2008 (28) à 22 mois en 2013 (29)). Trois voies principales sont mises en cause avec une inter-connection de celles-ci.

- **La voie VHL-HIF-VEGF** (annexe 1) est activée dans le cancer rénal à cellules claires, elle induit la sur-expression de molécules pro angiogéniques par les cellules tumorales activant les cellules endothéliales et favorisant l'angiogénèse. Hypoxia Inducible Factor (HIF) agit comme

un facteur de transcription et induit l'activation de nombreux gènes impliqués dans l'angiogénèse (VEGF-A et PDGF $\beta$ ), dans la prolifération cellulaire (avec implication de PDGF $\beta$  et TGF $\alpha$ ) et la régulation de l'érythropoïèse (EPO).

Il existe de nombreux récepteurs aux complexes HIF comme le VEGFR et le PDGFR sur les cellules endothéliales ou l'EGFR sur les cellules tumorales exerçant leur activité en se liant à des récepteurs de tyrosine kinase et activant alors différentes voies dont la voie Raf/MEK/ERK (30) (31). Cette voie est impliquée dans la différenciation, la prolifération, la survie cellulaire et dans la régulation de l'apoptose par des interactions avec la famille des protéines BCL2 et ASK1 (32) (33). Ces différents sites apoptotiques sont présents sur les cellules tumorales et sur les cellules endothéliales.

- **La voie PI3K/AKT/mTOR** (annexe 2) qui est une voie de signalisation intracellulaire impliquée dans la régulation de la croissance cellulaire, la prolifération cellulaire, et l'angiogénèse, et qui constitue un centre d'intérêt important dans l'étude de l'oncogénèse. En effet, la plupart des protéines la constituant, sont des gènes suppresseurs de tumeurs ou des proto-oncogènes, dont la mutation peut favoriser le développement d'un processus tumoral. Cette voie est le plus souvent activée par le biais d'un récepteur membranaire, lui-même stimulé par un facteur de croissance membranaire et provoquant à son tour l'activation d'une cascade de phosphorylations de nombreuses protéines intracellulaires.
- **Les voies de l'EGF et des MAPKinases :** Le récepteur à l'EGF (EGFR) apparaît fréquemment surexprimé dans le cancer du rein. Un de ses ligands est le TGF $\alpha$ , dont l'expression est notamment sous la dépendance de la voie VHL/HIF (34). Les voies de signalisation sous la dépendance de l'EGFR sont connues pour leur rôle dans la carcinogénèse de nombreux cancers, conduisant à la stimulation de la prolifération et à l'inhibition de l'apoptose des cellules tumorales. Il y a donc un mécanisme d'entraînement, l'activation de la voie VHL/HIF permettant la surexpression de TGF $\alpha$ , qui stimule en retour la prolifération tumorale via



l'EGFR. Deux voies de signalisation principales existent en aval des récepteurs à activité tyrosine kinase tels que l'EGFR : la voie PI3K/Akt/mTOR et la voie des MAPKinases. Dans cette voie, plusieurs kinases (Ras, Raf, MEK, ERK) sont successivement activées (les unes activant les autres dans une « cascade » de signalisation) et sont finalement responsables de modification d'expression de gènes multiples. Il est souvent proposé, de manière un peu simplificatrice, que la voie des MAPKinases joue un rôle prépondérant dans la prolifération, tandis que la voie PI3K/Akt/mTOR jouerait plus un rôle dans la survie et la croissance cellulaire.

#### 4.1 Les inhibiteurs de la voie mTOR (Mammalian Target of Rapamycin)

Ce sont des inhibiteurs proximaux dont le but est de réguler l'activité HIF-alpha permettant ainsi un blocage de toute la voie d'aval. Il existe actuellement deux molécules qui disposent d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) utilisées dans le traitement du cancer du rein métastatique :

	Everolimus	Temsirolimus
<b>Nom commercial</b>	Afinitor®	Torisel®
<b>Date AMM</b>	EMA 08/2009	EMA* 11/2007
<b>Essai pivotal</b>	RECORD Everolimus vs Placebo Motzer, Lancet 2008 Cancer 2010	Temsirolimus vs IFN vs Temsirolimus +IFN51 Hudes, NEJM 2007
<b>Indication</b>	2 <sup>ème</sup> ligne post TKI	1 <sup>ère</sup> ligne, pronostic défavorable
<b>Mode d'action</b>	mTOR (liaison à FKBP-12 : complexe inhibant l'activité de mTOR)	mTOR (liaison à FKBP-12 : complexe inhibant l'activité de mTOR)
<b>Voie d'administration</b>	Per os	IV
<b>Posologie</b>	10mg/jour en continu	25mg/semaine

\*Agence Européenne du médicament

## 4.2 Les ITK (inhibiteurs de la tyrosine kinase)

Il s'agit des inhibiteurs distaux. Il existe quatre molécules qui ont l'AMM en France dans le traitement du cancer du rein métastatique dont les caractéristiques sont résumées dans le tableau suivant :

	<b>Axitinib</b>	<b>Pazopanib</b>	<b>Sorafenib</b>	<b>Sunitinib</b>
<b>Nom commercial</b>	INLYTA®	VOTRIENT®	NEXAVAR®	SUTENT®
<b>Date AMM</b>	EMEA 09/2012	EMEA 06/2010	EMEA 07/2006	EMEA 01/2007
<b>Essai pivotal</b>	Axitinib vs Sorafenib en 2 <sup>ème</sup> ligne Rini Lancet 2011	Pazopanib vs placebo Sternberg, JCO 2010	Sorafenib vs Placebo Escudier, NEJM 2007 JCO 2010	Sunitinib vs IFNa Motzer, NEJM 2007 JCO 2009
<b>Indication</b>	2 <sup>ème</sup> ligne	1 <sup>ère</sup> ligne et 2 <sup>ème</sup> ligne Post IF	2 <sup>ème</sup> ligne post immunothérapie	1 <sup>ère</sup> ligne patient naïf de tout traitement
<b>Cibles</b>	Inhibiteur puissant du VEGFR-1,2,3,	VEGFR-1,2,3, PDGFR-a,-b cKIT FGFR1,-3 ltk, Lck c-Fms	VEGFR-1,2,3, PDGFR-a,-b B-RAF FLT-3 cKIT	VEGFR-1,2,3, PDGFR-a,-b FLT3 cKIT RET CSF-1R
<b>Voie d'administration</b>	Per os	Per os	Per os	Per os
<b>Posologie</b>	5mg x2/jour continu	800 mg/jour continu	400mg x2/jour continu	50 mg/jour 4 semaines/6

## 4.3 Les antiangiogéniques

Il s'agit du Bevacizumab (Avastin®), qui est un anticorps monoclonal recombinant humanisé se liant et neutralisant toutes les isoformes du VEGFA (mais pas des autres formes de VEGF, à savoir VEGFB VEGFC) (35).

L'essai AVOREN, une étude de phase III randomisée multicentrique et comparant le Bevacizumab associé à l'INF-alpha à un placebo associé à l'INF-alpha, a permis de montrer son efficacité avec une augmentation de la SSP à 10,2 mois dans le groupe Bevacizumab contre 5,4 mois dans l'autre groupe.

Depuis le 1<sup>er</sup> Août 2016, le Bevacizumab n'est plus remboursé dans le cadre du traitement des cancers du rein du fait d'un service médical rendu jugé insuffisant par les autorités de santé.

#### 4.4 Algorithme pour le traitement systémique pour le CCR métastatique

Un algorithme décisionnel a été établi pour le traitement des formes métastatiques tenant compte du groupe pronostique et de la ligne thérapeutique (36) :

Groupes		Traitement standard	Traitement optionnel
1 <sup>ère</sup> ligne	Favorable et intermédiaire	<b>sunitinib</b> pazopanib bevacizumab + IFN- $\alpha$	immunothérapie (IL2 bolus)
	Défavorable	<b>temsirolimus</b> sunitinib	étude clinique
2 <sup>ème</sup> ligne	Cytokine première ligne	<b>sorafenib</b> pazopanib	sunitinib ou bevacizumab axitinib
	Inhibiteur de VEGF première ligne	everolimus	étude clinique
	Inhibiteur de m-Tor première ligne	étude clinique	

La chronicisation ainsi que la multiplicité des possibilités thérapeutiques posent le problème du choix et de l'ordre d'administration des diverses molécules. Actuellement, le traitement est proposé selon deux modalités principales : soit deux traitements ciblant l'angiogénèse puis un inhibiteur de mTOR, soit une alternance de

molécules ciblant l'angiogénèse-inhibiteur de mTOR-molécules ciblant l'angiogénèse. La meilleure séquence thérapeutique reste à définir.

**L'objectif de cette étude est ainsi d'évaluer d'une façon rétrospective les stratégies thérapeutiques en 2<sup>ème</sup> ligne chez les patients suivis pour un carcinome rénal métastatique et pris en charge au CHU d'Amiens et au CH de Saint-Quentin.**

# **MATERIEL ET METHODES**

## **A. Recueil des données**

Il s'agit d'une étude rétrospective, bicentrique et observationnelle. Le recueil de données a eu lieu entre Mars 2016 et Juin 2016 dans deux structures, le CHU d'Amiens et le CH de Saint-Quentin.

Les dossiers étudiés correspondaient à des patients atteints de carcinomes rénaux métastatiques diagnostiqués entre Janvier 2010 et Juin 2016 et ayant bénéficié d'une prise en charge par une thérapeutique ciblée.

La liste des patients inclus provenait du secrétariat d'oncologie médicale du CHU d'Amiens d'après les listes de consultation. Le recueil des données a eu lieu à partir du dossier médical informatisé via le logiciel DxCare® et à partir du logiciel CHIMIO® pour les patients ayant bénéficié d'un traitement par voie intraveineuse. Pour les patients pris en charge au CH de Saint-Quentin, la sélection des patients a eu lieu à partir d'un dossier informatisé, nommé « RCP Urologie », du secrétariat d'oncologie-hématologie. Par la suite, les dossiers sous format papier des patients ont été ressortis pour être étudiés.

