



**HAL**  
open science

# Impact de la corticothérapie sur l'efficacité de l'immunothérapie dans le traitement du carcinome rénal à cellules claires métastatique

Félix Lefort

► **To cite this version:**

Félix Lefort. Impact de la corticothérapie sur l'efficacité de l'immunothérapie dans le traitement du carcinome rénal à cellules claires métastatique. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02112002

**HAL Id: dumas-02112002**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02112002>**

Submitted on 26 Apr 2019

**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.

# Impact de la corticothérapie sur l'efficacité de l'immunothérapie dans le traitement du carcinome rénal à cellules claires métastatique

Félix Lefort

► **To cite this version:**

Félix Lefort. Impact de la corticothérapie sur l'efficacité de l'immunothérapie dans le traitement du carcinome rénal à cellules claires métastatique. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02112002

**HAL Id: dumas-02112002**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02112002>**

Submitted on 26 Apr 2019

**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 2019

Thèse n° 3030

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
présentée et soutenue publiquement le 17 Avril 2019 par

**Félix LEFORT**

né le 17 Novembre 1988 à Laplume

# Impact de la corticothérapie sur l'efficacité de l'immunothérapie dans le traitement du carcinome rénal à cellules claires métastatique

## **Directrice de thèse**

Madame le Docteur Laurence ALBIGES

## **Rapporteur de thèse**

Monsieur Le Professeur Jean-Christophe BERNHARD

## **Président du jury**

Monsieur le Professeur Alain RAVAUD

## **Membres du jury**

Madame le Docteur Marine GROSS-GOUPIL

Monsieur le Professeur Patrick BLANCO

Monsieur le Professeur Jean-Marie FERRIERE

Madame le Docteur Laurence ALBIGES

## REMERCIEMENTS

### **À Monsieur le Professeur Alain RAVAUD**

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Je tiens également à vous remercier de votre accueil lors de mon arrivée à Bordeaux, de votre soutien constant tout au long de mon internat et de tous les projets qu'il a comportés, ainsi que de votre engagement pour l'enseignement des internes. J'ai beaucoup appris grâce à vous. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de mon estime.

### **À Madame le Docteur Laurence ALBIGES**

Je vous remercie d'avoir accepté d'être la directrice de ce travail de thèse et de m'avoir guidé, soutenu et grandement aidé tout au long de son élaboration. J'ai énormément appris en peu de temps à votre contact, et je suis admiratif de votre capacité à concilier efficacité, humanité et disponibilité. Soyez assurée de ma reconnaissance et de ma grande considération.

### **À Monsieur le Professeur Jean-Christophe BERNHARD**

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.

### **À Madame le Docteur Marine GROSS GOUPIL**

Vous me faites l'honneur de faire partie du jury de ma thèse. Je vous remercie de votre bienveillance et pour tout ce que vous m'avez appris au cours de mon internat pendant et après mon passage à l'unité 8. Votre humanité, votre expertise et votre engagement sont un exemple pour moi et sont une des raisons de mon intérêt particulier pour l'onco-urologie. Recevez ici le témoignage de ma reconnaissance.

### **À Monsieur le Professeur Patrick BLANCO**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Je vous remercie également de m'avoir accueilli dans votre laboratoire de recherche pour mon Master 2. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

### **À Monsieur le Professeur Jean-Marie FERRIERE**

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.

**Je tiens à remercier tout particulièrement les personnes qui ont participé à ce travail ou aidé à sa réalisation :**

**L'équipe d'Unicancer :** Sylvie CHABOT, Marina CHENOT, Cécile DALBAN, Florence TANTOT.

**Les médecins investigateurs de NIVOREN :** Laurence ALBIGES, Philippe BARTHELEMY, Jean-François BERDAH, Dominique BESSON, Delphine BORCHIellini, Christine CHEVREAU, Stéphane CULINE, Élise DELUCHE, Bernard ESCUDIER, Lionel GEOFFROIS, Gwenaëlle GRAVIS, Marine GROSS-GOUPIL, Nadine HOUEDE, Florence JOLY, Sylvain LADOIRE, Brigitte LAGUERRE, Mathieu LARAMAS, Hakim MAHAMMEDI, Bérengère NARCISO, Sylvie NEGRIER, Stéphane OUDARD, Frank PRIOU, Frédéric ROLLAND, Carolina SALDANA, Antoine THIERY-VUILLEMIN et Diego TOSI.

**Les attachés de recherche clinique de NIVOREN :** Catherine ALBRECHT, Anne ANTHONY, Marina BAMAISON, Siham BELABED, Anne-Hélène BOIVIN, Jérémie BOUTROIS, Laurie CARUGE, Cyril GIROUD, Annick GUIGUES, Cherifa KADOUCI-BRIHMOUCHE, Dounia KARMOUS, Gwendoline MAREL-LOPEZ, Maud MATHIEU, Magali MYARD, Amandine RAMON et Marie REYMOND.

**Les internes et médecins qui m'ont aidé dans le recueil de données :** Clément BOLOGNINI, Brice CHANEZ, Alice CUENANT, Manon DE VRIES, Pauline GILLON, Hélène ORLIAC, Victor SARRADIN.

**Les relecteurs :** Laurence ALBIGES, Marine GROSS-GOUPIL, Cathy et Ellie HIGGINS, Louissette et Jean-François LEFORT, Marie-Annaïg PEY, Charlotte DOMBLIDES, Guillaume LEHMANN.

Je tiens également à remercier le Dr Bernard ESCUDIER pour ses précieux conseils, et le Dr Ronan FLIPPOT pour son aide.

**Merci aux différents services qui m'ont accueilli et formé pendant toutes mes études :**

**Mes supers chefs de clinique :** les Docteurs Amandine QUIVY, Julien DESBLACHES, Maud TOULMONDE, Stan DE GUILLEBON et Pernelle LAVAUD. Un grand merci également au Docteur Amaury DASTE pour ton implication dans la formation des internes depuis ton internat jusqu'à maintenant !

**Les oncologues toulousains :** les Docteurs Christine CHEVREAU et Rosine GUIMBAUD. Je tiens aussi à remercier les Professeurs Hugues CHAP et Julien MAZIERES.

**L'équipe d'oncologie et de radiothérapie de Libourne** (merci à Isabelle pour le Cheval Blanc !).

**Les équipes de l'unité 22 du G1 de François Magendie.**

**L'équipe de l'unité 8** qui m'a définitivement conforté dans mon choix de l'oncologie médicale, et qui m'a fait découvrir et aimer l'onco-urologie.

**L'équipe du 3<sup>ème</sup> étage de l'institut Bergonié**

**L'équipe du 4<sup>ème</sup> étage de l'institut Bergonié :** vous êtes une formidable équipe qui m'a beaucoup appris sur la gestion des situations difficiles. Merci au Docteur Mickaël DESROCHES pour son soutien.

**L'équipe de réanimation de l'hôpital Saint André,** merci pour cette formation accélérée en 6 mois et merci de m'avoir fait confiance pendant ces deux années de gardes intenses !

**L'équipe de l'hôpital de jour de l'institut Bergonié** et tous les médecins avec qui j'ai pu faire de la consultation, en particulier les Docteurs Guilhem ROUBAUD, Anne FLOQUET, Camille CHAKIBA et Thomas GRELETTY. Merci au Professeur Hervé BONNEFOI pour son investissement dans la formation des internes.

**L'équipe de biologie moléculaire de l'institut Bergonié** en particulier un grand merci à Isabelle SOUBEYRAN, Emmanuel KHALIFA et Benjamin BONHOMME pour leurs enseignements.

**Toute l'équipe du Laboratoire Immunoconcept,** en particulier le Docteur Julie DECHANET-MERVILLE et le Professeur Patrick BLANCO pour leur accueil et les Docteurs Charlotte DOMBLIDES et Hannah KAMINSKY pour leur patience.

**Toute l'équipe du service GARD de l'institut Gustave Roussy,** en particulier les Professeurs Karim FIZAZI et Benjamin BESSE pour leur accueil. Merci également aux Docteurs Laurence ALBIGES, Giulia BACIARELLO, Émeline COLOMBA, Bernard ESCUDIER et Yohann LORIOT pour leur enseignement de l'onco-urologie.

**A Nanou**, merci pour ces six merveilleuses années à tes côtés, que ce soit en voyage ou dans le quotidien. J'admire ta gentillesse, ta bienveillance et ta constance. Merci de m'avoir toujours soutenu, supporté, et cocooné. Et merci pour tous ces petits et grands moments de bonheur partagés à deux, et à ceux qu'il nous reste à découvrir.

**A mes parents**, qui m'ont donné tout ce qu'il faut pour être épanoui dans la vie.

**A mes grands-parents**, qui m'ont transmis beaucoup de choses importantes sans s'en rendre compte.

**A mes frères et sœurs** : Thomas Mélanie Suzanne et Pauline. Mais aussi Clément et Max, qui êtes comme des frères pour moi. Je suis très heureux d'avoir grandi entouré et accompagné par vous tous.

**A mes oncles et tantes, et cousins** : Mireille et Gilles, merci pour votre enthousiasme de tous les instants. Jean, merci pour ta bienveillance. Nicole, Bernard, Stéphanie Thierry et Renaud, pour votre gentillesse sans faille et votre sens de l'hospitalité. A Diane Alexandre et Maxime, mes cousins de cœur.

**A mes amis de toujours** : Guillaume Alex Emma et Amandine (Merci pour les figures +++). Je suis très heureux de devenir tranquillement un vieux ... en votre compagnie. Que ça ne change pas. A Greg, soutien inconditionnel malgré la distance. Merci aussi à leurs parents Em'line et Patrick, Isabelle et Christian, Christiane et Gérard.

**A ma belle-famille** : Martine et Frédéric pour votre soutien et toutes vos attentions qui me touchent toujours beaucoup. Et aussi à Nono, Patrice, Colin et Édouard, et à Pascaline, Swan Sacha et Victor : merci pour m'avoir accueilli parmi vous !

**Aux amis du lycée** : Thomas et Ben (Slops for ever !) François et Marine. Merci pour cette aventure incroyable des pruneaux d'Agen en P1 et pendant nos études de médecine. Merci à leurs parents pour leur soutien et leurs conseils pendant tous ces moments.

**Aux amis internationaux**, ma deuxième famille américaine : Julia Rymuth et Partick Murphy, Cathy et John Higgins, Devlin, Amara, Ellie (thank you so much for your support !) Steve et Chris. I love you guys ! Merci aussi à Christan Flores Neuman (¡ Viva el pisco sour, huevón !) et à ses parents, ainsi qu'au professeur Pablo Caviedes et à toute son équipe pour leur accueil.

