



Expérience d'une approche multimodale dans la prise en charge du carcinome rénal à cellules claires métastatique sur une cohorte du centre hospitalo-universitaire de Bordeaux

Laura Salabert

► To cite this version:

Laura Salabert. Expérience d'une approche multimodale dans la prise en charge du carcinome rénal à cellules claires métastatique sur une cohorte du centre hospitalo-universitaire de Bordeaux. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01655249

HAL Id: dumas-01655249

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01655249>

Submitted on 4 Dec 2017

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.

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017

Thèse n°3131

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 13 Octobre 2017

Par Laura SALABERT

Née le 21 Août 1987 à Carcassonne

**Expérience d'une approche multimodale dans la prise en charge
du carcinome rénal à cellules claires métastatique sur une cohorte
du centre hospitalo-universitaire de Bordeaux**

Directrice de thèse

Madame le Docteur Marine GROSS-GOUPIL

Membres du jury

Monsieur le Professeur Alain RAVAUD, président

Monsieur le Professeur Jean-Christophe BERNHARD

Monsieur le Professeur Jacques JOUGON

Monsieur le Docteur Jean PALUSSIÈRE

Rapporteur

Madame le Professeur Florence JOLY

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Alain RAVAUD

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie également de votre accompagnement tout au long de mon internat, notamment de votre accueil lors de mon changement de filière, et de me faire confiance concernant la suite de mon cursus professionnel. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de mon estime.

A Madame le Docteur Marine GROSS-GOUPIL

Je te remercie d'avoir accepté d'être directrice de ce travail de thèse et de m'avoir guidée et soutenue tout au long de son élaboration. Tes qualités médicales et humaines sont vraiment importantes à mes yeux, et je me considère comme chanceuse d'avoir eu l'occasion de me former à tes côtés. Sois assurée de ma reconnaissance et de ma grande considération.

A Madame le Professeur Florence JOLY

Je vous remercie d'avoir accepté de rapporter ce travail de thèse et d'avoir amené à ce manuscrit votre jugement d'expertise. Merci également pour vos conseils. Recevez ici toute ma gratitude et l'expression de ma profonde déférence.

A Monsieur le Professeur Jean-Christophe BERNHARD

Vous me faites l'honneur de faire partie du jury de ma thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Recevez ici le témoignage de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Jacques JOUGON

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail de thèse, et de l'attention que vous y porterez. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude.

A Monsieur le Docteur Jean PALUSSIÈRE

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. J'ai eu la chance d'effectuer un travail de recherche avec vous et de pouvoir assister à des gestes de radiologie interventionnelle à vos côtés. Vos grandes compétences sont reconnues. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Je tiens à remercier tout particulièrement les personnes m'ayant apporté de l'aide durant l'élaboration de ce travail : Amaury, pour ses précieux conseils et son soutien sur différentes demandes de dossier (PS : ok, allez l'UBB), l'équipe pilotage et analyses de données du CHU de Bordeaux (notamment Thierry Barthe et Philippe Pigeonneau), le Service d'Information Médicale de l'UCAIM, Solène Ricard, ARC et coordinatrice du réseau UroCCR à Bordeaux, et à tous les autres : le Professeur Salamon et Florence Francis, Nadia Chaib et Laetitia Hervet.

Merci aux différents services qui m'ont accueillie et formée pendant cet internat :

A l'unité 26 à Saint-André, en particulier à Marie-anne et Fabrice, et à toute l'équipe,

Au G6 et sa super équipe paramédicale,

A l'infectio au 4^{ème} aile 3, et particulièrement à Charles (Cazanave),

Aux unités 8 et 35/36, qui m'ont fait prendre le droit chemin de l'oncologie médicale (de ce fait je remercie surtout Amandine et Amaury pour leurs conseils),

A la radiothérapie de Bergo, surtout à Charles (Dupin),

Au service d'oncologie de Pau, à l'équipe et à Corinne, Isabelle et Thomas,

Au 4^{ème} à Bergonié, notamment à Mickaël, Guilhem et Maud, et surtout à cette équipe géniale, ne changez surtout pas, c'est un bonheur de travailler avec vous,

A l'équipe de l'hôpital de jour pour les fous rires,

A l'équipe du deuxième, pareil, rien à redire, vous êtes super. Un merci particulier à Nathalie, Dominique, Marianne et Anne, pour leur gentillesse et leurs bons conseils,

Aux anapaths, merci pour votre patience lors des états frais !

A M. Bonnefoi, que je remercie pour son enseignement et sa confiance en moi pour l'année à venir.

A l'unité 1029 de l'INSERM, merci d'avoir eu la patience de me faire découvrir la recherche, merci pour ces parties de belote endiablées et pour les bières du vendredi soir. Un merci particulier à Thomas, Céline, Kevin, Mathilde et Oui-oui. A Clémence, on a survécu au BCPP !

A tous les internes qui ont croisé ma route, en stage ou autres, et à tous les internes d'oncologie (et ceux qui sont chefs maintenant d'ailleurs)

En particulier, en stage, à Alex, Aïda, pour son entrain sans faille, Valérie, pour ses bons conseils et les discussions « mecs », Charlotte, Eivind, Clément, Céline, super maman, super interne et future super chercheuse (et à notre amitié qui dure), et les anapaths (merci de m'avoir soutenue pendant l'élaboration de ce manuscrit !).

Et en oncologie, à Félix, pour les mots fléchés du café et nos longues discussions sur l'oncologie, à Camille, chef géniale et médecin hors pair, à Mylène, pour sa bonne humeur sans faille, et Thomas, pour sa gentillesse, ses conseils avisés et son calme.

A ma famille,

A mes parents, pour votre amour, votre soutien en toutes circonstances, vos conseils toujours avisés et votre confiance. Je vous aime.

A mon frère et ma sœur, merci pour notre complicité qui ne demande qu'à s'épanouir. Merci à Julien de me faire rêver par ses voyages lointains, à Nanou pour sa nature toujours enjouée.

A mes grands-parents, pour leur amour.

A tous mes cousins, cousines, oncles et tantes, répartis aux quatre coins de la France, merci pour cette belle unité familiale que nous formons. A Bernard, je ne t'oublie pas.

A Romain, je bénis ce jour où tu es entré dans ma vie. Je t'aime, tout simplement. Merci également pour ton aide sur les stats et pour ta relecture attentive. Merci à ma belle-famille pour son accueil chaleureux.

A mes amis,

A Amandine, copine 4 ans, copine pour la vie (oui je copie, mais je ne vois pas quoi dire d'autre, c'était parfait !). Que de chemin parcouru ensemble...

A la bande de Clermont, la meilleure : à Aurore et nos années de coloc, tellement importantes lors de ce début d'internat, à tes valeurs et à ta grande générosité, à Lucie, à notre coloc plus courte, mais c'était chouette, pour ton humour et ta façon de voir le verre toujours à moitié plein, à Véro, Gaëtan et Léo, pour votre amitié sincère et sans faille, et votre exemplarité dans votre parcours de vie, à Maïfa (et Jo et Mathilde), pour mômman, pour la force que tu dégages, et à notre amitié depuis babar et doudou, à maman Chloé, pour tes grandes qualités, dont ta gentillesse et ta générosité, à Bérangère, toujours la même, ne change pas, et pour les nombreux stages d'externat faits ensemble, à Pauline, *mon cher Nelson*, pour LE gala (mais c'est Igor ?) et pour ta nature passionnée, à Méla, la super anesth, tes compétences et ton calme font mon admiration et à Julie, même si j'avais voté pour albatros!

A Tex et Alex, les amoureux de la moto. Merci également aux pièces rapportées.

A Marie, merci pour Idron et les quizz. A Alex, Eva, Amandine, Maïté et Ah-ram pour ces belles années lycée que nous avons passé ensemble !

Enfin : merci à tous ceux que j'aurais pu oublier !

SOMMAIRE

I.	DONNEES DE LA LITTERATURE	8
A.	Présentation générale : le cancer du rein	8
i.	Epidémiologie.....	8
ii.	Anatomopathologie.....	8
iii.	TNM du cancer du rein.....	9
iv.	Classifications pronostiques	9
v.	Recommandations pour la prise en charge de la forme localisée du cancer du rein	10
B.	Prise en charge du cancer du rein métastatique.....	12
i.	Les différents traitements systémiques	12
1.	Ere avant les thérapies ciblées	12
2.	Les anti-angiogéniques.....	12
3.	Les anti PD-1/PD-L1	15
4.	Schémas thérapeutiques dans le cancer du rein à cellules claires.....	15
ii.	Stratégies thérapeutiques	18
1.	Néphrectomie chez le patient métastatique.....	18
2.	Délai d’initiation du traitement systémique	19
3.	Pause thérapeutique	20
4.	Approche focale des localisations secondaires.....	24
C.	Introduction et objectifs du travail de thèse.....	31
II.	METHODES	32
A.	Type d’étude et ses objectifs.....	32
i.	Type d’étude.....	32
ii.	Objectifs de l’étude	32
B.	Population de l’étude	32
i.	Critères d’inclusion.....	32
ii.	Critères d’exclusion	33
iii.	Groupes d’études	33
C.	Constitution de la base de données.....	34
i.	Recherche par mots-clés	34
ii.	Recherche par le programme de médicalisation des systèmes d’information (PMSI)	34
iii.	Recherche à partir de la base UroCCR.....	35
iv.	Recherche à partir d’une base de données du service d’oncologie médicale du CHU de Bordeaux	35
D.	Etablissement du recueil de données	35
E.	Techniques et définitions	36

i.	Radiothérapie stéréotaxique	36
ii.	Chirurgie	36
iii.	Radiologie interventionnelle	36
iv.	Maladie oligométastatique	37
v.	Survies sans progression, survie sans maladie et survie globale	37
vi.	Résection complète	37
vii.	Sûreté et tolérance du traitement focal	38
F.	Analyses statistiques	38
III.	RESULTATS.....	39
A.	Sélection des patients	39
B.	Description de la population générale et de la prise en charge.....	39
i.	Caractéristiques cliniques initiales	39
1.	Caractéristiques générales	39
2.	Caractéristiques histologiques	39
3.	Caractéristiques de la maladie	40
ii.	Type de traitement effectué avant le geste	40
C.	Concernant le geste focal.....	42
i.	Caractéristiques cliniques au moment de la réalisation du geste.....	42
ii.	Type de traitement focal réalisé	44
iii.	Technique des gestes effectués	44
iv.	Délais entre le diagnostic de la maladie métastatique et la réalisation du geste.....	45
v.	Précisions selon le type de geste effectué	47
vi.	Délais selon le type de geste réalisé.....	48
D.	Progression et rechute post-geste	50
i.	Type de progression : locale ou à distance	52
ii.	Prise en charge à la progression de la maladie	54
iii.	Prise en charge dans le groupe réponse dissociée.....	55
iv.	Délais entre le geste et la progression	55
v.	Progression locale et délai de progression selon les organes	56
E.	Décès	57
F.	Résultats selon les critères de jugement.....	58
i.	Critère de jugement principal : survie sans progression	58
1.	Survie dans la population générale	58
2.	Survie sans progression dans les groupes prédéfinis.....	58
ii.	Survie globale	59
iii.	Taux de contrôle local et résection complète selon les techniques de traitement	61

iv.	Facteurs prédictifs	62
1.	Résection complète	63
2.	Survie sans maladie de plus d'un an	63
3.	Métastases synchrones ou métachrones.....	64
4.	Nombre de localisations métastatiques lors du geste	65
5.	Survie sans progression selon l'organe traité	66
6.	Conclusion sur les facteurs prédictifs.....	67
v.	Epargne de traitement systémique.....	67
IV.	DISCUSSION	69
V.	CONCLUSION.....	85
VI.	BIBLIOGRAPHIE.....	86
VII.	LISTE DES ABREVIATIONS	92
VIII.	ANNEXES.....	93
IX.	RESUME	100
X.	RESUME EN ANGLAIS.....	101
XI.	SERMENT D'HIPPOCRATE	102

I. DONNEES DE LA LITTERATURE

A. Présentation générale : le cancer du rein

i. Epidémiologie

Le cancer du rein représente 3 à 5 % des cancers de l'adulte dans les pays développés. Il s'agit du septième cancer le plus fréquent chez l'homme, le dixième chez la femme (1).

En France, 11 573 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2012, dont 67 % chez l'homme. Cette incidence est en constante augmentation depuis 1980. L'âge moyen au diagnostic est de 60 ans (2). Environ deux tiers des cancers du rein sont diagnostiqués au stade localisé, le tiers restant représente les cancers du rein diagnostiqués d'emblée au stade métastatique. Parmi les patients pris en charge pour une forme localisée, environ 20 à 30 % vont rechuter, localement ou à distance (3).

Des facteurs de risque sont communément reconnus : le tabagisme, l'obésité et, dans une moindre mesure, l'hypertension artérielle - d'autant plus si mal équilibrée - et l'insuffisance rénale chronique - notamment chez les patients en dialyse (4).

Environ 2 à 3 % des cancers à cellules rénales sont héréditaires et plusieurs syndromes autosomiques dominants sont décrits, le plus commun d'entre eux étant la maladie de Von Hippel Lindau (1).

ii. Anatomopathologie

La classification OMS 2004, actualisée en 2016, permet de mieux identifier les différents sous-types du cancer du rein à travers notamment une meilleure compréhension des altérations chromosomiques et des voies de signalisation moléculaires (1).

Le carcinome rénal à cellules claires est le plus fréquent des sous-types. Il représente 70 à 85 % des cancers du rein. Il est caractérisé histologiquement par l'aspect classique clair de ses cellules du fait de l'accumulation dans le cytoplasme de glycogène et de lipides. Au niveau moléculaire, une délétion chromosomique au niveau 3p et des anomalies génétiques du gène *vhl* sont fréquemment retrouvées (1,5).

Parmi les autres sous-types les plus fréquents, on peut citer les carcinomes de type papillaire, le carcinome rénal à cellules chromophobes, les oncocytomes et les tumeurs des tubes collecteurs (5).

iii. TNM du cancer du rein

L'utilisation de la classification TNM 2009 est recommandée pour la pratique clinique. Elle est décrite dans l'**annexe 1**.

iv. Classifications pronostiques

Différentes classifications ont été établies afin de juger du risque individuel du patient et d'harmoniser sa prise en charge selon ce risque.

Pour les formes localisées, différents facteurs cliniques et histologiques pronostiques sont reconnus :

- L'ECOG, Performans Status ou PS (se reporter à l'**annexe 2**) ;
- La classification TNM ;
- Le grade nucléaire de Furhman, détaillé plus bas ;
- La présence de nécrose, d'une composante sarcomatoïde ou rhabdoïde, la présence d'embolies vasculaires ;
- Le sous-type histologique (carcinome à cellules claires de plus mauvais pronostic).

Le grade de Furhman est défini ainsi (6) :

- Grade I : caractérisé par des petits noyaux de 10 microns à contours réguliers et sans nucléole (représente 28 % des cancers à cellules rénales) ;
- Grade II : caractérisé par des noyaux d'environ 15 microns discrètement irréguliers. Présence de nucléoles visibles au grossissement x400 (représente environ 30 % des cancers à cellules rénales) ;
- Grade III : noyaux volumineux de 20 microns, à contours très irréguliers, avec des nucléoles proéminents visibles au grossissement x100 (représente 30 % des cancers à cellules rénales) ;

- Grade IV : présence de cellules monstrueuses multilobées, dont la chromatine est disposée en amas (représente 10 % des carcinomes à cellules rénales).

A noter que cette classification ne tient compte que du contingent le plus agressif et non pas de celui le plus représenté, malgré une hétérogénéité tumorale fréquente.

Par ailleurs, différents modèles ont été établis pour établir le pronostic d'un patient présentant un cancer du rein métastatique (CRM). Les plus utilisés à ce jour sont le modèle du MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) et le modèle de Heng ou IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), détaillés dans l'**annexe 3**.

v. Recommandations pour la prise en charge de la forme localisée du cancer du rein

En cas de forme localisée ou d'extension locorégionale, la prise en charge repose sur la chirurgie ou sur les traitements ablatifs. Le but de la prise en charge est alors curatif.

Recommandations concernant la prise en charge chirurgicale des formes localisées :

- En cas de petite tumeur du rein (< 4 cm) : la néphrectomie partielle est recommandée du fait d'une meilleure préservation de la fonction rénale par cette technique limitant la perte néphronique. Ceci est d'autant plus vrai en cas de tumeur bilatérale, d'insuffisance rénale préexistante ou de rein unique. Chez les patients porteurs de plusieurs facteurs de comorbidités associés et/ou ayant une espérance de vie limitée, les traitements ablatifs type radiofréquence ou cryothérapie peuvent être utilisés. Le taux de récurrence locale après thermo-ablation semble cependant légèrement plus élevé par rapport à une prise en charge chirurgicale. Parmi cette population, une surveillance active peut également être envisagée (4).
- En cas de tumeur localisée de plus de 4 cm, la néphrectomie partielle est privilégiée si techniquement faisable. Une néphrectomie totale est pratiquée quand la néphrectomie partielle n'est pas réalisable (4).
- En cas de tumeur localement avancée (tumeurs extra-capsulaires non métastatiques) : une néphrectomie élargie doit être pratiquée. La néphrectomie élargie comprend l'exérèse du rein et de la graisse péri-rénale. Une surrénalectomie est recommandée en

cas de tumeur du pôle supérieur du rein, une thrombectomie également en cas de thrombus cave (4).

- Un curage ganglionnaire n'est effectué qu'en cas de ganglions visualisés sur l'imagerie préopératoire ou palpables en per-opératoire (7).

Place des traitements adjuvants ou néo-adjuvants : à ce jour, il n'y a encore que peu de place pour les traitements néo-adjuvants ou adjuvants dans la prise en charge du cancer du rein localisé ou localement avancé opérable (8). Cependant, les taux de rechute métastatique pour les cancers du rein localement avancés pouvant aller jusqu'à 40 % selon les facteurs de risque, une amélioration de la prise en charge des patients opérés s'avère nécessaire (3).

Aucune phase III n'a jusque-là montré le bénéfice d'un traitement adjuvant en ce qui concerne la survie globale. Certaines études publiées récemment apportent cependant de nouvelles données (9,10). Malgré la positivité de l'essai S-TRAC (9), évaluant en adjuvant un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) anti-angiogénique, le sunitinib, sur son critère principal (survie sans progression), le manque de données sur la survie globale, non matures, et la négativité de l'essai ASSURE paru en 2015 (10) font qu'il n'y a pour le moment pas de changement de pratique clinique. Plus récemment, les résultats de l'essai PROTECT ont été présentés à l'occasion du congrès de l'ASCO 2017, concluant à l'inefficacité du pazopanib à 600 mg durant 1 an comparé au placebo en adjuvant (11). Enfin, les résultats des essais ATLAS, SORCE et EVEREST, testant respectivement la place de l'axitinib, du sorafenib, avec différentes durée d'exposition au traitement, et de l'évérolimus dans cette indication, ne sont pas encore disponibles (12–14).

Concernant une éventuelle thérapie néo-adjuvante, son indication peut être discutée au cas par cas en RCP, notamment chez un patient jeune pour lequel une chirurgie d'emblée n'est pas possible au vu de l'infiltration tumorale, dans le but de faire diminuer la taille de la tumeur et la rendre résécable. Les traitements utilisés alors sont des thérapies anti-angiogéniques type ITK (15). Il n'y a cependant aucune recommandation sur ces pratiques dans les référentiels publiés, hors essai clinique (4).

B. Prise en charge du cancer du rein métastatique

Le carcinome à cellules claires étant le type de cancer du rein le plus fréquent, les données reportées dans ce chapitre concernent ce sous-type histologique.

La prise en charge du CRM repose essentiellement sur les traitements systémiques par thérapies ciblées. Si les anti-angiogéniques ont maintenant supplanté les « anciennes » immunothérapies utilisées avant 2008 dans le cancer du rein, deux nouvelles molécules, ayant eu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) courant 2016/2017, mènent actuellement à des changements de pratique. Différentes stratégies thérapeutiques complémentaires sont encore discutées aujourd'hui : la place de la néphrectomie cyto-réductrice sous ITK, les pauses thérapeutiques...

Nous allons dans les prochains paragraphes revenir sur ces différents points.

i. Les différents traitements systémiques

1. Ere avant les thérapies ciblées

Avant 2007 et l'arrivée des ITK, la prise en charge du cancer du rein métastatique reposait sur l'utilisation de cytokines. Les principales molécules utilisées étaient l'interleukine-2 et l'interféron alpha, avec des taux de survie globale de 13 mois environ (16). Les bénéfices étaient donc modestes. Il faut néanmoins noter qu'environ 8 % des patients présentaient une réponse complète avec l'utilisation de l'interleukine-2 à hautes doses, mais ce traitement était globalement mal toléré (17).

2. Les anti-angiogéniques

Du fait de l'étude d'une des formes familiales du cancer du rein, la maladie de Von Hippel Lindau, les fonctions de la protéine VHL, dont le gène est muté dans environ 80 % des cancers du rein à cellules claires sporadiques, sont désormais connues. Cette protéine, codée par le gène *vhl*, gène suppresseur de tumeur, est senseur de la concentration en oxygène dans la cellule. En condition normale, elle fixe *via* un complexe un facteur nommé Hypoxia Inducible Factor (ou HIF- α) et permet sa dégradation. Dans des conditions d'hypoxie, ce complexe ne peut pas se fixer au HIF- α et ce dernier, en s'accumulant dans la cellule, induit la transcription de gènes allant favoriser l'adaptation cellulaire à la déprivation en oxygène, notamment en stimulant

l'angiogénèse. Une altération du gène *vhl* provoque de la même manière une hyper-angiogénèse via l'absence d'inactivation d'HIF- α même en condition de normoxie (18).

Ainsi, la croissance du cancer du rein à cellules claires semble dépendante d'une forte néo-angiogénèse tumorale. Les classes thérapeutiques actuellement utilisées dans le traitement du CRM agissent donc sur des voies de l'angiogénèse, soit par inhibition directe de l'action du *vascular endothelial growth factor* (VEGF) au niveau de son récepteur membranaire, soit par inhibition de la voie du *mammalian Target Of Rapamycin* (mTOR), voie de signalisation intracellulaire. Elles ont donc pour conséquence d'inhiber l'angiogénèse tumorale. On les appelle thérapies ciblées, car elles ont une cible moléculaire. Si l'action des agents ciblant le VEGF est purement anti-angiogénique, les inhibiteurs de mTOR ont quant à eux une action anti-angiogénique au second plan en bloquant la voie Pi3K/Akt/mTOR qui est nécessaire à la transduction du signal du VEGF.

A noter que la majorité de ces molécules se prescrit par voie orale, ce qui a un impact potentiel sur l'observance des traitements.

a. Un anticorps anti-monoclonal, le bevacizumab

Le bevacizumab a été un des premiers traitements anti-angiogéniques utilisé dans le cancer à cellules rénales métastatique. Il s'agit d'un anticorps monoclonal ciblant le VEGF en le captant dans le compartiment extracellulaire, et donc en empêchant sa liaison sur son récepteur membranaire, d'où son effet anti-angiogénique. L'adjonction de cet anticorps à l'interféron alpha permet une amélioration de la survie par rapport à l'utilisation de l'interféron alpha seul (19). L'association, peu utilisée en pratique, ne fait désormais plus l'objet de remboursement.

b. Les inhibiteurs de tyrosine kinase

Les tyrosine kinases sont des enzymes qui permettent l'activation ou l'inhibition de nombreuses fonctions cellulaires. Elles permettent ainsi, en réponse à l'action de facteurs de croissance, d'activer certaines voies de signalisation favorisant le développement, la division et la croissance des cellules, de manière physiologique. Dans la pathologie cancéreuse, la stimulation des tyrosine kinases peut devenir incontrôlée, et donc aboutir à une réplication de la cellule tumorale anormalement élevée.

Les ITK sont donc des thérapies qui agissent comme supprimeurs de tumeur, en inhibant la tyrosine kinase et donc sa fonction.

Plusieurs ITK anti-angiogéniques sont utilisés de manière courante dans le cadre de la prise en charge du CRM : le sunitinib, le sorafenib, l'axitinib et le pazopanib. Leur efficacité a été principalement évaluée dans les carcinomes à cellules claires. Ces molécules ont prouvé leur intérêt par une amélioration de la survie globale et/ou de la survie sans progression en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne dans la prise en charge du CRM à cellules claires (20–23). Par exemple, le sunitinib permet une amélioration de la survie globale de presque 5 mois lorsque comparé à l'interféron en 1^{ère} ligne (26,4 mois vs 21,8 mois), avec également une majoration de la survie sans progression (11 mois vs 5 mois) et du taux de réponse (47 % vs 12 %). Le taux de réponse complète radiologique avec le sunitinib était de 3 % dans cette étude (20).

Cette classe de molécules n'est cependant pas dénuée d'effets indésirables avec fréquemment des effets secondaires vasculaires comme l'hypertension artérielle, mais également de l'asthénie, des syndromes mains pieds, des diarrhées. Ainsi, dans l'étude ayant validé le sunitinib en première ligne, un arrêt des traitements était dû à la toxicité de l'ITK dans 19 % des cas. Les effets secondaires les plus fréquents dans le groupe sunitinib étaient les suivants : 61 % de diarrhées dont 9 % de grade 3, plus de 50 % de fatigue et de nausées, dont 11 % d'asthénie de grade 3, environ 30 à 40 % de troubles digestifs tels que de la dyspepsie, et de l'anorexie, 30 % d'hypertension artérielle dont 12 % de grade 3 et 29 % de syndrome mains/pieds dont 9 % de grade 3. Les troubles hématologiques étaient également fréquents : entre 70 et 80 % de troubles hématologiques tout grade (20). Du fait de la fréquence de ces effets indésirables, notamment au long cours, et que ces thérapies se prennent par voie orale, l'observance sur le long terme peut s'avérer parfois difficile.

Un nouvel ITK a eu récemment son AMM dans le cadre du traitement du CRM. Il s'agit du cabozantinib, un inhibiteur oral multikinases de MET, VEGFR, AXL. La phase III METEOR qui comparait le cabozantinib à l'évérolimus en deuxième ligne de traitement du CRM a montré une amélioration significative de la survie globale, du taux de réponse objective et de la survie sans progression avec cette molécule. La survie globale médiane, bien qu'améliorée par ce traitement, reste limitée puisqu'évaluée à 21,4 mois dans cette étude (24). Les effets secondaires de grade 3 ou plus étaient aussi fréquents avec le cabozantinib qu'avec l'évérolimus (majoritairement de l'hypertension artérielle, des syndromes mains-pieds et des diarrhées). Ainsi, dans l'étude METEOR, plus de 2 patients sur 3 ont dû bénéficier d'une réduction de doses du cabozantinib (24).

c. Les inhibiteurs de mTOR

Les inhibiteurs de mTOR ayant prouvé leur efficacité dans le cancer du rein sont l'évérolimus et le temsirolimus (25,26). Les effets secondaires rapportés sont des effets métaboliques (hyperglycémie, dyslipidémie), des pneumopathies interstitielles diffuses et des stomatites. L'évérolimus se prescrit par voie orale tandis que le temsirolimus est un médicament qui se fait par injection intraveineuse.

Le temsirolimus a été développé en situation de 1^{ère} ligne dans le CRM de pronostic défavorable selon le MSKCC. L'évérolimus a été mis sur le marché en mai 2010, en seconde ligne après un traitement par anti-angiogénique. Désormais, avec l'arrivée du cabozantinib et du nivolumab (cf. plus bas), il devient une option de 4^{ème} ligne.

3. Les anti PD-1/PD-L1

Cette classe de molécules comprend des anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur Programmed-cell-death 1 (PD-1) au niveau des cellules immunitaires type lymphocytes, ou contre le récepteur PD-L1 (ligand du PD-1), présent au niveau des cellules tumorales. Ceci lève l'inhibition immunitaire médiée par la cellule tumorale *via* son ligand PD-L1, et permet une réponse immunitaire de l'hôte contre la tumeur.

Le nivolumab est un anticorps anti-PD1 ayant eu son AMM en 2^{ème} ligne de traitement du CRM en février 2017. Dans l'étude CheckMate025 qui évaluait l'efficacité et la tolérance du nivolumab en seconde ligne par rapport à l'évérolimus, il est montré un avantage significatif en termes de survie globale en faveur de l'immunothérapie (25 mois vs 19,6 mois), quel que soit le statut PD-L1 de la tumeur, avec une meilleure tolérance et notamment moins d'effets secondaires de grade 3 ou 4 qu'avec l'inhibiteur de mTOR (37% pour l'évérolimus contre 19% avec le nivolumab) (27).