Les patients inclus devaient être âgés de plus de 18 ans, être porteur d'un carcinome rénal histologiquement prouvé, métastatiques et devaient avoir progressé sous un premier traitement ciblé.

Les données relevées concernaient des informations administratives (date de naissance, âge au diagnostic, sexe, date du décès), des caractéristiques tumorales (circonstances de découverte, type histologique, grade de Furhman, groupe pronostic, délais d'apparition et siège des métastases) et des informations relatives aux traitements reçus (type et durée des différentes lignes de traitement, survenue d'effets secondaires).

## **B. Aspects réglementaires**

La base de données n'a pas été déclarée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) puisque les centres concernés par l'étude ont désigné un Correspondant Informatique et Libertés (CIL) dans les conditions prévues

par le titre III du décret n° 2005-1309 du 20 Octobre 2005. La base de données a été ainsi sauvegardée au registre tenu par le CIL.

### **C. Aspects statistiques**

Etant donné qu'il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle et non décisionnelle, nous n'avons pas défini de critères de jugement principal et secondaire.

La SG et la SSP en fonction du groupe pronostique et en fonction du traitement reçu, ont été étudiées en 2<sup>ème</sup> ligne métastatique, ainsi que la SG et la SSP en 3<sup>ème</sup> ligne.

La SG était définie par la survie à partir de la date de début du traitement jusqu'au décès (évènement) ou dernières nouvelles (censure).

La SSP en 2<sup>ème</sup> ligne était définie par la survie à partir du début du traitement de 2<sup>ème</sup> ligne jusqu'à progression ou décès (évènements) ou dernières nouvelles ou arrêt du traitement pour toxicité/pause thérapeutique/Altération de l'Etat Général (AEG) (censure).

La SSP en 3<sup>ème</sup> ligne était définie par la survie à partir du début du traitement de 3<sup>ème</sup> ligne jusqu'à progression ou décès (évènements) ou dernières nouvelles ou arrêt du traitement pour toxicité/pause thérapeutique/AEG (censure).

Les survies étaient calculées selon la méthode de Kaplan-Meier. Une analyse en sous-groupes, selon la classification pronostique et selon le type de traitement, était réalisée en 2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique. Les survies des différents sous-groupes pronostiques ont été comparées à l'aide du test de Log-Rank. S'agissant d'une analyse non exploratoire, nous n'avons pas fixé de seuil de significativité. La probabilité est donnée à titre indicatif selon l'approche de Fisher.

Les caractéristiques des patients sont présentées avec les méthodes classiques de la statistique descriptive : fréquences et pourcentages pour les variables catégorielles ; médianes, valeurs extrêmes, moyennes et écart-type pour les variables continues.

Les effets indésirables étaient cotés selon la classification de l'OMS (37).

Les patients étaient évalués toutes les douze semaines par un bilan comprenant un examen clinique, un bilan biologique et un bilan d'imagerie (scanner thoraco-abdomino-pelvien et scintigraphie osseuse). La réponse tumorale objective était définie sur l'imagerie selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) (38).

Le logiciel utilisé pour l'analyse statistique est le logiciel R Core Team version 3.2.2 (2015). R : A language and environment for statistical computing.

## **RESULTATS**

Entre Mars et Juin 2016, quatre-vingt-deux dossiers ont été étudiés dans les deux structures. Parmi les 82 patients, quatre patients ont été exclus, un patient porteur d'une tumeur de la vessie et trois patients suivis dans d'autres structures médicales.

78 patients ont bénéficié d'un traitement par une thérapeutique ciblée, parmi eux, 35 personnes ont reçu une 2<sup>ème</sup> ligne ou plus.

### **A. Caractéristiques de la population**

Parmi les trente-cinq patients de notre étude, l'âge moyen au diagnostic était de 64,9 ans (43 à 81). 71,5% des patients étaient de sexe masculin.

91% des patients étaient porteurs d'un carcinome à cellules claires, 54% était des carcinomes de grade 3 de Furhman.

37% des patients étaient d'emblée métastatiques au diagnostic et 60% avaient un seul site métastatique. Le premier site métastatique était pulmonaire avec 52% des cas ou osseux dans 23% des cas.

La moitié de la population appartenait au groupe pronostic intermédiaire selon la classification du MSKCC.

Les caractéristiques cliniques et tumorales des patients sont représentées dans le *tableau 1*.



**Tableau 1** : Caractéristiques cliniques et tumorales des patients

	Nombre	Pourcentage
<b>Moyenne d'âge au diagnostic (écart type, min-max)</b>	64.9 (8.5, 43-81)	
<b>Sexe</b>		
Homme	25	71,5%
Femme	10	28,5%
<b>Nombre de décès</b>	21	60%
<b>Histologie</b>		
CCC	32	91%
Carcinome papillaire	2	6%
Carcinome sarcomateux	1	3%
<b>Grade de Furhman</b>		
2	11	31%
3	19	54%
4	3	9%
Non précisé	2	6%
<b>Statut métastatique au diagnostic</b>		
M0	22	63%
M1	13	37%
<b>Nombre de sites métastatiques</b>		
1	21	60%
2	10	28,5%
3 ou plus	4	11,5%
<b>Premier site</b>		

<b>métastatique</b>		
Poumon	18	52%
Os	8	23%
Foie	4	11%
Péritoine	2	5%
Autres*	3	8%
<b>Groupe pronostic</b>		
Favorable	10	29%
Intermédiaire	19	54%
Défavorable	6	17%

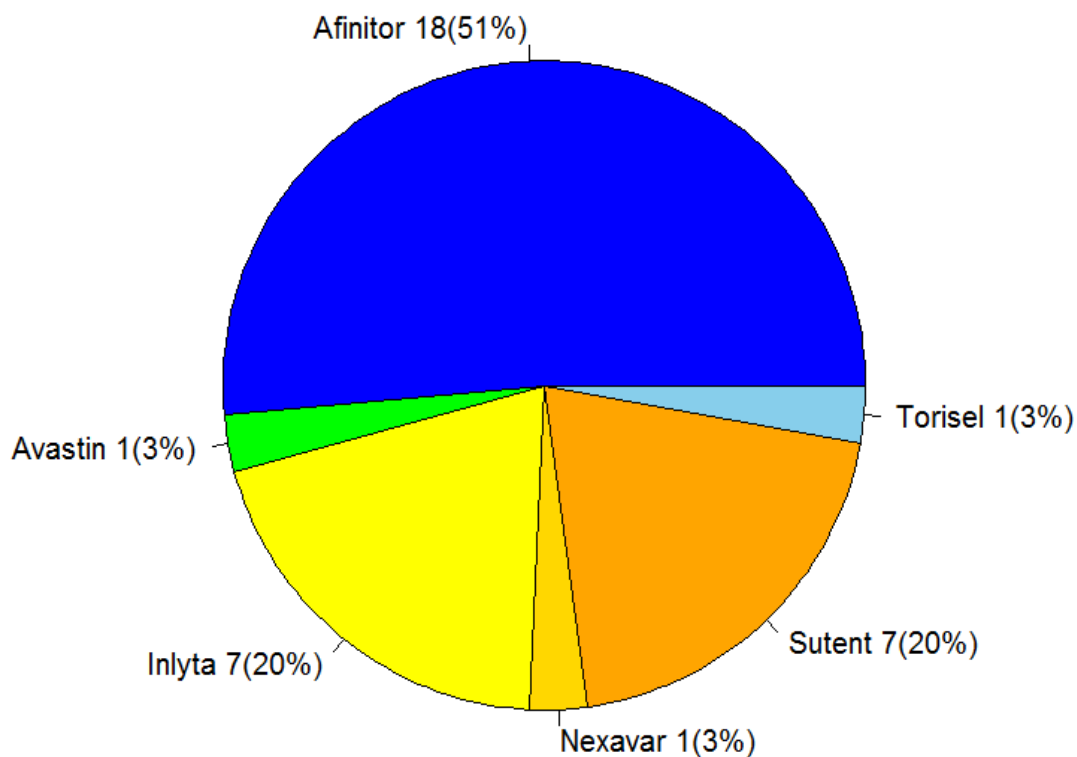
\* Système nerveux central, surrénales, ganglions.

## **B. Deuxième ligne métastatique**

Parmi les trente-cinq patients, 19 ont bénéficié d'un traitement par inhibiteur de m-TOR (54%) avec un traitement par Afinitor® dans la majorité des cas (18 patients). 15 patients ont bénéficié d'un traitement par ITK (43%) ; 7 patients ont reçu du Sutent® et 7 autres ont reçu de l'Inlyta®. Un seul patient a bénéficié d'un traitement par Avastin® et interféron (figure 1).

Le suivi médian était de 41,2 mois dans la population globale après le début d'une 2<sup>ème</sup> ligne.