**Aux amis de l'externat** : la Gogol Team : Rody et Gogol (Bonne année !!), et Marion. Les Étaïens : Lena, Leila, Manon (merci d'avoir été toujours là), Malo dite Babouchka et Claire Dupuy (je ne vous vois pas souvent mais je ne vous oublie pas pour autant !), Charlotte (tu seras toujours ma filleule de cœur), Sophie, Manon Bonnet, Germain, Maïté, Alex, Lucas (Étaïen malgré toi). Aux copains du groupe du FC/DC : Grégoire, Philipe, Cécilia, Romain, Raphael, Frankie et Miarisoa (Faire de la musique avec vous me manque !). A Aude (ma sémio préférée), Florian (merci encore pour mes 20 ans chez toi) et Yanpol (merci pour m'avoir fait découvrir l'Argentine !).

**Aux Bobordelais**, merci pour votre soutien : Nina (Wheuuuu foerever !) Sylvain (rien ne vaut un Strudel autour d'un Weber avec vous en effet) Much (première garde à Boubourne décisive !) Émeline (notre influenceuse Bobordelaise à tous), Mélo et Fixie (moi-même je ne vous aurais pas remercié comme ça !).

**Aux Amis Bordelais :** Kheireddine, un premier co-interne de cette qualité là ça ne s'oublie pas ! Merci à Céline ma co-interne jumelle et à Romain. A Camille pour tes précieux conseils sur l'oncologie et sur la vie, à Charlotte pour ton aide précieuse pendant le M2 et tous ces bons moments de rigolade ! Merci à Baptiste (je vais essayer de te rattraper coté famille et j'ai hâte d'être ton co-chef !), Florent Vilotte (le seul radiothérapeute-réanimateur de France), Coriolan pour ton urbanité et Mylène pour ton garde-manger.

Merci à Solène, Louis, Sophie, Édouard, Inès et Alex. Merci Clémence pour ta patience, Adeline et Delphine et tata Soso (je ne serai pas de garde pour tes 40 ans !). Merci aussi à Marie Moisan (en particulier pour les matinées au bloc du BURG). Merci à Seb, Pauline et Laura (vive les loutres et les bar à chats !). A Florent (Merci d'avoir repris la référence !), Guillaume (vivement le prochain congrès) et Diego. Merci à Laura pour ce semestre productif en anapath. A Clo et Julie (premiers contacts avec l'oncologie bordelaise !).

A mes incroyables co-master 2 : Maxime Couhouhouhourant, Cyrielle Greniche, Vivien, Manon, Gayel, Blanca, Corentin et Adrien.

A la Morlat team : Merci pour ce semestre de la joie et de la bonne humeur : Guillaume et Claire, Marie et Guillaume, Sylvain et Aurélie.

**Aux co internes parisiens :** Laure Hirsch, Guillaume Benise (ma licorne adorée), Emilie Moati (comme le café), Pauline dite Popo, Pr (el) Rassy, Alice et Dr Ghita. Un beau semestre d'amour et de coloriages ! Venez à Bordeaux quand vous voulez !

**A mes co-internes d'oncologie :** Manon Bacci, Camille Baylot, Pauline Bertolaso, Evind Blais, Thomas Charleux, Valérie Cochin, Louis Francois, Laura Haik, Mathieu Laroquette, Laura Leroy, Mathieu Orré, Fanny Pommeret, Mario Terlizzi, Alexis Viaouet et Vincent Attalah. Je suis ravi d'avoir croisé votre route et merci pour la super ambiance en oncologie à Bordeaux.

Merci à Joe Hisaishi pour la playlist de thèse.

**Enfin :** merci à tous ceux que j'aurais pu oublier (je ne connais pas la moitié d'entre vous autant que je le voudrais, mais j'aime moins la moitié d'entre vous à moitié moins que vous ne le méritez !)

# TABLE DES MATIÈRES

<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>8</b>
<b>PARTIE 1 : INTRODUCTION : DONNEES DE LA LITTÉRATURE.....</b>	<b>10</b>
1 <b>PRESENTATION GENERALE : LE CANCER DU REIN .....</b>	<b>10</b>
1.1 <i>Épidémiologie et facteurs de risque.....</i>	<i>10</i>
1.2 <i>Anatomopathologie.....</i>	<i>10</i>
1.3 <i>Tumorigenèse et biologie moléculaire.....</i>	<i>11</i>
1.4 <i>Diagnostic et bilan d'extension.....</i>	<i>13</i>
1.5 <i>Classification TNM du cancer du rein. ....</i>	<i>13</i>
1.6 <i>Histoire naturelle et classifications pronostiques .....</i>	<i>14</i>
2 <b>PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU CANCER DU REIN.....</b>	<b>17</b>
2.1 <i>Stade localisé.....</i>	<i>17</i>
2.2 <i>Stade métastatique .....</i>	<i>19</i>
2.3 <i>Recommandations pour l'utilisation des traitements systémiques.....</i>	<i>26</i>
3 <b>UTILISATION DE L'IMMUNOTHERAPIE EN ONCOLOGIE ET DANS LE CANCER DU REIN .....</b>	<b>28</b>
3.1 <i>Principes de l'immunosurveillance.....</i>	<i>28</i>
3.2 <i>Application de l'immunothérapie.....</i>	<i>31</i>
3.3 <i>Efficacité clinique des ICI dans le carcinome rénal à cellules claires.....</i>	<i>32</i>
3.4 <i>Toxicité et gestion des toxicités de l'immunothérapie.....</i>	<i>34</i>
4 <b>UTILISATION DE LA CORTICOTHERAPIE EN ONCOLOGIE .....</b>	<b>36</b>
4.1 <i>Mode d'action des glucocorticoïdes .....</i>	<i>36</i>
4.2 <i>Effets de la corticothérapie sur le système immunitaire .....</i>	<i>38</i>
4.3 <i>Utilisation des corticoïdes en oncologie .....</i>	<i>39</i>
4.4 <i>Effets indésirables de la corticothérapie.....</i>	<i>41</i>
5 <b>CORTICOTHERAPIE ET IMMUNOTHERAPIE, UNE ASSOCIATION DELETERE ?.....</b>	<b>42</b>
5.1 <i>Études pré-cliniques évaluant l'impact de la corticothérapie sur l'immunothérapie .....</i>	<i>42</i>
5.2 <i>Études cliniques évaluant l'impact de la corticothérapie sur l'immunothérapie.....</i>	<i>42</i>
6 <b>INTRODUCTION ET OBJECTIFS DU TRAVAIL DE THESE .....</b>	<b>48</b>
6.1 <i>Intérêt de l'étude .....</i>	<i>48</i>
6.2 <i>Présentation de l'essai NIVOREN.....</i>	<i>48</i>
6.3 <i>Avantages de l'étude NIVOREN et objectif de l'étude ancillaire (CORTICOREN).....</i>	<i>49</i>
7 <b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>50</b>
<b>PARTIE 2 : ARTICLE EN ANGLAIS .....</b>	<b>58</b>
INTRODUCTION .....	58
MATERIAL AND METHODS .....	59
RESULTS.....	61
DISCUSSION.....	68
CONCLUSION .....	70
REFERENCES .....	71
<b>ANNEXES.....</b>	<b>74</b>
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES .....	74
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE.....</b>	<b>76</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>77</b>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>Acronyme</b>	<b>Définition</b>
<b>AJCC</b>	American joint committee on cancer
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>AKT</b>	AKT serine/threonine
<b>ASCO</b>	American society of clinical oncology
<b>BAP1</b>	BRCA associated protein 1
<b>CBNPC</b>	Carcinome bronchique non à petites cellules
<b>CMH</b>	Complexe majeur d'histocompatibilité
<b>CPA</b>	Cellule présentatrice d'antigène
<b>CRCC</b>	Carcinome rénal à cellules claires
<b>CTCAE</b>	Common terminology criteria for adverse events
<b>CTLA-4</b>	T-lymphocyte-associated protein 4
<b>DAMPS</b>	Danger-associated molecular patterns
<b>EAU</b>	European association of urology
<b>ECOG</b>	Eastern cooperative oncology group
<b>EI</b>	Effets indésirables
<b>EMA</b>	European medicines gency
<b>FDA</b>	Food and drug administration
<b>FGFR</b>	Fibroblast growth factor receptor
<b>GR</b>	Glucocorticoids receptor
<b>GRE</b>	Glucocorticoids response element
<b>HIF</b>	Hypoxia inducible factor
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>IC95%</b>	Intervalle de confiance à 95%
<b>ICIs</b>	Inhibiteurs des checkpoints immunitaires
<b>IGR</b>	Institut Gustave Roussy
<b>IHC</b>	Immunohistochimie
<b>IL-2</b>	Interleukine 2
<b>IMDC</b>	International metastatic renal cell carcinoma database consortium
<b>INF-<math>\alpha</math></b>	Interféron alpha
<b>IFN <math>\gamma</math></b>	Interféron gamma
<b>INVS</b>	Institut national de veille sanitaire
<b>IrAE</b>	Immune-related adverse event
<b>ISUP</b>	International society of urological pathology
<b>JCO</b>	Journal of clinical oncology
<b>KDM5C</b>	Lysine Demethylase 5C
<b>LT</b>	Lymphocyte T
<b>LTCd4</b>	Lymphocyte T CD4
<b>LTCd8</b>	Lymphocyte T CD8

<b>Acronyme</b>	<b>Définition</b>
<b>LTCM</b>	Lymphocytes T centraux mémoires
<b>LTh</b>	Lymphocyte T helper
<b>LTN</b>	Lymphocyte T naïf
<b>LTReg</b>	Lymphocyte T régulateur
<b>M-TOR</b>	Mammalian target of rapamycin kinase
<b>MET</b>	Mesenchymal to epithelia transition
<b>MSKCC</b>	Memorial Sloan Kettering cancer center
<b>NC</b>	Néphrectomie de cytoréduction
<b>NCT</b>	Number of clinical trial
<b>ND</b>	Non disponible
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	Nuclear factor kappa B
<b>NFAT</b>	Nuclear factor of activated T cells
<b>NP</b>	Néphrectomie partielle
<b>NT</b>	Néphrectomie totale
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>PD-1</b>	Programmed cell death protein 1
<b>PD-L1</b>	Programmed cell death protein 1 Ligand
<b>PDGFR-<math>\alpha</math></b>	Platelet derived growth factor receptor alpha
<b>PI3K</b>	Phosphoinositide-3 kinase
<b>PS</b>	Performans Status
<b>PTEN</b>	Phosphatase and tensin homolog
<b>RECIST</b>	Response evaluation criteria in solid tumors
<b>SETD2</b>	SET domain containing 2
<b>SG</b>	Survie globale
<b>SSIGN</b>	Tumor stage, size, grade and necrosis
<b>SSP</b>	Survie sans progression
<b>SSR</b>	Survie sans rechute
<b>TCR</b>	T-Cell receptor
<b>TAP</b>	Thoraco-abdomino-pelvien
<b>TDM</b>	Tomodensitométrie
<b>TEP</b>	Tomographie par émission de positons
<b>TKI</b>	Tyrosine kinase inhibitors
<b>TrAE</b>	Treatment related adverse event
<b>TRO</b>	Taux de réponse objective
<b>TSC</b>	Tuberous sclerosis
<b>UISS</b>	University of California Los Angeles integrated staging system
<b>VEGF</b>	Vascular endothelial growth factor
<b>VEGFR</b>	Vascular endothelial growth factor receptor
<b>VHL</b>	Von Hippel Lindau

## Partie 1 Introduction : données de la littérature

### 1 Présentation générale : le cancer du rein

#### 1.1 Épidémiologie et facteurs de risque

L'incidence du cancer du rein dans le monde est estimée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à 338 000 nouveaux cas par an, entraînant 144 000 décès annuels (1). Les cancers du rein représentent 2-3% de l'ensemble des cancers diagnostiqués. En France, l'institut national de veille sanitaire (INVS) estimait le nombre de nouveaux cas à 14 000 par an et celui des décès à 4700 en 2017. C'est le 7<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent chez l'homme et le 10<sup>ème</sup> le plus fréquent chez la femme. Cette incidence est en augmentation, mais la mortalité est en baisse (2). Le sex ratio est de 2 hommes pour 1 femme et l'âge médian du diagnostic est de 64 ans.