4. Schémas thérapeutiques dans le cancer du rein à cellules claires

Chez les patients ayant un pronostic bon ou intermédiaire avec une maladie oligométastatique, la mise en route du traitement systémique peut parfois être retardée, et une phase d'observation est recommandée devant une maladie souvent indolente (1).

Les recommandations de traitement varient en fonction des groupes pronostiques (classification de Heng et du MSKCC, cf. plus haut). Les standards de traitement suivants sont issus des recommandations de l'European Society of Medical Oncology (ESMO) publiées en 2016 (**cf. figure n°1**) (1).

En première ligne :

- En cas de bon pronostic ou de pronostic intermédiaire, trois médicaments sont recommandés : le sunitinib, le pazopanib et le bevacizumab + interféron. Le sunitinib et le pazopanib sont équivalents en termes d'efficacité (28).
- En cas de tumeur de mauvais pronostic, le temsirolimus est le traitement de référence, du fait qu'il est le seul à avoir été validé par un essai de phase III dans cette indication (26). Cependant, un ITK anti-angiogénique est également une option.

En seconde ligne : deux médicaments sont efficaces en cas d'échec d'un ITK anti-angiogénique de 1^{ère} ligne : l'axitinib et l'évérolimus. Cependant, plus récemment, les deux nouvelles thérapies que sont le cabozantinib et le nivolumab ont montré leur supériorité comparé à l'évérolimus en termes de survie sans progression et de survie globale (24,27), avec pour le nivolumab une amélioration du profil de tolérance et de la qualité de vie.

En troisième ligne : le cabozantinib et le nivolumab sont les traitements de choix si non utilisés en seconde ligne post ITK. Si ces thérapies ne sont pas disponibles, l'évérolimus, le sorafenib et l'axitinib, si non prescrits en seconde ligne, sont des options.

Il est recommandé de réaliser une approche séquentielle de ces différents traitements. Les combinaisons thérapeutiques ne sont pas privilégiées du fait de leur toxicité (29).

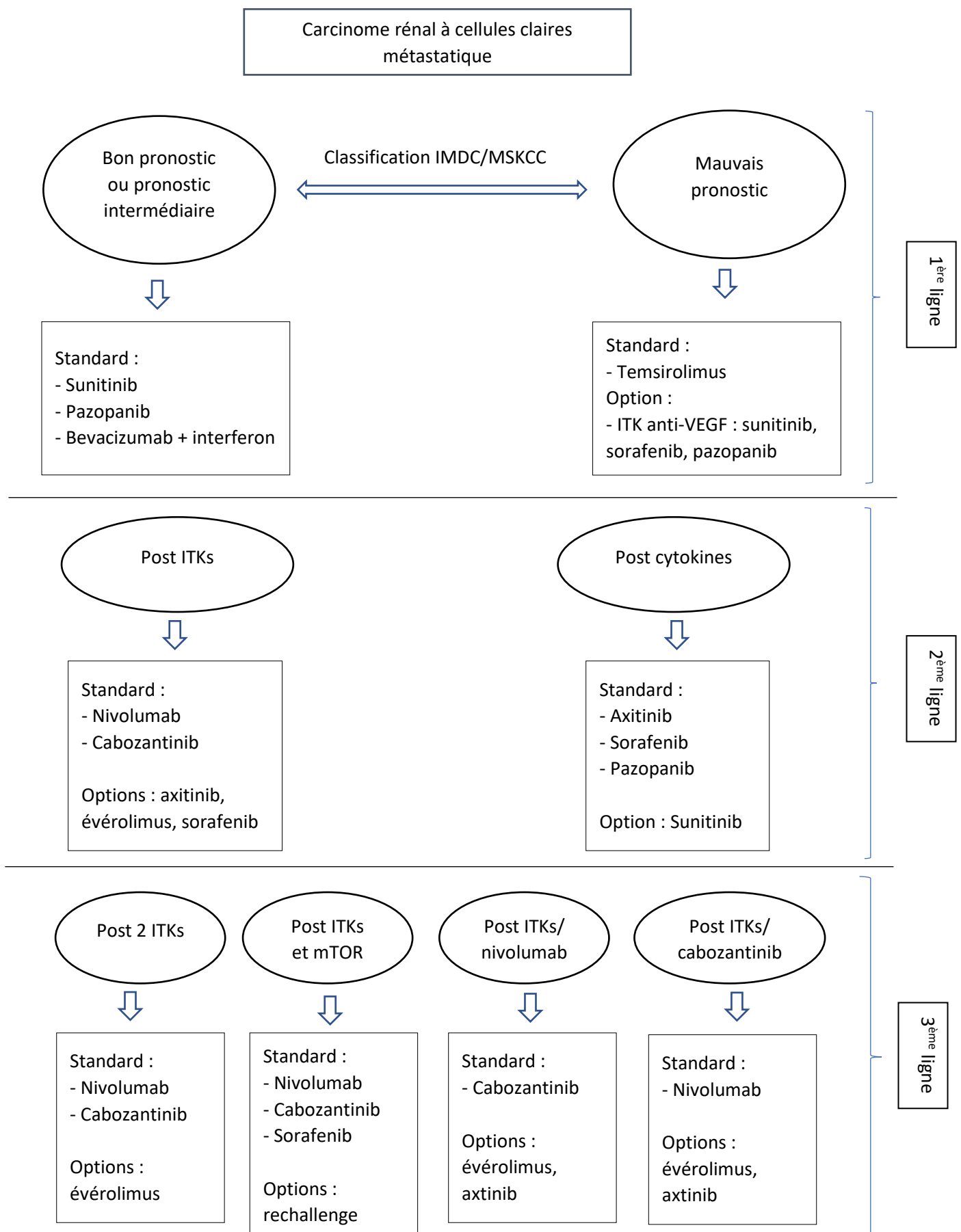


Figure n°1 : Schémas thérapeutiques recommandés dans la prise en charge du carcinome rénal à cellules claires métastatique, selon les recommandations ESMO 2016 (1).

ii. Stratégies thérapeutiques

1. Néphrectomie chez le patient métastatique

Chez les patients présentant un CRM, la néphrectomie de cytoréduction est à visée palliative et est complémentaire des traitements systémiques.

Pendant l'ère des cytokines, deux études prospectives randomisées ont été réalisées. Elles montraient, chez les patients en bon état général, un bénéfice en termes de survie globale de la réalisation d'une néphrectomie avant traitement par interféron par rapport à un traitement par interféron sans chirurgie préalable (30,31). L'hypothèse est que l'immunorésistance serait réversée après néphrectomie, par diminution de la charge tumorale notamment (32).

Depuis l'utilisation des thérapies ciblées, aucune étude de haut niveau de preuve n'a évalué la place de la néphrectomie de cytoréduction et son agencement par rapport aux traitements systémiques. Plusieurs études rétrospectives ont mis en avant sa probable place dans la prise en charge du patient présentant un CRM. *Barbastefano et al* ont ainsi montré en 2010 que le pourcentage de tumeur primitive réséquée avant traitement par anti-angiogénique était corrélé à la survie sans progression : plus ce pourcentage était élevé, meilleure était la survie (33). Dans une large étude de cohorte de l'IMDC, la néphrectomie semblait également être associée à une meilleure survie globale, du moins chez les patients de bon pronostic et de pronostic intermédiaire. Cependant il s'agissait également d'une étude rétrospective, biaisée de ce fait dans son recrutement de patients (34).

Un argument en faveur de la néphrectomie de cytoréduction avec l'utilisation des thérapies ciblées est que le taux de VEGF plasmatique est corrélé positivement à la charge tumorale. Une néphrectomie avant thérapie anti-VEGF permettrait donc une réduction de ce taux de VEGF et une meilleure action de la thérapie au niveau tumoral. Le taux de VEGF serait par ailleurs directement corrélé au pronostic (35).

Deux études prospectives sont actuellement en cours pour tenter d'apporter des informations sur la question de la chirurgie de la tumeur primaire : l'essai CARMENA qui randomise la réalisation d'une néphrectomie ou non en association avec un traitement par sunitinib (36), et l'essai SURTIME qui évalue la séquence thérapeutique sunitinib/néphrectomie, en commençant soit par la thérapie ciblée, soit par la prise en charge chirurgicale (37). En l'attente des résultats de ces deux essais cliniques, il est recommandé de réaliser une néphrectomie de cytoréduction chez les patients en bon état général, avec une masse tumorale rénale représentant

plus de 80% de la masse tumorale totale (4). De plus, la néphrectomie est indiquée en cas de tumeur symptomatique (douleurs, hématuries notamment).

2. Délai d'initiation du traitement systémique

Chez les patients présentant des CRM pauci-métastatiques, asymptomatiques, l'intérêt de débiter un traitement systémique dès le diagnostic de la maladie métastatique se pose. En effet, il s'agit d'une maladie *a priori* non curable et les traitements proposés peuvent paraître lourds, avec des effets secondaires imputant la qualité de vie, et semblent donc disproportionnés par rapport à une maladie qui est peu agressive de prime abord. De plus, certaines évolutions métastatiques des cancers du rein sont indolentes.

Ainsi, dans une étude rétrospective certes, de fait, biaisée, *Park et al* ont observé que chez des patients présentant un CRM asymptomatique ou peu symptomatique une surveillance active pour une durée minimale de 12 mois était réalisable sans se faire au détriment de l'efficacité des traitements ultérieurs (38).

Plus récemment a été publiée une étude de phase II prospective ayant pour but de caractériser le délai d'initiation du traitement systémique chez des patients présentant une maladie asymptomatique, lorsqu'une surveillance active était réalisée. Cinquante-deux patients ont été inclus, le temps médian jusqu'à l'initiation du traitement systémique était de 14,9 mois. La survie globale calculée à partir du début de la surveillance était de 44,5 mois. Grâce à une analyse multifactorielle réalisée dans cette étude ont été identifiés deux groupes pronostiques susceptibles de répondre plus ou moins longtemps à la surveillance active : un groupe favorable défini par un score IMDC à 0 ou 1 et par une maladie métastatique n'impliquant pas plus de 2 sites, et un groupe défavorable si ces critères n'étaient pas remplis. Dans le groupe favorable, le temps jusqu'à initiation du traitement était de 22,2 mois, contre 8,4 mois dans le groupe défavorable (39). A noter que dans cette étude, 6 patients ont eu une résection chirurgicale de métastases pendant la surveillance active. Le temps entre l'initiation de la surveillance active et la métastasectomie était de 14,2 mois, mais le temps jusqu'à l'initiation du traitement systémique n'était pas précisé pour ce sous-groupe.

Il est donc conclu à une faisabilité de la surveillance active chez des patients présélectionnés présentant un CRM, sans être délétère pour leur prise en charge et leur survie, tout en leur épargnant la toxicité des traitements systémiques au long cours. Par ailleurs, un traitement focal

d'une (ou plusieurs) localisation(s) secondaire(s) semble faisable pour retarder d'autant plus la mise sous traitement systémique.

3. Pause thérapeutique

Comme énoncé plus haut, les traitements systémiques utilisés dans le cadre du traitement du CRM ont une galénique orale et ne sont pas dénués d'effets secondaires souvent difficilement supportables sur le long terme. L'observance s'en trouve parfois diminuée. De plus, d'un point de vue de santé publique, ces traitements ont un coût non négligeable au long cours. Par exemple, un traitement par sunitinib à 50 mg par jour 4 semaines sur 6, tel qu'il est prescrit dans le CRM, coûte environ 41 000 euros par an. La réalisation de pauses thérapeutiques semble donc intéressante. Nous allons en exposer les arguments pour et contre.

a. Arguments en faveur d'une pause thérapeutique

1) Le premier argument pour la réalisation d'une pause thérapeutique est tout d'abord la faisabilité de celle-ci et sa rentabilité en termes d'épargne toxique, d'amélioration de la qualité de vie du patient, sans *a priori* d'altération de sa survie. Dans une étude publiée en 2012, *Albiges et al* ont étudié par une analyse multicentrique et rétrospective la prise en charge effectuée chez les patients en réponse complète radiologique avec un ITK anti-angiogénique (40). Soixante-quatre patients ont été recrutés, soit environ 1,7 % des patients suivis pour un CRM dans les centres concernés, la majorité ayant été traitée par sunitinib. Parmi ces patients, trente-six avaient été mis en rémission grâce à la thérapie ciblée seule après 12,6 mois de traitement en moyenne. Soixante-dix-sept pour cent de ces 36 patients ont arrêté le traitement par ITK, et parmi ceux-là, 39,3 % ont rechuté, avec un délai médian de 7,9 mois. Dix-sept patients (60,7 %) n'avaient donc pas rechuté après un suivi médian de 255 jours. Les vingt-huit autres patients de l'étude ont été mis en réponse complète par une association de traitements systémiques et de traitements focaux des métastases (chirurgie, radiofréquence ou radiothérapie), avec un délai médian de traitement de 18,5 mois. Quatre-vingt-neuf pour cent de ces patients ont stoppé le traitement systémique, parmi ceux-là environ 50 % des patients ont rechuté avec un délai médian de 8,2 mois après arrêt de l'ITK. Quarante-huit pourcent étaient toujours en réponse complète avec un suivi médian de 10,7 mois. Au total, 11 patients ayant rechuté ont reçu le

même ITK lors de la progression que celui ayant permis la mise en réponse complète, souvent lorsque le délai de rechute était long après l'arrêt, avec un taux de réponse partielle de 64 %.

La réalisation d'une pause thérapeutique semble donc pouvoir s'envisager chez le patient en réponse complète radiologique. Cependant, les taux de réponse complète restent faibles avec les thérapeutiques anti-angiogéniques utilisées en première ligne : 3 % dans l'étude de référence du sunitinib (20), 1,6 % tous ITK confondus dans une méta-analyse rétrospective publiée en 2014 (41). Les taux de réponse au moins partielle sont eux plus élevés, avec presque 50 % de réponse dans l'étude de *Motzer et al* (20). Une pause thérapeutique peut donc s'envisager chez les patients qui sont soit en réponse complète, soit en réponse partielle, avec des possibilités de réalisation de traitements focaux pour mettre le patient en réponse complète et envisager cette pause.

2) Un autre argument en faveur de la réalisation d'une pause thérapeutique est la possibilité de nouvelle réponse aux ITK anti-VEGF lors de leur reprise, lorsqu'arrêtés pour progression comme pour toxicité. La résistance aux ITK paraît ainsi réversible. Dans une étude rétrospective et prospective d'*Oudard et al* dans laquelle les patients, après avoir été traités par sunitinib en première ligne, reprenaient le même agent en 3^{ème} ligne ou plus, 15 % de la population avaient de nouveau une réponse partielle et 46 % une maladie stable. La survie sans progression lors de la réintroduction du sunitinib était de 7,9 mois. Elle était d'autant plus importante lorsque la survie sans progression en première ligne était de plus de 18 mois. A noter cependant que le taux d'effets secondaires était majoré lors de la réintroduction du sunitinib (42). Une autre étude s'est focalisée sur le devenir de 36 patients en réponse complète, ou partielle avec ablation focale des lésions restantes, et ayant réalisé une pause thérapeutique. Le temps médian de pause thérapeutique était de 7 mois (de 1 à 31 mois), il n'y avait pas d'effet de rebond de la maladie à l'arrêt du traitement. De plus lors de la reprise du traitement, le taux de réponse partielle ou complète était de 39,1 % et celui d'au minimum stabilité de la maladie était de 87 % (43).

Par ailleurs, une étude publiée en 2017 a évalué l'influence sur la survie globale de l'arrêt d'une ITK anti-VEGF soit pour toxicité, soit pour progression. Si le traitement était stoppé plus tôt dans le groupe « arrêt pour toxicité », la survie globale était en moyenne plus longue dans ce groupe (17,4 mois contre 11,2 mois si arrêt pour progression, survie calculée après l'initiation de la deuxième ligne). Dans 73 % des cas, un ITK anti-VEGF a pu être repris en deuxième ligne dans le groupe « arrêt pour toxicité », malgré les effets secondaires présentés en première ligne. Il n'y avait cependant pas d'information sur le fait qu'il s'agissait du même ITK qu'en première ligne ou non (44). Ceci est également en faveur d'une pause thérapeutique : non seulement les

tumeurs ont une résistance qui semble réversible aux anti-angiogéniques, mais en plus cela sous-tend la faisabilité d'une pause, puisque les patients ne semblent pas échapper à toute thérapeutique lors de traitement de seconde ligne (ou reprise de la première ligne) après arrêt de la première ligne pour toxicité.

Ce phénomène de réversibilité de résistance n'est pas encore totalement expliqué. Une implication du phénomène de transition épithélio-mésenchymateuse est possible : dans une expérience *in vitro*, *Hammers et al* ont montré qu'une xénogreffe tumorale chez la souris de cellules issues d'une métastase cutanée d'un patient présentant un CRM résistant au sunitinib répondait de nouveau à ce traitement lorsqu'il était réintroduit. Après étude histologique, ils ont montré que les cellules issues de la métastase présentaient une transition épithélio-mésenchymateuse, alors que celles issues de la xénogreffe présentaient un phénotype de carcinome à cellules claires classique (45). Il semble donc qu'une transition épithélio-mésenchymateuse des cellules tumorales entraîne une résistance au sunitinib, mais que cette transition soit réversible avec restauration d'un phénotype classique « sensible » lorsqu'il est réalisé un changement de type de traitement et donc de mécanisme d'action antitumorale, et changement de pression sur le microenvironnement tumoral.

Une pause thérapeutique sous ITK anti-VEGF paraît donc comme réalisable, chez des patients en réponse complète voire partielle avec techniques d'ablation des localisations restantes, notamment lorsque le traitement au long cours commence à être difficile à supporter pour le patient. L'efficacité du traitement systémique lorsque repris à la progression ne s'en trouve pas compromise.

b. Arguments en défaveur d'une pause thérapeutique

Le principal argument en défaveur de la pause thérapeutique est la possibilité d'effet rebond tumoral lors de l'arrêt des anti-angiogéniques. La description de cas cliniques à ce sujet est rare dans la littérature, mais l'existence de cet effet rebond est une notion communément acquise. En 2009 ont été reportés dans une étude trois cas cliniques de patients ayant eu un effet rebond de leur maladie lors de l'arrêt de leur thérapie anti-VEGF (46). L'analyse combinée de trois études de phase II prospectives ayant évalué la réalisation d'un traitement « néo-adjuvant » de 12 à 16 semaines par ITK anti-angiogéniques dans le CRM avant pause thérapeutique de 4 à 5 semaines pour réalisation de la néphrectomie montre un taux de progression de 37 % pendant cette courte pause, possiblement en rapport avec des effets de rebond tumoral à l'arrêt du

traitement. Cette progression rapide est de plus associée à une survie globale diminuée par rapport à l'absence de progression pendant la pause (47).

Une étude ancillaire des tumeurs primaires de patients traités par ITK anti-angiogéniques permet d'expliquer en partie l'existence de cet effet de rebond. Si sous l'effet du traitement on assiste à une diminution de la densité de la micro-vascularisation tumorale et à une augmentation de l'apoptose des cellules tumorales et des cellules endothéliales, une majoration de la prolifération des cellules endothéliales est visible dès 24 heures après l'arrêt du traitement. Ceci expliquerait donc du moins en partie le phénomène de rebond tumoral dès les premières semaines suivant l'arrêt des ITK, avec une revascularisation rapide des tumeurs, donc leur prolifération rapide probable (48).

Cet effet serait prédominant lorsque le patient présente des lésions de carcinose péritonéale ou des épanchements tumoraux.

Pour éviter au maximum cet effet de progression rapide tumorale lors de l'arrêt des ITK anti-VEGF, le contrôle des localisations secondaires restantes par des traitements focaux (chirurgie, radiofréquence ou cryothérapie, radiothérapie) est une possibilité.

c. En pratique : recommandations et essai clinique

Du fait de l'absence de phase III randomisée évaluant la pause thérapeutique, il n'y a aujourd'hui aucune recommandation sur la réalisation ou non d'une pause thérapeutique dans les référentiels en vigueur. Dans les référentiels de l'ESMO, il est cependant souligné qu'en cas de métastasectomie mettant le patient en rémission, il n'était pas recommandé de réaliser un traitement systémique adjuvant (1).

Une étude actuellement en cours, le protocole STAR, randomise la réalisation d'une pause thérapeutique versus la poursuite du traitement systémique chez des patients présentant un CRM en réponse au moins partielle après un minimum de 4 cycles de sunitinib. Il s'agit d'une étude de non-infériorité sur son critère de jugement principal qui est la survie globale à 2 ans. La qualité de vie est également évaluée (49).

4. Approche focale des localisations secondaires

Ainsi, comme expliqué lors des précédents paragraphes, une prise en charge focale des localisations secondaires peut être réalisée, soit pour retarder la mise en route du traitement systémique au début de la prise en charge du CRM, soit pour permettre la réalisation d'une pause thérapeutique. Le but est d'améliorer la qualité de vie des patients en limitant les effets secondaires des traitements systémiques, avec des enjeux également de santé publique.

Une autre indication de cette approche focale dans un cadre multimodal réside dans la recherche du contrôle d'une localisation métastatique isolée ayant tendance à augmenter de taille, alors même que le traitement systémique permet le contrôle de la maladie globale, avec régression ou stabilisation des cibles. Le traitement focal de cette métastase vise donc à contrôler la maladie, avec poursuite d'une ligne thérapeutique qui fonctionne, et donc à ne pas changer précocement de ligne de traitement et s'ôter ainsi une « cartouche » thérapeutique dans la prise en charge future du patient. Par ailleurs, les traitements focaux de certaines localisations peuvent être réalisés à visée symptomatique (antalgique, symptômes neurologiques de localisations secondaires...) ou permettre l'optimisation du contrôle local, telles les métastases cérébrales, ou osseuses à risque fonctionnel.

Nous allons exposer les différentes techniques qui peuvent donc être proposées au patient afin de traiter une localisation métastatique d'un CRM, ainsi que les différentes études ayant déjà été réalisées évaluant ces techniques.

a. Techniques de radio-ablation

La radio-ablation, ou thermo-ablation, consiste à détruire les cellules cancéreuses par le chaud ou par le froid, grâce à une sonde de petite taille introduite au sein de la tumeur sous contrôle de l'imagerie, le plus souvent par scanner. Selon les cas, le radiologue interventionnel utilise :

- la radiofréquence (par réchauffement des cellules de la tumeur, *via* un courant alternatif, ce qui entraîne la coagulation puis la nécrose des tissus traités) ;
- la cryothérapie (par refroidissement des cellules de la tumeur).

Le ciblage de la lésion tumorale est ainsi très précis, et le traitement se fait au sein de la tumeur, avec peu de toxicité sur le tissu sain périphérique. La radiofréquence est réalisée *via* l'utilisation d'une aiguille avec des électrodes pouvant être déployées avec un diamètre maximum de

4 centimètres lorsque l'aiguille est située au contact de la zone à traiter, afin de la couvrir au mieux.

Les premières études publiées sur l'utilisation des techniques de radio-ablation dans le carcinome à cellules rénales, principalement sur la radiofréquence, concernaient le traitement de la tumeur primaire. Ainsi, une revue publiée en 2004 montrait non seulement la faisabilité de la radiofréquence dans cette indication, mais également son efficacité sur les carcinomes à cellules rénales, avec un taux de contrôle local selon les études de 79 % à 100 % (50).

Depuis, des études rétrospectives ont été publiées pour évaluer l'efficacité de cette technique sur les localisations métastatiques du cancer du rein (51,52). Dans une étude rétrospective bicentrique évaluant l'efficacité de la radiofréquence sur des métastases pulmonaires non résécables par la chirurgie chez 15 patients, il est montré un bon contrôle local (8 % de progression locale). Lorsque toutes les lésions étaient traitées, la survie globale à 5 ans était de 100 %. La principale complication immédiate rapportée était la survenue d'un pneumothorax (51). Plus récemment, en 2014, a été publiée une étude rétrospective portant sur la réalisation de 74 procédures de thermoablation (59 % de cryothérapie, 40 % de radiofréquence et 1 % d'utilisation des 2 techniques, chez 1 patient) sur 82 métastases dans des organes variés de carcinome à cellules rénales, dans le but de réaliser un contrôle local. Au moment de la réalisation des procédures de thermoablation, 68 % des patients présentaient une maladie oligométastatique (hors site unique), et 32 % avaient un site unique métastatique. Les trois principales localisations étaient le foie, la surrenale et la colonne vertébrale. Le taux de complications grade 3 ou 4 post-procédure était de 4 %. Il s'agissait dans tous les cas de complications post-traitement de localisations surrenaliennes : douleurs, thromboses, hémorragies. Il n'y a pas eu de décès. Concernant le contrôle local, 7,9 % de récurrences locales ont été recensées au cours du suivi. La survie globale dans cette étude, qui comprenait donc des patients avec une maladie peu évoluée, était de 76 % à 3 ans (52).

L'utilisation des techniques de thermoablation, même si non évaluée dans une étude prospective, semble donc être intéressante dans la prise en charge du patient présentant un CRM oligométastatique, avec un taux de contrôle local satisfaisant, et peu de complications graves. Cependant, la taille des tumeurs à traiter doit être relativement petite (de moins de 4 centimètres), avec un meilleur contrôle local pour des localisations de moins de 2 centimètres (taille évaluée pour les localisations secondaires pulmonaires) (53).

b. Chirurgie des métastases

En 1939, *Barney et al* ont reporté pour la première fois le cas clinique d'un patient ayant vécu 23 ans après néphrectomie et chirurgie d'une métastase pulmonaire unique d'un carcinome à cellules rénales (54).

Depuis, de nombreuses études ont été réalisées dans le but d'évaluer la place de la chirurgie des métastases dans le CRM. Ces études, pour la plupart rétrospectives, ont récemment fait l'objet de deux méta-analyses. En 2016, *Zaid et al* ont publié une méta-analyse regroupant 8 études comparant métastasectomie complète et chirurgie incomplète (marges non saines ou pas de chirurgie) chez les patients suivis pour un CRM (55). Sur les 2 267 patients inclus, 958 avaient bénéficié d'une chirurgie complète et 1 309 avaient eu une chirurgie non complète. Au total, les patients n'ayant pas bénéficié d'une chirurgie complète avaient une mortalité globale plus élevée, avec un *hazard ratio* ajusté à 2,37 (intervalle de confiance 95 % de 2,03 à 2,87, avec $p < 0,001$), par rapport au groupe de patients ayant bénéficié d'une chirurgie radicale. En 2014, *Dabestani et al* avaient déjà publié une méta-analyse regroupant 16 études comparatives évaluant la place d'un traitement focal par métastasectomie ou radiothérapie (56). Les études comparaient également et principalement une chirurgie complète à une chirurgie incomplète de la métastase. Quatre études évaluaient la place de la radiothérapie. Au total, 2 350 patients ont été inclus. Les résultats de cette méta-analyse suggéraient qu'une chirurgie complète des localisations métastatiques permettait un meilleur contrôle de la maladie avec amélioration de la survie par rapport à une chirurgie incomplète. En s'intéressant à la prise en charge organe par organe, il était confirmé l'amélioration de la survie globale après chirurgie complète de localisations secondaires pulmonaires, pancréatiques, osseuses et hépatiques.

Des réserves sont à formuler cependant sur les résultats de ces méta-analyses, du fait du regroupement d'études rétrospectives différentes, ayant chacune leur propres biais et facteurs de confusion. Une des principales réserves que l'on peut citer est qu'étant donné qu'il s'agit d'études rétrospectives, les patients sélectionnés entre les groupes chirurgies complètes et chirurgies non complètes, incluant l'absence de chirurgie, n'étaient probablement pas comparables en termes de pronostic. En effet, il est probable qu'une chirurgie de métastases ait été plus facilement proposée à un patient ayant une maladie soit indolente, soit répondant aux traitements systémiques. De plus, les patients pouvant bénéficier d'une chirurgie de localisations métastatiques parfois lourdes sont probablement en meilleur état général, et ont moins de comorbidités, donc ont un meilleur pronostic global que la population générale.