## Traitements reçus en 2ème ligne



**Figure 1**

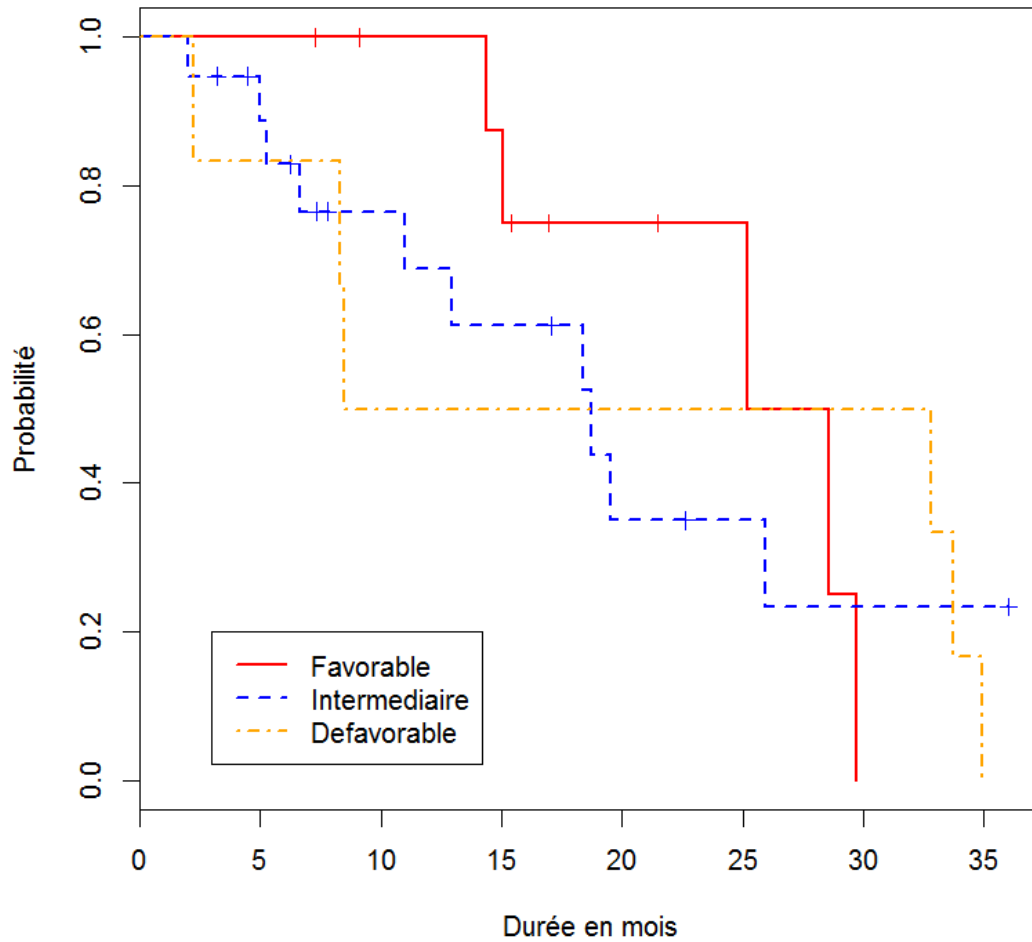
### **Données de survie**

#### **La survie globale**

La médiane de SG de la population globale était de 19,5 mois (IC95% de 15,1 – 33,7).

Cette dernière variait en fonction des sous-groupes pronostiques. Elle était ainsi de 26,9 mois (IC95% de 25,17 – NA) pour le groupe faible risque, de 18,7 mois (IC95% de 10,97 – NA) pour le groupe risque intermédiaire et de 20,6 mois (IC95% de 8,31 – NA) pour le groupe défavorable (Figure 2).

## Survie globale après une 2ème ligne selon le groupe pronostique



**Figure 2**

### La survie sans progression

La médiane de SSP de la population globale était de 15,08 mois (IC95% de 8,94 – NA).

Cette dernière variait en fonction des sous-groupes pronostiques, elle était ainsi de 21,9 mois (IC95% de 15,08 – NA) pour le groupe faible risque, de 11,0 mois (IC95% de 4,99 – NA) pour le groupe risque intermédiaire et de 16,3 mois (IC95% de 4,40 – NA) pour le groupe défavorable (Figure 3).

### Survie sans progression selon le groupe pronostique

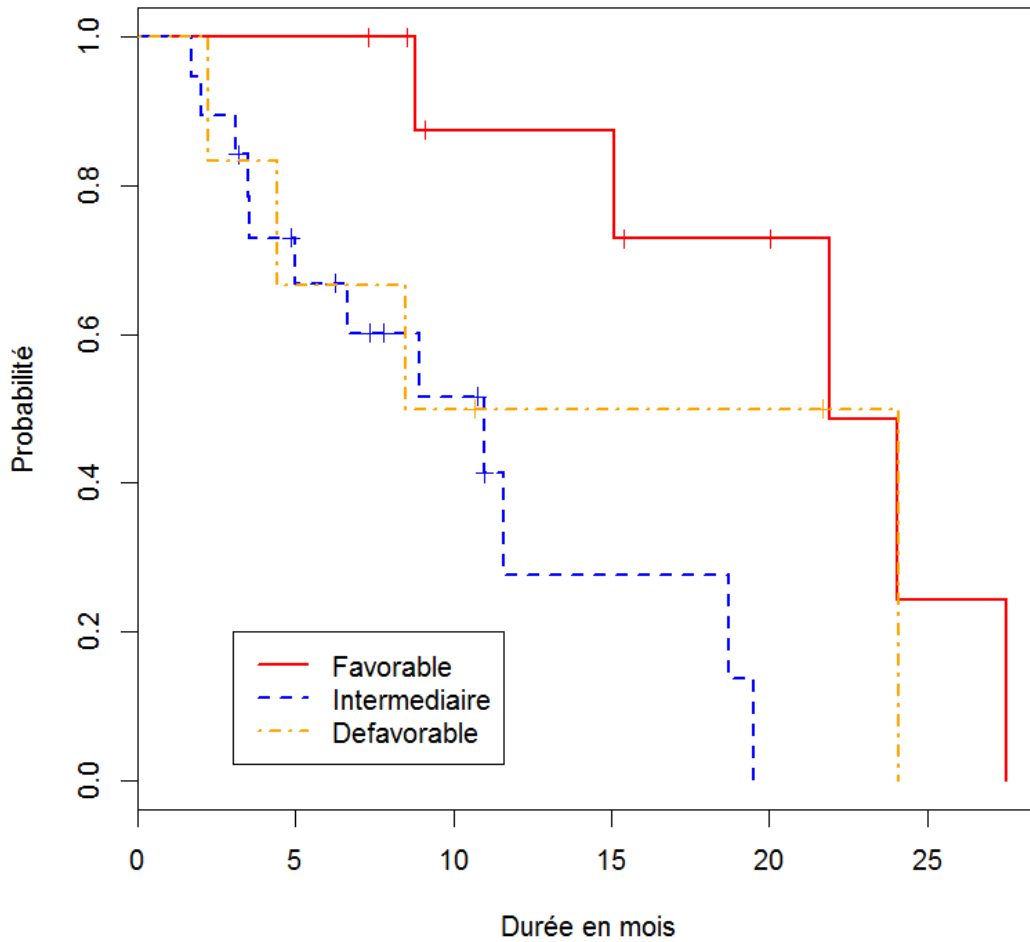


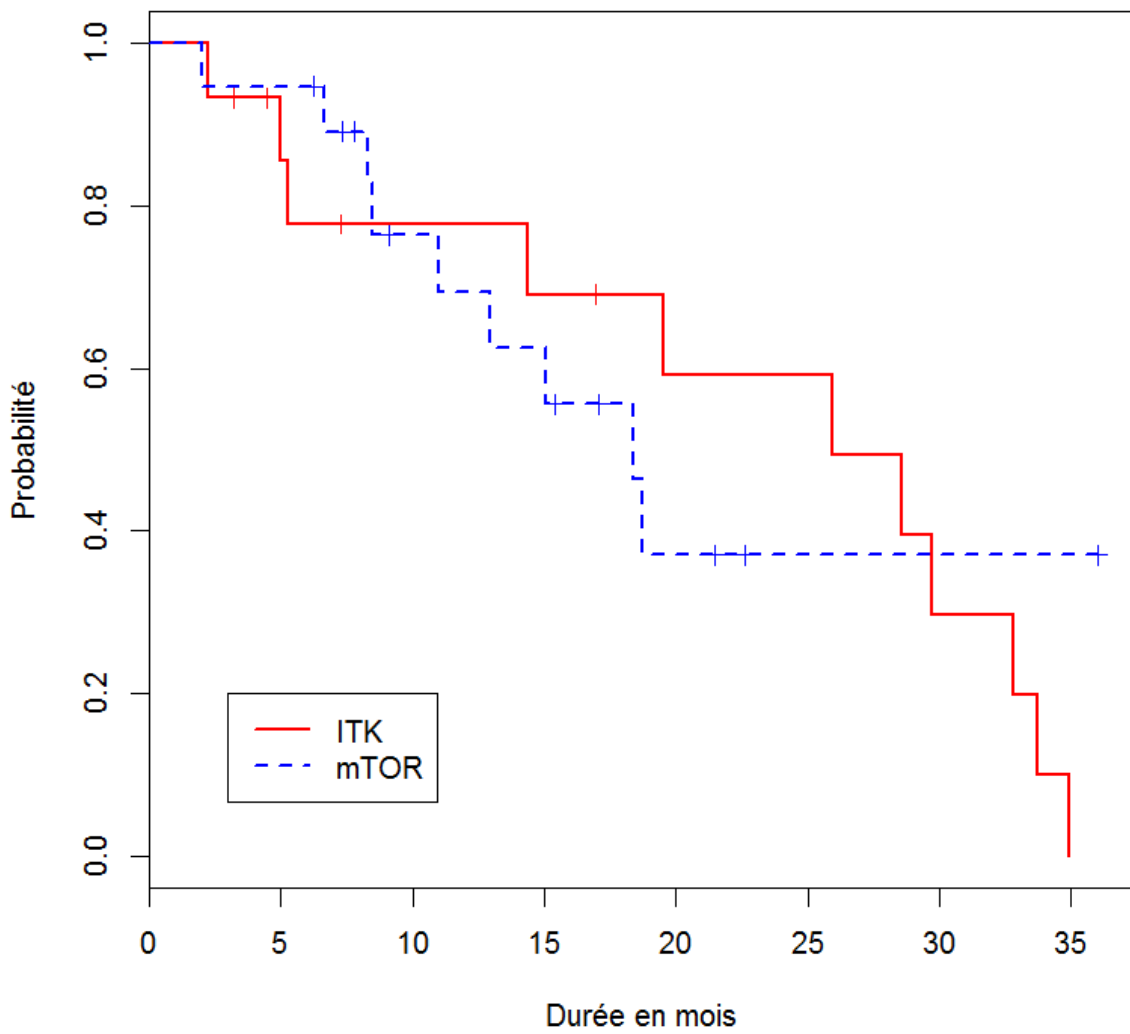
Figure 3

### Survies en deuxième ligne en fonction du traitement reçu

La médiane de SG était de 26 mois (IC95% de 14,4 – NA) pour les patients traités par ITK et de 18,4 mois (IC95% de 12,9 – NA) pour les patients traités par m-TOR,  $p=0,67$ . (Figure 4).