Les facteurs de risque de cancer du rein sont :

**Environnementaux et métaboliques** : le tabac, l'obésité, l'hypertension et possiblement le diabète (3). D'autres facteurs comme le mode de vie ou l'exposition au trichloroéthylène sont également mis en cause avec des niveaux de preuve variables (4).

**L'atteinte rénale chronique** : l'insuffisance rénale chronique terminale, surtout si elle est associée à un traitement par dialyse supérieur à 3 ans et/ou à une maladie kystique rénale acquise. Ces tumeurs sont majoritairement papillaires et moins agressives que les cas sporadiques. La transplantation rénale augmente également le risque de cancer du rein.

**Génétiques/héréditaires** : les formes familiales représentent 2 à 3 % des cancers du rein (5). Une dizaine d'affections génétiques ont été décrites dont la plus fréquente est la maladie de Von Hippel Lindau (VHL) (1 naissance sur 36000). Onze gènes impliqués dans les formes familiales ont été décrits. (6). Un avis oncogénétique est conseillé en cas de tumeur survenant avant 50 ans, de tumeurs bilatérales ou multifocales, d'un tableau clinique évocateur d'un syndrome génétique ou de tumeurs rénales survenant chez au moins deux apparentés du premier degré (7).

#### 1.2 Anatomopathologie

La classification des tumeurs rénales de l'OMS a été mise à jour en 2016 (8). Pour les tumeurs malignes, on distingue classiquement :

- Les tumeurs développées à partir des cellules rénales (90% des cas). (9) ;
- Les tumeurs développées à partir d'autres types cellulaires comme les cellules mésenchymateuses (sarcomes), lymphoïdes (lymphomes) ou neuroendocrines.

Les tumeurs développées aux dépens des cellules rénales comportent essentiellement :

- Les carcinomes à cellules claires qui sont le sous-type majoritaire (75%) ;
- Les carcinomes papillaires de type I (5%) et II (10%) ;
- Les carcinomes à cellules chromophobes (5%) ;
- Les autres types tumoraux (carcinomes médullaires, carcinomes des tubules collecteurs...) sont plus rares et représentent moins de 1% des tumeurs à cellules rénales.

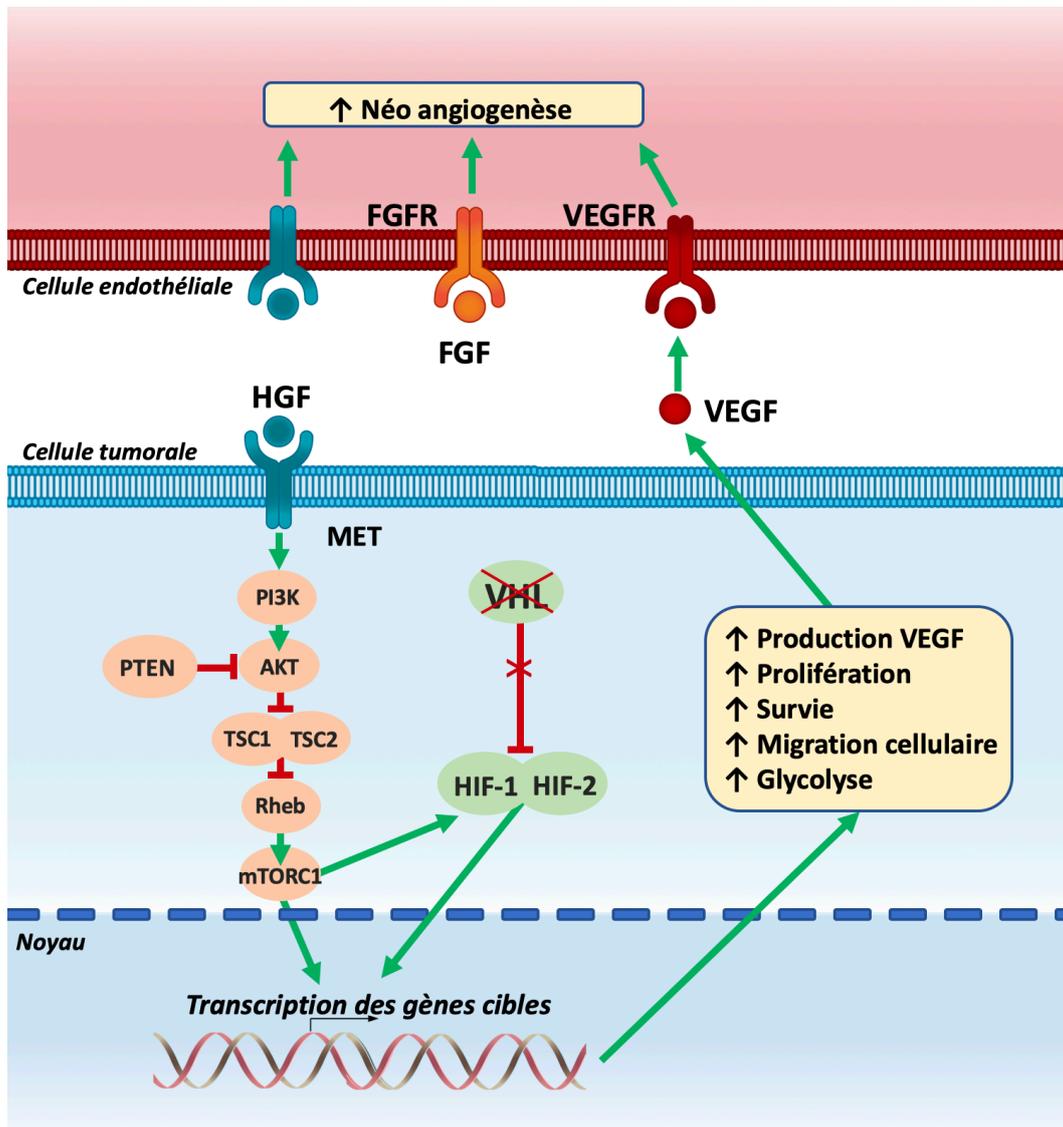
Le carcinome à cellules claires, sous-type le plus fréquent, est caractérisé par une prolifération cellulaire alvéolaire ou trabéculaire, au cytoplasme riche en lipides (leur donnant leur aspect clair) et en glycogène, au sein d'un stroma le plus souvent hyper-vascularisé. La présence d'un contingent sarcomatoïde ou rhabdoïde, présent dans 5 à 10 % des tumeurs à cellules rénales (quel que soit le type histologique) est associée à un mauvais pronostic et à une rechute plus précoce (10) en particulier si cette composante dépasse 20 % (11).

### 1.3 Tumorigenèse et biologie moléculaire

Plus de 80% des carcinomes à cellules claires présentent une inactivation somatique du gène *VHL* (5). La perte de ce gène suppresseur de tumeur est un évènement oncogénique qui survient précocement dans la tumorigenèse. La protéine VHL fait partie d'un complexe protéique qui permet la dégradation d'un facteur de transcription pro-oncogène, HIF (Hypoxia-Inducible Factor). En l'absence de VHL, HIF 1  $\alpha$  et 2  $\alpha$  s'accumulent dans la cellule et vont favoriser la prolifération, la survie, la glycolyse, et stimuler la néo-angiogenèse par la production du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) qui agit sur les récepteurs du VEGF (VEGFR) des cellules endothéliales. Ce mécanisme d'oncogenèse permet d'expliquer en partie le caractère hyper-vasculaire de ces tumeurs et l'efficacité des anti-angiogéniques dans cette pathologie.

Des altérations de la voie de m-TOR (Mammalian target of rapamycin), en particulier des oncogènes *PI3K* (Phosphoinositide-3 kinase), *AKT* (AKT Serine/Threonine Kinase) et *m-TOR*, ou des gènes suppresseurs de tumeurs *PTEN* (Phosphatase And Tensin Homolog) et *TSC1/2* (Tuberous Sclerosis), sont retrouvées dans environ 20% des carcinomes à cellules claires (12) et confèrent un avantage en survie aux cellules tumorales, ce qui expliquerait l'activité des inhibiteurs de la voie m-TOR dans cette pathologie. Des altérations moléculaires conduisant à une augmentation de l'activité des récepteurs transmembranaires FGFR (Fibroblast growth factor receptor), MET (Mesenchymal to epithelial transition) ou encore AXL sont retrouvées dans les tumeurs agressives et lors de l'émergence de résistance aux anti-angiogéniques (13). Les principales caractéristiques de la tumorigenèse des carcinomes à cellules claires sont détaillées dans la figure 1.

D'autres oncogènes suppresseurs de tumeurs sont importants dans la tumorigenèse et le développement des carcinomes à cellules claires, comme les gènes impliqués dans le remodelage de la chromatine *KDM5C* (Lysine Demethylase 5C), *PBRM1* (Polybromo1), *SETD2* (SET Domain Containing 2) et *BAP 1* (BRCA1 Associated Protein 1). Les trois derniers gènes étant situés sur le chromosome 3p, il n'est donc pas rare d'observer des délétions du bras court du chromosome 3 dans ces cancers.



**Figure 1. Principales altérations moléculaires impliquées dans la tumorigénèse des cancers du rein à cellules claires.** La perte de VHL entraîne une absence de dégradation des facteurs de transcription HIF qui s'accumulent dans la cellule et participent à la tumorigénèse, en particulier via la promotion de la néo-angiogenèse. Des altérations de la voie m-TOR sont fréquemment retrouvées et viennent amplifier ces phénomènes. FGFR est fréquemment surexprimé dans les tumeurs rénales et favorise la néo-angiogenèse. La voie de MET joue un rôle important dans la résistance de ces tumeurs aux anti-angiogéniques. **Abréviations :** FGF : fibroblast growth factor ; FGFR : fibroblast growth factor receptor ; VEGF : vascular endothelial growth factor ; VEGFR : vascular endothelial growth factor receptor ; HGF : hepatocyte growth factor ; MET : mesenchymal to epithelial transition ; PI3K : phosphoinositide 3-kinase ; AKT : AKT Serine/Threonine Kinase 1 ; TSC : Tuberous Sclerosis Protein ; Rheb Ras Homolog Enriched In Brain ; mTOR : Mammalian Target Of Rapamycin Kinase ; HIF : Hypoxia Inducible Factor ; VHL : Von Hippel Lindau protein ; PTEN : Phosphatase And Tensin Homolog.