Malgré ces réserves, la réalisation d'une métastasectomie en marges saines semble être prédictive d'une meilleure survie, d'autant plus par rapport à une résection avec marges positives. D'autres facteurs prédictifs ont été étudiés dans diverses études. Dans une étude publiée en 2011 évaluant les résultats à long terme de la résection de métastases pulmonaires d'un CRM, deux facteurs prédictifs d'une amélioration de la survie globale sont retrouvés : la résection complète, et une survie sans maladie de plus de 2 ans entre la néphrectomie initiale et le diagnostic de la première métastase pulmonaire (57). Une autre étude rétrospective faisant référence sur la place de la métastasectomie dans le CRM publiée en 1998 montrait qu'une meilleure survie globale était associée à une survie sans maladie supérieure à 1 an, une résection complète et un site unique métastatique. Le nombre de métastases réséquées n'influencait pas la survie globale si leur résection était complète (58).

Plus récemment, *You et al* ont évalué la place de la métastasectomie après traitement par thérapies ciblées pour un CRM. En analyse multivariée, les facteurs prédictifs d'une meilleure survie étaient les suivants :

- la résection complète ;
- le traitement par ITK par rapport à un traitement par inhibiteurs de mTOR ;
- la présence ou non d'une composante sarcomatoïde sur la pièce opératoire initiale (présence défavorable) ;
- le caractère métachrone des métastases par rapport aux métastases synchrones.

N'étaient pas évaluées dans cette étude les complications post-métastasectomie que l'on pouvait éventuellement rattacher au traitement systémique préalable (59).

Cette question est abordée dans une autre étude publiée en 2014, qui évaluait la place de la métastasectomie chez 22 patients prétraités par thérapie ciblée. Tous avaient reçu un anti-angiogénique. Le taux d'hémorragies, de retard de cicatrisation et de complications thrombo-emboliques était nul durant la période péri-opératoire. Les six complications post-opératoires recensées étaient des complications dues à la chirurgie ou à l'anesthésie. La chirurgie était cependant possiblement rendue plus difficile, donc plus longue, par l'exposition avant métastasectomie aux thérapies systémiques (60). Cependant, la séquence thérapie systémique suivie de chirurgie de métastase(s) semble faisable sans toxicité majeure due aux thérapies ciblées.

Les facteurs prédictifs d'une meilleure survie en cas de métastasectomie sont résumés dans le **tableau 1**.

Ainsi, selon les recommandations ESMO 2016, si les études sur la place de la métastasectomie sont toutes rétrospectives et donc de faible niveau de preuve et porteuses de biais, elles montrent que l'exérèse de métastases du CRM chez des patients sélectionnés peut permettre d'obtenir des survies sans récurrence prolongées et peuvent retarder la mise en place d'un traitement systémique (1). Une exérèse complète est alors à envisager pour que cette chirurgie soit bénéfique au patient en termes de survie.

Tableau 1 : Facteurs prédictifs d'une meilleure survie en cas de réalisation d'une métastasectomie.

Etudes	Zaid et al (55)	Dabestani et al (56)	Kanzaki et al (métastases pulmonaires) (57)	Kavolius et al (58)	You et al (traitement systémique préalable) (59)
Facteurs prédictifs	Résection complète R0	Résection complète R0	- résection complète R0 - survie sans maladie* > 2 ans	- résection complète R0 - survie sans maladie* > 1 an - site métastatique unique	- résection complète R0 - avant geste : ITK > inhibiteur de mTOR - métastases métachrones > synchrones

* La survie sans maladie correspond au délai entre la néphrectomie initiale et le diagnostic des localisations métastatiques.

c. Radiothérapie stéréotaxique

Le carcinome à cellules rénales est historiquement considéré comme une tumeur résistante à la radiothérapie, ce pourquoi cette dernière est actuellement principalement utilisée à visée palliative. Cependant, si cela semble exact pour la radiothérapie avec des fractionnements classiques (entre 1,8 Gy et 3 Gy par séance), de nombreux cas cliniques rapportent une efficacité d'une irradiation stéréotaxique, c'est-à-dire une irradiation permettant de délivrer sur

un petit volume de hautes doses de radiations en un faible fractionnement (souvent de 10 à 15 Gy en 3 à 5 séances). En 2005, une étude rétrospective portant sur 58 patients et 162 localisations métastatiques a montré des taux de contrôle local de 90 % post-radiothérapie stéréotaxique de localisations métastatiques de cancer du rein, et une réponse complète dans 30 % des cas. Au niveau de la tolérance, peu d'effets secondaires sont survenus, avec cependant un décès toxique sur hémorragie gastrique post-irradiation. A noter qu'il n'y avait pas de localisations secondaires cérébrales dans cette étude (61). De rares cas de réponse abscopale ont de plus été décrits lors d'irradiation stéréotaxique d'une localisation métastatique, avec régression d'autres cibles dans les semaines suivant l'irradiation (62). Plus récemment, en 2016, une étude rétrospective du GETUG (groupe d'étude des tumeurs urogénitales) regroupant 194 patients ayant bénéficié de 259 irradiations stéréotaxiques dans le cadre de la prise en charge de localisations secondaires variées d'un CRM, dont localisations cérébrales, a été publiée. Dans cette étude, le contrôle local grâce à l'irradiation stéréotaxique était de 91 % (63). Dans la méta-analyse de *Dabestani et al* citée plus haut et regroupant 4 études évaluant la radiothérapie, il était décrit une meilleure survie globale et/ou survie sans progression lorsqu'il s'agissait d'une irradiation stéréotaxique comparé à une radiothérapie standard de localisations osseuses ou cérébrales (56).

Concernant les métastases cérébrales, la radiothérapie stéréotaxique semble donner de meilleurs résultats en termes de contrôle local et de survie globale par rapport à la radiothérapie pan-encéphalique, avec également une toxicité moindre sur les fonctions cognitives à moyen et à long terme (64). De plus, un contrôle local au niveau cérébral par une technique appropriée semble essentiel. Effectivement, dans une étude prospective publiée en 2014 et réalisée chez des patients ayant un CRM avec des localisations secondaires au niveau cérébral et non encore traités pour ces localisations, une thérapie par sunitinib ne permettait pas d'obtenir de réponse au niveau cérébral. Seulement 31 % des patients avaient une stabilisation des métastases cérébrales. La survie globale était alors de 6,3 mois (65).

Les mécanismes sous-jacents expliquant l'absence de radiosensibilité du carcinome à cellules rénales et de ses métastases à un fractionnement classique et la réversibilité de cette résistance lors de l'utilisation de doses plus importantes sont en partie connus. Les fractionnements quotidiens de 1,8 Gy à 3 Gy ne semblent en effet pas suffisants pour provoquer une apoptose des cellules endothéliales. Or il est communément admis que les tumeurs à cellules rénales, et notamment les carcinomes à cellules rénales, sont dépendants de la vascularisation. La cibler de manière efficace est donc nécessaire dans leur prise en charge. Un fractionnement à haute

dose de radiation provoquerait, elle, une apoptose des cellules endothéliales, via la stimulation de l'acide sphingomyélinase, présent en abondance dans le cytoplasme des cellules endothéliales (66).

La réalisation d'une irradiation stéréotaxique des métastases des cancers du rein paraît donc être efficace dans la prise en charge des patients, avec peu d'effets secondaires toxiques. Cependant, aucune étude prospective n'a pour le moment validé cette pratique.

C. Introduction et objectifs du travail de thèse

La prise en charge du CRM est donc complexe du fait de son évolution parfois indolente et oligométastatique. Des questions de retard de mise en traitement et de pause thérapeutique peuvent se poser et sont probablement justifiées dans le cadre d'une maladie peu évolutive.

Les traitements actuellement prescrits pour la prise en charge du CRM sont en voie d'évolution mais restent pour la plupart toxiques, notamment lorsque pris sur le long cours, avec développement d'une lassitude chez le patient amenant parfois à des soucis d'observance.

Une approche multimodale avec prise en charge des localisations métastatiques par des traitements focaux, combinés avec les traitements spécifiques, est réalisée depuis de nombreuses années et semble offrir aux patients un gain en survie tout en améliorant leur qualité de vie. Aucune étude prospective n'a cependant validé cette prise en charge. Hormis l'étude d'*Albiges et al* publiée en 2012 qui évaluait de manière rétrospective la mise en réponse complète par ITK seuls ou par une approche combinée avec la réalisation de gestes focaux (40), aucune étude dédiée aux traitements locaux des métastases du CRM n'a évalué de manière conjointe la radiologie interventionnelle, les métastasectomies et la radiothérapie stéréotaxique. Dans l'étude d'*Albiges*, au total 28 patients avaient eu un traitement combiné thérapie systémique et geste focal sur les 64 patients inclus dans l'étude.

Il nous a donc semblé intéressant de réaliser une étude prospective évaluant l'efficacité de la prise en charge focale des métastases dans le carcinome à cellules claires, en termes de survie globale et de qualité de vie. Un essai clinique randomisé serait adéquat pour répondre à cette question. Cependant, dans le cadre d'un travail de thèse, la réalisation de cette étude n'est pas envisageable. La première raison est éthique : un essai prospectif randomisé, pour être valable d'un point de vue statistique, implique un groupe témoin équivalent en termes de volume métastatique que la cohorte testée, auquel il ne serait pas réalisé de traitements focaux. Or, ceci est inéthique puisque la conviction actuelle du fait de la lecture des articles déjà publiés et de par l'expérience des services d'oncologie est que la réalisation d'un geste focal sur une/des métastase(s) du CRM améliore la survie et la qualité de vie du patient. La seconde raison est celle de la faisabilité technique dans le cadre d'un travail de thèse (réalisé en unicentrique sur une période de temps limitée) : trop peu de patients seraient recrutés au centre hospitalier universitaire (CHU) de Bordeaux, et cela mènerait à un manque de puissance de l'essai.

Le but de notre étude est donc de décrire dans une cohorte rétrospective le devenir de patients ayant bénéficié d'une telle prise en charge et d'évaluer leur survie.

II. METHODES

A. Type d'étude et ses objectifs

i. Type d'étude

Nous avons donc réalisé une étude analytique observationnelle, rétrospective et unicentrique sur le CHU de Bordeaux. De cette cohorte d'observation, nous nous attacherons à fournir des données exhaustives à partir de ce qui a déjà été effectué chez les patients.

ii. Objectifs de l'étude

Les objectifs de notre étude sont les suivants :

Objectif primaire : évaluer la survie sans progression post-geste local.

Objectifs secondaires :

- Evaluer la survie globale dans la cohorte étudiée ;
- Evaluer la sûreté des différents traitements locaux ;
- Evaluer le taux de résection complète et de contrôle local selon la technique utilisée ;
- Déterminer des facteurs prédictifs potentiels d'une meilleure survie dans notre cohorte ;
- Evaluer l'épargne de temps au premier traitement systémique.

B. Population de l'étude

i. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont les suivants : patients de plus de 18 ans, suivis pour un carcinome rénal à cellules claires métastatique, ayant eu un geste de traitement focal d'une ou plusieurs localisations métastatiques parmi métastasectomie, thermoablation et radiothérapie stéréotaxique entre janvier 2010 et décembre 2016. Ce geste devait être réalisé à but de traitement ablatif/curatif de la métastase. A noter qu'une séquence de plusieurs gestes était possible si elle était prévue initialement et avait pour but de contrôler la maladie, voire de mettre le patient en réponse complète.

Dans le but d'avoir l'analyse de données la plus complète possible, nous avons sélectionné les patients suivis pour leur CRM dans le service d'oncologie médicale du CHU de Bordeaux. Les gestes locaux pouvaient avoir été réalisés au CHU de Bordeaux, mais également hors centre si le détail du geste était disponible.

Pouvaient être inclus les patients ayant bénéficié de traitement ablatif avant 2010 s'ils avaient de nouveau bénéficié d'un second (ou plus) traitement ablatif dans la période d'étude. Les patients pouvaient avoir été prétraités par traitement systémique.

ii. Critères d'exclusion

- Histologie autre que carcinome rénal à cellules claires ;
- Geste focal concernant une localisation rénale, même si le cancer du rein était connu comme étant métastatique ;
- Geste focal réalisé dans un but autre que curatif.

iii. Groupes d'études

Du fait des indications actuelles des gestes focaux de métastases dans le CRM, discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire, nous avons défini trois groupes d'étude :

- Les patients oligométastatiques non prétraités par voie systémique pour leur CRM, ou prétraités par voie générale mais pour lesquels le traitement systémique avait été arrêté 6 mois minimum avant le geste local, parce qu'ils présentaient une récurrence après une phase de réponse radiologique complète. Les patients concernés sont inclus dans le groupe appelé « groupe oligométastatique » ;
- Les patients en réponse complète radiologique post-traitement systémique ayant eu un geste local sur une ancienne localisation métastatique, *a fortiori* par chirurgie, confirmant cette réponse complète (pas de cellule tumorale retrouvée à l'histologie) et les patients ayant une réponse partielle post-traitement systémique, ou les patients oligométastatiques en cours de traitement systémique (arrêt de moins de 6 mois avant le geste). Les patients concernés sont inclus dans le groupe appelé « groupe réponse partielle » ;

- Les patients ayant une réponse dissociée au traitement systémique, avec un geste local permettant de contrôler une localisation métastatique échappant au contrôle de l'agent thérapeutique alors que les autres localisations sont en réponse au moins partielle, ou stables. Les patients concernés sont inclus dans le groupe appelé « groupe réponse dissociée ».

C. Constitution de la base de données

Dans le but de constituer la cohorte d'intérêt, nous avons réalisé à l'aide de plusieurs méthodes différentes des recherches ciblées sur les critères d'inclusion de nos patients.

i. Recherche par mots-clés

Avec l'aide de l'équipe pilotage et analyses de données du CHU de Bordeaux et *via* le logiciel DxCare, nous avons effectué une recherche par mots clés sur les comptes-rendus de consultation d'oncologie médicale du CHU sur l'UF 2835. Les mots clés ayant été utilisés sont les suivants :

- « Radiofréquence » et « cancer du rein »
- « Radiofréquence » et « carcinome rénal »
- « Cryothérapie » et « cancer du rein »
- « Cryothérapie » et « carcinome rénal »
- « Métastasectomie » et « cancer du rein »
- « Métastasectomie » et « carcinome rénal »
- « Thermo-ablation » et « cancer du rein »
- « Thermo-ablation » et « carcinome rénal »
- « Radiothérapie stéréotaxique » et « cancer du rein »
- « Radiothérapie stéréotaxique » et « carcinome rénal »

ii. Recherche par le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI)

Nous avons également fait une demande au Service d'Information Médicale de l'UCAIM (unité de coordination et d'analyse de l'information médicale) pour effectuer une recherche *via* les

cotations PMSI. Pour cela différents codes ont été utilisés : codes cancer du rein, codes métastases et codes actes. Ces codes sont détaillés dans l'**annexe 4**.

iii. Recherche à partir de la base UroCCR

Par ailleurs, nous avons eu accès à la base de données UroCCR du Réseau Français de Recherche sur le Cancer du Rein, avec accès aux patients suivis au CHU de Bordeaux. Dans cette base de données nous avons pu sélectionner des patients puisqu'une catégorie nommée « traitement des métastases » regroupait les prises en charge suivantes : traitement ablatif, chirurgie de métastases, radiothérapie. Nous avons ainsi récupéré les codes des patients ayant bénéficié de ces traitements et, avec l'aide du service de recherche clinique du service d'urologie du CHU de Bordeaux, avoir accès à l'identité des patients.

iv. Recherche à partir d'une base de données du service d'oncologie médicale du CHU de Bordeaux

Enfin, nous nous sommes également aidés d'une base de données débutée dans le service d'oncologie médicale, s'intéressant aux patients suivis en consultation dans le service pour un CRM. Cette base de données, colligeant de manière rétrospective les différents traitements, systémiques ou focaux, dont ont bénéficié les patients, est complétée pour la période allant de début 2008 à juillet 2012.

A l'aide du fichier, nous avons donc sélectionné des patients pouvant être inclus dans notre étude.

D. Etablissement du recueil de données

Une fois la base de données constituée, nous avons établi le recueil de données en utilisant le logiciel informatique DxCare pour les renseignements cliniques nécessaires. Nous nous sommes également appuyés des dossiers papier lorsque les renseignements voulus n'étaient pas disponibles sur ce logiciel, souvent parce que trop anciens.

Les données suivantes ont été collectées : prise en charge de la tumeur primaire, traitements systémiques avant et après geste focal, devenir du patient (progression ou non, décès ou non...).

E. Techniques et définitions

i. Radiothérapie stéréotaxique

Les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie stéréotaxique (RTS) avaient leur irradiation dans le service de radiothérapie du CHU de Bordeaux, cependant une irradiation hors centre était possible si elle était réalisée en condition stéréotaxique.

ii. Chirurgie

Les chirurgies pouvaient être réalisées sur le CHU de Bordeaux ou dans un autre centre hospitalier si les comptes-rendus opératoires et les rapports d'histologie pouvaient être récupérés. Les techniques des chirurgies effectuées étaient définies selon l'expérience de l'opérateur.

iii. Radiologie interventionnelle

Les gestes de radiologie interventionnelle (RI) étaient effectués soit au CHU de Bordeaux (service de radiologie site Pellegrin et site Saint-André), soit sur l'institut Bergonié.

Concernant la radiofréquence (RF) : en fonction du type d'organe concerné par le geste de RI, le type d'aiguille utilisé, le nombre de roll-off et le temps de chauffe pouvaient varier pour permettre le meilleur traitement possible, selon l'expérience de l'opérateur. Des repositionnements étaient effectués si nécessaires. Les gestes étaient réalisés sous contrôle scanographique ou par voie ouverte le cas échéant (par exemple laparotomie).

iv. Maladie oligométastatique

La maladie oligométastatique est définie pour notre étude comme une maladie métastatique en 1 ou 2 sites avec un maximum de 5 localisations métastatiques tous sites confondus. La maladie oligométastatique devait par ailleurs pouvoir être traitée par un ou plusieurs gestes focaux. Cette définition n'est pas universelle mais, quel que soit le primitif tumoral, la tendance est de définir la maladie oligométastatique comme indiqué ci-dessus.

v. Survies sans progression, survie sans maladie et survie globale

La survie sans progression est définie comme la durée entre la réalisation du geste de traitement focal et la récurrence de la maladie quelle que soit la localisation, ou le décès du patient.

La survie sans maladie est définie comme le temps entre la néphrectomie initiale et l'apparition des métastases.

La survie globale est le délai entre la réalisation du geste local et le décès du patient, quel qu'en soit la cause.

vi. Résection complète

Pour les métastasectomies : la résection complète était définie histologiquement par l'absence d'envahissement tumoral des marges de résection (R0). Un traitement incomplet est défini par une chirurgie non histologiquement en marge saine.

Concernant la radiologie interventionnelle : une résection complète histologique n'est pas définissable du fait de la technique. Un traitement incomplet est donc caractérisé par une récurrence d'une image nodulaire, irrégulière, d'allure métastatique, au niveau de la marge de la zone d'ablation, visualisée lors de la surveillance (équivalent à une récurrence locale).

Par extension, un traitement incomplet d'une irradiation stéréotaxique est défini de la même manière.

vii. Sûreté et tolérance du traitement focal

Les effets secondaires et complications des traitements focaux devaient survenir dans les 30 jours suivant le geste pour être imputables.

F. Analyses statistiques

Nous avons réalisé une analyse de la survie sans progression et de la survie globale selon la méthode de Kaplan-Meier, en se comparant, en discussion et de manière non statistique, aux survies des cohortes des grandes études évaluant les thérapeutiques utilisées actuellement.

Nous avons également calculé un intervalle de confiance à 95 %, qui correspond à l'intervalle de valeurs qui a 95 % de chance de contenir la vraie valeur de la survie.

Pour étudier les facteurs prédictifs, et avec les réserves que l'on peut faire du fait du schéma rétrospectif de notre étude, nous avons utilisé le test de Log-rank pour voir s'il existait une différence significative entre deux conditions. Pour que la différence soit considérée comme significative, nous avons fixé un seuil de significativité p à 0,05, au-delà duquel l'hypothèse nulle ne pouvait être rejetée.

III. RESULTATS

A. Sélection des patients

Le nombre de patients sélectionnés puis inclus par les différentes méthodes de recherche est détaillé ci-dessous :

- Par la recherche par mots clés, effectuée en premier : 166 patients sélectionnés, 50 patients inclus.
- Par la recherche par PMSI : 86 patients sélectionnés, aucun patient inclus (20 patients incluables mais déjà sélectionnés par la recherche par mots clés).
- Par la base de données uro-CCR : 30 patients sélectionnés, 11 patients inclus.
- Par la base de données du service d'oncologie du CHU : 10 patients inclus.

B. Description de la population générale et de la prise en charge

i. Caractéristiques cliniques initiales

1. Caractéristiques générales

Au total, 71 patients ont été inclus dans notre étude. Les caractéristiques initiales des patients sont résumées dans le **tableau 2**.

Le suivi médian des patients depuis la date de diagnostic de leur tumeur rénale a été de 89,4 mois (minimum : 6,8 mois – maximum : 314,9 mois). Le suivi médian à partir du geste focal a été de 37,1 mois (minimum : 0,5 mois – maximum : 80,8 mois).

Les patients étaient majoritairement des hommes (67,6 %). L'âge moyen au diagnostic de la tumeur rénale était de 56,1 ans (58 ans pour les femmes et 55,4 ans pour les hommes).

2. Caractéristiques histologiques

Tous les patients de la cohorte ont eu une néphrectomie. Les tumeurs correspondaient à des carcinomes rénaux à cellules claires pour 100 % d'entre elles. La majorité des tumeurs étaient de grade de Fuhrman 3 ou 4. Les détails concernant le stade tumoral et ganglionnaire, de même que la présence d'un thrombus cave ou non, sont indiqués dans le **tableau 2**.

3. Caractéristiques de la maladie

Les données développées dans ce sous-chapitre sont détaillées dans le **tableau 2**.

Pour 15 patients, soit 21,1 % de la population, la maladie a été diagnostiquée d'emblée métastatique. Cinquante-six patients (78,9 %) ont donc présenté des métastases métachrones. Le délai de la rechute pour ces 56 patients était de 47,34 mois (minimum 4,3 mois – maximum 171,42 mois soit plus de 14 ans après la néphrectomie initiale). Le délai global de rechute pour toute la population était de 37,3 mois.

Dans plus de deux tiers des cas, il y avait un seul site atteint lors du diagnostic des métastases (métastases synchrones et métachrones confondues). Vingt-huit pour cent des patients avaient deux sites métastatiques, et un seul patient avait 4 sites métastatiques.

ii. Type de traitement effectué avant le geste

Les données développées dans ce sous-chapitre sont détaillées dans le **tableau 2**.

Concernant la prise en charge effectuée avant le geste focal pour lequel ils ont été inclus dans l'étude, 35 patients (soit 49,3 % des patients) n'ont eu aucun traitement avant la réalisation de ce geste. Quinze patients (soit 21,1 %) avaient déjà eu un geste focal avant 2010, dont onze ont également eu un traitement systémique préalable.

Au total, 32 patients (soit 45,1 %) ont eu un traitement systémique avant le geste focal sélectionné. Le nombre moyen de lignes effectuées était de 1,375 (1 – 4), avec 21,9 % des patients ayant eu plus d'une ligne. Le délai entre le diagnostic de la maladie métastatique et le début du traitement systémique (première ligne) pour ces 32 patients était de 9,1 mois, celui entre le diagnostic de la maladie métastatique et le début de la ligne précédent le geste (qui pouvait différer de la première ligne) était de 16,6 mois. La classe des ITK anti-VEGF était la classe la plus utilisée (dans 69,8 % des cas), suivie par celle des cytokines plus ou moins associées avec du bevacizumab, puis par celle des inhibiteurs de mTOR. Le traitement, lorsqu'encore en cours, a été interrompu dans 71,9 % des cas du fait de la réalisation du geste, avant le geste pour 91 % d'entre eux, et non repris au décours.

Tableau 2 : Résumé des caractéristiques cliniques et histologiques avant geste focal.

Caractéristiques cliniques initiales	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Nombre de patients	71	100
Sexe		
Homme	48	67,6
Femme	23	32,4
Grade Fuhrman		
1	0	0
2	9	12,7
3	35	49,3
4	22	31
Non précisé	5	7
Stade tumoral (T)		
T1	8	11,3
T2	12	16,9
T3	42	59,2
T4	1	1,3
Tx	8	11,3
Stade ganglionnaire (N)		
N0	35	49,3
N1	3	4,2
Nx	33	46,5
Thrombus cave		
Oui	12	16,9
Non	51	71,8
Non connu	8	11,3
Métastases synchrones	15	21,1
Métastases métachrones	56	78,9
Nombre de site(s) métastatique(s)		
1	49	69
2	20	28,2
3 et plus	1	1,4
Non connu	1	1,4
Traitement antérieur au geste		
Aucun	35	49,3
Traitement systémique	32	45,1
Geste focal	15	21,1
<i>Dont traitement systémique + geste</i>	11	15,5
Nombre de lignes avant geste		
Moyenne : 1,375 (1 – 4)		
1	25	78,1
2 et plus	7	21,9
Interruption du traitement avec le geste	23	71,9
Délai prise en charge initiale/rechute		
Si métastases métachrones (56 patients)		47,34 mois
Délai minimum – maximum		4,3 mois à 171,42 mois
Délai métastases/traitement systémique		(32 patients)
Par rapport à première ligne effectuée		9,1 mois
Par rapport à la ligne précédent geste		16,6 mois

A noter que pour 9 patients sur les 32 ayant eu un traitement systémique, celui-ci a été interrompu plus de 6 mois avant le geste. En effet, chez 8 patients, la maladie avait été mise en réponse complète radiologique (par le traitement systémique seul ou par une première approche combinée traitement + geste). Chez le neuvième patient, l'interruption de traitement était due à une toxicité à type de syndrome coronarien aigu avec stabilité de la maladie par ailleurs. Ces patients ne seront donc pas comptés lors du calcul des délais entre le traitement systémique « néo-adjuvant » et le geste.

C. Concernant le geste focal

i. Caractéristiques cliniques au moment de la réalisation du geste

Lors de la réalisation du geste, 67,6 % des patients avaient une seule localisation tumorale, un quart en avait deux, et le reste des patients, soit 7 %, en avait 3 ou plus. Le geste a été réalisé à visée de contrôle de la maladie dans tous les cas. Cependant, 2 gestes, même si *in fine* ont été utiles pour contrôler l'évolution, étaient initialement effectués dans un but diagnostic. Lors du geste, les patients étaient en bon état général, avec une majorité de statut PS 0 ou 1 (66,2 %). Quatre patients avaient un statut PS à 2, du fait d'une mauvaise tolérance du sunitinib en cours pour 3 d'entre eux, et du fait de la progression de la maladie pour le quatrième patient. Les statuts PS n'étaient pas disponibles pour 28,2 % des patients. Cf. **tableau 3**.

La répartition entre les groupes prédéfinis était la suivante (cf. **figure 2**) :

- Dans le groupe oligométastatique : 44 patients, soit 62 % de la population ;
- Dans le groupe réponse partielle : 15 patients, soit 21 % de la population ;
- Dans le groupe réponse dissociée : 12 patients, soit 17 % de la population.

Dans le groupe réponse partielle, il n'a pas été retrouvé de patients en réponse complète histologique lors de l'analyse des pièces opératoires de métastasectomie.