La médiane de SSP était de 19,5 mois (IC95% de 8,8 – NA) pour les patients traités par ITK et de 11 mois (IC95% de 8,48 – NA) pour les patients traités par m-TOR,  $p=0,48$ . (Figure 5).

### Survie globale après une 2ème ligne selon le traitement



**Figure 4**

## Survie sans progression après une 2ème ligne selon le traitement

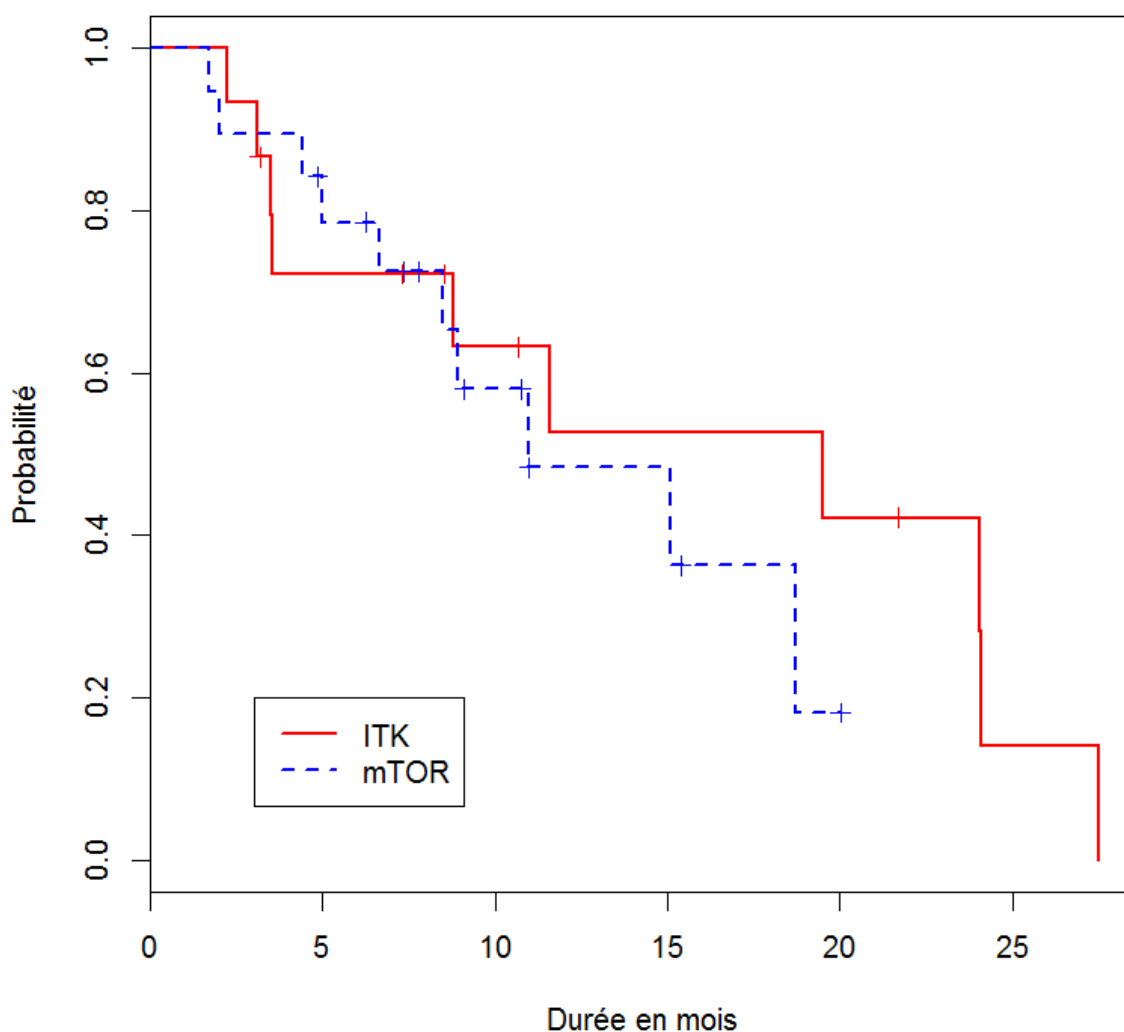


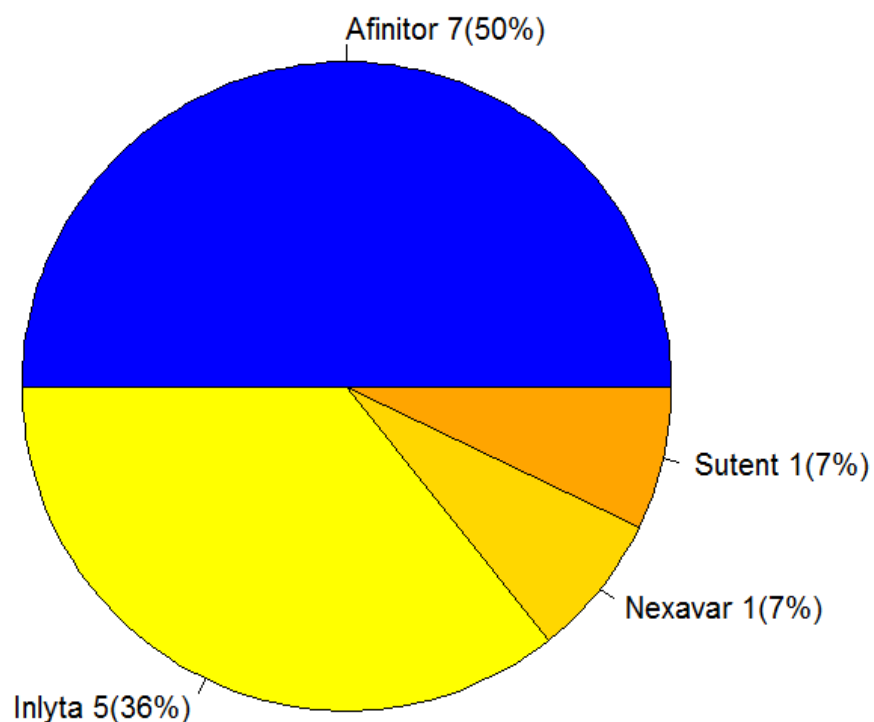
Figure 5

### **C. Troisième ligne métastatique**

Quatorze patients ont bénéficié d'une 3<sup>ème</sup> ligne thérapeutique. 7 patients ont reçu un traitement par m-TOR de type Everolimus Afinitor® et 7 patients ont reçu un traitement par ITK de type Sunitinib Sutent® (1 patient) ; Sorafenib Nexavar® (1 patient) et Axitinib Inlyta® (5 patients) (Figure 6).

Le suivi médian était de 15,8 mois dans la population globale après le début d'une 3<sup>ème</sup> ligne.

## Traitements reçus en 3ème ligne



**Figure 6**

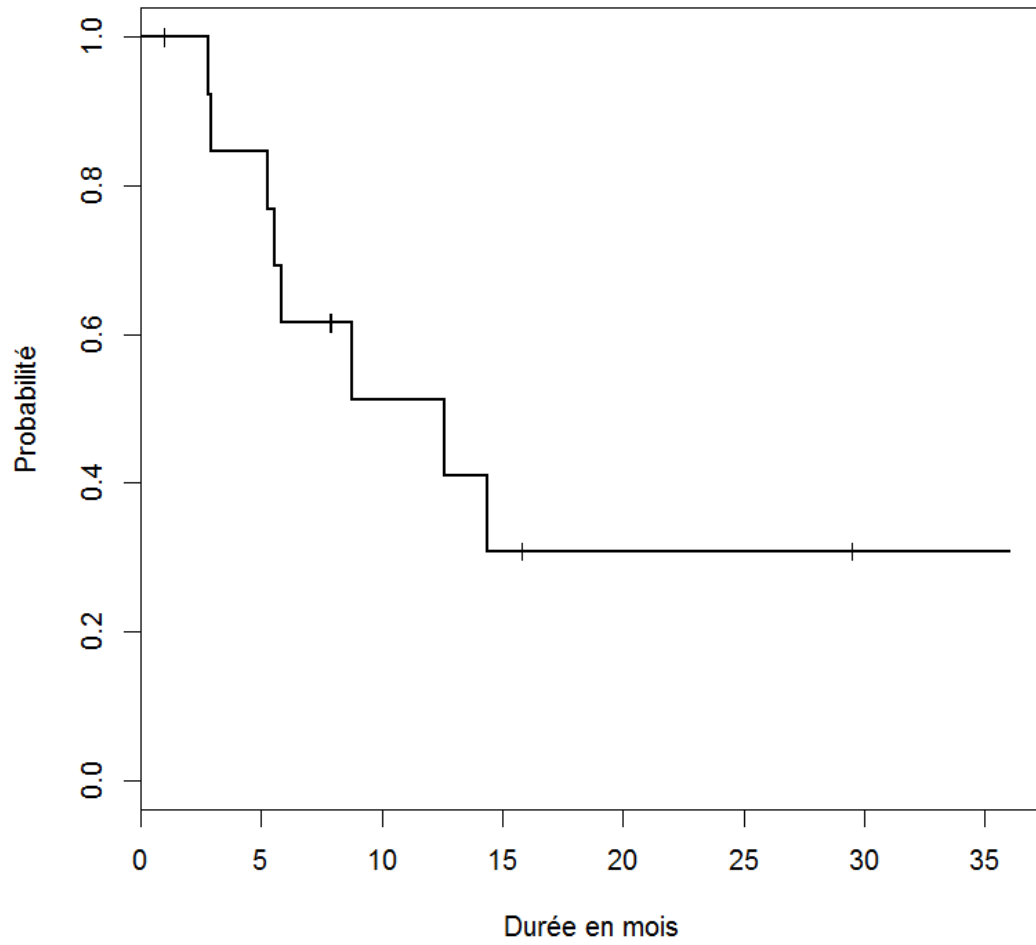
### **Données de survie**

#### **La survie globale**

La médiane de SG était de 12,62 mois (IC95% de 5,59 – NA) dans la population globale (Figure 7). L'analyse en sous-groupe pronostique n'a pas été réalisée au vu du faible effectif.