Enfin, des études récentes ont montré qu'il se développe une importante hétérogénéité tumorale au cours de l'évolution de la tumeur, avec l'apparition de mutations dans des sous-populations clonales de la tumeur, et qui vont favoriser l'apparition de métastases ou l'émergence de clones de résistance, sous la pression de sélection par les traitements du cancer du rein (14).

## 1.4 Diagnostic et bilan d'extension.

### 1.4.1.1 Clinique

Quarante à soixante-cinq pour cent des tumeurs rénales sont découvertes de manière fortuite (tumeurs incidentales) (15). Ce chiffre est en augmentation depuis plusieurs années du fait de l'augmentation globale des examens par tomодensitométrie (TDM) et échographie.

Les symptômes pouvant faire évoquer un cancer du rein sont (16) :

- **Généraux** : une asthénie, une perte de poids (14% des cas) et de la fièvre (8%) ;
- **Locaux** : des douleurs lombaires (35%), une hématurie (30%), une masse palpable (8%) ou plus rarement une varicocèle (1%) ;
- **Paranéoplasiques** : une anémie (15%), un syndrome de Stauffer (12%) (cholestase anictérique sans métastases (17)) une polyglobulie (1%) ou une hypercalcémie ;
- **Des symptômes liés à la présence de métastases** (13%).

### 1.4.1.2 Imagerie

L'échographie, avec utilisation du doppler couleur permet de caractériser une masse rénale mais reste un examen de débrouillage. La TDM abdominale avec injection de produit de contraste (acquisitions sans injection, au temps cortical et au temps tubulaire) est l'examen de référence pour caractériser une masse rénale. Un temps excrétoire peut être discuté en cas de doute sur une tumeur des voies excrétrices. (7).

L'IRM rénale n'est pas systématique mais peut être utile en cas de contre-indication à l'injection de produits de contraste iodés, de tumeur difficilement caractérisable au TDM (tumeur kystique) et de doute sur l'extension d'un thrombus tumoral (7).

Le TDM thoraco-abdomino-pelvien (TAP) injecté permet de réaliser un bilan d'extension. L'imagerie cérébrale et la scintigraphie osseuse ne sont pas recommandées en l'absence de point d'appel clinique. La TEP-TDM (Tomographie par émission de positons couplée à la TDM) n'est pas recommandée (5). La cystoscopie, et la cytologie urinaire peuvent être discutées en cas de masse envahissant les voies excrétrices, pour ne pas méconnaître un carcinome urothélial.

## 1.5 Classification TNM du cancer du rein.

L'utilisation de la 8<sup>ème</sup> édition de la classification TNM de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (18) est recommandée pour la pratique clinique (Tableau 1).

**Tableau 1. 8<sup>ème</sup> édition de la classification TNM de l'AJCC.**

<b>T-Tumeur</b>				
Tx	Non évaluable			
T0	Tumeur primitive non retrouvée			
T1	<b>Tumeur ≤ 7 cm, limitée au rein</b> T1a : T ≤ 4 cm T1b : 4 cm < T ≤ 7 cm			
T2	<b>Tumeur &gt; 7 cm, limitée au rein</b> T2a : 7 cm < T ≤ 10 cm T2b : T > 10 cm			
T3	<b>Tumeur avec thrombus veineux ou infiltrant le tissu adipeux proche sans atteinte de la glande surrénale ou du fascia de Gérota homolatéraux</b> T3a : envahissement du tissu adipeux péri-rénal et/ou du fascia adipeux hilair mais pas du fascia de Gérota et/ou thrombus macroscopique dans la veine rénale ou dans l'une de ses branches et/ou invasion des voies pyélocalicielles T3b : thrombus dans la veine cave inférieure sous-diaphragmatique T3c : thrombus dans la veine cave inférieure sus-diaphragmatique			
T4	<b>Tumeur infiltrant le fascia de Gérota et/ou envahissant par contiguïté la surrénale</b>			
<b>N-Statut ganglionnaire</b>				
Nx	Non évaluable			
N0	Pas d'atteinte ganglionnaire métastatique régionale			
N1	Atteinte ganglionnaire métastatique régionale			
<b>M-Métastases</b>				
Mx	Non évaluable			
M0	Pas d'atteinte métastatique à distance			
M1	Atteinte métastatique à distance			
<b>Stade selon la classification TNM</b>				
<b>Stade I</b>	T1	N0	M0	
<b>Stade II</b>	T2	N0	M0	
<b>Stade III</b>	T3	N0	M0	
		T1, T2, T3	N1	M0
<b>Stade IV</b>	T4	Tout N	M0	
		Tout T	Tout N	M1

### 1.6 Histoire naturelle et classifications pronostiques

La survie globale (SG) à 5 ans des carcinomes à cellules rénales est de 49%. Le pronostic des carcinomes à cellules claires est inférieur à celui des carcinomes papillaires et chromophobes. (19). Après le traitement d'un carcinome à cellules rénales localisé, le taux de rechute métastatique est de 30-40% avec un délai médian de 15 mois. Quatre-vingt-quinze pour cent des rechutes surviennent dans les 5 premières années du suivi (7,20), mais des rechutes plus tardives y compris après 10 ans ont été décrites.

Vingt-cinq à trente pour cent des patients ont une maladie métastatique au diagnostic et 5% ont une seule métastase (20). Les sites métastatiques sont essentiellement : pulmonaire (45%), osseux (30%), ganglionnaire (22%), hépatique (20%), surrénalien (9%) et cérébral (8%) (21). Des localisations plus rares ont été décrites notamment au niveau digestif, cutané, thyroïdien ou encore cardiaque et doivent être évoquées en cas d'apparition de lésions sur ces sites (22).

### 1.6.1 Facteurs pronostiques au stade localisé

Plusieurs facteurs pronostiques cliniques et histologiques permettent de mieux évaluer le risque de rechute d'un patient après traitement d'un cancer du rein au stade localisé. Ces facteurs sont :

- La classification TNM ;
- Le grade nucléaire de l'ISUP (International Society of Urological Pathology) qui remplace le grade de Furhman ;
- La présence de nécrose, d'une composante sarcomatoïde ou rhabdoïde ;
- La présence d'embolies vasculaires ;
- Le sous-type histologique.

L'association de différents facteurs pronostiques a permis d'établir des scores prédictifs de rechute. Les plus utilisés sont le score SSIGN (tumor stage, size, grade and necrosis) (23) et le score UISS (University of California Los Angeles Integrated Staging System) (24) avec des performances comparables. Leurs caractéristiques sont présentées dans les tableaux 2 et 3.

**Tableau 2. Score SSIGN (tumor stage, size, grade and necrosis).**

Caractéristique	Valeur	Score
<b>Extention locale de la tumeur (T de la classification TNM 2002)</b>	pT1a	0
	pT1b	2
	pT2	3
	pT3a-4	4
<b>Statut ganglionnaire (N de la classification TNM 2002)</b>	pNx ou pN0	0
	pN1 ou pN2	2
<b>Taille tumorale</b>	< 10 cm	0
	> 10 cm	1
<b>Grade histologique</b>	1-2	0
	3	1
	4	3
<b>Nécrose tumorale</b>	Non	0
	Oui	1
<b>Survie sans métastases en fonction du score SSIGN</b>		
<b>Score</b>	<b>Groupe</b>	<b>Survie sans métastase à 5 ans</b>
<b>0-2</b>	Bas risque	97,1 %
<b>3-5</b>	Risque intermédiaire	73,8 %
<b>6 ou plus</b>	Haut risque	31,2 %

**Tableau 3. Score UISS (University of California Los Angeles Integrated Staging System).**

Score UISS				
Groupe pronostique	Extension locale (T du TNM)	Grade histologique (Furhman)	État général (ECOG)	Survie spécifique à 5 ans
<b>Bas risque</b>	1	1-2	0	91,1%
<b>Risque intermédiaire</b>	1	1-2	1 ou plus	80,4%
	1	3-4	0-4	
	2	Tout grade	0-4	
	3	1	0-4	
	3	2-4	0-4	
<b>Haut risque</b>	3	2-4	1 ou plus	54,7%
	4	Tout grade	0-4	

### 1.6.2 Facteurs pronostiques au stade métastatique

La prise en compte des facteurs de mauvais pronostic sur la survie globale dans le cancer du rein a permis de stratifier les patients en trois groupes : bon, intermédiaire et mauvais pronostic. Cette distinction est essentielle car elle permet de guider le choix du traitement pour optimiser la prise en charge de ces patients. La classification du MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) (25) a été la première utilisée, mais est aujourd'hui remplacée par la classification de l'IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) (26) actualisée en 2013 (27). Ces deux classifications sont présentées dans les tableaux 4 et 5.

**Tableau 4. Classification pronostique du MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center).**

Critère		Facteur de mauvais pronostic si :	
<b>Index de Karnofsky (performance status)</b>		Inférieur à 80 %	
<b>Intervalle libre entre le diagnostic et le traitement systémique</b>		Inférieur à 1 an	
<b>Hémoglobininémie</b>		Inférieure à la normale	
<b>Calcémie corrigée</b>		Supérieure à la normale	
<b>LDH (Lactate Déshydrogénase)</b>		Supérieure à 1,5 fois la limite supérieure de la normale	
Nombre de facteurs de risque	Groupe pronostique	Survie globale médiane en première ligne (mois)	
<b>0</b>	Bon	30	
<b>1-2</b>	Intermédiaire	14	
<b>3-5</b>	Mauvais	5	

**Tableau 5. Classification pronostique de l'IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium).**

Critère		Facteur de mauvais pronostic si :	
Index de Karnofsky (performance status)		Inférieur à 80 %	
Intervalle libre entre le diagnostic et le traitement systémique		Inférieur à 1 an	
Hémoglobininémie		Inférieure à la normale	
Calcémie corrigée		Supérieure à la normale	
Thrombocytémie		Supérieure à la normale	
Neutrophilie		Supérieure à la normale	
Nombre de facteurs de risque	Groupe pronostique	Survie globale médiane en première ligne (mois)	Survie globale médiane en deuxième ligne (mois)
0	Bon	43,2	35,3
1-2	Intermédiaire	22,5	16,6
3-6	Mauvais	7,8	5,4

## 2 Prise en charge thérapeutique du cancer du rein

L'immense majorité des recommandations suivantes s'appliquent aux carcinomes rénaux à cellules claires.