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques des patients lors du geste focal

	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Nombre de sites métastatiques lors du geste		
1	48	67,6
2	18	25,4
3 et plus	5	7
PS lors du geste		
0	32	45,1
1	15	21,1
2	4	5,6
Non connu	20	28,2
But du geste (non exclusif)		
Contrôle de la maladie	71	100
<i>Groupe oligométastatique</i>	44	62
<i>Groupe réponse partielle</i>	15	21,1
<i>Groupe réponse dissociée</i>	12	16,9
A visée diagnostique et thérapeutique	2	2,8
Nombre d'actes réalisés	78 actes	100
Nombre de Radiofréquence	23	29,5
Nombre de Chirurgie	47	60,3
Nombre de Radiothérapie Stéréotaxique	8	10,2
Doubles actes	Nombre de patients	
Patients ayant eu deux chirurgies	2	2,8
Patients ayant eu chirurgie + RF	4	5,6
Patients ayant eu chirurgie + RTS	1	1,4

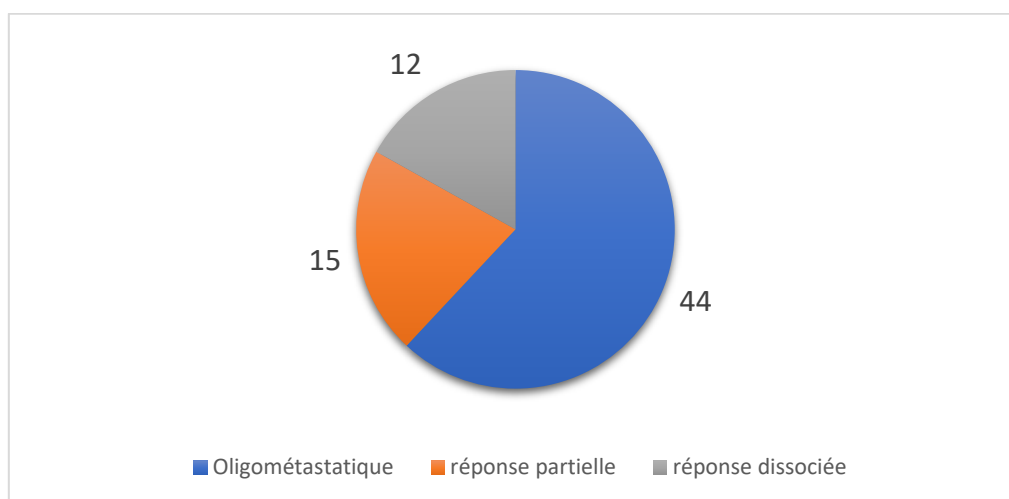


Figure 2 : Répartition des patients selon les groupes prédéfinis (nombre de patients).

ii. Type de traitement focal réalisé

Du fait de la réalisation de deux actes (prévus) pour traiter deux localisations chez certains patients, 78 actes au total ont été réalisés chez 71 patients. Sur les 78 actes accomplis, 23 radiofréquences (RF), 47 chirurgies et 8 radiothérapies stéréotaxiques (RTS) ont été réalisées. Il y a donc eu 7 patients qui ont eu deux actes : 2 patients ayant eu deux chirurgies, 4 patients ayant une radiofréquence et une chirurgie, et un patient ayant eu une chirurgie et une radiothérapie stéréotaxique (cf **figure 3**). A noter que dans le cadre de la RI, nous n'avons pas recensé de cryothérapie dans notre étude, mais seulement des RF.

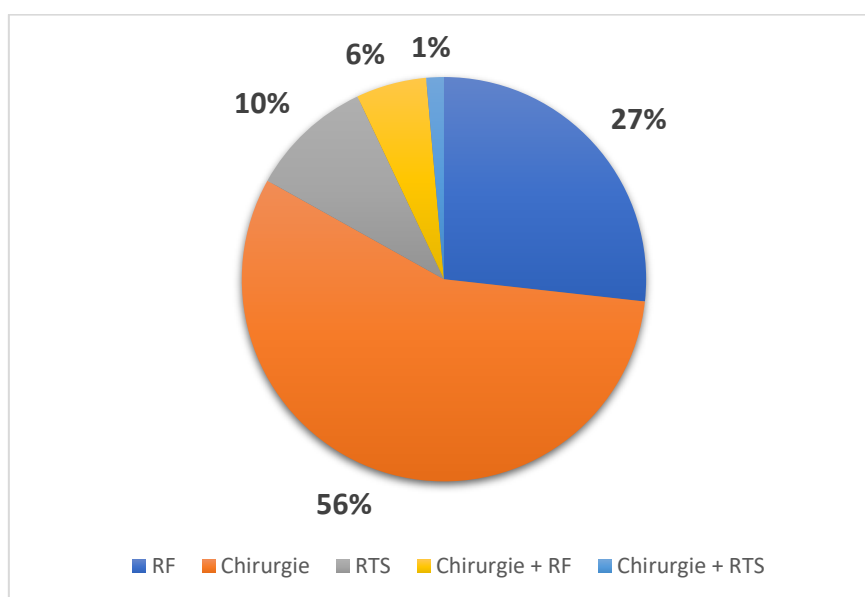


Figure 3 : Répartition des patients (en pourcentage) selon le type de geste effectué (dont doubles actes). (Les doubles chirurgies sont comprises dans la catégorie « chirurgie »).

iii. Technique des gestes effectués

Les techniques utilisées dans le cadre de la réalisation de la RF et de la RTS sont détaillées ci-dessous. Devant la diversité des techniques de chirurgie, nous ne les exposerons pas.

Concernant la radiofréquence :

Les radiofréquences pulmonaires ont été réalisées à l'aide d'électrodes de type Boston Scientific®, Boston Leveen® ou Amica®, avec des tailles de déploiement variant de 3 à 4 centimètres. Dans certains cas, plusieurs roll-off ont été réalisés. La puissance de chauffe a

varié entre 10 watts et 130 watts. De 1 à 3 métastases ont été traitées dans le même temps opératoire. Ces traitements ont été réalisés sous surveillance scanographique.

Concernant le traitement des localisations hépatiques :

- Un traitement a été effectué par laparotomie de manière concomitante à une métastasectomie hépatique. Pour ce traitement, deux électrodes Olympus T30[®] de 20 centimètres ont été utilisées.
- D'autres gestes hépatiques ont été réalisés sous surveillance scanographique, après injection de produit de contraste pour repérage des lésions. L'électrode servant au geste était alors une électrode Olympus T40[®] de 20 centimètres. Un ou plusieurs roll-off étaient nécessaires pour traiter les localisations, avec une puissance de chauffe jusqu'à 159 kJ.

Concernant le traitement des localisations osseuses, une électrode Olympus T40[®] a été utilisée avec des chauffages de 6 à 30 kJ.

Concernant la radiothérapie stéréotaxique :

Les patients ont tous eu leur irradiation au CHU de Bordeaux, sauf pour une patiente qui l'a reçue au centre de radiothérapie-oncologie de moyenne Garonne d'Agen. La dose totale et le fractionnement variaient en fonction de l'organe où se trouvait la métastase irradiée :

- Au niveau cérébral, il était réalisé une irradiation de 33 Gy en 3 fractions de 11 Gy, à raison de 2 séances par semaine. Il était utilisé un faisceau de 6 MV.
- Au niveau pulmonaire, il était réalisé une irradiation de 48 Gy en 4 fractions de 12 Gy, à raison de 2 séances par semaine. Il était utilisé un faisceau de 6 MV.
- Au niveau ganglionnaire, il était réalisé une irradiation de 48 Gy en 8 fractions de 6 Gy, à raison de 2 séances par semaine. Il était utilisé un faisceau de 6 MV.
- Au niveau osseux, il était réalisé une irradiation de 35 Gy en 5 fractions de 7 Gy, à raison de 2 séances par semaine. Il était utilisé un faisceau de 6 MV.

iv. Délais entre le diagnostic de la maladie métastatique et la réalisation du geste

Ces délais sont précisés dans le **tableau 4**.

Le délai moyen entre le diagnostic de la maladie métastatique et la réalisation du geste focal était de 26,8 mois (minimum de 0 mois, maximum de 168,6 mois). Si aucun traitement (systémique, ou focal avant 2010) n'était effectué avant le geste, ce délai moyen était de 3,0 mois. Si un traitement systémique avait été réalisé, ce délai était de 47,4 mois. En cas de premier traitement focal avant 2010, le délai du diagnostic de la maladie métastatique jusqu'au nouveau geste focal était de 64,9 mois. Pour rappel, cela concernait 15 patients, dont 11 patients ayant également eu un traitement systémique avant le geste.

A noter que, comme expliqué plus haut, 9 patients avaient arrêté leur traitement plus de 6 mois avant le geste (parfois plusieurs années) du fait d'une stabilité de la maladie ou d'une mise en réponse complète. De ce fait, dans le but de calculer le temps entre le diagnostic de la maladie métastatique et la date de réalisation du geste uniquement chez les patients ayant eu un traitement systémique avant le geste sélectionné dans notre étude et ayant mené à ce geste, nous avons exclu ces patients. Le délai était alors de 40,3 mois. Chez les patients ayant arrêté le traitement depuis plus de 6 mois, ce délai était de 65,4 mois, plus long probablement du fait d'une période de mise en rémission de la maladie tumorale.

Le temps entre le diagnostic des métastases et la réalisation du traitement focal était différent en cas de métastases synchrones ou métachrones : 50,4 mois dans le premier cas, 20,5 mois dans le second cas. Ce délai était probablement plus long chez les patients ayant des métastases synchrones du fait de la prescription première plus fréquente d'un traitement systémique chez les patients ayant un diagnostic de maladie métastatique synchrone, dans le but de réaliser un contrôle global de la maladie avant d'envisager un geste focal. Il faut en effet souligner que 86,7 % des patients du groupe métastases synchrones ont eu un traitement systémique avant le geste (soit 13 sur 15 patients).

Le délai global entre le début de la première ligne de traitement systémique avant geste jusqu'à la réalisation du geste était de 32,4 mois (entre 4 à 90 mois), et de 25,3 mois en comptant ce délai à partir du début de la ligne précédent le geste, certains patients ayant eu plusieurs lignes avant le geste.

Tableau 4 : Description chronologique du diagnostic de la maladie métastatique à la réalisation du geste.

DELAÏ DIAGNOSTIC DE LA MALADIE METASTATIQUE / GESTE	
Moyenne	26,8 mois
Minimum-Maximum	0 à 168,6 mois
En fonction du traitement préalable	
Si traitement systémique	47,4 mois
Si traitement focal préalable	64,9 mois
Si pas de traitement préalable	3,0 mois
En fonction du délai de diagnostic de maladie métastatique	
Métastases synchrones	50,4 mois
Métastases métachrones	20,5 mois
SI TRAITEMENT SYSTEMIQUE PREALABLE AU GESTE	EFFECTIF
(délais calculés pour les patients n’ayant pas arrêté leur traitement depuis plus de 6 mois avant le geste)	23 patients
Délai entre le début de la première ligne de traitement et le geste	32,4 mois
Minimum-Maximum	4 à 90,3 mois
Délai entre le début de la dernière ligne avant le geste et le geste	25,3 mois
Minimum-Maximum	4 à 44,6 mois

v. Précisions selon le type de geste effectué

Les caractéristiques détaillées dans cette partie sont résumées dans le **tableau 5**.

Les principaux sites métastatiques traités par le geste focal étaient le poumon et le foie pour la RF, le poumon, les surrénales, le pancréas et les localisations cérébrales pour la chirurgie, les localisations cérébrales et le poumon pour la RTS.

Il faut noter qu’environ 65 % des patients ayant bénéficié d’une RF avaient eu un traitement systémique avant le geste, contre environ 32 % de ceux qui avaient eu une chirurgie et 25 % de ceux ayant eu une irradiation stéréotaxique.

Le taux global de complications dues au geste était de 36,3 %. Selon les gestes, ce taux variait puisqu’il était de 47,8 % post-RF, de 34,8 % post-métastasectomie, et de 12,5 % post-RTS. Les principales complications post-RF étaient la survenue d’un pneumothorax et, dans une moindre mesure, d’infections pulmonaires. Il n’y a pas eu de complication au long cours de la RF. Les complications post-métastasectomie variaient en fonction de l’organe opéré. Elles semblaient plus graves en cas de chirurgie digestive. On peut citer, entre autres, une fistule pancréatique chez trois patients ayant eu une pancréatectomie, et un choc hémorragique également suite à une chirurgie pancréatique. Concernant la RTS, une complication a été recensée. Il s’agissait d’une radionécrose du parenchyme cérébral, le patient ayant eu cette complication n’avait pas

reçu de traitement systémique avant l'irradiation. Il n'y a pas eu de décès imputable aux différents gestes.

Sur les 27 complications recensées tout geste confondu, 16 étaient survenues après traitement systémique. Sur les onze patients ayant eu une complication post-RF, 10 avaient eu un traitement systémique au préalable. Cependant, ces complications étaient plus imputables au geste en lui-même avec une majorité de pneumothorax. Dans le groupe chirurgie, 6 complications sont survenues chez des patients prétraités, soit chez 40 % des patients ayant eu un traitement systémique au préalable. Ce taux est équivalent au taux de complications post-chirurgie global.

Ainsi, la réalisation de ces gestes semble sûre, avec cependant quelques complications graves post-chirurgie, sans décès iatrogéniques.

Concernant la chirurgie, la résection était complète (R0) dans 78,8 % des cas. Dans 10,6 % des cas, la résection était non R0. Pour les actes de chirurgie restant (10,6 %), la qualité de résection était non connue. Suite à la chirurgie, le taux de patients ayant bénéficié d'une irradiation (non stéréotaxique) complémentaire était de 14,9 %, soient 7 patients. Ce taux était de 80 % si la chirurgie était considérée comme non en marges saines. Les localisations irradiées post-chirurgie étaient des localisations cérébrales, osseuses et ganglionnaires.

vi. Délais selon le type de geste réalisé

Les délais entre le diagnostic de la maladie métastatique et le geste effectué, selon le type de geste, étaient les suivants : 25,8 mois pour la RF, 25,2 mois pour la chirurgie et 39,3 mois pour la RTS. En cas de non réalisation d'un traitement systémique avant le geste, les délais étaient respectivement de 6,8 mois, 9,8 mois et 17,6 mois pour la RF, la chirurgie et la RTS.

S'il était réalisé un traitement systémique avant le geste, les délais entre le début de la première ligne de traitement systémique et la réalisation du geste étaient respectivement de 29,3 mois, 32,6 mois et 43,3 mois pour la RF, la chirurgie et la RTS. Le temps entre le début de la ligne précédent le geste et la date du geste était de 28 mois pour la RF, 21,4 mois pour la chirurgie et 27,2 mois pour la RTS (**tableau 5**).

Ainsi, il semble que les délais jusqu'à la réalisation d'une irradiation stéréotaxique sont plus élevés par rapport aux deux autres techniques. Il est cependant important de souligner que le

nombre de RTS réalisées étant assez faible (8), les délais concernant sa réalisation sont possiblement peu informatifs.

Tableau 5 : Description des gestes focaux.

	Radiofréquence	Chirurgie	Radiothérapie stéréotaxique
Nombre de gestes focaux	23	47	8
Nombre de patients ayant eu un traitement systémique avant geste	65,2%	31,9%	25%
Délai médian par rapport à :			
- maladie métastatique	25,8 mois	25,2 mois	39,3 mois
- maladie métastatique en l'absence de traitement systémique préalable	6,8 mois	9,8 mois	17,6 mois
- début du traitement systémique (si non mis en RC) :			
° de la première ligne	29,3 mois	32,6 mois	43,3 mois
° de la ligne précédant le geste	28 mois	21,4 mois	27,2 mois
Site :			
- Poumon	19 (79,2 %)	11 (23,4%)	2 (25%)
- Foie	3 (12,5%)	2 (4,3%)	0
- Os	2 (8,3%)	2 (4,3%)	1 (12,5%)
- Surrénale	0	7 (14,9%)	0
- Pancréas	0	8 (17%)	0
- Ganglion	0	3 (6,4%)	1 (12,5%)
- Muscle	0	4 (8,5%)	0
- Cérébral	0	5 (10,6%)	4 (50%)
- Carcinose	0	4 (8,5%)	0
- Autres	0	1 (2,1%)	0
Complications			
Oui	47,8%	34,8%	12,5%
Décès iatrogènes	0	0	0
Pour la chirurgie	Effectif	Pourcentage	
R0	37	78,8%	
Non R0	5	10,6%	
Non précisé	5	10,6%	
Radiothérapie complémentaire	7	14,9%	
Si chirurgie R1	4	80%	

D. Progression et rechute post-geste

Les renseignements concernant la progression ou la rechute post-traitement focal et les traitements mis en œuvre à ce moment-là sont résumés dans le **tableau 6**.

Sur la période de suivi, 53 patients, soit près de 75 % de la population, ont progressé ou rechuté. Parmi les patients qui avaient un traitement systémique avant le geste focal, 24 ont progressé ou rechuté, ce qui représentait 75 % des patients ayant eu un traitement systémique. Le risque de progresser ou rechuter après une séquence traitement systémique puis geste semblait donc similaire par rapport au risque dans la population générale.

En différenciant au sein de ces 53 patients ceux ayant été mis en réponse complète scanographique par le geste focal de ceux pour lesquels il restait au minimum une lésion post traitement focal, on note que 39 patients ont présenté une reprise évolutive ou rechute, puisqu'ils avaient été mis en réponse complète, et que 14 patients ont progressé, étant donné qu'il restait des lésions tumorales à l'imagerie.

A noter que pour clarifier la suite de la présentation des résultats, nous désignerons par le terme « progression » les vraies progressions et les reprises évolutives ou rechutes.

Tableau 6 : Caractéristiques des progressions ou rechutes post-geste et prises en charge secondaires

Progression	Nombre	Pourcentage (%)
Taux de progression par rapport à la population	53	74,6
Si traitement systémique avant geste	24	
Progression en fonction du type de geste (par rapport au nombre total de progression)		
RF	14	26,4
Chirurgie	30	56,7
RTS	4	7,5
Chirurgie + RF	4	7,5
Chirurgie + RTS	1	1,9
Progression en fonction du type de geste (par rapport au nombre de gestes effectués par catégorie)		
RF	14	73,7
Chirurgie	30	75
RTS	4	57,1
Chirurgie + RF	4	100
Chirurgie + RTS	1	100
Nombre de sites en progression		
1	31	58,5
2	13	24,5
3 et plus	9	17
Type de traitement effectué à la progression		
Aucun	5	9,4
Traitement local exclusif	8	15,1
Traitement systémique exclusif	29	54,7
Traitement local et traitement systémique	11	20,8
Traitement 1^{ère} ligne post-geste focal	40	
ITK anti-VEGF	32	
Inhibiteur de mTOR	3	
Inhibiteur de PD-1/PD-L1	2	
Cytokines	1	
Essais thérapeutiques	2	
Traitement local	19	
RF	3	
Chirurgie	7	
RTS	7	
RF + chirurgie	1	
RF + RTS	1	
Site traitement local		
Poumon	9	
Cérébral	3	
Os	2	
Autres	5	

i. Type de progression : locale ou à distance

La répartition de la progression selon le type de geste effectué est rapportée dans la **figure 4**. Globalement, la répartition de la progression selon le geste effectué est équivalente à la répartition des gestes dans la population globale, ce qui signifie qu'une technique ou une autre n'est pas plus associée à la progression de la maladie (cf. **figure 3**).

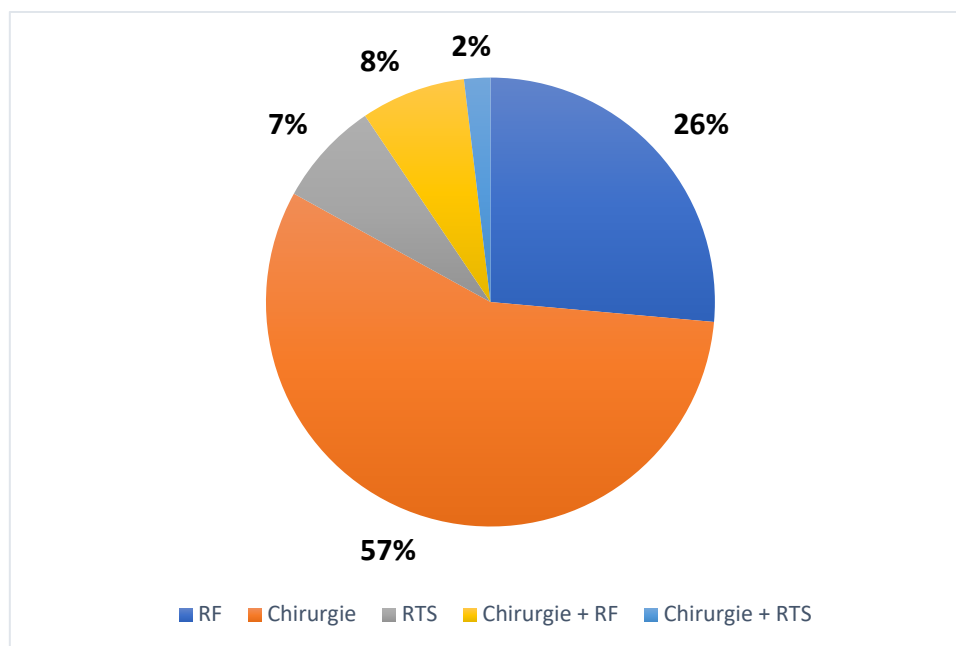


Figure 4 : Répartition de la progression selon le type de geste effectué.

En s'intéressant à la répartition de la progression dans chaque groupe de traitement, on peut remarquer que la totalité des patients ayant eu des doubles actes ont rechuté, ce qui ne représente cependant que 7 patients sur 71. Par ailleurs, les patients ayant eu une RF ont rechuté dans 73,7 % des cas, ceux qui ont eu une chirurgie dans 75 % des cas et ceux qui ont eu une RTS dans 57,1 % des cas. La rechute ne concernait qu'un seul site dans 58,5 % des cas, deux sites dans 24,5 % des cas, et 3 sites ou plus dans 17 % des cas.

Nous avons par ailleurs identifié trois types de progression : locale exclusive, à distance exclusivement, et localement et à distance de manière simultanée. La progression locale correspond à une progression au niveau du site ayant été traité par le geste focal.

Parmi la population globale ayant rechuté, 11 % des rechutes (soit pour 6 patients) ont eu lieu au niveau local, 78 % (soit pour 41 patients) ont eu lieu à distance, et 11 % (soit pour 6 patients) des patients ont présenté une rechute locale et à distance simultanée (**figure 5**).

La répartition du type de progression est globalement équivalente entre les différents types de traitement focal effectué (**figure 6**). Les résultats concernant les doubles actes sont peu interprétables étant donné le faible effectif de patients concernés.

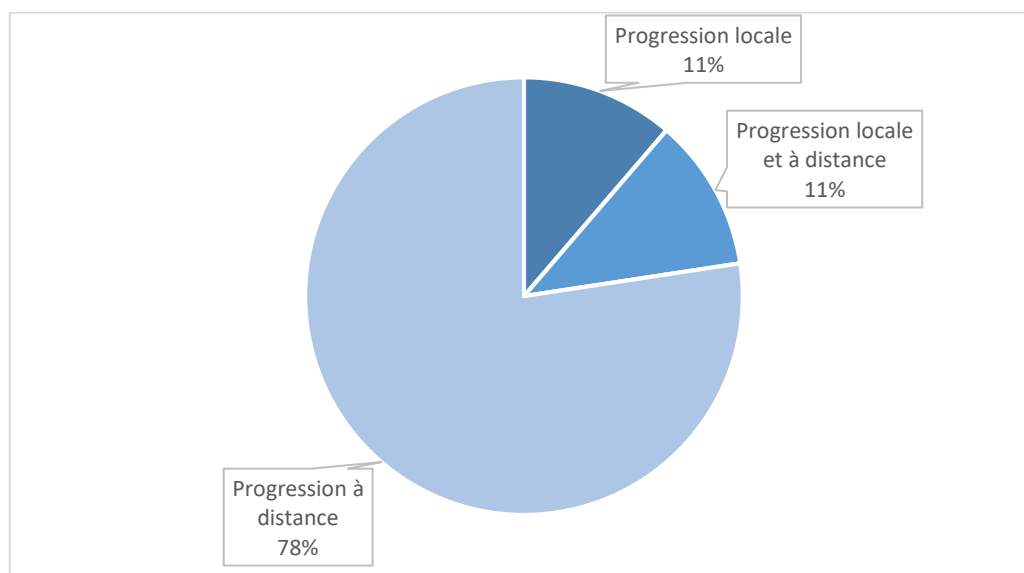


Figure 5 : Répartition des progressions selon le type de progression (locale ou à distance)

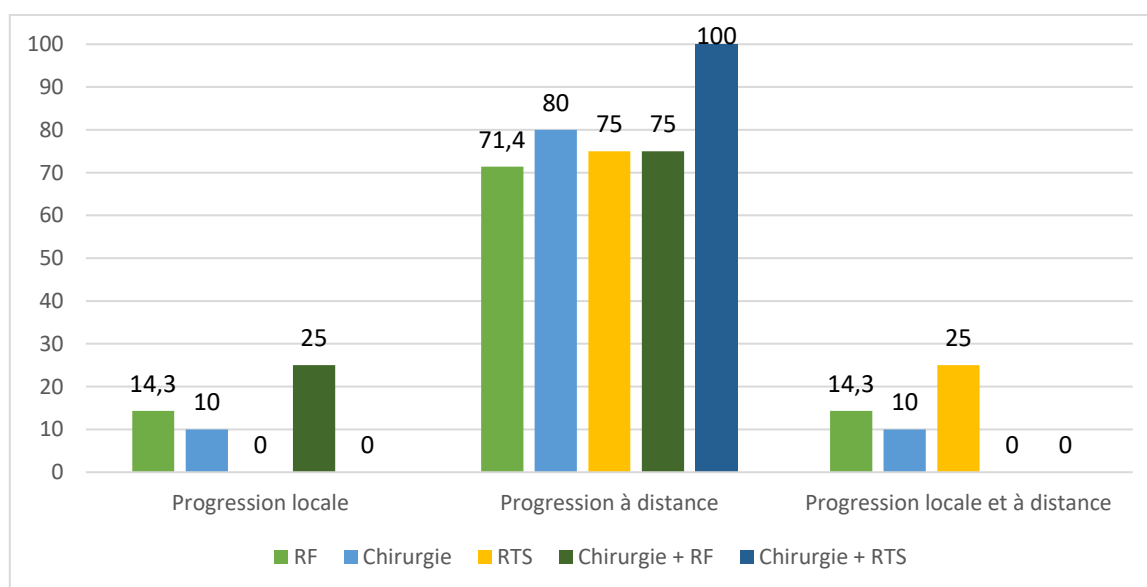


Figure 6 : Siège de la progression selon le geste effectué (données en %)

ii. Prise en charge à la progression de la maladie

Ces informations sont résumées dans le **tableau 6** (cf plus haut). Parmi les patients ayant progressé durant la période de suivi, 5 patients (9,4 % des patients ayant progressé) n'ont eu aucun traitement (dont 2 ayant refusé le traitement, 2 non traités du fait de leur état général ou de leurs comorbidités, et 1 non encore mis en traitement du fait d'une certaine indolence de la maladie). Quinze pour cent des patients ont de nouveau eu une prise en charge locale exclusive, 54,7 % ont eu un traitement systémique exclusif, et le reste des patients a eu une combinaison de traitement focal et traitement systémique (souvent en débutant par le traitement local). Au total, 19 patients ont de nouveau eu un traitement focal : 3 ont eu une nouvelle RF, 7 ont eu une chirurgie, 7 ont eu une RTS, 1 patient a eu une association RF et chirurgie, et le dernier a bénéficié d'une RF et d'une RTS. Les sites traités étaient principalement le poumon (pour la moitié des patients), le cerveau et l'os. Sur les 6 patients ayant eu une rechute locale exclusive au niveau du site précédemment traité, 4 (67 %), ont pu nouveau bénéficier d'un traitement focal.

Parmi les 8 patients traités à la rechute par traitement focal seul, 6 n'ont pas rechuté. Les deux autres patients sont décédés de la progression de la maladie.

Quarante patients ont eu un traitement systémique post-traitement focal. Le nombre moyen de lignes réalisées était de 1,83. Il est important de noter que 19 patients seulement (moins de la moitié qui a eu un traitement systémique) ont bénéficié d'une seconde ligne. Ceci s'explique par le fait que la majorité des 21 autres patients sont soit toujours en première ligne de traitement, soit en pause thérapeutique du fait d'une mise en réponse complète ou partielle. Certains ont cependant changé de traitement récemment (depuis début 2017). Cependant, sur ces 21 patients n'ayant pas eu de seconde ligne, six patients sont décédés de l'évolution de la maladie et n'ont pu recevoir de seconde ligne.

Les classes thérapeutiques utilisées à la rechute sont les suivantes en première ligne : utilisation majoritaire des ITK anti-VEGF (80 %), puis des inhibiteurs de mTOR (7,5 %) et des inhibiteurs de PD-1/PD-L1 (5 %).

En seconde et troisième ligne et plus, la prescription des ITK anti-VEGF est de nouveau majoritaire, suivie par l'utilisation des inhibiteurs de PD-1/PD-L1.

iii. Prise en charge dans le groupe réponse dissociée

Les résultats présentés dans le paragraphe précédent concernaient toute la population, les trois sous-groupes confondus.

Nous nous sommes intéressés de manière plus spécifique au devenir des patients dans le groupe réponse dissociée. Dans ce groupe de 12 patients, 3 patients ont interrompu leur traitement systémique avec le geste, 2 avant le geste (un pour toxicité), et un après le geste car mis en rémission. Parmi les 9 patients ayant poursuivi leur traitement, 3 n'ont pas eu de seconde ligne : 2 patients parce qu'ils ont progressé et n'étaient pas dans un état général permettant une seconde ligne, et un patient qui, avec un suivi de deux ans et demi post-geste focal, est actuellement toujours sous la même ligne de traitement.