### Survie globale après une 3ème ligne



**Figure 7**

#### **La survie sans progression**

La médiane de SSP était de 8,02 mois (IC95% de 5,26 – NA) dans la population globale (Figure 8).

### Survie sans progression après une 3<sup>ème</sup> ligne

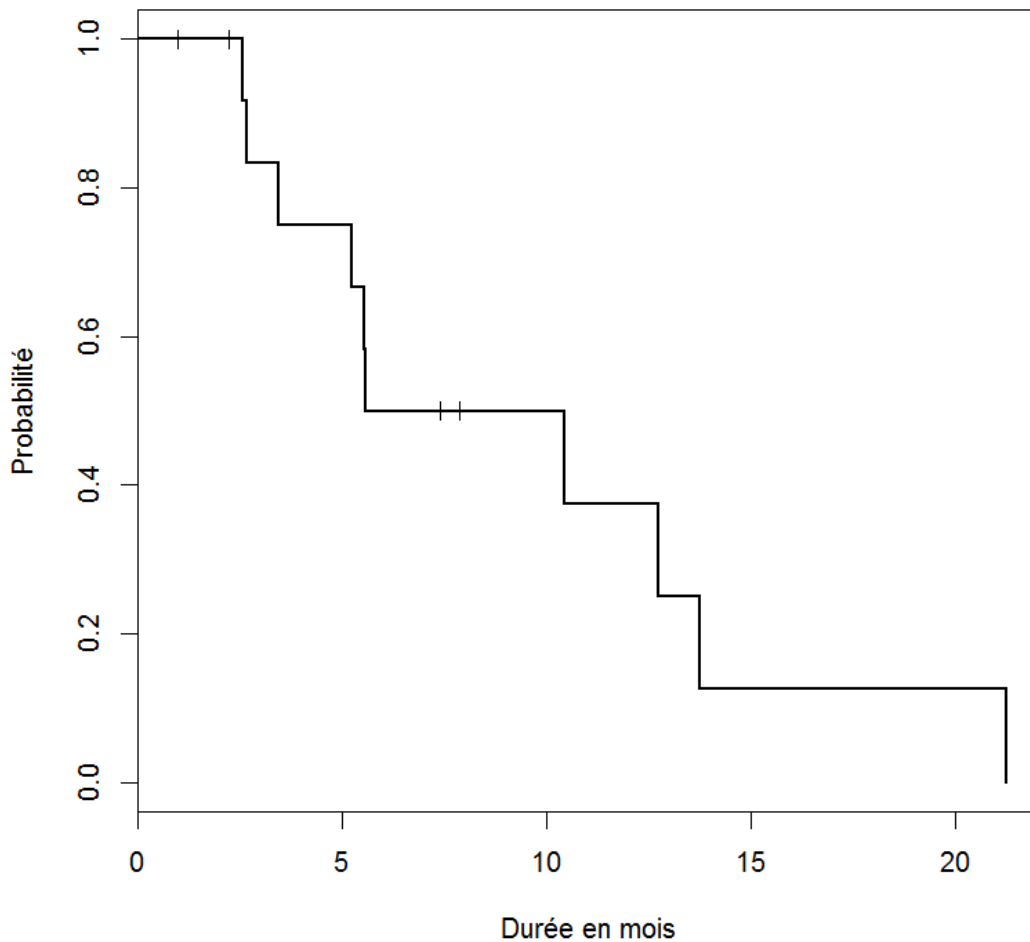


Figure 8

### **D. La toxicité**

En 2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique, 12 patients sur 35 ont présenté des effets indésirables de grade III/IV liés au traitement (34%). Les effets indésirables les plus fréquents étaient l'asthénie (survenue chez trois patients) et les troubles endocrinologiques de type dyslipidémie (survenue chez trois patients également).

En cours de 3<sup>ème</sup> ligne thérapeutique, 4 patients sur 14, soit 28%, ont présenté des effets secondaires de grade III/IV avec 2 patients qui ont présenté une asthénie, 1 patient qui a présenté une mucite et 1 patient qui a présenté une toxidermie.

Les données de toxicité sont résumées dans le *tableau 2*.

	<b>Ligne 2</b>	<b>Ligne 3 et plus</b>
<b>Asthénie</b>	3	2
<b>Thrombose veineuse profonde</b>	1	-
<b>HTA</b>	1	-
<b>Mucite</b>	1	1
<b>Infections (pneumocystose)</b>	1	-
<b>Troubles cutanés (toxidermie)</b>	-	1
<b>Troubles endocrinologiques (dyslipidémie)</b>	3	-
<b>Troubles néphrologiques (syndrome néphrotique)</b>	1	-
<b>Troubles hématologiques</b>	1	-
<b>Total</b>	12/35 (34%)	4/14 (28%)

**Tableau 2** : Toxicités de grade III/IV en deuxième ligne et troisième ligne et plus selon les critères OMS.

# **DISCUSSION**

## **A. Discussion des résultats**

Les caractéristiques de notre population sont comparables à celles de la littérature ; l'âge au diagnostic est de 64,8 ans dans notre série compatible avec les données de la littérature (65 ans) (2). Environ 70% de nos patients sont de sexe masculin en accord également avec la littérature (sex-ratio de 2/1 (5)). Le statut métastatique au diagnostic est aussi comparable aux données usuelles avec 37% de patients d'emblée métastatiques (10 à 40% dans la littérature (39)) ainsi que la localisation métastatique la plus fréquente avec 52% des cas de localisations pulmonaires, comme ce qui est souvent constaté dans la littérature (50 à 80% des cas) (40).

La médiane de SG dans le cancer rénal métastatique était estimée à 10 mois avant l'utilisation des thérapeutiques ciblées (41). Les survies globales en fonction des groupes pronostiques étaient respectivement de 30 mois, 14 mois et de 5 mois pour les sous-groupes de bon pronostic, pronostic intermédiaire et pronostic défavorable selon la classification de Motzer 2002 (42) (43).

L'émergence des thérapeutiques ciblées a permis une augmentation de la survie puisque la SG est estimée à 40 mois et la SSP à 27 mois selon certaines études (44).

Dans notre étude, la médiane de survie après une 2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique était de 19,5 mois (IC 95% de 15,1 – 33,7) et la médiane de SSP était de 15,08 mois (IC95% de 8,94 – NA). Ces résultats sont plus importants que ceux retrouvés dans la littérature. En 2011, Latteaux et al. publient des résultats concernant 78 patients traités entre 2004 et 2009 par thérapie ciblée pour un carcinome rénal métastatique. La SSP en 2<sup>ème</sup> ligne était de 10 mois (IC95% de 0 – 20,87) (45). Cette SSP, inférieure à la nôtre, peut être liée au fait qu'un nombre non négligeable de patients était traité par Interféron et Bevacizumab (20,5%) ou par Interféron seul (20,5%) et au fait du faible nombre de patients traités par m-TOR (2,6% uniquement), alors que 54% de nos patients ont bénéficié d'un traitement par m-TOR et un seul patient a été traité par l'association interféron plus Bevacizumab.

L'originalité de notre travail réside en l'analyse des survies en 2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique en fonction des sous-groupes pronostiques. En effet, peu d'études se sont intéressées à cette question du fait de l'absence d'impact sur le choix thérapeutique en 2<sup>ème</sup> ligne. Le traitement est essentiellement choisi en fonction de la réponse à la molécule utilisée en première ligne métastatique.

Nos résultats montrent des médianes de SG de 26,9 mois (IC95% de 25,17 – NA) pour le groupe faible risque, de 18,7 mois (IC95% de 10,97 – NA) pour le groupe risque intermédiaire et de 20,6 mois (IC95% de 8,31 – NA) pour le groupe défavorable et des médianes de SSP de 21,9 mois (IC95% de 15,08 – NA) pour le groupe faible risque, de 11,0 mois (IC95% de 4,99 – NA) pour le groupe risque intermédiaire et de 16,3 mois (IC95% de 4,40 – NA) pour le groupe défavorable. Il est noté ainsi une amélioration de la SG et de la SSP dans le groupe risque défavorable par rapport au groupe risque intermédiaire après une 2<sup>ème</sup> ligne métastatique. Les résultats concernant le groupe défavorable sont à interpréter avec beaucoup de réserve étant donné l'effectif limité des patients appartenant à ce groupe. Ceci peut être expliqué par les traitements reçus en première ligne dans le sous-groupe défavorable notamment les m-TOR en absence de contre-indications.