### 2.1 Stade localisé

#### 2.1.1 Chirurgie

##### **Tumeur T1a (<4cm)**

La néphrectomie partielle (NP) est le traitement standard dans cette indication. Elle permet d'obtenir les mêmes résultats carcinologiques que la néphrectomie totale (NT) tout en préservant la fonction rénale. Dans certaines études rétrospectives, elle serait même associée à une meilleure survie (28). Le choix de la technique (NP ouverte, laparoscopie ou chirurgie robot-assistée) n'impacte pas les résultats carcinologiques mais les techniques mini-invasives diminuent les complications post opératoires précoces (7).

Les techniques de thermo-ablation permettent le traitement des tumeurs par voie percutanée, en détruisant les cellules tumorales par le chaud, (micro-ondes ou radiofréquence) ou par le froid (cryothérapie). Les thermoablations percutanées sont réservées, dans cette indication aux patients non opérables du fait de comorbidités, ou en cas de risque d'insuffisance rénale terminale post opératoire (rein unique/ insuffisance rénale chronique, cancers du rein héréditaires avec présentation multifocale de volume limité) (29).

La surveillance peut s'envisager pour des patients âgés présentant des comorbidités importantes (30).

### **Tumeur T1b et T2 (>4 cm)**

Pour les tumeurs de 4 à 7 cm, la NP doit être réalisée chaque fois que possible. La taille, le caractère endophytique, la situation hilair et/ou polaire peuvent rendre la NP difficile (31). La NT ne doit être réalisée que si la NP n'est pas techniquement réalisable. Certains scores prédictifs des complications post opératoires peuvent aider à la prise de décision (31,32). Pour les tumeurs de plus de 7 cm, la NT par voie laparoscopique est préférée (7).

### **Tumeurs localement avancées (T3b-T4 et/ou N1).**

La NT reste le standard. La voie ouverte ou laparoscopique sont possibles, sous réserve que la technique puisse permettre d'obtenir des marges chirurgicales négatives. La surrénalectomie et le curage ganglionnaire ne sont pas recommandés en dehors d'un envahissement constaté en peropératoire ou sur l'imagerie préopératoire (7). La valeur curative du curage ganglionnaire n'est pas bien connue et paraît faible (33). En cas de thrombus tumoral (T3b et T3c), une NT avec thrombectomie est recommandée.

#### *2.1.2 Traitements adjuvants dans le cancer du rein*

Trente pour cent des patients opérés d'un cancer du rein feront une rechute métastatique malgré un traitement curatif initial. Le développement de thérapies systémiques efficaces en situation métastatique, dont les thérapies anti-angiogéniques, ont logiquement entraîné la mise en place d'essais évaluant leur potentiel en situation adjuvante dans les cancers du rein localement avancés.

L'essai ASSURE a été le premier essai à comparer le sunitinib ou le sorafenib contre placebo en situation adjuvante chez 1943 patients nord-américains opérés pour tumeur rénale avancée. Cette étude n'a pas montré de différence de survie sans rechute (SSR) entre les trois groupes. Les essais S-TRAC PROTECT SORCE et ATLAS ont ensuite évalué respectivement contre placebo, le sunitinib, le pazopanib, le sorafenib et l'axitinib. L'essai ATLAS a été stoppé suite à la négativité d'une analyse intermédiaire montrant l'absence de bénéfice en SSR (34). L'essai PROTECT n'a pas montré de bénéfice statistiquement significatif en faveur du pazopanib à la dose de 600 mg mais avec possiblement un bénéfice dans le sous-groupe incluant les patients ayant reçu une dose de 800mg. L'essai S-TRAC a montré un bénéfice en SSR en relecture centralisée, dans une population à très haut risque de rechute. Les divergences entre S-TRAC et les autres études (35), l'absence de bénéfice significatif en relecture investigateur dans l'étude S-TRAC, ainsi que l'absence dans l'ensemble de ces études de bénéfices en survie sont autant de facteurs pouvant expliquer qu'une utilisation adjuvante du SUNITINIB n'a pas été approuvée par l'European Medicines Agency (EMA), bien qu'elle ait été approuvée par la Food and Drugs Administration (FDA) en novembre 2017.

L'utilisation des anti-angiogéniques en monothérapie en situation adjuvante dans le cancer du rein n'est donc pas recommandée pour l'instant. D'autres essais évaluant notamment l'efficacité des inhibiteurs de checkpoint immunitaire dans cette indication sont en cours (36).

## 2.2 Stade métastatique

Les données présentées dans ce chapitre concernent essentiellement les carcinomes rénaux à cellules claires. Le niveau de preuve des recommandations reste faible pour les autres sous-types histologiques, plus rares et moins étudiés.

### 2.2.1 Délai avant introduction d'un traitement systémique

Lors du diagnostic de cancer du rein métastatique, certains patients présentent une maladie oligométastatique, asymptomatique et avec une évolution parfois très lente. La pertinence de l'introduction d'un traitement systémique d'emblée se pose chez ces patients.

Plusieurs études rétrospectives ont évalué le temps jusqu'à progression et la survie globale des patients métastatiques en surveillance active (5). L'ESMO recommande une période d'observation avant la mise en place d'un traitement systémique, mais les modalités de sélection des patients et de fréquence de la surveillance ne sont pas clairement définies (5,37). Cette approche devrait se faire chez des patients bien sélectionnés (asymptomatiques, oligométastatiques, avec peu de facteurs de mauvais pronostic) et a été démontré par une étude prospective de phase II ayant inclus 52 patients et ayant permis de différer l'instauration du traitement de 14,9 mois (38).

### 2.2.2 Traitements focaux au stade métastatique

Les traitements focaux font partie intégrante de la stratégie thérapeutique dans le cancer du rein métastatique. L'objectif du traitement focal des métastases peut être :

- De prolonger la survie des patients ;
- De retarder l'introduction du traitement systémique chez des patients ayant une maladie oligométastatique ;
- D'obtenir un contrôle de la maladie suffisant pour permettre une pause thérapeutique ;
- De prolonger l'efficacité d'un traitement systémique, lorsque la progression des lésions est dissociée ;
- De traiter les métastases symptomatiques.

Les différents traitements focaux disponibles sont la chirurgie, les techniques de radio-ablation (radiofréquence ou cryothérapie) et la radiothérapie.

#### 2.2.2.1 Néphrectomie de cytoréduction (NC) en situation métastatique

Des études randomisées ont montré un bénéfice en survie globale à retirer la tumeur primitive même en situation métastatique, en association à un traitement systémique par Interféron alpha 1. L'hypothèse était que l'immuno-résistance pourrait être reversée après néphrectomie, par diminution de la charge tumorale notamment. Le seul essai randomisé publié est l'essai CARMENA (39), un essai multicentrique de non infériorité randomisant la NC chez 450 patients ayant un cancer du rein d'emblée métastatique de pronostic intermédiaire ou mauvais

(selon le score MSKCC), traités par sunitinib en première ligne. La SG était de 18,4 mois pour le groupe sans néphrectomie contre 13,9 mois pour le groupe opéré (HR, 0,89 ; IC95% 0,71-1.10) et la SSP de 8,3 mois dans le groupe non opéré contre 7,2 mois dans le groupe opéré (HR, 0,82 (IC 95%, 0,67-1.00). A noter cependant que 30% des patients dans le bras sunitinib seul avaient eu une NC « retardée » pour symptômes ou pour permettre une pause thérapeutique. Cet essai a donc montré une non-infériorité de la survie globale chez les patients non opérés et a transformé les recommandations de prise en charge (5,40). La place de la NC sera très probablement remise en question avec l'arrivée des immunothérapies en première ligne dans le cancer du rein métastatique.

#### 2.2.2.2 Chirurgie des métastases

Si la chirurgie de métastases en situation non curative peut paraître invasive, plusieurs études ont montré l'intérêt de cette stratégie dans le cancer du rein, chez des patients correctement sélectionnés.

Dans une revue systématique de la littérature, Dabestani et al. ont analysé l'impact de la chirurgie et de la radiothérapie dans 16 études rétrospectives représentant un total de 2350 patients (41). En médiane, la survie globale était de 40,8 mois pour les patients ayant eu une métastasectomie complète contre 14,8 mois chez les patients ayant eu une chirurgie incomplète ou pas de chirurgie des métastases. Ce bénéfice en survie globale était retrouvé pour la chirurgie de métastases hépatiques, pancréatiques et pulmonaires, et pour la chirurgie de métastases osseuses solitaires. Dans les différentes études, les facteurs prédictifs d'une amélioration de la survie chez les patients métastasectomisés étaient : une résection complète R0, un délai entre la néphrectomie et le diagnostic de métastases supérieur à 1 an et le nombre de sites métastatiques limités. Ces données doivent cependant être remises en perspective compte tenu du biais intrinsèque lié à leur design rétrospectif.

#### 2.2.2.3 Radiothérapie des métastases

Les tumeurs rénales sont historiquement considérées radio-résistantes. De ce fait, la radiothérapie dans le cancer du rein a longtemps été limitée au traitement des symptômes. Cependant, plusieurs études ont montré que la radiothérapie stéréotaxique pouvait avoir un intérêt dans le traitement de ces métastases. Ces études ont prouvé la faisabilité d'une irradiation stéréotaxique non fractionnée ou hypo fractionnée au niveau de plusieurs sites anatomiques (ganglions, reins, surrénales, foie, rate et pancréas) avec un faible taux de toxicité. Pour les métastases cérébrales, d'autres études ont montré des taux de contrôle intéressants avec une toxicité faible de grade 3 selon CTCAE (inférieure à 5%) (42).

#### 2.2.2.4 Techniques de thermo-ablation

Si la faisabilité des techniques de thermo-ablation dans le traitement des métastases du cancer du rein a été largement démontrée, l'évaluation de son efficacité s'est faite sur des études rétrospectives (43).

**En pratique les recommandations de l'EAU sont (29):**

- De proposer un traitement des métastases chez des patients sélectionnés, si la résection complète peut être obtenue, ou en cas de nécessité d'un contrôle local.
- Que la chirurgie reste le traitement de référence pour la plupart des sites anatomiques en dehors des métastases cérébrales et osseuses ou la radiothérapie stéréotaxique doit être envisagée.

La radiothérapie stéréotaxique et les techniques de thermo-ablation peuvent constituer des alternatives intéressantes, en particulier pour les localisations cérébrales et osseuses, et en cas de contre-indication à la chirurgie ou à une anesthésie prolongée.

2.2.3 *Traitements systémiques*

Si les traitements focaux permettent de retarder l'introduction des traitements systémiques, ces derniers s'avèrent nécessaires pour la majorité des patients atteints de carcinomes à cellules claires métastatiques. Depuis 2007, les immunothérapies « anciennes générations » ont été remplacées par les anti-angiogéniques. Depuis 2016, la mise sur le marché de molécules comme les nouvelles immunothérapies que sont les inhibiteurs de checkpoint immunitaires (ICIs) ou les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) multikinases offre de nouvelles perspectives pour les patients. De nombreuses études en cours associant ces différentes classes de traitements vont modifier nos pratiques dans les années à venir.