Pour les six patients qui ont eu une seconde ligne de traitement et pour lesquels la première ligne avait été poursuivie après le geste, le délai entre la date du geste et l'instauration de la nouvelle ligne de traitement, lors de la progression, était de 18 mois.

iv. Délais entre le geste et la progression

Le temps moyen entre la date de la réalisation du traitement local et la date de diagnostic de la progression pour les 53 patients concernés était de 13,1 mois. Il variait entre 0,7 mois et 37,4 mois (**tableau 7**).

Il n'était pas différent en fonction des types de gestes réalisés, même si légèrement plus court dans le bras RF : 10,5 mois contre 14,3 mois dans les deux autres bras (chirurgie et RTS). Il n'y avait pas non plus de variation dans le délai entre la réalisation du geste et la prise en charge thérapeutique secondaire en fonction du type de prise en charge : 19,5 mois si nouveau traitement focal, 19,9 mois si traitement systémique.

Si la rechute était exclusivement à distance, le délai entre le traitement focal et le diagnostic de la rechute était de 14,1 mois. S'il y avait une rechute locale, il était de 9,6 mois.

A noter une différence dans les temps entre la progression et la prise en charge thérapeutique en fonction du type de prise en charge : 3,2 mois si nouvelle prise en charge focale décidée, et 7,1 mois si mise en place d'un traitement par voie systémique.

Tableau 7 : Délais concernant la progression et les temps jusqu'à nouvelle prise en charge.

	Temps	Effectif
Temps entre traitement local/progression	13,1 mois	53
Minimum – maximum	0,7 mois à 37,4 mois	
Si radiofréquence	10,5 mois	23
Si chirurgie	14,3 mois	47
Si radiothérapie stéréotaxique	14,3 mois	8
Si rechute locale +/- à distance	9,6 mois	12
Si rechute à distance exclusive	14,1 mois	41
Si traitement focal à la progression		
Délai par rapport au premier traitement focal	19,5 mois	19
Si traitement systémique à la progression		
Délai par rapport au premier traitement focal	19,9 mois	40

v. Progression locale et délai de progression selon les organes

Les organes concernés par une progression locale après traitement focal sont les suivants : le poumon (3, tous post-radiofréquence), la carcinose (2), l'os (4), le foie (2, au décours d'une chirurgie, avec dans un cas RF per-opératoire) et la surrenale (1) (**figure 7**).

Les taux de rechute locale selon les sites de traitement sont les suivants :

- 9 % des cas pour le poumon, avec un délai de 12,5 mois par rapport à la réalisation du geste ;
- 50 % des cas pour la carcinose, avec un délai de 11,2 mois ;
- 80 % des cas pour l'os, avec un délai de 11,4 mois ;
- 67 % des cas pour le foie, avec un délai de 1,6 mois ;
- 14 % des cas pour la surrenale, avec un délai de 6,7 mois.

Il semble donc qu'il soit plus difficile d'obtenir un contrôle local satisfaisant dans le cadre de localisations secondaires osseuses, hépatiques et de carcinose péritonéale.

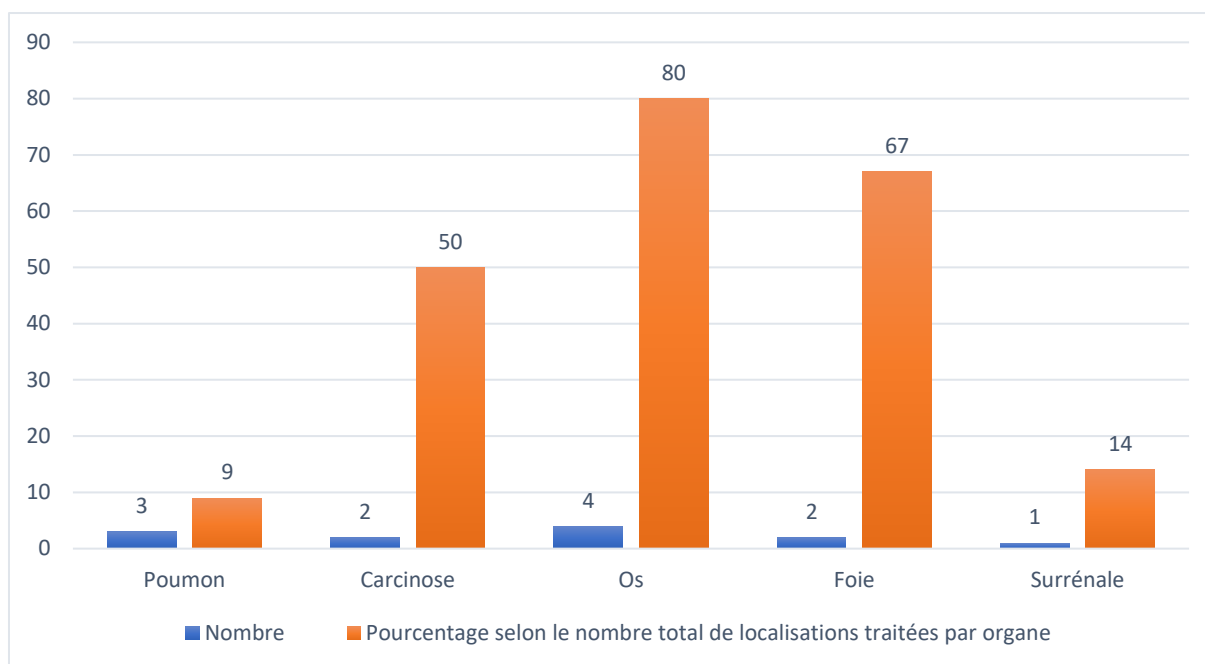


Figure 7 : Récidive locale par organe (nombre et pourcentage).

E. Décès

Vingt-et-un décès ont été recensés, soit 29,6 % des patients de notre cohorte. Parmi ces décès, 85,7 % étaient imputables à l'évolution de la maladie tumorale. Aucun n'était en rapport avec le geste focal.

Le temps moyen entre le diagnostic initial de la maladie (métastatique ou non) et la survenue du décès était de 94,2 mois (de 6,8 mois à 222,5 mois), celui entre le diagnostic de la maladie métastatique et le décès était de 60,9 mois (de 6,8 mois à 130,6 mois). Le délai moyen entre la date de réalisation du geste et le décès des patients était de 30,5 mois, soit deux ans et demi (de 6,8 mois à 77,4 mois). Ces délais sont indiqués dans le **tableau 8**.

Tableau 8 : Récapitulatif des décès (21 patients).

CATEGORIE	TEMPS
Temps entre le diagnostic initial et le décès Minimum – Maximum	94,2 mois 6,8 mois à 222,5 mois
Délai par rapport au diagnostic de la maladie métastatique Minimum – Maximum	60,9 mois 6,8 mois à 130,6 mois
Délai par rapport à la date de réalisation du geste Minimum – Maximum	30,5 mois 6,8 mois à 77,4 mois

F. Résultats selon les critères de jugement

Nous ne reviendrons pas sur la sûreté des traitements focaux, détaillée plus haut, dans le chapitre **III.C.iv.**

i. Critère de jugement principal : survie sans progression

1. Survie dans la population générale

La survie sans progression médiane dans notre cohorte était de 14 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % ; 8 mois à 16 mois). La courbe de survie est représentée par la **figure 8**.

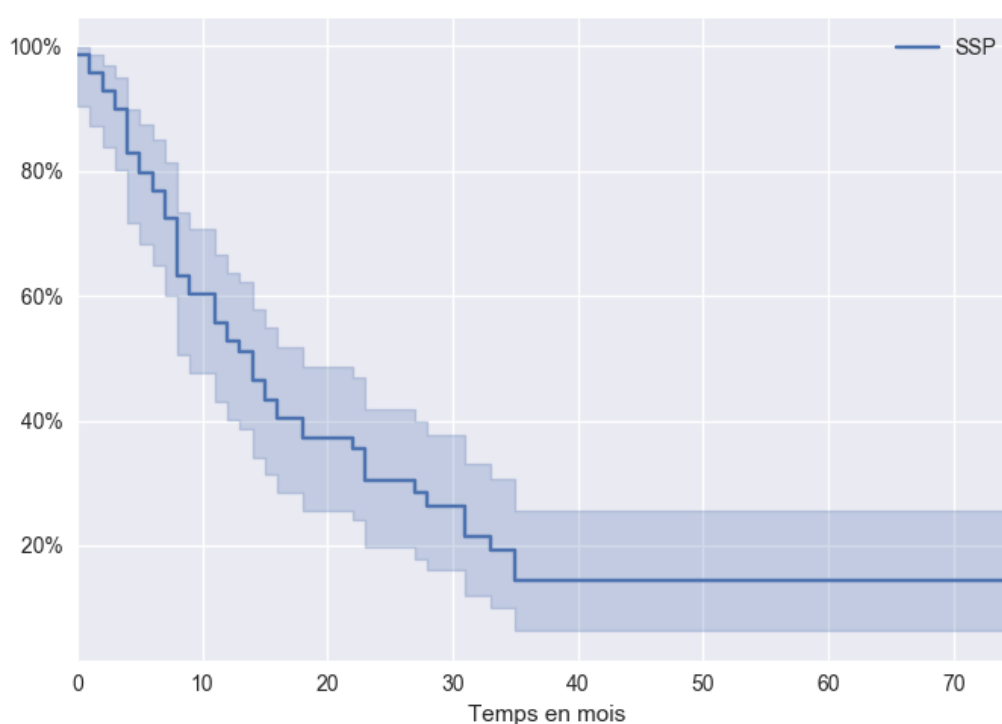


Figure 8 : Courbe de survie sans progression post traitement focal (intervalle de confiance à 95 %).

La survie sans progression était de 52,7 % à 1 an, et de 14,4 % à 3 ans. Il y avait donc environ 1 patient sur 7 qui n'avait pas rechuté, ou progressé, à 3 ans post geste focal.

2. Survie sans progression dans les groupes prédéfinis

Les survies sans progression médianes dans les groupes prédéfinis étaient les suivantes :

- 14 mois (IC à 95 % ; 8 mois - 20 mois) dans le groupe oligométastatique ;

- 11 mois (IC à 95 % ; 2 mois - 23 mois) dans le groupe réponse partielle ;
- 11 mois (IC à 95 % ; 0 mois - 31 mois) dans le groupe réponse dissociée.

Les courbes de survie sont représentées par la **figure 9**.

Il ne semble pas y avoir de différence dans notre cohorte entre la survie sans progression des différents groupes.

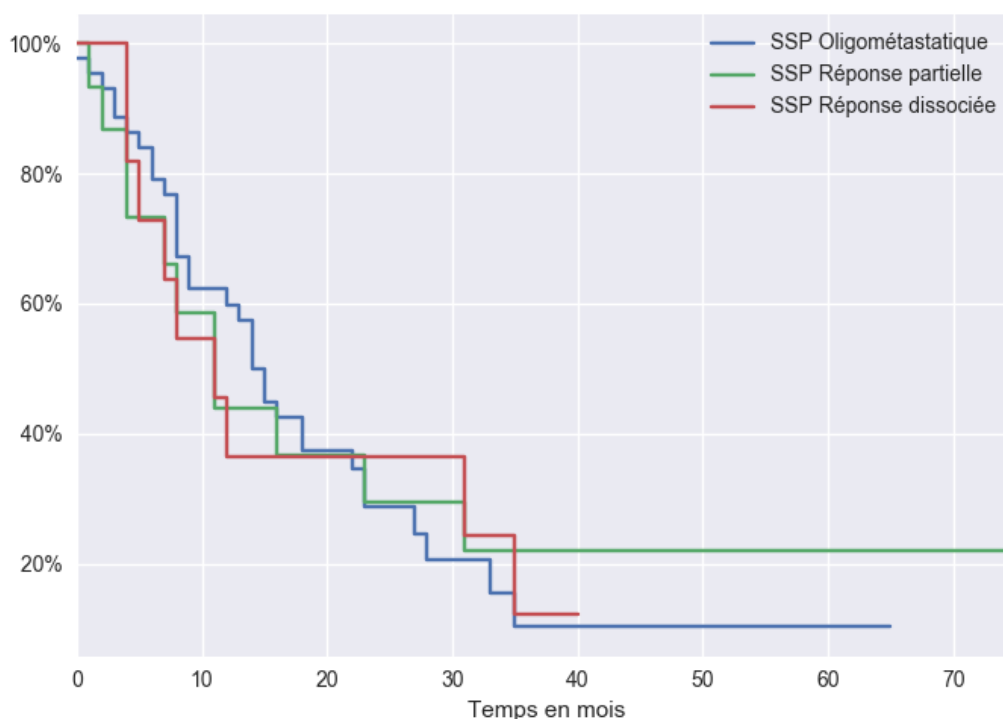


Figure 9 : Courbes de survie sans progression selon les groupes de traitement.

ii. Survie globale

Dans notre étude, la survie globale médiane des patients calculée à partir de la date de réalisation du geste focal était de 77 mois (IC à 95 % ; 41 mois - non atteint). Elle est représentée par la **figure 10**.

Il faut noter que parmi les 50 patients vivants à la fin du suivi, le suivi moyen post geste focal était de 41,4 mois (soit 3,45 ans), avec un minimum de suivi de 0,5 mois et un maximum de suivi de 80,8 mois.

La survie globale post traitement focal à 3 ans était de 78,1 %, et à 5 ans de 64,8 %.

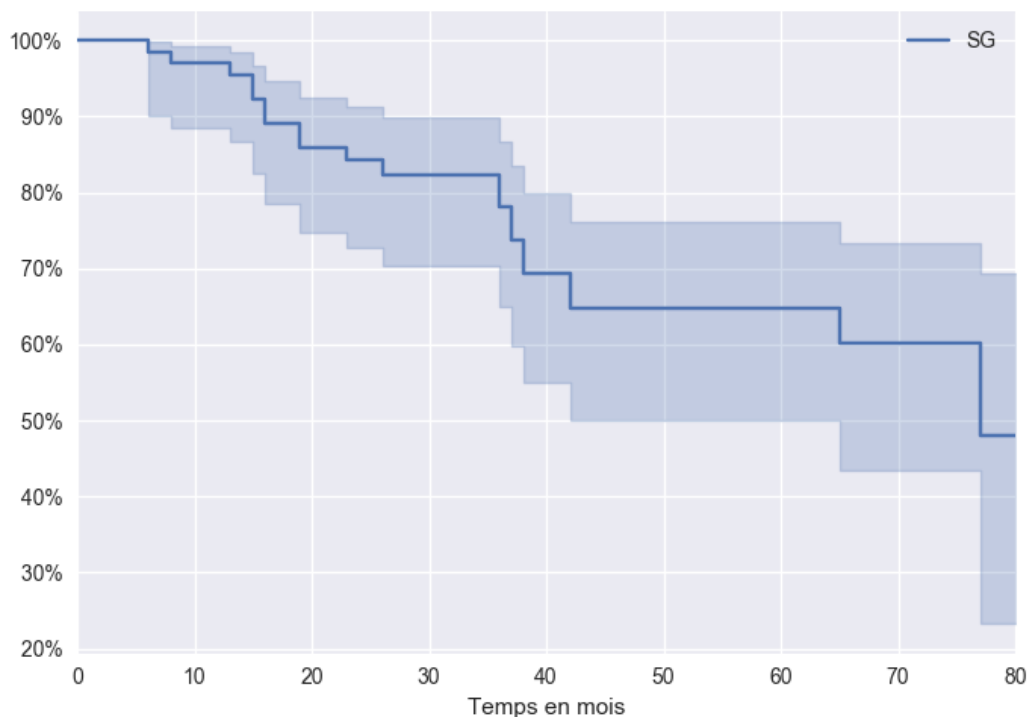


Figure 10 : Courbe de survie globale (intervalle de confiance à 95 %).

Si l'on s'intéresse à la survie globale dans les différents groupes prédéfinis, il semble y avoir une différence, logique du fait de la définition des groupes, entre les groupes oligométastatique et réponse partielle, et le groupe réponse dissociée (**figure 11**). La médiane de survie dans les différents groupes est en effet la suivante :

- Non atteinte dans le groupe oligométastatique (IC à 95 % ; 61 mois - non atteint) ;
- Non atteinte dans le groupe réponse partielle (IC à 95 % ; 36 mois - non atteint) ;
- 37 mois dans le groupe réponse dissociée (IC à 95 % ; 15 mois - 38 mois).

La survie globale paraît donc moins bonne dans le groupe réponse dissociée.

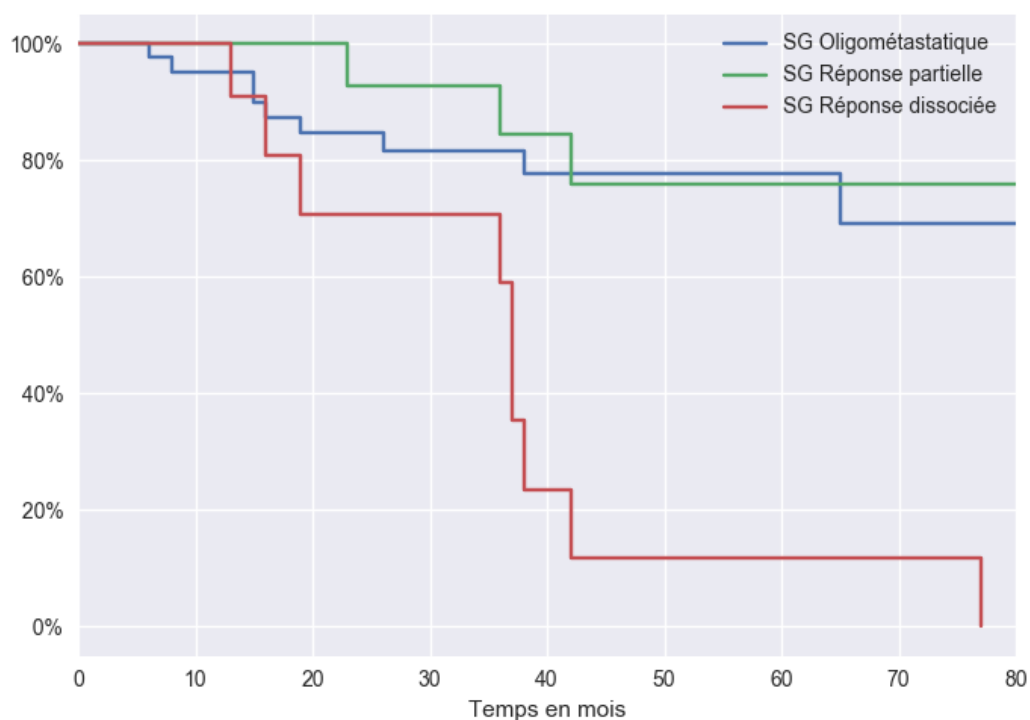


Figure 11 : Courbes de survie globale selon les groupes de traitement.

iii. Taux de contrôle local et résection complète selon les techniques de traitement

La répartition des progressions locales en fonction de la technique utilisée, qu'il y ait eu progression à distance associée ou non, est globalement équivalente entre les différents groupes, même si légèrement plus élevée dans le groupe RF : 28 % contre 20 % dans les groupes chirurgie et RTS (**figure 12**).

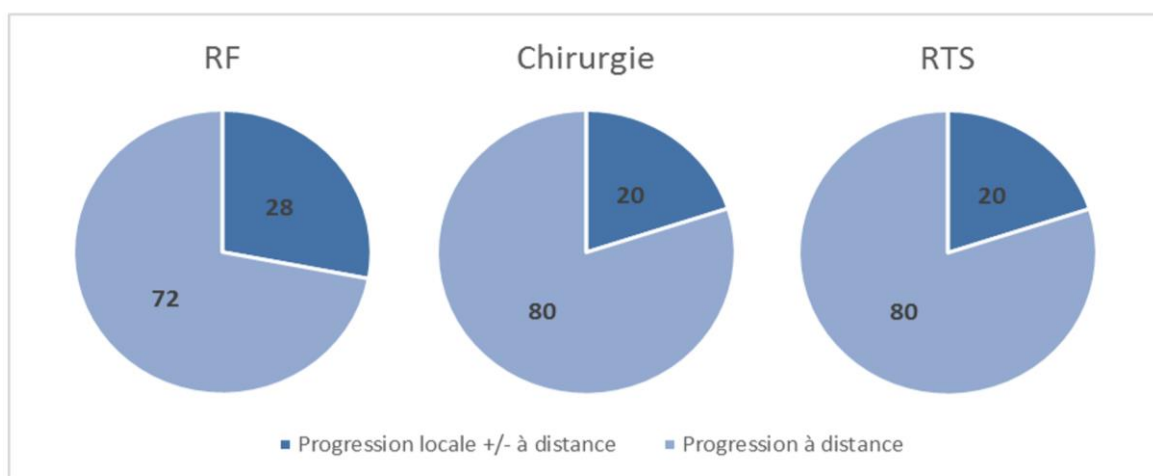


Figure 12 : Taux de rechute locale et à distance selon le geste.

Le taux de contrôle local pouvait se définir comme l'absence de rechute locale, comprenant donc l'absence de rechute ou celles survenues à distance exclusivement. Il était de 78,3 % pour la RF, 85,1 % pour la chirurgie et 87,5 % pour la RTS (**figure 13**). Le taux de contrôle global était de 83,3 %.

Concernant la résection complète, qu'on peut superposer au contrôle local pour la RTS et la RF, elle était donc de (**figure 13**) :

- 78,3 % pour la RF,
- 78,8 % pour la chirurgie (avec un taux de contrôle local plus important possiblement du fait des radiothérapies complémentaires effectuées),
- 87,5 % pour la RTS.

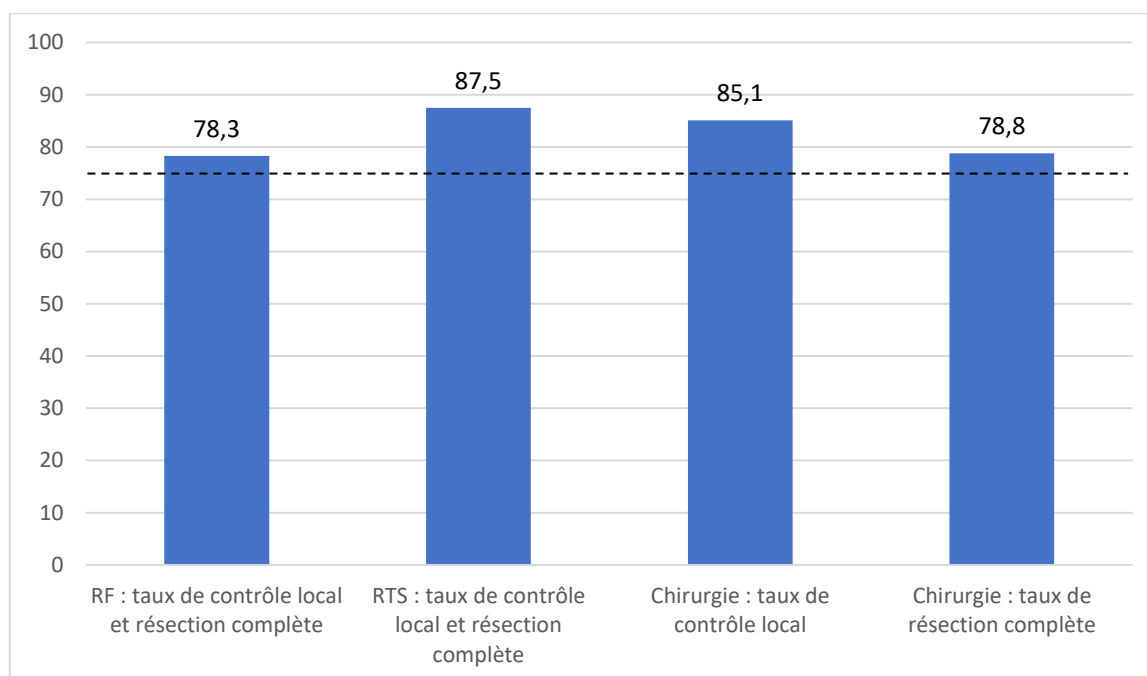


Figure 13 : Taux de contrôle local et de résection complète selon la technique utilisée.

Ligne en pointillés : y = 75 %.

iv. Facteurs prédictifs

En s'appuyant sur les études de métastasectomies s'étant intéressées aux facteurs prédictifs d'une meilleure survie (cf. **tableau 1**), nous avons également déterminé de potentiels facteurs prédictifs d'une plus longue survie à partir de notre cohorte. A noter que du fait du peu

d'évènement pour l'étude de la survie globale (moins de 30 % de la population au cours du suivi), les facteurs prédictifs ont été étudiés pour la survie sans progression uniquement.

1. Résection complète

Dans notre étude, la résection complète ne semblait pas être un facteur prédictif d'une meilleure survie sans progression : la survie médiane dans le groupe résection complète, qui comporte 60 patients, était de 13 mois (IC à 95 % ; 7 mois - 16 mois), et celle dans le groupe absence de résection complète, qui comporte 11 patients, était de 18 mois (IC à 95 % ; 0 mois - 29 mois). Ceci est représenté par la **figure 14**.

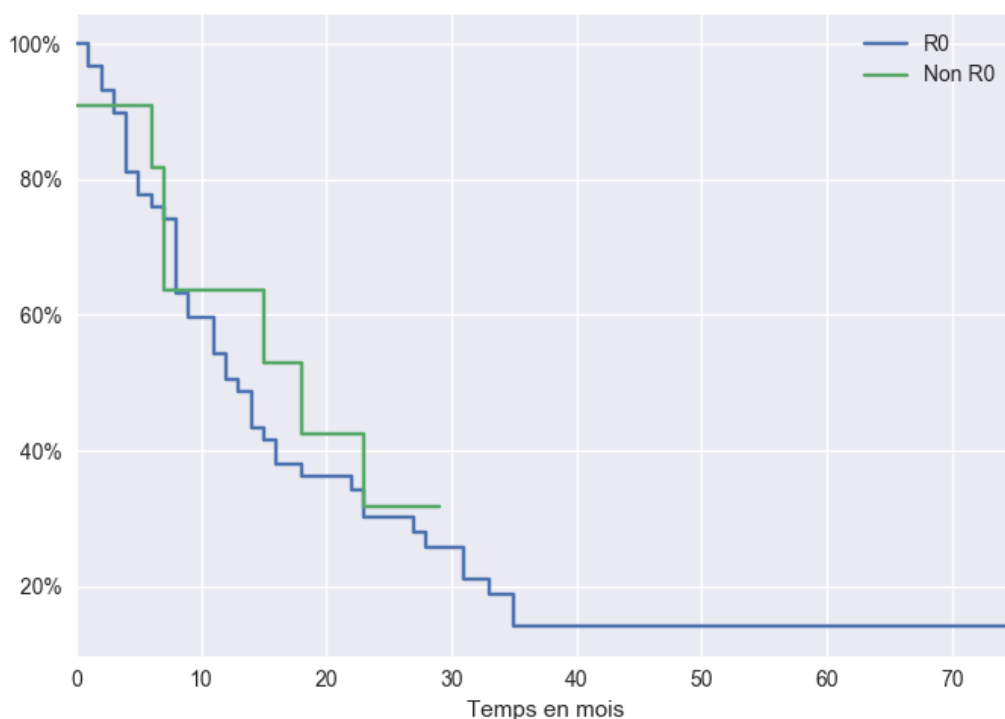


Figure 14 : Courbes de survie sans progression selon le caractère complet de la résection ou non.

2. Survie sans maladie de plus d'un an

Tous les patients ont été pris en compte dans ce calcul, y compris ceux ayant des métastases synchrones. Les effectifs dans les deux groupes étaient de 47 patients dans le groupe survie sans maladie (SSM) de un an ou plus, et de 24 patients dans le groupe SSM inférieure à un an.

Il semblait que le fait d'avoir une SSM de plus d'un an soit un facteur prédictif d'une meilleure SSP post-geste : médiane de survie de 18 mois (IC à 95% ; 11 mois - 26 mois) dans ce groupe, contre 8 mois (IC à 95 % ; 6 mois - 11 mois) dans le groupe SSM de moins d'un an (**figure 15**). Cette différence n'était pas significative avec un p à 0,12.