De plus, les survies globale et sans progression en 2<sup>ème</sup> ligne métastatique étaient différentes en fonction du type de traitement utilisé, la SG et la SSP étaient ainsi respectivement de 26 mois (IC95% de 14,4 – NA) et de 19,5 mois (IC95% de 8,8 – NA) pour les patients traités par ITK et de 18,4 mois (IC95% de 12,9 – NA) et de 11 mois (IC95% de 8,48 – NA) pour les patients traités par m-TOR. Malgré les écarts importants des survies médianes, aucune différence significative n'a été retrouvée. En effet, ces écarts ne sont pas observés initialement, en particulier dans les douze premiers mois du suivi où les courbes ont tendance à se chevaucher. Les ITK semblent supérieurs aux m-TOR chez les plus longs survivants, mais cette tendance est à interpréter avec précaution étant donné le nombre restreint de patients avec une survie plus longue. Ces résultats sont en accord avec l'étude rétrospective de Al Marrawi et al. montrant l'absence d'association entre la réponse à une première ligne thérapeutique par ITK et la réponse à une 2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique par la même classe thérapeutique (46). A noter qu'une autre étude rétrospective plus récente de Sacré et al. publiée en 2016 a prouvé qu'une SSP supérieure ou égale à 12 mois suite à un

premier traitement par ITK permet de prédire une meilleure réponse à un autre ITK en 2<sup>ème</sup> ligne (47).

Une étude de phase 2 s'est intéressée à la séquence de traitement, il s'agit de l'étude RECORD-3. Dans cette étude, 471 patients ont été randomisés pour recevoir une 1<sup>ère</sup> ligne par Everolimus suivi du Sunitinib à la progression (238 patients) ou le traitement standard par Sunitinib puis Everolimus à la progression (233 patients). La médiane de PFS était de 7,9 mois dans le groupe Everolimus en 1<sup>ère</sup> ligne versus 10,7 mois dans le bras standard. Pour les patients ayant reçu une 2<sup>ème</sup> ligne, la médiane de PFS combinée était de 21,1 mois dans le groupe Everolimus puis Sunitinib versus 25,8 mois dans le groupe Sunitinib puis Everolimus. La médiane de SG était de 22,4 mois dans le 1<sup>er</sup> groupe et de 32,0 mois dans le groupe standard. La conclusion de cette étude était la non infériorité de l'Everolimus en 1<sup>ère</sup> ligne mais les données de survie globale sont plutôt en faveur du bras standard (48).

On constate également, dans notre étude, de meilleurs résultats concernant les survies par rapport à l'essai AXIS. En effet, dans cet essai, évaluant l'intérêt de l'Axitinib versus le Sorafenib chez 723 patients en traitement de 2<sup>ème</sup> ligne, la SG était de 20,1 mois (IC95% de 16,7 – 23,4) en faveur de l'Axitinib versus 19,2 mois (IC95% de 17,5 – 22,3) pour le Sorafenib. La SSP était aussi supérieure dans notre étude puisqu'elle était, dans l'étude AXIS, de 8,3 mois (IC95% de 6,7 – 9,2) pour l'Axitinib et 5,7 mois (4,7 – 6,5) pour le Sorafenib (49). Les patients inclus dans cette étude avaient reçu en 1<sup>ère</sup> ligne du Sunitinib, du bevacizumab + IFN, du Temozolomid ou des cytokines. Cette différence dans les survies peut être expliquée par la limitation des choix thérapeutiques au moment de la réalisation de l'essai AXIS avec un nombre important de patients de l'étude prétraités par cytokines uniquement (35%).

Concernant le traitement par m-TOR, la médiane de SSP est plus importante que dans l'essai pivotal RECORD-1 évaluant l'utilisation de l'Everolimus contre placebo en 2<sup>ème</sup> ligne métastatique pour des patients prétraités par Sunitinib ou Sorafenib. Dans cette étude, la SSP, après un traitement par Everolimus, n'était que de 4,9 mois (50). Cette étude n'était pas à proprement parler une étude de 2<sup>ème</sup> ligne car 36% des patients avaient reçu deux lignes de traitement par ITK. Cette étude pose ainsi un rationnel à l'utilisation de l'Everolimus en 3<sup>ème</sup> ligne thérapeutique après ITK.

L'étude RECORD-4 a évalué l'Everolimus en 2<sup>ème</sup> ligne chez 134 patients antérieurement traités avec une stratification en fonction du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, sunitinib, autre TKI (sorafenib, bevacizumab, pazopanib, tivozanib, et axitinib), ou cytokines. La PFS médiane était de 7,8 mois, elle était de 5,7 mois dans le groupe traité par Sunitinib, 7,8 mois dans le groupe autre TKI, et de 12,9 mois dans le groupe cytokines. La survie globale médiane était de 23,8 mois dans le groupe Sunitinib, 17,2 mois dans le groupe autre TKI et non atteinte dans le groupe cytokines, Dans cette étude, 56% des patients présentaient des effets secondaires de grade 3 ou 4 (51).

Dans l'essai INTORSECT évaluant l'utilisation du Temsirolimus versus Sorafenib en 2<sup>ème</sup> ligne après progression sous sunitinib, 513 patients ont été inclus. Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes en PFS et en SG (16,6 vs 12,3 mois).

En 3<sup>ème</sup> ligne métastatique, il n'existe à l'heure actuelle aucune recommandation et le choix du traitement repose principalement sur l'expérience de l'oncologue. Dans notre étude, la médiane de SG était de 12,62 mois (IC95% de 5,59 – NA). La médiane de SSP de 8,02 mois (IC95% de 5,26 – NA). Peu de données dans la littérature sont disponibles sur les survies en 3<sup>ème</sup> ligne thérapeutique. Cela est très probablement lié à l'inclusion des patients dans des protocoles de recherche clinique à ce stade de la maladie mais aussi aux thérapeutiques disponibles au moment de ces études. L'une des rares études disponibles est un essai portant sur le traitement par Sorafenib en 3<sup>ème</sup> ligne (52) et montrant une SSP de 3,6 mois (3,5 – 3,7). Une étude rétrospective italienne, portant sur 34 patients, traités par Sorafenib en 3<sup>ème</sup> ligne, après traitement par Sunitinib puis Everolimus, retrouvait une PFS de 4 mois et une SG de 7 mois. Les réponses au Sorafenib étaient meilleures chez les patients ayant répondu au Sunitinib en 1<sup>ère</sup> ligne (53).

Il est indispensable de prendre en compte le faible effectif de patients en 3<sup>ème</sup> ligne dans notre étude lors de l'interprétation de ces résultats (14 patients au total). En effet, l'intervalle de confiance de la médiane de SSP est large, néanmoins la borne inférieure reste supérieure de 1,6 mois à la médiane de SSP dans cet essai. La majorité de ces patients était classée initialement dans les sous-groupes pronostiques favorables et intermédiaires pouvant expliquer ces survies considérées comme importantes.

Les effets indésirables liés au traitement de grade III ou IV ont été enregistrés chez 12 patients en 2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique (34%) avec notamment une asthénie (3 patients) et une dyslipidémie (3 patients). D'autres toxicités ont été enregistrées ; il s'agissait de l'hypertension artérielle, la mucite, la pneumocystose, le syndrome néphrotique et les troubles hématologiques survenus chacun à une reprise chez des patients différents. Il est noté que ces effets toxiques enregistrés sont comparables à ceux constatés dans la série de Latteux et al. d'un point de vue quantitatif (effets secondaires estimés à peu près à 30% dans cette série) et d'un point de vue qualitatif.

La 3<sup>ème</sup> ligne thérapeutique réalisée chez 14 patients avait provoqué quatre toxicités de grade III ou IV (28% des patients), un nombre plus important que ce qui a été retrouvé dans la série de Latteux et al. (18,2%) dans laquelle 33 patients ont bénéficié d'une 3<sup>ème</sup> ligne thérapeutique.

## **B. Limites de l'étude**

Nous pouvons relever différentes limites à notre étude :

Parmi l'ensemble des dossiers étudiés, un certain nombre n'a pas été retenu dans l'analyse à cause du suivi en dehors du CHU d'Amiens ou du CH de Saint-Quentin, ce qui peut engendrer un biais de sélection. Ce travail est rétrospectif, ce qui limite l'exhaustivité du recueil des toxicités et ce qui peut biaiser l'évaluation des SSP. En effet, les évaluations cliniques et paracliniques peuvent être moins régulières que dans les études prospectives. La SG est, par contre, moins influencée par le caractère rétrospectif de l'étude.

Les patients n'ayant pas progressé étaient censurés à la date du dernier traitement et non pas à la date de dernière évaluation. Ceci pourra surestimer la SSP. L'effectif limité de la cohorte engendre un manque de précision de l'estimation des survies et donc un manque de puissance statistique dans les comparaisons de ces survies.



## **C. Perspectives**

### **1. L'immunothérapie**

La meilleure connaissance de la réponse immunologique au cancer a permis récemment le développement de l'immunothérapie dans le traitement du cancer rénal. Il s'agit notamment des TCCI (T-Cell Checkpoint Inhibitors). En effet, les antigènes PD-1 (Programmed Death 1) et CTLA4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen 4) sont tous les deux exprimés à la surface des lymphocytes T. Leur activation conduit à un amortissement de la réponse antitumorale des cellules T cytotoxiques (54). Le blocage de ces voies par des anticorps monoclonaux dirigés contre l'antigène CTLA4 (Ipilimumab), l'antigène PD-1 (Nivolumab et Pembrolizumab) ou contre son ligand, l'antigène PDL-1 (Atezolizumab), stimule les cellules T effectrices afin d'améliorer leur réponse anticancéreuse.