2.2.3.1 Les cytokines : l'immunothérapie « ancienne génération »

Avant 2007, la prise en charge du carcinome à cellules claires métastatique reposait sur l'utilisation de cytokines visant à activer le système immunitaire contre les cellules tumorales. Les principales molécules utilisées étaient l'interleukine-2 (IL-2) et l'interféron alpha (INF- $\alpha$ ), avec des SG médianes d'environ 13 mois (44). Il faut cependant noter que 8 % des patients présentaient une réponse complète avec l'utilisation de l'interleukine-2 à hautes doses, au prix d'une toxicité élevée (45).

2.2.3.2 Les anti-angiogéniques

Comme nous l'avons vu précédemment, les voies de la néo-angiogenèse sont fortement impliquées dans le développement des cancers du rein. Dès 2007, les médicaments ciblant le facteur soluble VEGF, puis son récepteur le VEGFR vont permettre d'augmenter la survie des patients.

## Les Anti-VEGF

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal qui, en se liant au VEGF circulant, bloque sa liaison au VEGFR et donc la néo-angiogenèse. Dans deux essais de phase III (46,47), l'association INF- $\alpha$  plus bevacizumab en première ligne a montré un bénéfice en survie sans progression (SSP) (critère secondaire), mais pas en SG comparé à l'association INF- $\alpha$ -Placebo. Cette association est peu utilisée (même si elle est toujours présente dans les recommandations) et n'est plus remboursée en France.

## Les TKIs anti-VEGFR (TKI(VEGFR))

Les TKIs (VEGFR) sont une famille de petites molécules inhibitrices capables de pénétrer dans la cellule et d'inhiber le domaine tyrosine kinase du VEGFR. Les molécules ayant actuellement l'autorisation de l'EMA dans le cancer du rein métastatique à cellules claires sont le sunitinib, le pazopanib, l'axitinib, le sorafenib et le tivozanib.

Le sunitinib a été comparé à l'INF- $\alpha$  en première ligne dans un essai randomisé de phase III de 750 patients (48). Cette étude a montré une amélioration de la SSP (critère principal) à 11 mois pour le bras sunitinib contre 5 mois pour le bras INF- $\alpha$ . (HR, 0,539 ;  $p < 0,001$ ). Le taux de réponse objective était de 42% dans le bras sunitinib contre 12% dans le bras INF- $\alpha$ . On notait 3 % de réponses complètes avec le sunitinib. Cette étude n'a pas démontré de manière formelle un bénéfice en termes de SG pour le sunitinib malgré une supériorité numérique de la médiane (26,4 mois pour le sunitinib contre 21,8 mois pour l'INF- $\alpha$ ). Ces résultats ont ensuite été confirmés dans des populations de « vie réelle » (49).

Dans l'essai randomisé de phase III TARGET, le sorafenib a été comparé à un placebo en deuxième ligne, chez 903 patients majoritairement prétraités par cytokines (50). Cette étude a montré une supériorité du sorafenib sur le placebo en termes de SSP (critère secondaire) avec une médiane de 5,5 mois pour le bras sorafenib contre 2,8 mois pour le bras placebo. (HR, 0,44 ;  $p < 0,01$ ). Ce bénéfice était maintenu pour les patients de mauvais pronostic (52% des patients inclus) et de pronostic intermédiaire selon la classification MSKCC. Le taux de réponse objective était de 10% pour le sorafenib contre 8% pour le placebo. Cette étude n'a pas montré de bénéfice du sorafenib en SG (51).

Le pazopanib a été comparé à un placebo en première ligne (pour 54% des patients) ou après traitement par cytokines (pour 46% des patients) dans un essai randomisé de phase III de 435 patients (52). Cet essai a montré une SSP (critère principal) à 9,2 mois pour le bras pazopanib contre 4,2 mois pour le bras placebo (HR, 0,46 ;  $p < 0,0001$ ). Le taux de réponse objective était de 30% dans le bras pazopanib contre 3% dans le bras placebo. Ce bénéfice était confirmé en sous-groupes chez les patients naïfs ou prétraités. L'actualisation de ces résultats n'a pas montré de bénéfice en SG (52). À noter que cette étude comprenait essentiellement des patients de pronostic favorable ou intermédiaire selon MSKCC. L'étude COMPARZ, une étude de phase III comprenant 1110 patients a montré la non-infériorité du pazopanib comparé au sunitinib en première ligne (53). Cependant, le pazopanib était préféré par rapport au sunitinib dans l'étude de phase II de préférence patient PISCES (54).

Dans l'essai randomisé de phase III AXIS, l'axitinib a été comparé au sorafénib en deuxième ligne, chez 723 patients (55). Cette étude a montré une supériorité de l'axitinib sur le sorafénib en termes de SSP (critère principal) avec une médiane de 8,3 mois pour le bras axitinib contre 5,7 mois pour le bras sorafénib. (HR, 0,656 ;  $p < 0,0001$ ). Le taux de réponse objective était de 23% pour l'axitinib contre 12% pour le sorafénib ( $p < 0,0001$ ). Cette étude n'a pas montré de bénéfice de l'axitinib en SG. L'essai de phase III AGILE (56,57) comparant axitinib contre sorafénib en première ligne chez 288 patients ne montrait pas de différence en termes de SSP (critère principal) ou de SG, même si un taux de réponse objective supérieur était observé (32% pour l'axitinib contre 15% pour le sorafénib ( $p = 0,0006$ )).

Dans l'essai randomisé de phase III TIVO-1, le tivozanib a été comparé au sorafénib, chez 517 patients non prétraités ou prétraités par cytokines (58). Cet essai retrouvait un bénéfice en SSP pour le tivozanib mais pas en SG. Malgré un profil de tolérance intéressant, ce médicament a connu des difficultés de développement et n'a été approuvé par l'EMA qu'en 2017. L'essai TIVO-3 évaluant son activité contre le sorafénib en 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> ligne de traitement a montré un bénéfice en SSP (HR, 0,74 ;  $p = 0,02$ ) mais pas en SG (59).

### **Toxicité des TKIs (VEGFR)**

Les effets indésirables communs et fréquents sont :

- L'asthénie, en particulier avec le sunitinib (63% dont 17% de grades 3-4) ;
- Les troubles digestifs (30% de mucites sous sunitinib et 63% de diarrhées sous pazopanib) ;
- Le syndrome main-pied (51% dont 16 % de grade 3-4 sous sorafénib) ;
- Les perturbations du bilan hépatique, plus fréquentes avec le pazopanib qu'avec le sunitinib ;
- L'hypertension artérielle (HTA) : 46% dont 26% de grades 3-4 sous tivozanib. A noter que la survenue d'une HTA est associée à une meilleure réponse aux TKIs (VEGFR) (60) ;
- L'hypothyroïdie qui survient jusque 36% des cas ;
- La survenue d'insuffisance cardiaque congestive (1% sous sunitinib) ou d'infarctus du myocarde (3% sous sorafénib).

Sur le plan hématologique la toxicité médullaire de grade 3-4 sous sunitinib est de 8% pour l'anémie, 18% pour la neutropénie et 9% pour la thrombopénie. A noter que les neutropénies sous TKIs (VEGFR) ne semblent pas augmenter le risque de neutropénie fébrile. La protéinurie peut être présente jusque dans 72% des cas et doit être surveillée en raison du risque de néphropathie associée.

Certains TKIs (VEGFR) présentent des toxicités plus spécifiques comme la dépigmentation des cheveux liées à l'inhibition de la protéine KIT par le pazopanib et le sunitinib.

### 2.2.3.3 Les inhibiteurs de m-TOR

Ces petites molécules inhibitrices pénètrent à l'intérieur de la cellule pour inhiber la voie PI3K-AKT-mTOR, impliquée dans la prolifération tumorale.

Dans l'essai randomisé de phase III RECORD-1, l'everolimus a été comparé à un placebo, en deuxième ligne chez 410 patients pré-traités par TKIs (VEGFR) (61). Cette étude a montré une supériorité de l'everolimus sur le placebo en termes de SSP (critère principal) avec une médiane de 4 mois pour l'everolimus contre 1,5 mois pour le bras placebo. (HR, 0,30 ;  $p < 0,0001$ ). Ce bénéfice était maintenu pour tous les sous-groupes pronostiques. Le taux de réponse objective était de 1,8 % pour l'everolimus contre 0% pour le placebo. L'analyse finale de cette étude n'a pas montré de bénéfice en SG, avec une médiane de 14,8 mois pour l'everolimus contre 14,4 mois pour le placebo (62).

Les effets indésirables fréquents de l'everolimus sont l'asthénie (38%), un rash cutané (20% des cas) et des toxicités digestives en particulier la mucite (40% des cas) et la diarrhée (17% des cas dont 3% de grade 3). Les troubles métaboliques (hyperglycémie, dyslipidémie) sont fréquents, en rapport avec l'implication de la voie mTor dans le métabolisme. La survenue de symptômes respiratoires doit faire rechercher une pneumopathie non infectieuse (8% des cas dont 3% de grades 3).

Le temsirolimus, avec l'essai global ARCC, est le seul traitement à avoir bénéficié d'une étude de phase III uniquement consacrée aux patients de mauvais pronostic (63). Cette étude de 626 patients comparait le temsirolimus, l'INF- $\alpha$  ou l'association des deux en première ligne métastatique. Le temsirolimus seul apportait un bénéfice en SG (critère principal) avec une médiane de survie de 10,9 mois contre 8,4 mois pour la combinaison et 7,3 mois pour l'INF- $\alpha$  seul. Le spectre des effets indésirables est similaire à l'everolimus avec une myélotoxicité plus marquée (thrombopénie).

### 2.2.3.4 Les TKIs Multikinases

Le cabozantinib est un TKI anti-VEGFR, mais aussi anti-FGFR, MET, et de AXL. Les voies MET et AXL sont impliquées dans la tumorigenèse des cancers du rein et dans les mécanismes de résistance aux TKIs (VEGFR).

Dans l'essai randomisé de phase III METEOR, le cabozantinib a été comparé à l'everolimus en deuxième ligne chez 658 patients (64). Cette étude a montré une supériorité du cabozantinib sur l'everolimus en termes de SSP (critère principal) avec une médiane de 7,4 mois pour le bras cabozantinib contre 3,9 mois pour le bras everolimus (HR, 0,51 ;  $p < 0,0001$ ). Le bénéfice était également significatif en SG (médiane de 21,4 mois pour le cabozantinib contre 16,6 mois pour l'everolimus ( $p = 0,00026$ ) et en taux de réponse objective (17% pour le cabozantinib contre 3 % pour l'everolimus ;  $p < 0,0001$ ).