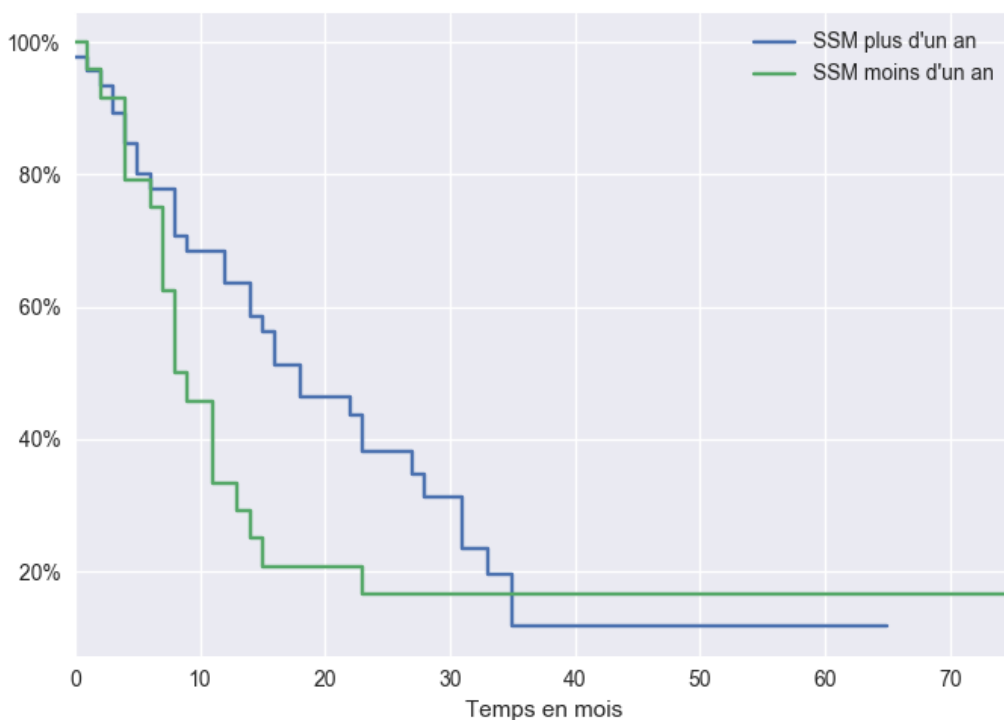


Figure 15 : Courbes de survie sans progression selon le critère survie sans maladie de plus ou moins d'un an.

3. Métastases synchrones ou métachrones.

Les effectifs dans chaque groupe de patients, décrits dans le **tableau 2**, étaient de 56 patients dans le groupe métachrone, et de 15 patients dans le groupe synchrone.

La survie sans progression médiane dans le groupe métachrone semblait meilleure que dans le groupe synchrone : SSP de 16 mois (IC à 95 % ; 8 mois - 22 mois) dans le groupe métachrone, et de 9 mois (IC à 95% ; 4 mois - 11 mois) dans le groupe synchrone (**figure 16**). Cette différence n'était cependant pas significative avec un p à 0,46.

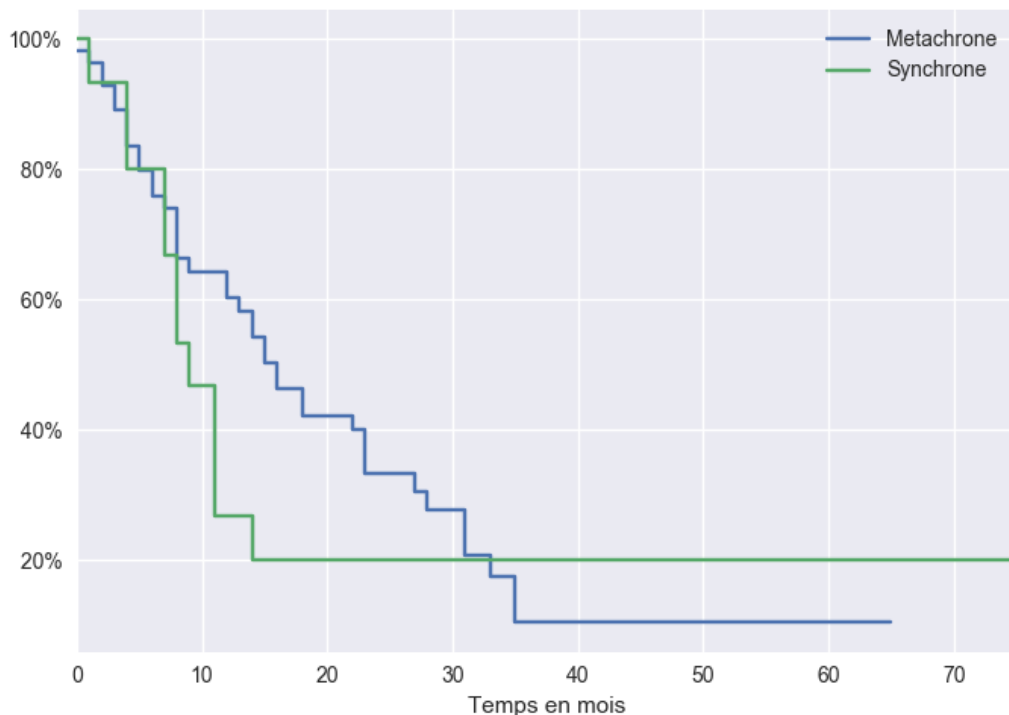


Figure 16 : Courbes de survie sans progression selon le critère métastases synchrones versus métachrones.

4. Nombre de localisations métastatiques lors du geste

Un des facteurs prédictifs en faveur d'une meilleure survie retrouvé dans les études sur la métastasectomie était le fait d'avoir une seule localisation métastatique lors de la chirurgie.

Dans notre étude, 23 patients avaient plus d'une localisation métastatique lors du geste, 48 patients n'en avaient qu'une seule.

Cependant, ce facteur ne semblait pas être en faveur d'une meilleure survie sans progression pour notre cohorte. En effet, la SSP lorsqu'une seule localisation métastatique était de 14 mois (IC à 95 % ; 7 mois - 20 mois), et de 13 mois lorsque deux sites métastatiques ou plus (IC à 95 % ; 4 mois - 29 mois). Ceci est représenté par la **figure 17**.

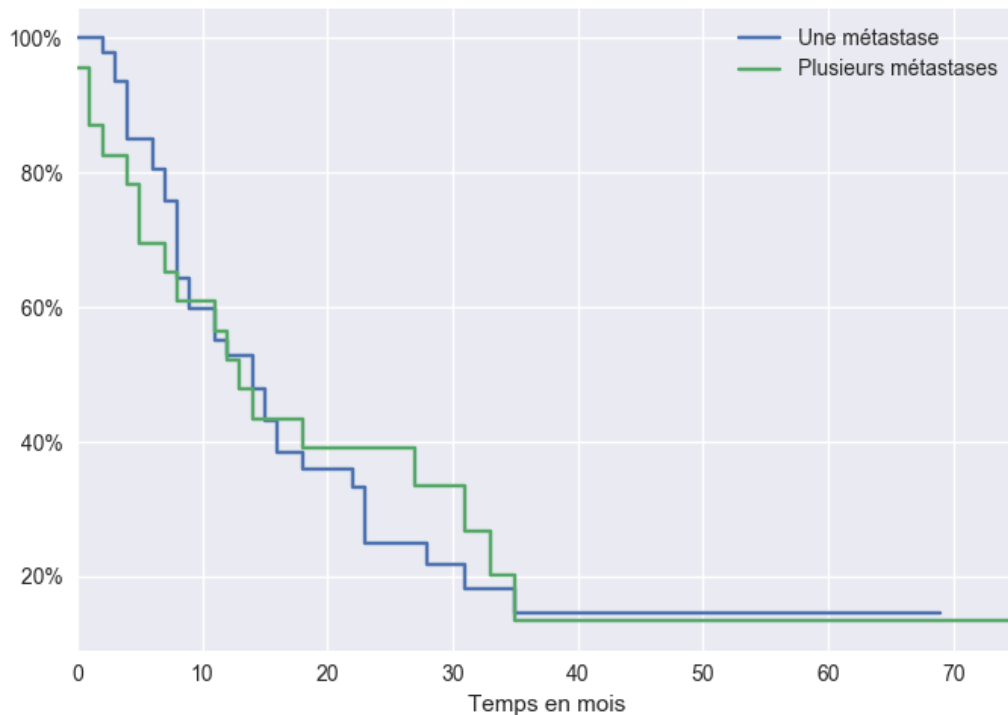


Figure 17 : Courbes de survie sans progression selon le critère nombre de localisation(s) métastatique(s).

5. Survie sans progression selon l'organe traité

Nous avons également étudié la SSP selon l'organe traité. Cependant, du fait de l'hétérogénéité de notre population et du faible effectif en fonction des localisations, ces résultats ne peuvent être donnés qu'à titre informatif.

Les effectifs étaient les suivants : 30 patients dans le groupe poumon, 14 patients dans le groupe glandes (regroupant surrénale et pancréas), 4 patients dans le groupe foie, 8 patients dans le groupe cérébral, et 16 patients dans le groupe autres (muscle, os, ganglions...).

Les médianes de survie en fonction de chaque groupe étaient les suivantes :

- Poumon : SSP à 14 mois (IC à 95 % ; 8 mois - 25 mois) ;
- Glandes : SSP à 12 mois (IC à 95 % ; 0 mois - 22 mois) ;
- Foie : SSP à 1 mois (IC à 95 % ; 0 mois - 4 mois) ;
- Cérébral : SSP à 14 mois (intervalle de confiance non calculable) ;
- Autres : SSP à 15 mois (IC à 95 % ; 7 mois - 29 mois).

Le seul organe traité potentiellement associé à une moins bonne survie sans progression était donc le foie.

Les courbes de survie en fonction des différents organes sont représentées par la **figure 18**.

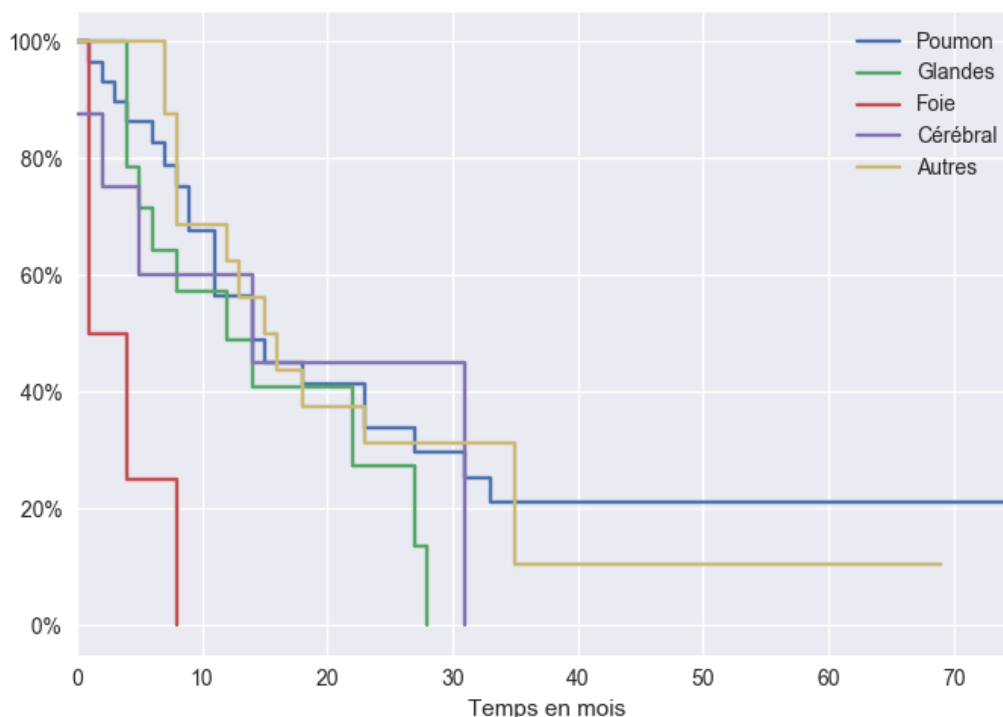


Figure 18 : Courbes de survie sans progression selon le siège de la localisation métastatique.

6. Conclusion sur les facteurs prédictifs

Ainsi, les facteurs prédictifs d'une meilleure SSP pouvant ressortir de notre étude sont les suivants : une maladie diagnostiquée métastatique de manière métachrone et, ce qui corrobore avec ce premier facteur prédictif, un délai avant maladie métastatique de plus d'un an.

v. Epargne de traitement systémique

Comme expliqué en introduction, l'intérêt principal de réaliser un geste focal est d'épargner aux patients une durée prolongée de traitement systémique, avec un enjeu essentiel de toxicité et de tolérance des traitements pour le patient, mais également un enjeu de santé publique vu le coût des thérapeutiques actuelles.

Dans cette étude, le délai entre le diagnostic de la maladie métastatique et la mise en place du traitement médical systémique était de 32,7 mois si geste focal premier puis traitement systémique (ce qui concernait 25 patients). Il y avait donc presque 3 ans entre le diagnostic de la maladie métastatique et la première prise d'un traitement général, ce qui correspond probablement au temps d'épargne de traitement systémique. En effet, s'il n'y avait pas eu de geste focal, le traitement systémique aurait été volontiers débuté au moment du diagnostic des métastases, ou du moins dans les 15 mois ayant suivi ce diagnostic si on se réfère aux études de retard d'initiation du traitement systémique (39). Si on tient compte de ce délai de 15 mois, le temps d'épargne de traitement systémique dans notre étude peut être évalué à 17 mois. A titre d'exemple, même si les deux populations ne sont pas comparables, le délai d'initiation du traitement systémique une fois le diagnostic de métastases posé chez les patients ayant eu un traitement systémique premier avant le geste focal était de 9,1 mois (ce qui concernait 32 patients).

Par ailleurs, 14 patients ayant eu un traitement focal pour un carcinome rénal métastatique n'ont pas eu de traitement systémique au cours du suivi dans notre étude.

Enfin, parmi les 23 patients ayant pu arrêter leur traitement systémique avec le geste, 10 n'en ont pas repris au cours du suivi. Pour les 13 autres patients, le délai moyen de reprise d'un traitement systémique était de 16 mois après le geste.

IV. DISCUSSION

A notre connaissance, et à part l'étude rétrospective menée par l'Institut Gustave Roussy mais qui était focalisée sur la réponse complète radiologique (40), aucune étude n'avait jusque-là évalué la prise en charge par traitement focal des métastases du cancer du rein en combinant les trois techniques ablatives que sont la chirurgie, la radiofréquence et la radiothérapie stéréotaxique. Il s'agit donc de la première étude évaluant leur utilisation dans le CRM quelle que soit la localisation métastatique (sauf localisations rénales homolatérales ou controlatérales à la tumeur primitive). Les études rapportées dans la littérature différaient par leurs objectifs.

- Population étudiée

Nous avons mené une étude rétrospective, unicentrique, analytique, sur une cohorte du CHU de Bordeaux, chez les patients ayant bénéficié d'un geste de traitement focal selon ces trois modalités entre début 2010 et fin 2016.

Le choix de débiter à cette date était dû à plusieurs raisons :

- En 2010, des essais d'optimisation de prescription des thérapies ciblées dans le cadre de la prise en charge du CRM ont été publiés dans les mois précédents, ce qui permet une harmonisation dans la prise en charge des patients (67). Le recul sur l'utilisation du sunitinib commençait également à être satisfaisant.
- Une thérapeutique utilisée en seconde ligne (du moins avant l'avènement du nivolumab et du cabozantinib) a eu son AMM : l'évérolimus (25).
- Par ailleurs, du fait du logiciel informatique utilisé au CHU de Bordeaux, mis à jour en 2007, la qualité du recueil de données promettait d'être meilleure.

Soixante-et-onze patients ont pu être inclus dans notre étude. Ceci représente un échantillon de belle taille comparé aux études déjà publiées dans la littérature, décrivant des échantillons allant de 39 à 194 patients, deux études seulement regroupant plus de 71 patients (51,52,57–59,61,63). Du fait du besoin de sélection des patients et d'absence de base de données constituée, il est possible que notre population ne soit pas exhaustive, donc ne regroupe pas tous les patients ayant pu avoir un geste focal dans la période de temps définie. Cependant, par l'utilisation de quatre méthodes différentes de sélection, nous pensons en avoir sélectionné la majorité. L'utilisation de ces méthodes garantissait l'exploitabilité des données.

Notre population était cohérente avec l'épidémiologie actuelle du cancer du rein.

- **Geste focal et délais**

Au moment de la réalisation du geste, la maladie était dans la plupart des cas oligométastatique, étant donné que seulement 7 % des patients avaient plus de 2 sites métastatiques. Ceci est cohérent avec les études de métastasectomie ou de radiologie interventionnelle déjà réalisées qui concernaient des maladies avec peu de localisations métastatiques, du moins lorsqu'une résection complète de la maladie était effectuée pour les métastasectomies (51,55,56).

Le délai moyen du diagnostic de la maladie métastatique à la date de réalisation du geste était de 26,8 mois. Les patients bénéficiaient rapidement du geste après diagnostic des métastases s'il n'y avait pas de traitement avant : délai de 3 mois. Il était par contre de 47,4 mois en cas de traitement systémique préalable. Ce délai est rarement rapporté dans les études de métastasectomie. Dans l'étude de *Karam et al* portant sur les métastasectomies après traitement systémique, ce délai était de 14 mois environ, donc environ 3 fois plus court que dans notre étude. Le délai dans notre étude ne nous semble cependant pas incohérent, du fait que s'il était décidé de l'introduction d'un traitement systémique avant le geste, la maladie était sans doute déjà évoluée, ou laissait craindre une certaine agressivité, et une longue exposition au traitement semblait nécessaire afin de vérifier son contrôle global par le traitement médical avant la réalisation du traitement focal. De plus, dans certains cas, plusieurs lignes ont été effectuées avant la réalisation du traitement focal.

Ceci est en phase avec l'observation du délai en cas de métastases synchrones : le délai entre le diagnostic de la maladie métastatique et le geste était de 50,4 mois dans ce groupe, contre 20,5 mois en cas de localisation(s) métachrone(s). Ceci pouvait s'expliquer par le fait que 86,7 % des patients dans le groupe métastases synchrones avaient un traitement systémique avant le geste, contre 33,9 % dans le groupe métastases métachrones. Les patients étaient également traités plus longtemps possiblement devant l'impression clinique d'une maladie agressive, du fait du diagnostic de métastases au moment même du diagnostic de la maladie. Cette donnée est en accord avec la survie sans progression post geste focal qui apparaît moins bonne dans ce groupe. Néanmoins, l'objectif du geste qui est souvent dans ce cas une pause thérapeutique, avec un but d'épargne des toxicités du traitement systémique, chez ces patients longuement exposés, justifie la réalisation de celui-ci.

Par ailleurs, si on regarde le délai entre le diagnostic de la maladie métastatique et la réalisation du traitement focal en fonction du type de geste réalisé, on peut voir qu'il était plus long dans le groupe RTS que dans les autres groupes (39,3 mois contre environ 25 mois pour les groupes RF et chirurgie). Les hypothèses que l'on peut énoncer sur cette différence de délai sont les suivantes : difficulté de faisabilité du geste sur une localisation plus compliquée à traiter, difficulté technique qui fait que l'on attende plus longtemps avant de réaliser le traitement focal, pour avoir un recul suffisant, optimisation de la réduction volumétrique des métastases par l'exposition au traitement médical. Cependant, comme énoncé dans les résultats, cette différence de délai est à nuancer du fait du faible nombre de patients ayant bénéficié d'une RTS dans notre cohorte (11,3 %). Ce faible effectif dans le groupe RTS peut être expliqué par le développement plus tardif de la technique d'irradiation stéréotaxique par rapport aux autres techniques.

Concernant la rechute ou la progression post-geste, on peut voir que le délai à la progression était plus court en cas de rechute locale par rapport aux rechutes à distance exclusivement : 9,6 mois contre 14,1 mois. Le contrôle local apparaît donc comme important dans le cadre du contrôle global de la maladie, avec un temps jusqu'à progression ou rechute de la maladie plus court en cas d'absence de contrôle local.

- Prise en charge avant et après geste

Traitements antérieurs au geste

Un peu plus de la moitié des patients de notre cohorte avait déjà eu une prise en charge soit par traitement systémique, soit par geste focal, avant le traitement local pour lequel ils avaient été inclus. Dans la plupart des études de métastasectomie citées précédemment, hors celles qui évaluaient la chirurgie après traitement systémique (59,60), le geste était souvent réalisé d'emblée chez des patients oligométastatiques, sans traitement systémique préalable. Ces données étaient toutefois souvent non précisées (57,58). Dans les études portant sur la radiofréquence et la radiothérapie stéréotaxique, un traitement systémique préalable était parfois réalisé. Dans l'étude de *Soga et al* portant sur la radiologie interventionnelle, plus de deux tiers des patients avaient eu un traitement systémique avant le geste de radio-ablation, et quelques patients un geste focal chirurgical (51). Dans l'étude sur la radiothérapie stéréotaxique précédemment citée (61), environ un tiers des patients avait également eu un traitement

systémique. Cependant, l'impact sur la survie après traitement focal d'une ligne thérapeutique avant le geste n'a pas été étudié.

Dans notre étude, la prescription ou non d'un traitement systémique avant le geste et la réponse des localisations tumorales à ce traitement nous a permis de définir 3 groupes de patients avec un contexte clinique différent et de déterminer le devenir de ces patients en fonction de leurs modalités de prise en charge.

Si un traitement systémique préalable était fait, le temps entre le diagnostic de la maladie métastatique et le début du traitement systémique était de 9,1 mois. Ceci est cohérent avec les études de retard d'initiation volontaire du traitement systémique citées en introduction dans lesquelles la prescription d'un traitement systémique pouvait être retardée 12 à 14,9 mois (38,39). Le délai d'initiation du traitement semble cependant un peu moins long dans notre cohorte. Ceci pourrait s'expliquer par une maladie agressive au diagnostic des métastases : soit du fait du pronostic initial, mais les scores permettant de l'évaluer (de Heng ou du MSKCC) ne sont pas accessibles de manière exhaustive dans notre étude du fait de son caractère rétrospectif, soit du fait de la présence de localisations métastatiques symptomatiques soulignant cette agressivité et justifiant l'introduction rapide du traitement.

En cas de traitement systémique préalable, le délai entre la mise en route de cette ligne thérapeutique et la date de réalisation de ce geste était de plus de deux ans (25,3 mois). Les patients ayant eu un traitement systémique « néo-adjuvant » avaient donc une longue exposition à ce traitement, le recul était suffisant pour établir que la maladie était bien contrôlée avant la réalisation du geste. De plus, devant ce long délai, il est probable que certains patients aient présenté une certaine lassitude du traitement, avec des effets indésirables, comme exposés plus haut, non anodins. La réalisation du geste focal permettait alors un arrêt du traitement dans 72 % des cas.

Le recours à un traitement systémique était plus fréquent avant un geste de RF comparativement à une chirurgie ou une RTS. De ce fait, les groupes ne sont peut-être pas réellement comparables en termes de pronostic. En effet, cela peut signer une maladie de moins bon pronostic dans le groupe radiofréquence. Du fait de l'absence de score pronostique disponible, ceci ne peut pas être affirmé. Cependant, la réalisation d'un traitement systémique avant geste ou non n'influence probablement que peu dans le contrôle local par geste, qui est légèrement moins bon dans le groupe radiofréquence.

Même si un traitement systémique réalisé avant le geste peut témoigner d'une maladie de moins bon pronostic, quel qu'en soit la cause (plurifocalité des localisations métastatiques, rapidité d'évolution), il apparaît que le taux de récurrence ou progression post geste chez les patients ayant eu un traitement systémique préalable est le même que dans l'ensemble de la cohorte (75 %). Le fait de devoir faire un traitement systémique premier n'est donc pas un argument contre la réalisation du geste focal s'il existe une réponse tumorale, d'autant plus que dans plusieurs cas dans notre étude il aidait à la mise en réponse complète radiologique, de même que dans l'étude d'*Albiges et al* évaluant la mise en rémission complète par traitement systémique plus ou moins associé à un geste focal (40).

Par ailleurs, il est intéressant de noter que chez les patients ayant eu un traitement focal auparavant, le délai entre le diagnostic des localisations métastatiques et le traitement focal pour lequel ils ont été inclus était de 64 mois. Ceci est un argument plaidant en faveur de la réalisation d'un geste focal quand celui-ci est réalisable, car les patients sélectionnés sont vivants plus de 5 ans après le diagnostic de la maladie métastatique. Néanmoins, cette survie ne concerne qu'une partie des patients ayant bénéficié d'un geste avant 2010, dont la proportion est difficilement évaluable.

Traitements réalisés après le geste

Un des premiers points à souligner dans le cadre de la prise en charge réalisée post traitement focal est que 19 patients sur les 53 ayant rechuté ont de nouveau eu un geste focal à la rechute. Parmi ces patients, 8 ont eu, au cours du suivi, une prise en charge focalisée exclusive. De plus, 4 patients sur les 6 ayant eu une rechute localisée au premier site de traitement focal ont pu bénéficier de nouveau d'un geste local. Cela témoigne de la possibilité de réitérer un tel geste focal, donc *a fortiori* que les patients restent en bon état général à la progression, et n'ont globalement pas une accélération de la maladie lors de la rechute ultérieure du moins lorsque focalisée. Cette indolence de la maladie à la rechute ou progression est également mise en évidence par les délais de mise en traitement lors de la rechute ou de la progression : si les rechutes pouvaient être prises en charge localement, le traitement focal était réalisé rapidement (environ 3 mois), et, lorsqu'un traitement systémique était nécessaire, le délai moyen entre le diagnostic de la rechute et le début de ce traitement était de 7 mois. Si on pouvait se permettre de surveiller le patient et l'évolution tumorale en moyenne plus d'une demi-année lors du diagnostic de la rechute, cela signifiait que la maladie ne paraissait pas trop évolutive. Ceci

sous-tend le fait que la réalisation d'un geste focal n'entraîne pas de progression paradoxale, et que les patients pour lesquels a pu être arrêté le traitement ont été bien sélectionnés. De plus, on n'assiste pas à un effet rebond à l'échelle générale de la maladie lors de l'arrêt du traitement systémique grâce au geste, cet arrêt n'entraîne donc pas d'effet néfaste pour le patient.

Lors de la rechute ou progression post traitement focal et mise en place d'un traitement systémique, les patients ont de nouveau eu en majorité un ITK anti-VEGF, avec une certaine efficacité. Ceci est en faveur de la réintroduction de cette classe moléculaire, avec absence de résistance, ou réversion d'une potentielle résistance, lorsqu'une pause thérapeutique de durée satisfaisante est réalisée (plus de 6 mois par exemple). Cette notion est en corrélation avec l'étude de rechallenge des ITK anti-VEGF citée en introduction (42). De plus, des études sur des modèles animaux ont montré ce caractère réversible de la résistance aux anti-angiogéniques (45,68).

Dans le groupe réponse dissociée, pour les six patients pour lesquels le traitement systémique a été continué post geste et qui ont progressé, le délai jusqu'à la progression était de 18 mois. On note donc une certaine légitimité à la réalisation du geste dans le but de continuer une ligne de traitement qui fonctionne hormis pour une lésion qui progresse de manière dissociée, puisque cette ligne a pu être poursuivie en moyenne pendant un an et demi après le geste avant nouvelle progression et changement de thérapeutique.

- Critères de jugement

Survie sans progression et survie globale

La survie sans progression dans notre étude était de 14 mois (IC à 95 % ; 8 mois à 16 mois). A 1 an, elle était de 52,7 %, et de 14,4 % à 3 ans. Si on compare ces résultats aux autres études ayant évalué les traitements focaux et pour lesquelles ces données étaient disponibles, on peut voir que cette médiane semblait moins bonne que celle dans l'étude de *You et al* qui étudiait les métastasectomies, dans laquelle la médiane de SSP était comprise entre 18,8 et 29,5 mois (cf **tableau 9**). Cependant, dans cette étude, le traitement systémique était continué même en cas de métastasectomie avec résection complète (59). Les populations ne sont donc probablement pas comparables du fait que l'approche systémique diffère entre notre étude et celle de *You et al*, et donc influence le pronostic. La SSP dans notre étude semblait également moins bonne que celle rapportée dans l'étude de *Soga et al* qui étudiait les radiofréquences pulmonaires.