Motzer et al. ont récemment démontré, dans le cadre de l'essai CheckMate 025, la bonne tolérance du Nivolumab chez les patients traités pour un carcinome rénal métastatique avec 19% d'effets indésirables de grade III ou IV versus 37% pour les patients recevant de l'Everolimus (55). Dans cet essai, 821 patients ont été inclus. Il a été mis en évidence une amélioration de la survie globale par rapport à un traitement par Everolimus en 2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique (SG=25 mois dans le bras Nivolumab versus 19,6 mois dans le bras Everolimus,  $p=0,0018$ ) au moment de l'analyse intermédiaire. Le taux de réponse objective était amélioré dans le groupe Nivolumab (25% vs. 5%). La médiane de SSP était de 4,6 mois dans le groupe Nivolumab versus 4,4 mois dans le bras Everolimus. Ces données sont à l'origine d'un accord de la FDA pour l'utilisation du Nivolumab dans cette indication.

D'autres possibilités thérapeutiques sont actuellement en cours d'exploration. L'essai CheckMate 214 compare l'association de deux immunothérapies, le Nivolumab et l'Ipilimumab versus le Sunitinib en première ligne métastatique. D'autres immunothérapies et d'autres associations sont en cours d'évaluation comme l'association Pembrolizumab et Bevacizumab dans le cadre d'un essai de phase Ib - II (MK-3475), l'association Nivolumab, Bevacizumab et Ipilimumab (NCT02210117) ou l'association Pembrolizumab avec l'Aflibercept (NCT02298959). Il est très probable que ces nouvelles molécules feront partie de l'arsenal thérapeutique dans les

prochaines années, seules ou en association notamment avec les ITK au vu des résultats de l'essai de phase I CheckMate 016 explorant l'association du Nivolumab et du Sunitinib ou Pazopanib (56).

## **2. Le Cabozantinib**

Le Cabozantinib est un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant le VEGFR mais aussi MET. Le Cabozantinib a été récemment comparé à l'Everolimus dans le cadre de l'essai METEOR, un essai de phase III, chez des patients ayant progressé après un traitement par ITK. Six cent cinquante-huit patients ont été inclus. L'objectif principal était la survie sans progression. Les objectifs secondaires étaient la survie globale et le taux de réponse objective. Les données sont en faveur du Cabozantinib avec une médiane de SSP de 7,4 mois dans le bras Cabozantinib et de 3,8 mois dans le bras Everolimus. Le taux de réponse objective étant également en faveur du Cabozantinib (21% versus 5%). Les effets secondaires étaient plus fréquents avec le Cabozantinib, ainsi 60% des patients ont dû bénéficier d'une réduction de dose contre 25% pour l'Everolimus (5).

## **CONCLUSION**

L'utilisation des thérapies ciblées a modifié le pronostic du carcinome rénal métastatique avec une augmentation significative des survies globale et sans progression. Dans notre étude, nous avons évalué d'une façon rétrospective les stratégies thérapeutiques en 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne métastatiques au CHU d'Amiens et au CH de Saint-Quentin. En 2<sup>ème</sup> ligne, la survie globale était de 19,5 mois (IC95% de 15,1 – 33,7) et la SSP de 15,08 mois (IC95% de 8,94 – NA), elles étaient de 12,62 mois (IC95% de 5,59 – NA) et de 8,02 mois (IC95% de 5,26 – NA) en 3<sup>ème</sup> ligne. Les survies en fonction de la classe thérapeutique utilisée n'étaient pas différentes d'une façon statistiquement significative dans notre cohorte. Ces traitements n'étaient pas dénués de toxicités, 34% des patients en 2<sup>ème</sup> ligne et 28% en 3<sup>ème</sup> ligne ont présenté des effets secondaires de grade III ou IV.

De nouvelles options seront prochainement disponibles pour le traitement du carcinome rénal en 2<sup>ème</sup> ligne suite au développement de nouvelles thérapeutiques (Nivolumab et Cabozantinib). Avec l'arrivée de ces nouveaux traitements, la question du séquençement va être au cœur des discussions. Il en sera de même pour la gestion de nouveaux effets secondaires.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Mathew, A., Devesa, S. S., Fraumeni, J. F. & Chow, W.-H. Global increases in kidney cancer incidence, 1973-1992. *Eur. J. Cancer Prev. Off. J. Eur. Cancer Prev. Organ. ECP* **11**, 171–178
2. Weikert, S. *et al.* Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am. J. Epidemiol.* **167**, 438–446
3. Antonelli A, Cozzoli A, Zani D, Zanotelli T, Nicolai M, Cunico SC *et al.* The follow-up management of non-metastatic renal cell carcinoma: definition of a surveillance protocol. *BJU Int* 2007;99:296-300
4. Eggener SE, Yossepowitch O, Pettus JA, Snyder ME, Motzer RJ, Russo P. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence. *J Clin Oncol* 2006;24:3101-6
5. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F *et al*; METEOR Investigators. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal- Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015 Nov 5;373(19):1814-23
6. Hunt, J. D., van der Hel, O. L., McMillan, G. P., Boffetta, P. & Brennan, P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int. J. Cancer* **114**, 101–108
7. Adams, K. F. *et al.* Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. *Am. J. Epidemiol.* **168**, 268–277
8. Chow, W. H., Gridley, G., Fraumeni, J. F. & Järnholm, B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N. Engl. J. Med.* **343**, 1305–1311
9. Clague, J. *et al.* Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* **18**, 801–807
10. Ong, K. R. *et al.* Genotype-phenotype correlations in von Hippel-Lindau disease. *Hum. Mutat.* **28**, 143–149
11. Moch, H., Cubilla, A. L., Humphrey, P. A., Reuter, V. E. & Ulbright, T. M. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur. Urol.* doi:10.1016/j.eururo.2016.02.029

12. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ. Human chromophobe cell renal carcinoma. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* 1985;48(3):207-17
13. Amin, M. B. *et al.* Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* **21**, 621–635
14. Davis, C. F. *et al.* The somatic genomic landscape of chromophobe renal cell carcinoma. *Cancer Cell* **26**, 319–330
15. Daga, D., Dana, R. & Kothari, N. Chromophobe renal cell carcinoma with sarcomatoid changes: case report and review of literature. *Cent. Eur. J. Urol.* **67**, 31–34
16. Chao, D. *et al.* Collecting duct renal cell carcinoma: clinical study of a rare tumor. *J. Urol.* **167**, 71–74
17. Srigley, J. R. & Eble, J. N. Collecting duct carcinoma of kidney. *Semin. Diagn. Pathol.* **15**, 54–67
18. Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A., Russo P., Mazumdar M. Interferon alpha as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:289-296
19. Kroeger, N. *et al.* Metastatic non clear cell renal cell carcinoma (nccRCC) treated with targeted therapy agents: Characterization of survival outcome and application of the International mRCC Database Consortium (IMDC) Criteria. *Cancer* **119**, 2999–3006
20. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Pop-pel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171(3):1071—6
21. Zini L, Capitanio U, Perrotte P, Jeldres C, Shariat SF, Arjane P, et al. Population-based assessment of survival after cytoreductive nephrectomy versus no surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 2009;73(2):342—6
22. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998;16(6):2261—6
23. Russo P, Synder M, Vickers A, Kondagunta V, Motzer R. Cytoreductive nephrectomy and nephrectomy/complete metastasectomy for metastatic renal cancer. *Sci World J* 2007;7:768—78

24. Khoo VS, Pyle L. Radiotherapy and supportive care. In: Eisen T, Christmas T (eds), *Clinical Progress in Renal Cancer*. Oxford: Informa UK Ltd 2007; 191–201
25. De Meerleer G, Khoo V, Escudier B et al. Radiotherapy for renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e170–e177
26. Weiss GR, Margolin KA, Aronson FR, Sznol M, Atkins MB, Dutcher JP, et al. A randomized phase II trial of continuous infusion interleukin-2 or bolus injection interleukin-2 plus lymphokine-activated killer cells for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1992;10:275-81
27. Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal cell carcinoma. Groupe Français d'Immunothérapie. *N Engl J Med* 1998;338:1272-8
28. Gupta, K., Miller, J. D., Li, J. Z., Russell, M. W. & Charbonneau, C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat. Rev.* **34**, 193–205
29. Buti, S. *et al.* Chemotherapy in metastatic renal cell carcinoma today? A systematic review. *Anticancer. Drugs* **24**, 535–554
30. Rak J, Kerbel RS. Ras regulation of vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Methods Enzymol* 2001;333:267-83
31. Hilger RA, Scheulen ME, Strumberg D. The Ras-Raf-MEK-ERK pathway in the treatment of cancer. *Onkologie* 2002;25:511-8
32. Eisenmann KM, VanBrocklin MW, Staffend NA, Kitchen SM, Koo HM. Mitogen-activated protein kinase pathway-dependent tumor-specific survival signaling in melanoma cells through inactivation of the proapoptotic protein bad. *Cancer Res* 2003;63:8330-7
33. Wang HG, Rapp UR, Reed JC. Bcl-2 targets the protein kinase Raf-1 to mitochondria. *Cell* 1996;87:629-38
34. Everitt JI, Walker CL, Goldsworthy TW and Wolf DC. Altered expression of transforming growth factor-alpha: an early event in renal cell carcinoma development. *Mol Carcinog* 1997; 19: 213-9
35. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57:4593-9