Dans l'essai randomisé de phase II CABOSUN, le cabozantinib a été comparé au sunitinib en première ligne chez 157 patients atteints de carcinomes à cellules claires de pronostic intermédiaire ou mauvais selon l'IMDC (65). Cette étude a montré une supériorité du cabozantinib sur le sunitinib en termes de SSP (critère principal) avec une médiane de 8,2 mois

pour le bras cabozantinib contre 5,6 mois pour le bras sunitinib (HR, 0,66 ;  $p < 0,12$ ). Le taux de réponse objective était de 46% pour le cabozantinib contre 18% pour le sunitinib. Le cabozantinib a l'autorisation de l'EMA en première ligne dans les patients de pronostic intermédiaire ou mauvais mais n'est pas remboursé en France.

Les effets indésirables de grade 3-4 les plus fréquents du cabozantinib sont l'HTA (15%), les diarrhées (13%), l'asthénie (11%), le syndrome main pied (8%), et l'anémie (6%). De ce fait la réduction de doses était fréquente dans METEOR (62%) entraînant 12 % d'arrêt pour toxicité.

Le lenvatinib est un inhibiteur multikinase ayant une activité sur le VEGFR et d'autres récepteurs comme FGFR, PDGFR- $\alpha$ , KIT et RET. Dans une étude de phase II à trois bras ayant randomisé 153 patients, comparant lenvatinib, everolimus ou les deux, la combinaison lenvatinib plus everolimus améliorait la SSP (critère principal) avec une médiane de 14,6 mois pour l'association contre 5,5 mois pour l'everolimus seul (HR, 0,40 ;  $p = 0,0005$ ) (66). La toxicité de la combinaison était importante avec 71% de toxicité de grades 3-4 dont 71% de diarrhées, 14% de fatigue et 14% d'hypertension. Vingt-quatre pour cent des patients ont dû interrompre le traitement pour toxicité. La combinaison lenvatinib et everolimus a l'autorisation de l'EMA en deuxième ligne mais n'est pas remboursée en France.

#### 2.2.3.5 Les immunothérapies « nouvelle génération » : les inhibiteurs des checkpoints immunitaires (ICIs)

Depuis 2010 le développement de nouvelles immunothérapies a révolutionné la prise en charge de nos patients atteints de cancers du rein métastatiques. Les molécules ayant obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en cancérologie solide sont les anti-PD-1 (Programmed Cell Death Protein 1), les anti-PD-L1 (Programmed cell death protein 1 ligand) et les anti-CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4). Ce sont des anticorps monoclonaux regroupés sous le terme « **Inhibiteurs de Checkpoints Immunitaires** » (ICIs).

Dans le carcinome rénal à cellules claires métastatique :

- L'étude Checkmate 025 a montré la supériorité d'un anti-PD-1, le nivolumab sur l'everolimus en SG, en seconde ligne et plus.
- L'étude Checkmate 214 a montré la supériorité de l'association nivolumab et ipilimumab (anti-CTLA4) sur le sunitinib en première ligne chez les patients de pronostic intermédiaire et de mauvais pronostic en SG.
- L'étude Keynote 426 a montré l'intérêt d'une association d'un anti-PD-1 (pembrolizumab) avec un anti-angiogénique (axitinib) en première ligne en SG.
- Les études IMmotion 151 et Javelin Renal 101 ont aussi montré l'intérêt de l'association d'un anti-PD-1 ou PD-L1 avec un anti-angiogénique en première ligne en SSP.

**Ces études sont détaillées dans la partie 3.3.**

## 2.3 Recommandations pour l'utilisation des traitements systémiques

Suite à l'ensemble de ces études les recommandations de l'ESMO 2019 pour le traitement systémique des carcinomes rénaux à cellules claires métastatiques sont les suivantes (5) :

### 2.3.1 En première ligne :

- **Patients de bon pronostic** : un traitement par sunitinib ou pazopanib est recommandé. Le bevacizumab plus INF- $\alpha$  ou le tivozanib sont des options mais ne sont pas remboursés en France.
- **Patients de risque intermédiaire** : un traitement par nivolumab et ipilimumab (en attente de remboursement en France) est recommandé. Un traitement par sunitinib ou pazopanib est une option. Le cabozantinib est également une option mais n'est pas remboursé en France dans cette indication.
- **Patients de mauvais pronostic** : un traitement par nivolumab et ipilimumab (en attente de remboursement en France) est recommandé. Les traitements par sunitinib, pazopanib ou temsirolimus sont des options. Le cabozantinib est également une option mais n'est pas remboursé en France dans cette indication. En cas d'altération de l'état général, il faut discuter une prise en charge palliative seule chez ces patients.

### 2.3.2 En deuxième ligne :

- **Après une première ligne par anti-angiogéniques** : un traitement par cabozantinib ou nivolumab est recommandé. Le tivozanib est recommandé mais n'est pas remboursé en France. L'axitinib ou le lenvatinib en combinaison avec l'everolimus restent des options possibles. La seconde option n'étant pas remboursée en France.
- **Après une première ligne par immunothérapie** : les TKIs (VEGFR) ou le lenvatinib en combinaison avec l'everolimus sont des options possibles, mais ne sont pas remboursés en France.

### 2.3.3 En troisième ligne :

- **Chez les patients traités par deux anti-angiogéniques** : un traitement par nivolumab ou par cabozantinib est recommandé. L'everolimus est une option.
- **Chez les patients traités par un anti-angiogénique puis par nivolumab** : un traitement par cabozantinib est recommandé. L'everolimus et l'axitinib sont des options.
- **Chez les patients traités par un anti-angiogénique puis par cabozantinib** : le nivolumab est recommandé. L'everolimus et l'axitinib sont des options.
- **Chez les patients traités par nivolumab plus ipilimumab puis par TKI (VEGFR)** : les traitements par everolimus ou par TKI (VEGFR) sont des options possibles.

La synthèse de ces recommandations est présentée dans la figure 2.

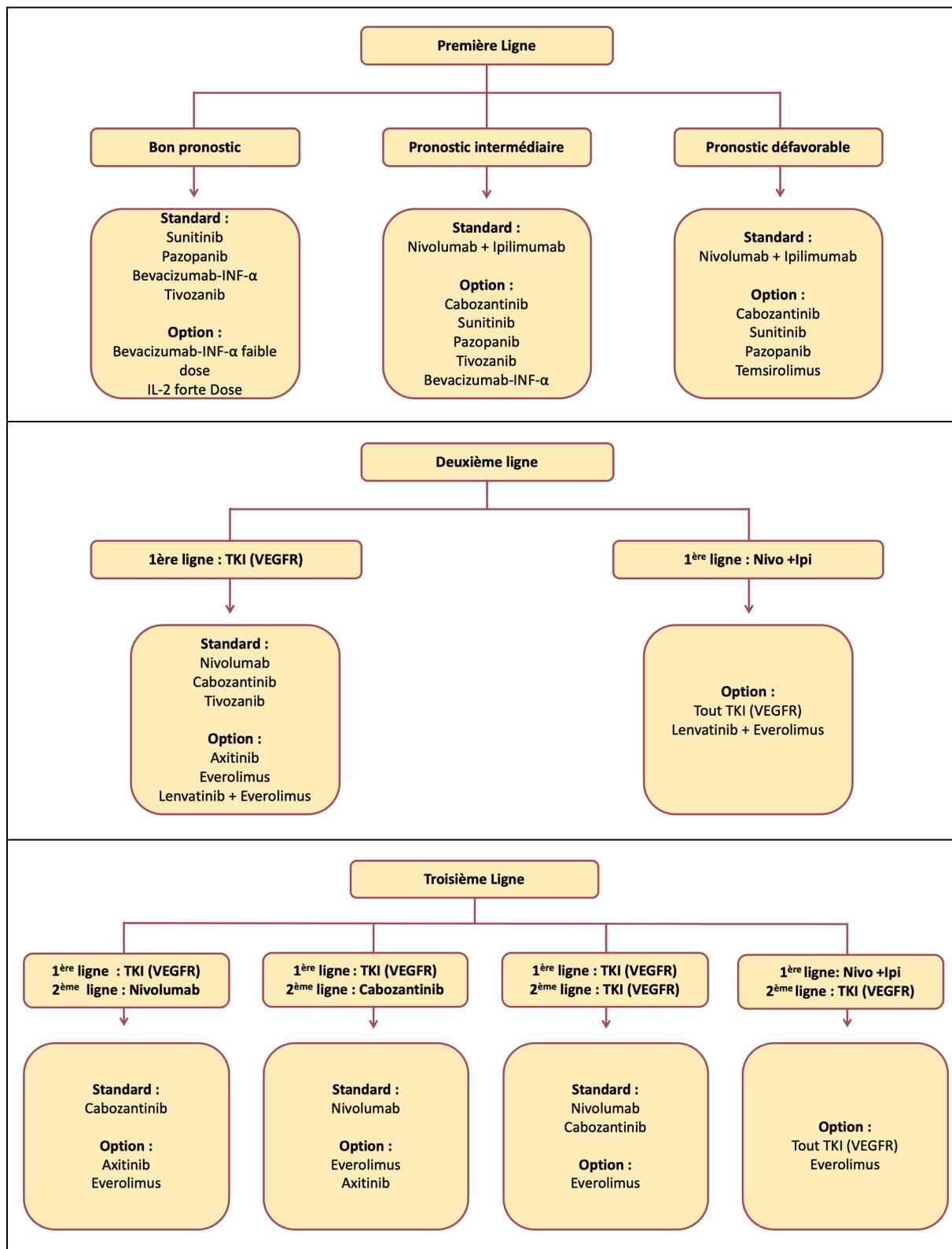


Figure 2. Synthèse des recommandations 2019 de l'ESMO pour le traitement systémique des carcinomes rénaux à cellules claires métastatiques. D'après Escudier et al. - Renal cell carcinoma ESMO Clinical Practice Guidelines.. **Abbreviations :** TKI : inhibiteur de tyrosine kinase ; Nivo : nivolumab ; Ipi : ipilimumab.