Effectivement, la SSP à 1 an dans cette étude était de 93 %. Cependant, le calcul de cette survie ne concernait que les patients traités dans le groupe appelé « curatif », c'est-à-dire pour les maladies avec des métastases pulmonaires exclusives et pouvant être toutes traitées par radioablation. Ce groupe était donc d'excellent pronostic (51). En effet, notre étude regroupait des patients présentant des CRM avec des localisations métastatiques variées (foie, carcinome, poumon, os...), et donc de moins bon pronostic du fait de ces localisations que les CRM avec localisations métastatiques pulmonaires traitables pures. La SSP dans l'étude de *Meyer et al* évaluant la radiothérapie stéréotaxique dans des indications variées (maladie oligométastatique et progression sur un site notamment) était de 8 mois, et donc moins bonne que dans notre cohorte, malgré un meilleur contrôle local (63). Ceci pouvait notamment s'expliquer par le fait que dans cette étude, pour la majorité des patients, l'indication de l'irradiation était la progression sous traitement systémique d'une localisation. La maladie semblait donc mal contrôlée par le traitement en cours.

Au final, il est difficile de comparer notre cohorte aux autres études déjà publiées étant donné l'hétérogénéité des populations incluses dans les différentes études, du fait des différentes indications de traitements focaux réalisés (curatifs ou non, pour un seul type de localisation, d'emblée avant traitement systémique ou après traitement systémique poursuivi ultérieurement...). Néanmoins, une SSP de 14 mois telle que retrouvée dans notre étude nous semble tout à fait intéressante dans le cadre de la justification de la réalisation des gestes focaux, puisque cette approche contribuait à l'absence de progression, ou de récurrence, de la maladie pendant plus d'un an. Cf **tableau 9**.

La SSP ne semblait pas différer entre les groupes de traitement, même si légèrement plus courte dans les groupes réponse partielle et réponse dissociée. Ceci paraît logique puisque dans le groupe oligométastatique, les localisations connues sont toutes traitées de manière focale, alors que dans les deux autres groupes, certaines localisations sont contrôlées également par le traitement systémique préalable, souvent arrêté au décours du geste.

Concernant la SG, elle était dans notre étude de 77 mois, avec une survie de 78,1 % à 3 ans, et de 64,8 % à 5 ans. Le recul était important puisque le suivi médian des patients toujours vivants était de trois ans et demi. Hormis pour les études de radiofréquence, la SG dans notre population était meilleure que celle rapportée dans les autres études. Ces résultats sont rapportés dans le **tableau 9**.

Tableau 9 : Survie sans progression et survie globale des études portant sur les traitements focaux (51,52,57–59,61,63).

<i>Etudes</i>	Effectifs	Techniques	SSP	SG
<i>Notre étude</i>	71 patients 78 actes	RF Chirurgie RTS	Médiane de 14 mois A 1 an : 52,7 % A 3 ans : 14,4 %	Médiane de 77 mois A 3 ans : 78,1 % A 5 ans : 64,8 %
<i>Soga et al</i>	39 patients 135 localisations	RF pulmonaires	Médiane non précisée A 1 an : 93 % A 3 et 5 ans : 23 %	Médiane non précisée SG de 100 % jusqu'à 5 ans
<i>Welch et al</i>	61 patients 82 actes	RF	Non précisée	Médiane non précisée A 3 ans : 83 % A 5 ans : 76 %
<i>Kanzaki et al</i>	48 patients	Chirurgies pulmonaires	Non précisée	Médiane de 39 mois A 3 ans : 60 % A 5 ans : 47 %
<i>Kavolius et al</i>	141 patients	Chirurgies	Non précisée	Médiane non précisée A 5 ans : 44 %
<i>You et al</i>	62 patients 79 chirurgies	Chirurgies	Médiane 29,5 mois si RC* Médiane de 18,8 mois si non RC*	Médiane 92,5 mois si RC* Médiane de 29,6 mois si non RC*
<i>Wersäll et al</i>	58 patients 162 actes	RTS	Non précisée	Médiane de 37 mois si ≤ 3 localisations Médiane de 19 mois si > 3 localisations
<i>Meyer et al</i>	194 patients 259 actes	RTS	Médiane de 8 mois	Médiane de 29 mois

* Résection complète

Si on compare la SG médiane dans notre étude par rapport à celle de référence en fonction des groupes favorables et intermédiaires dans la classification de l'IMDC, on peut voir que la survie est meilleure dans notre étude (1) :

- 77 mois dans notre étude ;
- 43,2 mois dans le groupe favorable de l'IMDC ;
- 22,5 mois dans le groupe intermédiaire de l'IMDC.

De ce fait, la SG chez les patients ayant bénéficié d'un geste focal dans notre étude est plutôt satisfaisante, ce qui est un argument supplémentaire en faveur de la réalisation d'un tel traitement chez des patients sélectionnés.

Dans le groupe réponse dissociée, la SG est moins bonne que dans les autres groupes, puisque la médiane de survie était non atteinte dans les groupes oligométastatique et réponse partielle, et de 37 mois dans le groupe réponse dissociée. Ceci est logique du fait de l'indication même du geste dans ce groupe : on assiste à un échappement thérapeutique sur une localisation, ce qui est en faveur d'une maladie évolutive, de moins bon pronostic. Il faut toutefois noter que la réalisation du geste permet alors le maintien de la ligne thérapeutique en cours pendant 18 mois.

Complications des traitements

D'une manière générale, le taux de complications post geste, recueilli dans le mois suivant le traitement focal, était plus important dans les groupes RF et métastasectomie par rapport au groupe RTS, respectivement 47,8 %, 34,8 % et 12,5 %. Cependant, les complications de la RTS surviennent souvent à plus long terme, avec des effets pouvant devenir chronique. Ainsi, le seul cas de complication sur les 8 RTS recensées dans notre étude était une radionécrose cérébrale, visible précocement sur les examens d'imagerie pour ce cas mais également au long cours, même s'il n'y avait que peu de retentissement clinique. Le fait que le taux de complications soit plus important dans le groupe RF pouvait en partie s'expliquer par le fait qu'elles étaient plus souvent retrouvées dans les comptes rendus d'hospitalisations réalisés, les hospitalisations se faisant fréquemment en service d'oncologie médicale. Par ailleurs, la survenue d'un pneumothorax, complication la plus fréquente lors d'une RF pulmonaire, se voyait directement sur l'imagerie réalisée pendant le geste, et pouvait ainsi être prise en charge par drainage pleural si nécessaire de manière immédiate. Enfin, le pneumothorax était parfois réalisé de manière volontaire pour aider à traiter certaines localisations. Il n'y a eu aucune complication chronique

suite à la réalisation d'une RF dans notre population. Les complications chirurgicales étaient parfois plus graves, notamment en cas de chirurgie digestive lourde type duodéno pancréatectomie, mais aucun décès iatrogène n'a été recensé. Certaines complications pouvaient être chroniques mais étaient attendues du fait du geste réalisé en lui-même : insuffisance surrénalienne si surrénalectomie, diabète secondaire à une pancréatectomie, ou diarrhées chroniques notamment.

Concernant la séquence de traitement combiné, on peut voir qu'il n'y avait pas plus de complications en cas de traitement systémique avant le geste focal. Dans le groupe RF, dix des onze complications de ce groupe sont certes survenues après un traitement par voie générale, mais les complications étaient toutes imputables au geste en lui-même (pneumothorax principalement), le mode d'action des différents traitements systémiques n'expliquant par ailleurs pas la survenue de ce type de complications. De plus, la proportion de patients ayant eu un traitement systémique dans le groupe RF était plus importante que dans les groupes chirurgie et RTS (65 % contre 32 % et 25 %).

Contrôle local

Les taux de contrôle local pour les différentes techniques étaient les suivants : 78,3 % pour la RF, 85,1 % pour la chirurgie et 87,5 % concernant la RTS. Le contrôle local semblait donc moins bon lors de la réalisation d'une RF par rapport aux autres techniques. Cependant, la récurrence locale était plus difficile à évaluer lors du recueil de données dans cette catégorie (doute sur une localisation proche du site de RF ou au niveau du site de RF), et les cas douteux ont été catégorisés comme péjoratifs, c'est-à-dire comme se situant au niveau du premier traitement focal. Par ailleurs, concernant les autres techniques, le contrôle local a pu être amélioré dans le groupe chirurgie par la réalisation dans 14,9 % des cas d'une irradiation complémentaire. Enfin, le nombre d'actes de RTS reste faible par rapport aux autres techniques, ce qui peut fausser l'interprétation du taux d'événements dans ce groupe. De plus, il est important de noter que le geste de RF est moins invasif que par exemple une métastasectomie pulmonaire par voie ouverte, avec souvent lobectomie(s), et reste donc un geste plus facilement réalisable chez un patient avec plusieurs comorbidités, présentant de petites lésions. Le moins bon contrôle local par la RF, qui est néanmoins satisfaisant, est donc à balancer avec le fait que ce soit une technique de contrôle local plus facile à réaliser en particulier que certains gestes chirurgicaux,

et permettant parfois de traiter des localisations plus difficilement accessibles. De plus il s'agit d'une technique facilement réitérable.

Par comparaison avec le contrôle local retrouvé dans différentes études de référence, on peut voir les points suivants (**figure 19**) :

- Le contrôle local dans notre étude par la RF, de 78,3 %, était moins bon que dans les études de références : 91 % dans l'étude de *Soga et al* portant sur les RF de localisations pulmonaires exclusivement (51), 94 % à 2 ans puis 83 % à 3 ans dans l'étude de *Welch et al* portant sur des RF réalisées pour des localisations variées (52) ;
- Concernant la chirurgie, le contrôle local était équivalent, voire légèrement meilleur, dans notre étude par rapport à celle de *Karam et al* pour laquelle ce paramètre était disponible : 82 % contre 85,1 % dans notre étude (60) ;
- Concernant la RTS, le contrôle local dans l'étude de *Wersäll et al*, dans celle de *Meyer et al* et pour notre cohorte étaient également globalement équivalents : respectivement 90 %, 91 % et 87,5 % (61,63).

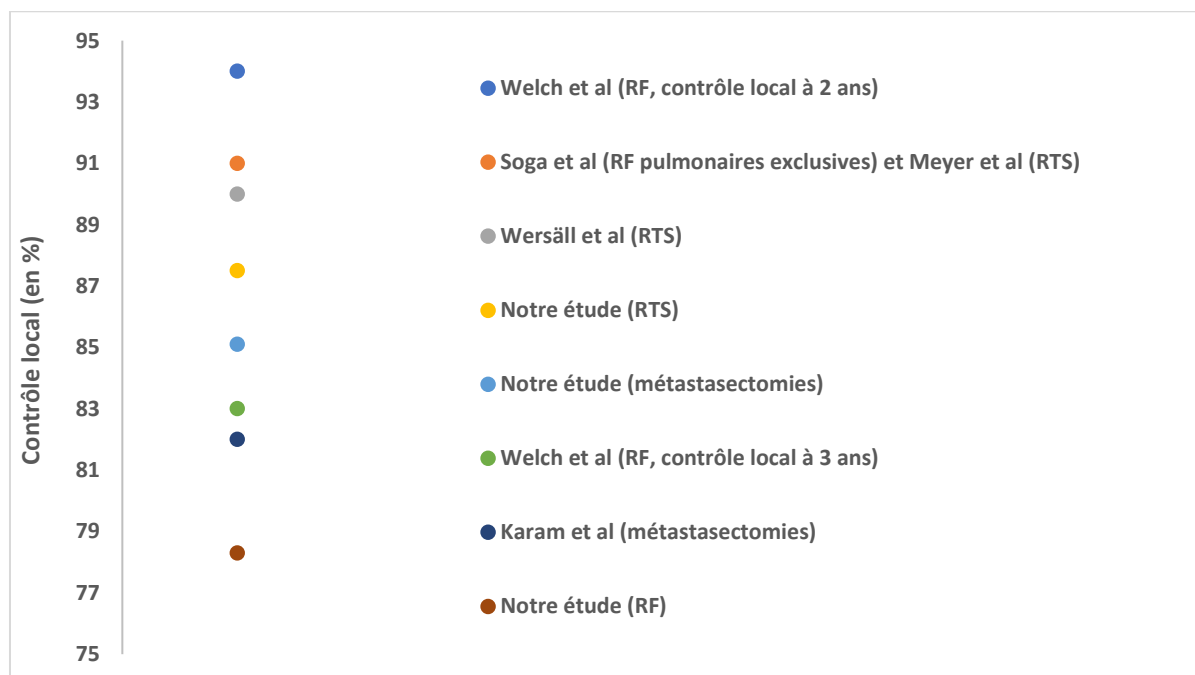


Figure 19 : Contrôle local (%) selon les techniques de traitement focal utilisées
(51,52,60,61,63).

Obtenir un contrôle local semblait par ailleurs plus incertain selon l'organe traité : on notait plus de progression locale en cas de traitement de métastases hépatiques, osseuses et de

carcinose péritonéale. Si une chirurgie osseuse était réalisée, une radiothérapie standard devrait systématiquement être discutée, voire prévue lors de la discussion multidisciplinaire. Les localisations hépatiques ou de carcinose péritonéale ne sont classiquement pas irradiées de manière standard, du fait du mouvement des organes abdominaux.

Facteurs prédictifs

Nous avons analysé de manière univariée plusieurs facteurs prédictifs d'une meilleure SSP post-traitement focal dans notre étude. Il semblait y avoir un avantage lorsque la SSM était de plus d'un an, et en cas de métastases métachrones plutôt que synchrones. Ces deux facteurs sont cohérents l'un avec l'autre. Cette différence n'était cependant pas significative, probablement du fait du faible effectif de patients dans notre cohorte. Par ailleurs, et toujours du fait de l'effectif dans notre cohorte, et du peu de décès au cours du suivi, nous n'avons pu calculer la valeur de ces facteurs pour la prédiction de la SG. Les facteurs sus-cités étaient retrouvés dans plusieurs études rétrospectives déjà publiées : l'étude de *You et al*, qui montrait un bénéfice en termes de SG si les métastases étaient métachrones par rapport à synchrones (59), et les études de *Kavolius* et *Kanzaki* qui montraient également un bénéfice en termes de SG si la SSM était de plus de un an pour la première étude, de plus de deux ans pour la seconde (57,58).

Les autres facteurs prédictifs analysés, à savoir la qualité de la résection et le nombre de localisations métastatiques lors du geste, ne semblaient pas être prédictifs d'une meilleure SSP dans notre étude. Il faut noter que dans les différentes études ayant mis en évidence que ces facteurs étaient prédictifs d'une meilleure survie, ils étaient étudiés pour la SG (55–59).

Concernant la résection complète, facteur prédictif principal retrouvé dans la littérature, nous avons avancé différentes hypothèses pouvant expliquer qu'il ne ressorte pas dans notre étude :

- La définition de la résection complète pour la RF et la RTS, qui n'est probablement pas parfaite ;
- Le calcul réalisé uniquement pour la SSP (non faisable pour la SG) ;
- Le nombre d'états de résection non connu dans le groupe chirurgie.

Du fait du faible nombre d'évènements dans le groupe résection non complète pour les métastasectomies (5 évènements), il n'est pas possible d'étudier ce facteur exclusivement pour la chirurgie, pour laquelle la définition de résection complète est mieux codifiée.

Nous avons également pu analyser la SSP en fonction de l'organe traité. Même si le nombre de patients par type d'organe traité était faible, hormis pour le poumon, il semblait que la SSP en cas de traitement de localisations hépatiques était diminuée. Les localisations métastatiques hépatiques paraissent donc de moins bon pronostic, ce qui est cohérent avec les données épidémiologiques et pronostiques du CRM (69). Il faut cependant noter que dans une étude rétrospective regroupant 88 patients et portant sur les métastasectomies hépatiques, il semblait y avoir un avantage à la réalisation de la chirurgie par rapport à l'absence de chirurgie. En effet, la survie globale était de 142 mois dans le premier cas, 27 mois dans le second (70). Néanmoins, les biais tels que le caractère rétrospectif, la sélection des patients sur leur état général, ou leurs comorbidités, et la taille de l'étude doivent rester à l'esprit.

- Sélection des patients pour un geste focal

De cette étude, nous pouvons dire que les patients qui semblent bénéficier d'un geste du moins en termes de SSP post geste sont ceux ayant présenté des métastases métachrones, avec un délai entre le diagnostic de la maladie initiale et des métastases de plus d'un an. Les patients de notre étude étaient globalement en bon état général. Même si les facteurs prédictifs concernant le nombre de métastases et la résection complète ne ressortaient pas comme discriminants dans notre étude, il semble également important, au vu des données de la littérature et de notre expérience, de sélectionner des patients paucimétastatiques et pour lesquels une résection complète par le geste choisi est envisageable.

Du fait des résultats en termes de SSP par organes dans notre étude, nous serions moins enclins à proposer un traitement focal pour des localisations hépatiques. Cependant, notre cohorte ne comprenait que peu de métastases hépatiques traitées, et d'autres études précédemment publiées montraient une amélioration de la SG en cas de chirurgie par rapport au traitement systémique seul lors de localisations hépatiques (70).

Concernant l'indication du geste, on peut voir que la SG dans le groupe réponse dissociée est moins bonne que dans les autres groupes. Toutefois, ceci est dû à la définition même du groupe, puisqu'il regroupe les patients ayant moins bien répondu au traitement systémique en cours, avec une localisation non contrôlée. Une épargne de ligne thérapeutique est possible du fait de la réalisation du traitement focal. L'indication nous semble donc valable et utile dans ce groupe, de même que dans les groupes oligométastatiques et réponse partielle au traitement systémique.

Dans ces deux derniers groupes, une épargne toxique et économique est de plus réalisée par l'arrêt, ou l'absence d'initiation, d'un traitement systémique.

- Perspectives

Ainsi, la réalisation d'un traitement focal éventuellement sur un mode de traitement combiné post traitement systémique, ou pour une (ou des) localisation(s) oligométastatique(s) pouvant être traitée(s) de manière focale d'emblée, apparaît justifiée. La mise en réponse complète est alors le but afin de permettre une épargne en termes de toxicité et de coût de santé publique.

Dans ce cadre, lorsque le traitement systémique n'est pas continué en post geste ou qu'il n'a pas été nécessaire en premier lieu, pourrait se poser la question d'un traitement systémique sur un mode « adjuvant », avec une durée déterminée, notamment pour les patients naïfs de tout traitement avant la réalisation du geste. Concernant cette question, une étude rétrospective, publiée en 2015, a évalué la SSP et la survie spécifique liée au cancer chez 53 patients pré-traités avant le geste focal en fonction de l'interruption ou la poursuite du traitement systémique après le geste. Le traitement systémique a été poursuivi chez 19 patients. Il semblait y avoir un avantage à maintenir le traitement puisque la SSP si le traitement était continué était non atteinte, et de 20 mois si le traitement était stoppé, avec un *hazard ratio* de 0,418 (IC à 95 % ; 0,118 - 0,859, $p = 0,017$) en faveur de la poursuite du traitement. Cependant, la continuation du traitement n'était pas associée à un meilleur taux de survie spécifique du cancer. Par ailleurs la toxicité imputable au traitement systémique n'était pas évaluée dans cette étude (71). Deux essais sont actuellement en cours évaluant la survie sans récurrence de la maladie dans le cadre de la réalisation d'un traitement, le pazopanib dans la première étude et le sorafenib dans la seconde, sur un mode adjuvant après chirurgie de métastases sans lésion résiduelle à l'imagerie (72,73). Un troisième essai évaluant le sunitinib post résection de localisations pulmonaires a été fermé prématurément du fait du trop faible recrutement de patients (74). La pratique d'un traitement adjuvant post ablation de métastases est donc en cours d'évaluation. Pour rappel, il n'y a pas de standard concernant un traitement adjuvant post chirurgie de la tumeur primitive rénale, malgré la publication récente de certaines études (9–11). Des essais sont également actuellement en cours concernant cette question (12–14).

L'avènement des inhibiteurs de PD-1/PD-L1 dans la prise en charge des carcinomes rénaux métastatiques va probablement venir renforcer cette approche multimodale, à savoir la réalisation de l'immunothérapie avant le geste pour amener à une réponse partielle prolongée,

permettant la réalisation du traitement focal et la mise en réponse complète. En effet, on peut voir dans l'étude de référence évaluant le nivolumab en seconde ligne de traitement du CRM des taux de réponse complète restant faible (1 %), mais des taux de réponse partielle de 25 % avec des réponses prolongées dans le temps (27). De par l'expérience de l'immunothérapie dans le mélanome métastatique, où le recul est plus important que dans le CRM, la mise en réponse complète par l'immunothérapie est possible avec un arrêt des traitements au bout de 1 à 2 ans d'exposition thérapeutique. Cependant, dans le mélanome, les taux de réponse complète et partielle obtenus avec ces thérapeutiques sont plus importants que dans le CRM : obtention d'une réponse complète dans 22 % des cas et d'une réponse partielle dans 30 à 39 % des cas lors de l'utilisation du nivolumab combiné à l'ipilimumab, un inhibiteur de CTLA-4, également impliqué dans la levée de l'inhibition de l'immunité antitumorale induite par les cellules cancéreuses (75). Cette association est actuellement indiquée dans la prise en charge du mélanome avancé non résecable ou métastatique. Elle a été également évaluée récemment dans le carcinome rénal dans le cadre d'une phase I. En fonction des bras de traitement, des taux de réponse jusqu'à 40 % ont été retrouvés, avec un taux de réponse complète de 10,6 % dans un des bras (76). Cette association n'est cependant pour le moment pas indiquée dans le CRM et reste à l'étude. L'approche multimodale garde donc à ce jour tout son sens. Dans cette logique, l'avantage d'une prise en charge chirurgicale par rapport aux autres techniques focales serait de voir si au sein des lésions résiduelles visibles persistent des cellules tumorales vivaces ou si l'on est en présence d'une réponse complète histologique. Ceci conforterait d'autant plus la possibilité d'arrêt du traitement. Dans l'étude d'*Albiges et al* ayant pu recruter 22 patients mis en réponse complète radiologique par traitement systémique puis chirurgie, il n'était pas retrouvé de réponse complète histologique avec persistance de cellules tumorales vivaces à l'analyse de la pièce opératoire, du moins pour les 20 prélèvements dont le compte-rendu était disponible (40).

A ce jour, la question du rechallenge de l'immunothérapie en cas de récurrence tumorale après la mise en réponse complète radiologique et pause thérapeutique n'a pas encore été étudiée pour le CRM.

- Limites de notre étude

Les limites de notre étude sont nombreuses et inhérentes au schéma de notre recherche. En premier lieu, il s'agit d'une étude rétrospective non contrôlée. Ces réserves sont à nuancer avec

le fait qu'une étude prospective randomisée ne nous semble éthiquement pas correcte. Il s'agit de plus d'une étude unicentrique, au CHU de Bordeaux, malgré notre volonté initiale de recruter des patients également sur le centre anti-cancéreux de Bordeaux. Par ailleurs, malgré l'utilisation de quatre techniques différentes de recrutement des patients, l'effectif de notre population est faible (71 patients), ce qui biaise probablement la recherche de certains facteurs prédictifs. Une solution pour renforcer notre effectif serait de pouvoir réaliser cette étude en bicentrique voire multicentrique. Un autre biais qui fait que nous ne pouvons extrapoler ces résultats à l'ensemble des patients suivis pour un CRM est le fait que, de par l'indication des gestes focaux, notre population présente globalement une maladie d'allure indolente, de bon pronostic, comme le reflète la survie globale élevée dans notre population. Du fait du recueil rétrospectif et du logiciel utilisé, nous n'avons cependant pas pu calculer les différents scores pronostiques des CRM (selon critères de Heng et du MSKCC, cf annexe 3) au moment du diagnostic de la rechute métastatique. Une des preuves de cette évolution lente, notamment chez les patients oligométastatiques, est que le délai entre le diagnostic de la métastase et la réalisation du geste était de 9,8 mois en l'absence de traitement systémique avant le geste. Les patients ont donc pu bénéficier d'une phase d'observation pour évaluer l'évolution de la maladie, avant la décision de réalisation de la mise en traitement. Ceci atteste de l'indolence de la maladie chez les patients sélectionnés. Un patient est cependant décédé 6,8 mois après le diagnostic de sa maladie métastatique, du fait de l'évolution de celle-ci, témoignant de son agressivité.

Il nous semble tout de même possible d'extrapoler nos résultats en termes de survie dans la population des patients atteints d'un CRM ayant une tumeur de bon pronostic (cf plus haut).

V. CONCLUSION

La réalisation d'un geste focal dans un but de contrôle de la maladie, qu'il soit local ou global, semble donc être indiquée chez des patients présélectionnés selon certains facteurs : maladie contrôlée par un traitement systémique après une longue exposition ou maladie oligométastatique voire localisation unique, diagnostic des métastases de manière métachrone avec délai de plus d'un an après la chirurgie de la tumeur primaire, localisation métastatique unique échappant à un traitement systémique efficace par ailleurs...

Le choix du type de geste réalisé entre les trois techniques différentes disponibles (radiofréquence, chirurgie et radiothérapie stéréotaxique) dépend de la localisation de la métastase, de l'état général du patient, de ses comorbidités, et des techniques disponibles. L'efficacité du traitement et les complications ne sont pas déterminantes pour ce choix selon les données rapportées par cette étude. Les bénéfices objectifs attendus par la réalisation de ces traitements focaux plus ou moins combinés à des traitements systémiques sont à la fois individuels (épargne des toxicités des traitements généraux, qualité de vie) et médico-économiques.

Nos résultats apportent donc des données supplémentaires sur le devenir des patients ayant bénéficié de gestes focaux et sur la justification de leur réalisation devant la tolérance et les données de survie de cette étude. De ce fait, nous envisageons de publier ce travail.

Néanmoins, un étoffement de notre cohorte serait nécessaire pour pouvoir établir les facteurs prédictifs d'une meilleure survie, et ainsi affiner les indications de la réalisation d'un traitement focal. Dans cette perspective, un recrutement des patients en multicentrique, au moins au niveau local avec la possibilité d'inclure des patients sur l'Institut Bergonié, voire au niveau régional/national, serait intéressant.

Par ailleurs, il semble important de colliger ces données également de manière prospective à l'heure des immunothérapies où la question des traitements combinés se posera également.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* sept 2016;27(suppl_5):v58-68.
2. Institut de Veille Sanitaire [en ligne]. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 [page consultée le 14/06/2017]. http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php.explnum_id=9064.
3. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, Reuter V, Motzer R, Goetzl M, et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol.* janv 2005;173(1):48-51.
4. Bensalah K, Albiges L, Bernhard J-C, Bigot P, Bodin T, Boissier R, et al. [CCAFU french national guidelines 2016-2018 on renal cancer]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* nov 2016;27 Suppl 1:S27-51.
5. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Algaba F, Patard JJ, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 1 sept 2014;25(suppl 3):iii49-iii56.
6. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* oct 1982;6(7):655-63.
7. Capitanio U, Becker F, Blute ML, Mulders P, Patard J-J, Russo P, et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol.* déc 2011;60(6):1212-20.
8. Scherr AJO, Lima JPSN, Sasse EC, Lima CSP, Sasse AD. Adjuvant therapy for locally advanced renal cell cancer: a systematic review with meta-analysis. *BMC Cancer.* 31 mars 2011;11:115.
9. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med.* 08 2016;375(23):2246-54.
10. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, Kane C, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 14 mai 2016;387(10032):2008-16.
11. Motzer R, Haas N, Donskov F, et al. Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with locally advanced renal cell carcinoma (RCC) (PROTECT). *ASCO 2017.* Abstr 4507.
12. ClinicalTrials.gov [en ligne] Adjuvant axitinib therapy of renal cell cancer in high risk patients (ATLAS). [page consultée le 24/06/2017] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01599754>.
13. ClinicalTrials.gov [en ligne] Sorafenib in Treating Patients at Risk of Relapse After Undergoing Surgery to Remove Kidney Cancer. [page consultée le 20/07/2017] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00492258>.
14. ClinicalTrials.gov [en ligne] Everolimus in Treating Patients With Kidney Cancer Who Have Undergone Surgery (S0931). [page consultée le 20/07/2017] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01120249>.

15. Bigot P, Pignot G, Bernhard J-C, Patard J-J. [Neoadjuvant targeted therapies in renal cell carcinoma]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. mars 2016;26(3):191-6.
16. Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 25 janv 2005;(1):CD001425.
17. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 janv 2005;23(1):133-41.
18. Moore LE, Nickerson ML, Brennan P, Toro JR, Jaeger E, Rinsky J, et al. Von Hippel-Lindau (VHL) inactivation in sporadic clear cell renal cancer: associations with germline VHL polymorphisms and etiologic risk factors. *PLoS Genet*. oct 2011;7(10):e1002312.
19. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2010;28(13):2144-50.
20. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 août 2009;27(22):3584-90.
21. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 11 janv 2007;356(2):125-34.
22. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 3 déc 2011;378(9807):1931-9.
23. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 févr 2010;28(6):1061-8.
24. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. juill 2016;17(7):917-27.
25. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet Lond Engl*. 9 août 2008;372(9637):449-56.
26. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 31 mai 2007;356(22):2271-81.
27. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 5 nov 2015;373(19):1803-13.
28. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med*. 1 mai 2014;370(18):1769-70.
29. Molina AM, Feldman DR, Voss MH, Ginsberg MS, Baum MS, Brocks DR, et al. Phase 1 trial of everolimus plus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 1 avr 2012;118(7):1868-76.

30. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Pijck L, Sylvester R, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 22 sept 2001;358(9286):966-70.
31. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med*. 6 déc 2001;345(23):1655-9.
32. Tatsumi T, Herrem CJ, Olson WC, Finke JH, Bukowski RM, Kinch MS, et al. Disease stage variation in CD4+ and CD8+ T-cell reactivity to the receptor tyrosine kinase EphA2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer Res*. 1 août 2003;63(15):4481-9.
33. Barbastefano J, Garcia JA, Elson P, Wood LS, Lane BR, Dreicer R, et al. Association of percentage of tumour burden removed with debulking nephrectomy and progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *BJU Int*. nov 2010;106(9):1266-9.
34. Heng DYC, Wells JC, Rini BI, Beuselinck B, Lee J-L, Knox JJ, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol*. oct 2014;66(4):704-10.
35. Jacobsen J, Grankvist K, Rasmuson T, Bergh A, Landberg G, Ljungberg B. Expression of vascular endothelial growth factor protein in human renal cell carcinoma. *BJU Int*. févr 2004;93(3):297-302.
36. ClinicalTrials.gov [en ligne] Clinical Trial to Assess the Importance of Nephrectomy (CARMENA). [page consultée le 25/06/2017] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00930033>.
37. ClinicalTrials.gov [en ligne] Immediate Surgery or Surgery After Sunitinib Malate in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer (SURTIME). [page consultée le 25/06/2017] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01099423>.
38. Park I, Lee J-L, Ahn J-H, Lee D-H, Lee K-H, Jeong IG, et al. Active surveillance for metastatic or recurrent renal cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. août 2014;140(8):1421-8.
39. Rini BI, Dorff TB, Elson P, Rodriguez CS, Shepard D, Wood L, et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. sept 2016;17(9):1317-24.
40. Albiges L, Oudard S, Negrier S, Caty A, Gravis G, Joly F, et al. Complete Remission With Tyrosine Kinase Inhibitors in Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 10 févr 2012;30(5):482-7.
41. Iacovelli R, Alesini D, Palazzo A, Trenta P, Santoni M, De Marchis L, et al. Targeted therapies and complete responses in first line treatment of metastatic renal cell carcinoma. A meta-analysis of published trials. *Cancer Treat Rev*. mars 2014;40(2):271-5.
42. Oudard S, Geoffrois L, Guillot A, Chevreau C, Deville J-L, Falkowski S, et al. Clinical activity of sunitinib rechallenge in metastatic renal cell carcinoma-Results of the REchallenge with SUnitinib in MEtastatic RCC (RESUME) Study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. juill 2016;62:28-35.
43. Johannsen M, Staehler M, Ohlmann C-H, Flörcken A, Schmittel A, Otto T, et al. Outcome of treatment discontinuation in patients with metastatic renal cell carcinoma and no evidence of

disease following targeted therapy with or without metastasectomy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mars 2011;22(3):657-63.

44. De Velasco G, Xie W, Donskov F, Albiges L, Beuselinck B, Srinivas S, et al. Discontinuing VEGF-targeted Therapy for Progression Versus Toxicity Affects Outcomes of Second-line Therapies in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer.* juin 2017;15(3):403-410.e2.
45. Hammers HJ, Verheul HM, Salumbides B, Sharma R, Rudek M, Jaspers J, et al. Reversible epithelial to mesenchymal transition and acquired resistance to sunitinib in patients with renal cell carcinoma: evidence from a xenograft study. *Mol Cancer Ther.* juin 2010;9(6):1525-35.
46. Desar IME, Mulder SF, Stillebroer AB, van Spronsen D-J, van der Graaf WTA, Mulders PFA, et al. The reverse side of the victory: flare up of symptoms after discontinuation of sunitinib or sorafenib in renal cell cancer patients. A report of three cases. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2009;48(6):927-31.
47. Powles T, Kayani I, Sharpe K, Lim L, Peters J, Stewart GD, et al. A prospective evaluation of VEGF-targeted treatment cessation in metastatic clear cell renal cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* août 2013;24(8):2098-103.
48. Griffioen AW, Mans LA, de Graaf AMA, Nowak-Sliwinska P, de Hoog CLMM, de Jong TAM, et al. Rapid angiogenesis onset after discontinuation of sunitinib treatment of renal cell carcinoma patients. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 juill 2012;18(14):3961-71.
49. Collinson FJ, Gregory WM, McCabe C, Howard H, Lowe C, Potrata D, et al. The STAR trial protocol: a randomised multi-stage phase II/III study of Sunitinib comparing temporary cessation with allowing continuation, at the time of maximal radiological response, in the first-line treatment of locally advanced/metastatic renal cancer. *BMC Cancer.* 14 déc 2012;12:598.
50. Hines-Peralta A, Goldberg SN. Review of radiofrequency ablation for renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 sept 2004;10(18 Pt 2):6328S-34S.
51. Soga N, Yamakado K, Gohara H, Takaki H, Hiraki T, Yamada T, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for unresectable pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *BJU Int.* sept 2009;104(6):790-4.
52. Welch BT, Callstrom MR, Morris JM, Kurup AN, Schmit GD, Weisbrod AJ, et al. Feasibility and oncologic control after percutaneous image guided ablation of metastatic renal cell carcinoma. *J Urol.* août 2014;192(2):357-63.
53. Okuma T, Matsuoka T, Yamamoto A, Oyama Y, Hamamoto S, Toyoshima M, et al. Determinants of local progression after computed tomography-guided percutaneous radiofrequency ablation for unresectable lung tumors: 9-year experience in a single institution. *Cardiovasc Intervent Radiol.* août 2010;33(4):787-93.
54. Barney JD, Churchill EJ. Adenocarcinoma of the Kidney with Metastasis to the Lung: Cured by Nephrectomy and Lobectomy 1 Read at the annual meeting of the American Association of Genito-Urinary Surgeons, Absecon, New Jersey, May 2, 1938. *J Urol.* sept 1939;42(3):269-76.
55. Zaid HB, Parker WP, Safdar NS, Gershman B, Erwin PJ, Murad MH, et al. Outcomes Following Complete Surgical Metastasectomy for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* janv 2017;197(1):44-9.

56. Dabestani S, Marconi L, Hofmann F, Stewart F, Lam TBL, Canfield SE, et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet Oncol.* nov 2014;15(12):e549-61.
57. Kanzaki R, Higashiyama M, Fujiwara A, Tokunaga T, Maeda J, Okami J, et al. Long-term results of surgical resection for pulmonary metastasis from renal cell carcinoma: a 25-year single-institution experience. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* févr 2011;39(2):167-72.
58. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* juin 1998;16(6):2261-6.
59. You D, Lee C, Jeong IG, Song C, Lee J-L, Hong B, et al. Impact of metastasectomy on prognosis in patients treated with targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* nov 2016;142(11):2331-8.
60. Karam JA, Rini BI, Varella L, Garcia JA, Dreicer R, Choueiri TK, et al. Metastasectomy after targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol.* févr 2011;185(2):439-44.
61. Wersäll PJ, Blomgren H, Lax I, Kälkner K-M, Linder C, Lundell G, et al. Extracranial stereotactic radiotherapy for primary and metastatic renal cell carcinoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* oct 2005;77(1):88-95.
62. Wersäll PJ, Blomgren H, Pisa P, Lax I, Kälkner K-M, Svedman C. Regression of non-irradiated metastases after extracranial stereotactic radiotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2006;45(4):493-7.
63. Meyer E, Stefan D, Pasquier D, Bernadou G, Calais G, Carrie C, et al. Stereotactic radiotherapy (SRT) for oligometastatic (OM) relapse and metastatic oligoprogression (OP) in renal cell carcinoma (RCC) patients (pts): A study of the GETUG group. *J Clin Oncol.* 20 mai 2016;34(15_suppl):e16105-e16105.
64. Fokas E, Henzel M, Hamm K, Surber G, Kleinert G, Engenhart-Cabillic R. Radiotherapy for brain metastases from renal cell cancer: should whole-brain radiotherapy be added to stereotactic radiosurgery?: analysis of 88 patients. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* avr 2010;186(4):210-7.
65. Chevreau C, Ravaud A, Escudier B, Amela E, Delva R, Rolland F, et al. A phase II trial of sunitinib in patients with renal cell cancer and untreated brain metastases. *Clin Genitourin Cancer.* févr 2014;12(1):50-4.
66. De Meerleer G, Khoo V, Escudier B, Joniau S, Bossi A, Ost P, et al. Radiotherapy for renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol.* avr 2014;15(4):e170-177.
67. Ravaud A. How to optimise treatment compliance in metastatic renal cell carcinoma with targeted agents. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mai 2009;20 Suppl 1:i7-12.
68. Zhang L, Bhasin M, Schor-Bardach R, Wang X, Collins MP, Panka D, et al. Resistance of renal cell carcinoma to sorafenib is mediated by potentially reversible gene expression. *PloS One.* 29 avr 2011;6(4):e19144.
69. Shinohara N, Nonomura K, Abe T, Maruyama S, Kamai T, Takahashi M, et al. A new prognostic classification for overall survival in Asian patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Sci.* sept 2012;103(9):1695-700.

70. Staehler MD, Kruse J, Haseke N, Stadler T, Roosen A, Karl A, et al. Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis. *World J Urol.* août 2010;28(4):543-7.
71. Park YH, Jung J-W, Lee BK, Lee S, Jeong SJ, Byun S-S, et al. Targeted therapy after complete resection of metastatic lesions in metastatic renal cell carcinoma. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* févr 2015;22(2):153-7.
72. ClinicalTrials.gov [en ligne] Pazopanib Hydrochloride in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer Who Have No Evidence of Disease After Surgery. [page consultée le 08/08/2017] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01575548>.
73. ClinicalTrials.gov [en ligne] A Study to Evaluate Pazopanib as an Adjuvant Treatment for Localized Renal Cell Carcinoma (RCC) (PROTECT). [page consultée le 24/06/2017] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01235962>.
74. Bex A, Powles T, Karam JA. Role of targeted therapy in combination with surgery in renal cell carcinoma. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* janv 2016;23(1):5-12.
75. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 21 mai 2015;372(21):2006-17.
76. Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, Rini BI, McDermott DF, Lewis LD, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: The CheckMate 016 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 5 juill 2017;JCO2016721985.

VII. LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CRM : Cancer du Rein Métastatique

ESMO : European Society of Medical Oncology

GETUG : Groupe d'Etude des Tumeurs Urogénitales

HIF- α : Hypoxia Induced Factor- α

IC : Intervalle de confiance

IMDC : International Metastatic RCC Database Consortium

ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase

MSKCC : Memorial Sloan Kettering Cancer Center

mTOR : mammalian Target Of Rapamycin

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PS : Performans status

RF : Radiofréquence

RI : Radiologie interventionnelle

RTS : Radiothérapie stéréotaxique

SG : Survie globale

SSM : Survie sans maladie

SSP : Survie sans progression

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VIII. ANNEXES

ANNEXE 1 : Classification TNM 2009 du cancer du rein, 7^{ème} édition

T- Tumeur

Tx	Non évaluable
T0	Tumeur primitive non retrouvée
T1	Tumeur ≤ 7 cm, limitée au rein T1a : $T \leq 4$ cm T1b : $4 \text{ cm} < T \leq 7 \text{ cm}$
T2	Tumeur > 7 cm, limitée au rein T2a : $7 \text{ cm} < T \leq 10 \text{ cm}$ T2b : $T > 10 \text{ cm}$
T3	Tumeur avec thrombus veineux ou infiltrant le tissu adipeux proche sans atteinte de la glande surrénale ou du fascia de Gérota homolatéraux T3a : envahissement du tissu adipeux péri-rénal et/ou le fascia adipeux hilaire mais pas le fascia de Gérota et/ou thrombus macroscopique dans la veine rénale ou dans l'une de ses branches (avec présence d'une paroi musculaire) T3b : thrombus dans la veine cave inférieure sous-diaphragmatique T3c : thrombus dans la veine cave inférieure sus-diaphragmatique
T4	Tumeur infiltrant le fascia de Gérota et/ou envahissant par contiguïté la surrénale

N- Statut ganglionnaire

Nx	Non évaluable
N0	Pas d'atteinte ganglionnaire métastatique régionale
N1	Atteinte ganglionnaire métastatique régionale

M- Métastase(s) à distance

Mx	Non évaluable
M0	Pas d'atteinte métastatique à distance
M1	Atteinte métastatique à distance

ANNEXE 2 : ECOG Performans Status

(*Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5:649-655)

Indice	Description
0	Asymptomatique (activité normale : aucune restriction à poursuivre les activités précédant l'affection).
1	Symptomatique (gêné pour les activités physiques soutenues mais capable de se déplacer seul et d'assurer un travail léger ou sédentaire, par exemple un travail de bureau ou le ménage).
2	Symptomatique, alité moins de 50 % de la journée (capable de se déplacer seul et de s'occuper de soi-même mais incapable de produire un travail léger).
3	Symptomatique, alité plus de 50 % de la journée, sans y être confiné (capable de prendre soin de soi-même de manière limitée, alité ou confiné au fauteuil plus de 50 % de la journée).
4	Confiné au lit (totalement dépendant, incapable de prendre soin de soi-même, confiné au lit ou au fauteuil).
5	Mort.

ANNEXE 3 : Modèles du MSKCC et de Heng/IMDC

	Modèle du MSKCC	Modèle de Heng
Karnofsky/PS	80 %	80 %
Délai entre le diagnostic et le traitement	< 12 mois	< 12 mois
Hémoglobine	< normale	< normale
Polynucléaires neutrophiles		> normale
Plaquettes		> normale
Calcémie corrigée	> 2,50 mmol/L	> 2,50 mmol/L
Lactate déshydrogénase	> 1,5 x normale	

Le pronostic est ensuite établi en fonction du nombre de facteurs de risque :

- Pronostic favorable : 0 facteur,
- Pronostic intermédiaire : 1 à 2 facteurs,
- Pronostic défavorable : 3 facteurs et plus.

ANNEXE 4 : Codes PMSI utilisés pour la recherche de patients incluables dans notre série

1) Codes actes

HLFC801	Hépatectomie droite, par coelioscopie
AAFA002	Exérèse de tumeur intraparenchymateuse du cerveau, par craniotomie
GFFA002	Pneumonectomie avec résection et remplacement prothétique de la veine cave supérieure, par thoracotomie
GFFA006	Lobectomie pulmonaire avec résection et remplacement prothétique de la veine cave supérieure, par thoracotomie
GFFA007	Pneumonectomie avec résection d'organe et/ou de structure de voisinage, par thoracotomie
GFFA008	Lobectomie pulmonaire supérieure avec résection de côte et libération du plexus brachial, par thoracotomie
GFFA009	Lobectomie pulmonaire, par thoracotomie avec préparation par thoracoscopie
GFFA011	Pneumonectomie avec résection-anastomose de la bifurcation trachéale, par thoracotomie
GFFA012	Pneumonectomie, par thoracotomie avec préparation par thoracoscopie
GFFA013	Lobectomie pulmonaire, par thoracotomie
GFFA016	Lobectomie pulmonaire avec résection—anastomose de la veine cave supérieure ou résection de l'oreillette gauche, par thoracotomie
GFFA017	Exérèse partielle non anatomique unique du poumon, par thoracotomie
GFFA018	Bilobectomie pulmonaire, par thoracotomie
GFFA019	Exérèse de lobe pulmonaire restant [Totalisation de pneumonectomie], par thoracotomie
GFFA021	Exérèses partielles non anatomiques multiples du poumon, par thoracotomie
GFFA022	Lobectomie pulmonaire avec résection d'organe et/ou de structure de voisinage, par thoracotomie
GFFA023	Bilobectomie pulmonaire avec résection—anastomose ou réimplantation de bronche, par thoracotomie
GFFA025	Pneumonectomie avec résection de la paroi thoracique, par thoracotomie
GFFA027	Lobectomie pulmonaire avec résection de la paroi thoracique, par thoracotomie
GFFA028	Pneumonectomie avec résection-anastomose de la veine cave supérieure ou résection de l'oreillette gauche, par thoracotomie
GFFA029	Segmentectomie pulmonaire unique ou multiple, par thoracotomie
GFFA030	Lobectomie pulmonaire supérieure avec résection de côte et libération du plexus brachial, par cervicothoracotomie
GFFA033	Lobectomie pulmonaire supérieure avec résection de côte, de vertèbre, de vaisseau subclavier, exérèse de nœud [ganglion] lymphatique cervical et libération du plexus brachial, par cervicothoracotomie
GFFC002	Exérèse partielle non anatomique du poumon, par thoracoscopie
GGFA001	Exérèse de tumeur de la plèvre, par thoracotomie avec préparation par thoracoscopie
GGFA003	Exérèse de tumeur de la plèvre, par thoracotomie
HLFA003	Résection du lobe caudé [de Spigel] [segment 1] du foie, par laparotomie
HLFA005	Lobectomie hépatique droite [Hépatectomie droite élargie au segment IV], par laparotomie
HLFA009	Bisegmentectomie hépatique, par laparotomie
HLFA010	Hépatectomie centrale, par laparotomie

HLFA011	Lobectomie hépatique gauche, par laparotomie
HLFA017	Hépatectomie droite, par laparotomie
HLFA018	Hépatectomie gauche, par laparotomie
HLFA019	Résection atypique du foie, par laparotomie
HLFA020	Unisegmentectomie hépatique, par laparotomie
HLFC002	Lobectomie hépatique gauche, par coelioscopie
HLFC003	Résection atypique du foie, par coelioscopie
HLFC004	Unisegmentectomie hépatique, par coelioscopie
HLFC027	Bisegmentectomie hépatique, par coelioscopie
HLFC032	Trisegmentectomie hépatique, par coelioscopie
HLFC037	Hépatectomie gauche, par coelioscopie
HLNA007	Destruction de tumeur hépatique avec courant de radiofréquence, par laparotomie
HLNC003	Destruction de tumeur hépatique avec courant de radiofréquence, par coelioscopie
HLNK001	Destruction de tumeur hépatique par radiofréquence, par voie transcutanée avec guidage scanographique
HLNM001	Destruction de tumeur hépatique par radiofréquence, par voie transcutanée avec guidage échographique
HLNN900	Destruction de tumeur hépatique par radiofréquence, par voie transcutanée avec guidage remnographique [IRM]
HNFA001	Isthmectomie pancréatique avec rétablissement de continuité du conduit pancréatique, par laparotomie
HNFA005	Exérèse de tumeur du pancréas, par laparotomie
HNFA007	Duodénopancréatectomie céphalique, par laparotomie
HNFA008	Pancréatectomie gauche avec conservation de la rate, par laparotomie
HNFA011	Pancréatectomie totale ou subtotale avec conservation du duodénum, sans splénectomie, par laparotomie
HNFC001	Exérèse de tumeur du pancréas, par coelioscopie
HNFC002	Pancréatectomie gauche avec splénectomie [Splénopancréatectomie gauche], par coelioscopie
HNFC028	Pancréatectomie gauche avec conservation de la rate, par coelioscopie
YYYY028	Guidage échographique
YYYY115	Guidage scanographique
GFFA001	Pneumonectomie avec exérèse totale de la plèvre [Pleuropneumonectomie], par thoracotomie
GFFA004	Lobectomie pulmonaire avec résection-anastomose ou réimplantation de bronche, par thoracotomie
GFFA010	Bilobectomie pulmonaire avec résection de la paroi thoracique, par thoracotomie
GFFA015	Bilobectomie pulmonaire avec résection et remplacement prothétique de la veine cave supérieure, par thoracotomie
GFFA024	Pneumonectomie, par thoracotomie
GFFA026	Lobectomie pulmonaire avec résection-anastomose de la bifurcation trachéale, par thoracotomie
GFFA031	Bilobectomie pulmonaire avec résection-anastomose de la veine cave supérieure ou résection de l'oreillette gauche, par thoracotomie
GFFA034	Bilobectomie pulmonaire avec résection d'organe et/ou de structure de voisinage, par thoracotomie
HLFA004	Hépatectomie droite élargie au lobe caudé [de Spiegel] [segment 1], par laparotomie
HLFA006	Trisegmentectomie hépatique, par laparotomie

HLFA007	Hépatectomie gauche élargie au lobe caudé [de Spiegel] [segment 1], par laparotomie
HNFA002	Pancréatectomie gauche avec conservation de la rate, avec anastomose pancréatojéjunale ou pancréaticojéjunale, par laparotomie
HNFA004	Duodénopancréatectomie totale avec splénectomie [Splénopancréatectomie totale], par laparotomie
HNFA006	Pancréatectomie totale ou subtotale avec conservation du duodénum et splénectomie, par laparotomie
HNFA010	Pancréatectomie gauche avec splénectomie [Splénopancréatectomie gauche] avec anastomose pancréatojéjunale ou pancréaticojéjunale, par laparotomie
HNFA013	Pancréatectomie gauche avec splénectomie [Splénopancréatectomie gauche], par laparotomie

2) Codes Cancers

C64	Néphroblastome mésenchymateux
C64	Néphroblastome SAI
C64	Tumeur maligne du rein avec extension veineuse
C64	Tumeur maligne du rein sans extension veineuse
C64	Tumeur maligne du rein, à l'exception du bassinet
C64	Tumeur maligne du rein, à l'exception du bassinet
C65	Tumeur maligne de la jonction pelvi-urétérale
C65	Tumeur maligne des calices du rein
C65	Tumeur maligne du bassinet
C65	Tumeur maligne du bassinet (pyélique)
C65	Tumeur maligne pyélique
C790	Tumeur maligne secondaire du rein et du bassinet
D410	Tumeur à évolution imprévisible ou inconnue du rein
D410	Tumeur rein de nature non précisée
D411	Tumeur à évolution imprévisible ou inconnue du bassinet
M82603	Carcinome papillaire à cellules rénales
M83123	Adénocarcinome à cellules claires du rein (anapath)
M83123	Adénocarcinome à cellules rénales
M83123	Adénocarcinome à cellules rénales (C64)
M83123	Carcinome à cellules rénales, SAI
M83123	Néphrocarcinome
M83163	Carcinome à cellules rénales associé à un kyste
M83163	Néphrocarcinome associé à un kyste
M83173	Carcinome à cellules rénales chromophobes
M83173	Néphrocarcinome de type chromophobe
M83183	Carcinome à cellules rénales fusiformes
M83183	Carcinome à cellules rénales sarcomatoïde
M83183	Néphrocarcinome à cellules fusiformes
M83183	Néphrocarcinome sarcomatoïde
M83193	Carcinome des tubes droits du rein
M89670	Tumeur ossifiante du rein

3) Codes Métastases

C78	Métastases vésicule biliaire
C780	Métastase bronchique
C780	Métastases pulmonaires
C780	Tumeur maligne secondaire du poumon
C781	Métastases médiastinales
C781	Tumeur maligne secondaire du médiastin
C782	Métastases pleurales
C782	Pleurésie néoplasique (métastases)
C782	Tumeur maligne secondaire de la plèvre
C783	Métastases des organes respiratoires, autres et non précises (larynx, trachée...)
C783	Tumeur maligne secondaire des organes respiratoires, autres et non précisés
C787	Métastases hépatiques
C787	Tumeur maligne secondaire du foie
C787	Tumeur maligne secondaire du foie et des voies biliaires intrahépatiques
C788	Métastases abdomino-pelviennes
C788	Métastases estomac
C788	Métastases pancréatiques
C788	Métastases spléniques (rate)
C788	Métastases vésicule biliaire
C788	Tumeur maligne secondaire des organes digestifs, autres et non précisés
C793	Métastase(s) cérébrale(s) (encéphale)
C793	Tumeur maligne secondaire du cerveau et des méninges cérébrales
C794	Métastase oculaire
C794	Métastase orbitaire
C794	Métastases choroïdiennes
C794	Métastases épidurales
C794	Métastases médullaires
C794	Métastases méningées
C794	Métastases rétinien
C794	Métastases spinales (moelle épinière)
C794	Tumeur maligne secondaire de parties du système nerveux, autres et non précisées

IX. RESUME

Introduction : Dans le cadre de la prise en charge du cancer du rein métastatique, les thérapies systémiques utilisées ont une galénique orale et s'accompagnent fréquemment d'effets secondaires. La réalisation d'un traitement focalisé sur des métastases, par une technique de radiologie interventionnelle, une métastasectomie ou une radiothérapie stéréotaxique, peut permettre la réalisation d'une pause thérapeutique, ou de différer l'instauration d'un traitement systémique dans le cadre d'une maladie oligométastatique non pré-traitée.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude analytique rétrospective sur une cohorte de patients du Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux afin d'analyser la survie sans progression et la survie globale post traitement focal. Le devenir des patients selon les indications des gestes (dépendant du nombre et des sites métastatiques) et les techniques utilisées a été étudié. De plus, le rôle prédictif sur la survie post geste focal de plusieurs facteurs cliniques a été évalué.

Résultats : Soixante-et-onze patients ayant bénéficié de 78 actes au total (23 radiofréquences, 47 chirurgies et 8 radiothérapies stéréotaxiques) ont été inclus. Les indications des traitements étaient une maladie oligométastatique pour 44 patients, une réponse partielle au traitement systémique pour 15 patients et une réponse dissociée pour 12 patients. La survie sans progression post-geste était de 14 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % ; 8 mois à 16 mois), et la survie globale de 77 mois (IC à 95 % ; 41 mois à non atteint). Le taux de contrôle local était de 83,3 %. Le taux de complications secondaires au geste était de 36,3 %, sans décès rapporté. Une maladie métastatique métachrone ainsi qu'un délai entre le diagnostic initial et la survenue des métastases de plus d'un an semblaient être des facteurs prédictifs d'une meilleure survie sans progression au décours du geste.

Conclusion : Les données observées dans notre étude sont en phase avec celles rapportées par d'autres équipes dans la littérature. La survie sans progression et la survie globale post geste, relativement longues, sont des arguments forts pour justifier de cette approche multimodale (association traitement systémique et prise en charge focale). Par ailleurs, les bénéfices objectifs attendus de ce type de prise en charge sont à la fois individuels (épargne des toxicités des traitements généraux, qualité de vie) et médico-économiques.

Mots clés : cancer du rein, métastases, chirurgie radiofréquence, radiothérapie, survie, traitement focal.

X. RESUME EN ANGLAIS

Title: Experiment of a multimodal approach in management of metastatic clear cell renal cell carcinoma on a cohort of the Bordeaux university hospital center

Introduction: To treat metastatic renal cell carcinoma, therapies used are with an oral taken, for the vast majority, and have many side effects that may compromise observance. A focal treatment of one or more metastases can lead to a drug-holiday, or can allow to postpone systemic treatment introduction in oligometastatic disease. Such focal treatment techniques are surgery, radiofrequency ablation (RFA) or stereotactic radiotherapy (SRT).

Methods: In this retrospective, monocentric and analytic study, we analyzed progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) after a focal treatment in a cohort of patients from the Bordeaux university hospital center. We have also reported local control, complications and potential predictive factors.

Results: Seventy-one patients with 78 focal treatments (23 RFA, 47 metasectomy and 8 SRT) have been included in our study. For 44 patients, the disease was oligometastatic, for 15 patients there was a partial response to systemic treatment, and for 12 patients there was a dissociated response to systemic treatment. Progression post focal treatment occurred for 74.6 % of patients. PFS was 14 months (95 % confidence interval [CI], 8 months to 16 months); and OS was 77 months (95 % CI, 41 months to not reach). Local control rate was 83.3 %, and complication rate was 36.3 % due to local treatments, without death related to iatrogenic events. A metachrone diagnosis of metastases and a disease-free interval between the first diagnosis and the occurrence of the metastases of at least one year seemed to be associated with better outcomes.

Conclusion: Data observed in our study are consistent with those reported in literature by other teams. The prolonged OS and PFS post focal treatment should encourage clinical oncologists to discuss this multimodal approach (association of systemic and focal treatments).

XI. SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les Hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.