36. [http://www.oncologik.fr/index.php/Interregion%3AReins#Traitement\\_syst.C3.A9mique](http://www.oncologik.fr/index.php/Interregion%3AReins#Traitement_syst.C3.A9mique).
37. [http://www.ffcd.fr/DOC/PROFESSIONNEL/TOXICITES/NCICTC\\_4.pdf](http://www.ffcd.fr/DOC/PROFESSIONNEL/TOXICITES/NCICTC_4.pdf)
38. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janv 2009;45(2):228-47
39. Mejean A, Leuret T. Prise en charge of metastatic renal carcinoma. *Prog Urol* 2008;18(7):S298—308
40. Patard JJ, Baumert H, Correas JM, Escudier B, Lang H, Long JA *et al*. Recommendations onco-urology 2010: kidney cancer. *Prog Urol* 2010;20(4):S319—39
41. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(8): 2530—40
42. Negrier S, Escudier B, Gomez F, Douillard JY, Ravaud A, Chevreau C *et al*. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe français d'immunothérapie. *Ann Oncol* 2002;13(9):1460—8.
43. Neuzillet Y, Coulange C. Critical analysis of prognostic factors for metastatic renal cell carcinoma. *Prog Urol* 2009;19(6):383—8.
44. Escudier B, Goupil MG, Massard C, Fizazi K. Sequential therapy in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115(10):2321—6.
45. Latteux G, Lebdai S, Hoarau N, Abadie-Lacourtoisie S, Delva R, Chautard D, et al. Évaluation de la prise en charge du cancer du rein métastatique à l'ère des thérapies ciblées. Étude clinique rétrospective sur six ans. *Prog En Urol [Internet]*. mars 2013 [cité 27 août 2016];23(3):184-94
46. Al-Marrawi MY, Rini BI, Harshman LC, Bjarnason G, Wood L, Vaishampayan U, *et al* (2013) The association of clinical outcome to first-line VEGF-targeted therapy with clinical outcome to second-line VEGFtargeted therapy in metastatic renal cell carcinoma patients. *Target Oncol* 8: 203–209
47. Sacré A, Barthélémy P, Korenbaum C, Burgy M, Wolter P, Dumez H *et al* (2016) Prognostic factors in second-line targeted therapy for metastatic clear-cell renal cell

carcinoma after progression on an anti-vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor receptor tyrosine kinase inhibitor. *Acta Oncol.* 55(3): 329–340

48. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 sept 2014;32(25):2765-72.

49. 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: 1931–1939

50. Motzer and al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma : a double-blind, randomised, placebocontrolled phase III trial. *Lancet.* 2008 ;372(9637):449-56

51. Motzer RJ, Alyasova A, Ye D, Karpenko A, Li H, Alekseev B, et al. Phase II trial of second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma (RECORD-4). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* mars 2016;27(3):441-8.

52. Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ et al. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 286–296

53. Di Lorenzo G, Buonerba C, Federico P, et al. Thirdline sorafenib after sequential therapy with sunitinib and mTOR inhibitors in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2010;58:906-11

54. Pham A, Ye D-W, Pal S (2015) Overview and management of toxicities associated with systemic therapies for advanced renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 33: 517–527

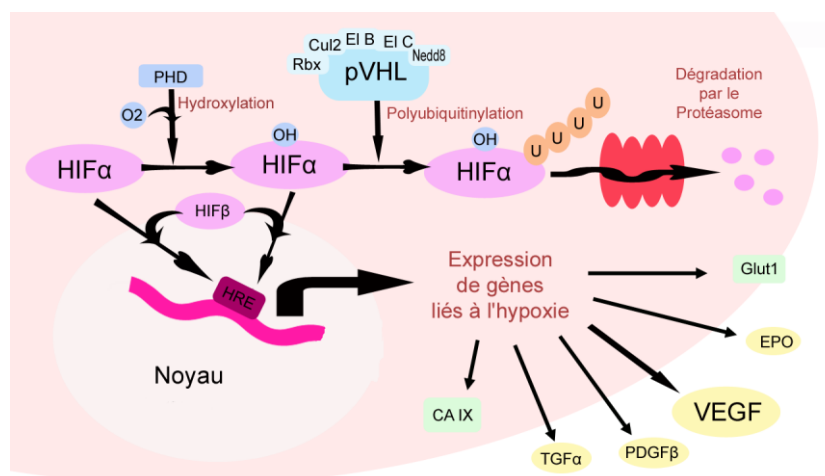
55. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S *et al.* CheckMate 025 Investigators (2015a) Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 373: 1803–1813

56. Amin A, Plimack ER, Infante JR, Ernstoff MS, Rini BI, McDermott DF *et al.* (2014) Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in combination with sunitinib or pazopanib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 32(5s Suppl): (abstract 5010)



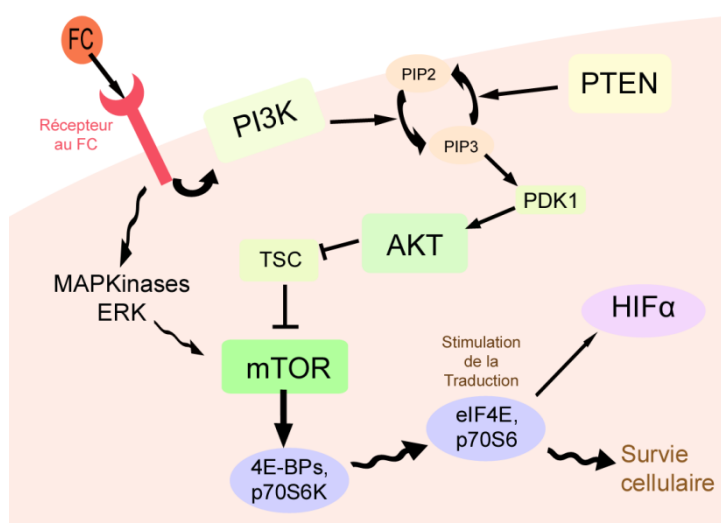
# ANNEXES

## Annexe 1 :



*Voie VHL/HIF/VEGF : En présence d'oxygène, la prolyl-hydroxylase (PHD) réalise l'hydroxylation de HIF. Une fois hydroxylé, HIF peut être polyubiquitinylé par le complexe poly-enzymatique formé autour de pVHL (qui comprend Rbx, Culin2 (Cul2), Elongin B (El B), Elongin C (El C) et Nedd8), et être ensuite dégradé par le protéasome. En cas d'hypoxie ou d'inactivation de VHL, HIF $\alpha$  va se lier à HIF $\beta$ , se transloquer dans le noyau entraînant une surexpression de nombreux gènes liés à l'hypoxie en interagissant avec des domaines HRE (Hypoxia Responsive Elements) que contiennent les promoteurs de ces gènes. Ces gènes-cibles comprennent notamment le VEGF, le PDGF $\beta$ , le TGF $\alpha$ , CA IX, l'EPO et Glut1.*

## Annexe 2 :



*Voie PI3K/AKT/mTOR dans le CCCR : Après fixation du facteur de croissance (FC) sur son récepteur, celui-ci active la PI3Kinase, qui phosphoryle le phosphatidyl-inositol-diphosphate (PIP2) en phosphatidyl-inositol-triphosphate (PIP3). PTEN est une phosphatase qui induit la transformation du PIP3 en PIP2. Le PIP3 va activer PDK1, qui activera à son tour Akt. Akt va inhiber TSC (Tuberous Sclerosis Complex), qui inhibe à son tour mTOR. Finalement, mTOR joue sur la régulation de facteurs qui contrôlent eux-mêmes des protéines-clés dans la traduction : d'une part, mTOR inhibe les protéines 4E-BP qui lient en l'inhibant le facteur initiateur de la traduction eIF4E, et d'autre part, mTOR active la p70S6K qui active la protéine ribosomale p70S6. Au total, il en résulte une stimulation peu spécifique de la traduction, qui conduit notamment à une augmentation de protéines liés à la survie cellulaire, et par ailleurs à une augmentation de l'expression de HIF $\alpha$ . De plus, mTOR peut également être activée par la voie des MAPKinases.*

**EVALUATION DES STRATEGIES THERAPEUTIQUES EN  
DEUXIEME LIGNE CHEZ LES PATIENTS SUIVIS POUR UN  
CARCINOME RENAL METASTATIQUE SUIVIS AU CHU  
D'AMIENS ET AU CH DE SAINT-QUENTIN**

**RESUME**

**Introduction** : L'utilisation des thérapies ciblées a modifié le pronostic du Carcinome Rénal métastatique (CRm) avec une augmentation significative des survies globale (SG) et sans progression (SSP). Plusieurs options thérapeutiques sont utilisées en deuxième ligne métastatique en fonction des habitudes des prescripteurs.

**L'objectif** de cette étude est ainsi d'évaluer d'une façon rétrospective les stratégies thérapeutiques en deuxième ligne chez les patients suivis pour un carcinome rénal métastatique et pris en charge au CHU d'Amiens et au CH de Saint-Quentin.

**Patients et méthodes** : Il s'agit d'une étude bicentrique et observationnelle portant sur des patients atteints d'un CRm diagnostiqué entre Janvier 2010 et Juin 2016 ayant progressé sous un premier traitement ciblé.

**Résultats** : 35 patients ont été inclus. 29% de ces patients appartenaient au groupe pronostique favorable, 54% au groupe pronostique intermédiaire et 17% au groupe pronostique défavorable. En deuxième ligne thérapeutique, 54% ont été traités par un inhibiteur m-TOR et 43% par un ITK. La médiane de SG était de 19,5 mois (IC95% de 15,1 – 33,7), la SSP de 15,08 mois (IC95% de 8,94 – NA). Les médianes de SG et de SSP étaient respectivement de 26 mois (IC95% de 14,4 – NA) et de 19,5 mois (IC95% de 8,8-NA) pour les patients traités par ITK, de 18,4 mois (IC95% de 12,9 – NA) et de 11 mois (IC95% de 8,48 – NA) pour ceux traités par inhibiteurs m-TOR. Une toxicité de grade III ou IV a été enregistrée chez 34% des patients notamment des asthénies et des dyslipidémies.

**Conclusion** : Notre étude montre des meilleurs SG et SSP par rapport à la littérature. Ces résultats sont à interpréter avec précaution du fait du faible effectif et du caractère rétrospectif de l'étude.