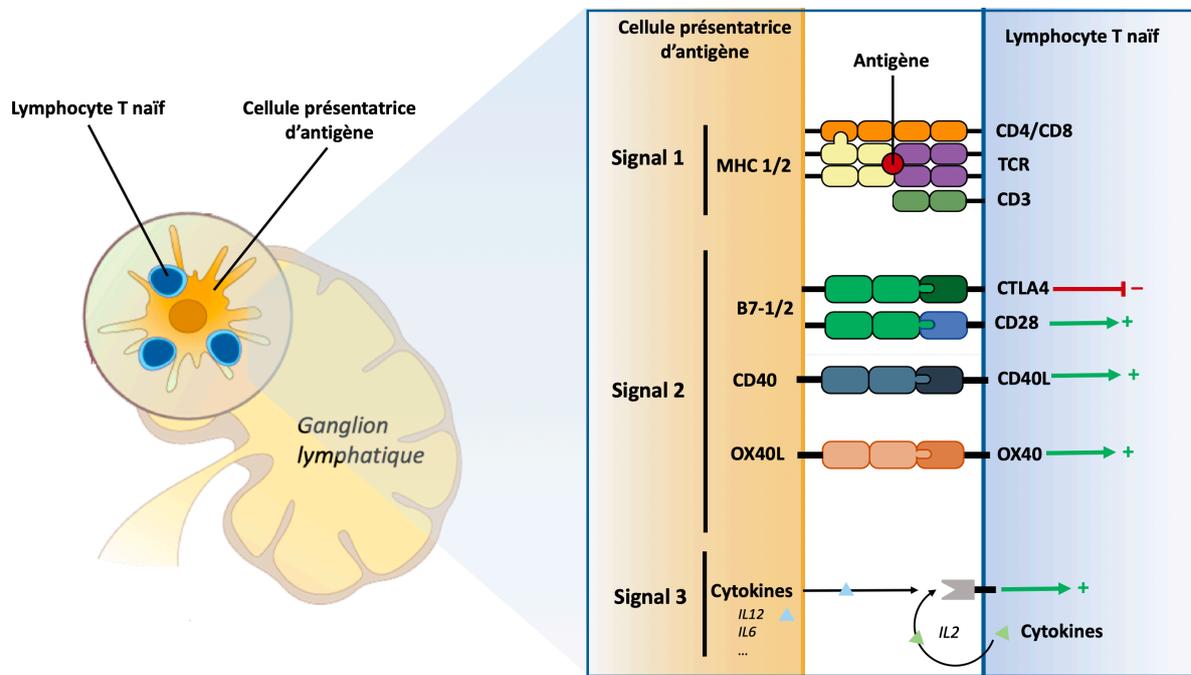
### 3 Utilisation de l'immunothérapie en oncologie et dans le cancer du rein

#### 3.1 Principes de l'immunosurveillance

Une des fonctions physiologiques du système immunitaire est la destruction ou la prévention de l'expansion des cellules transformées ou la destruction des cellules en cours de transformation néoplasique. Le contrôle des cellules malignes par le système immunitaire constitue ce qu'on appelle **l'immunosurveillance**. Toutes les composantes du système immunitaire, inné ou adaptatif, sont impliquées dans ce processus.

Un des mécanismes importants de l'immunosurveillance est la reconnaissance des néo-antigènes tumoraux. Les cellules tumorales synthétisent des protéines aberrantes qui ne sont pas reconnues par le système immunitaire comme faisant partie du soi. De plus, les cellules tumorales et les cellules du microenvironnement tumoral vont produire de nombreux signaux de danger en raison du stress auquel elles sont soumises (changements métaboliques, hypoxie, nécrose...). Ces signaux de danger vont permettre le recrutement et l'activation des cellules de l'immunité innée, ce qui va provoquer la capture des néo-antigènes par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et leur présentation aux lymphocytes T CD4 (LTC4) et CD8 (LTC8) naïfs dans les ganglions, via les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

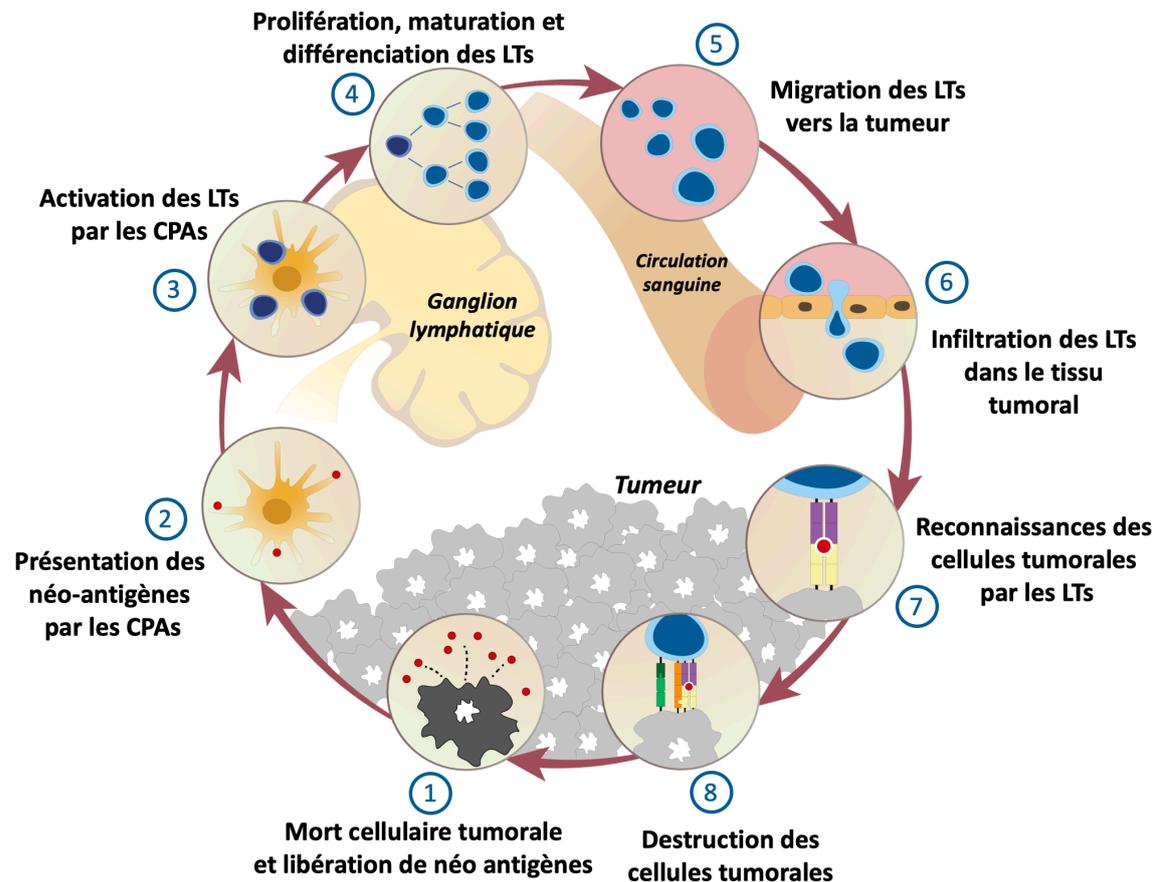
Les antigènes tumoraux fixés sur les molécules du CMH sont spécifiquement reconnus par le TCR (T-Cell receptor) des lymphocytes correspondants. Les molécules du CMH sont aussi reconnues par des molécules de co-stimulation que sont les CD4 reconnaissant les molécules de CMH de classe II et les CD8 reconnaissant les molécules de CMH de classe I. Ces interactions constituent le premier signal d'activation (appelé signal 1). Pour compléter cette activation, un deuxième signal (appelé signal 2) est nécessaire, et résulte de la sommation d'interactions entre de nombreuses protéines transmembranaires du lymphocyte T et de la CPA. Ce complexe porte le nom de synapse immunologique. Par exemple, les récepteurs CD80 et 86 des CPAs activent le récepteur CD28 sur la surface du lymphocyte T (67) ou encore le CD40 ligand qui active le CD40. Un troisième signal d'activation est nécessaire pour enclencher la prolifération et la différenciation des lymphocytes T, c'est la production de cytokines activatrices en particulier l'Interleukine (IL-2) par les CPA et les lymphocytes T eux-mêmes. Les mécanismes de reconnaissance et d'activation du lymphocyte T naïfs sont représentés dans la figure 3.



**Figure 3. Présentation de l'antigène aux lymphocytes T naïfs.** Au sein des ganglions lymphatiques, les antigènes capturés par les cellules présentatrices d'antigènes sont présentés aux lymphocytes T via les molécules du système majeur d'histocompatibilité (CMH) et sont reconnus par le complexe TCR et les molécules CD4/CD8, générant le premier signal d'activation (Signal1). Par ailleurs l'interaction de récepteurs de co-stimulation est nécessaire pour compléter l'activation de ces lymphocytes., mais celui-ci peut être atténué par d'autres signaux inhibiteurs. C'est l'intégration de l'ensemble de ces signaux qui va générer l'activation ou l'inhibition du lymphocyte T (Signal. 2) La liste présentée ci-dessus est non exhaustive. **Abréviations :** MHC : Major Histocompatibility Complex ; CD : Cluster of Differentiation ; TCR : T-cell Receptor ; CTLA4 : Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4 ; IL : interleukine.

Les lymphocytes activés vont ensuite proliférer (c'est l'expansion clonale) et se différencier, pour aller exercer leurs fonctions effectrices au niveau du site tumoral. Les LTCD8 deviennent cytotoxiques, reconnaissent les antigènes présentés par la cellule tumorale via les molécules de CMH de classe I et vont détruire les cellules tumorales par cytotoxicité directe. Les LTCD4 deviennent des LT auxiliaires (LTh) reconnaissent les antigènes sur les CPA via les molécules de CMH de classe II. Le rôle des LTCD4 est d'améliorer la réponse immunitaire effectrice des LTCD8 et des cellules de l'immunité innée via la production de cytokines. Il existe plusieurs sous-types de lymphocytes T auxiliaires caractérisés par le type de réponse qu'ils induisent. Par exemple les LTH1 vont essentiellement produire de l'interféron  $\gamma$  (IFN  $\gamma$ ) favorisant la réponse TH1 permettant la destruction des cellules tumorales (68). D'autres types de réponses comme la réponse TH2 vont avoir plutôt un effet immunosuppresseur.

La destruction des cellules tumorales va entraîner la libération d'autres néo-antigènes permettant la poursuite de la réponse immunitaire. Ces phénomènes peuvent être présentés de manière simplifiée par le concept de cycle immunitaire illustré par la figure 4.



**Figure 4. Cycle de l'immunité cellulaire anti-tumorale.** (Adapté de Chen DS, Mellman I. *Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle*. Immunity. 2013) La génération d'une réponse immunitaire anti-tumorale est schématiquement représentée en 7 étapes principales. Cette réponse anti-tumorale permet théoriquement une destruction des cellules cancéreuses, ce qui participe à l'amplification de la réponse. **Abbréviations** : **LT** : lymphocytes T ; **CPA** : cellules présentatrices d'antigènes

Un grand nombre de mécanismes régulateurs existe pour atténuer la réponse immunitaire et éviter le développement de maladies auto-immunes. **Le récepteur CTLA4** situé sur les lymphocytes T va limiter l'expansion clonale des lymphocytes T en se liant au CD 80/86. **Le récepteur PD-L1** situé sur les cellules des tissus périphériques et sur les cellules tumorales va inhiber la réponse cytotoxique des lymphocytes T CD8 notamment.

Une des caractéristiques des cancers est d'échapper à l'immunosurveillance (69) et même d'influer sur le fonctionnement du système immunitaire en particulier dans le micro environnement tumoral, c'est ce que l'on appelle l'immuno-édition. Par exemple certaines tumeurs vont diminuer l'expression de certains néo-antigènes, ou diminuer l'expression des molécules du CMH de classe 1. Elles peuvent également produire des cytokines ou des récepteurs immunosuppresseurs comme PD-L1 ou le TGF  $\beta$ , et recruter des cellules immunosuppressives sur le site tumoral (70).

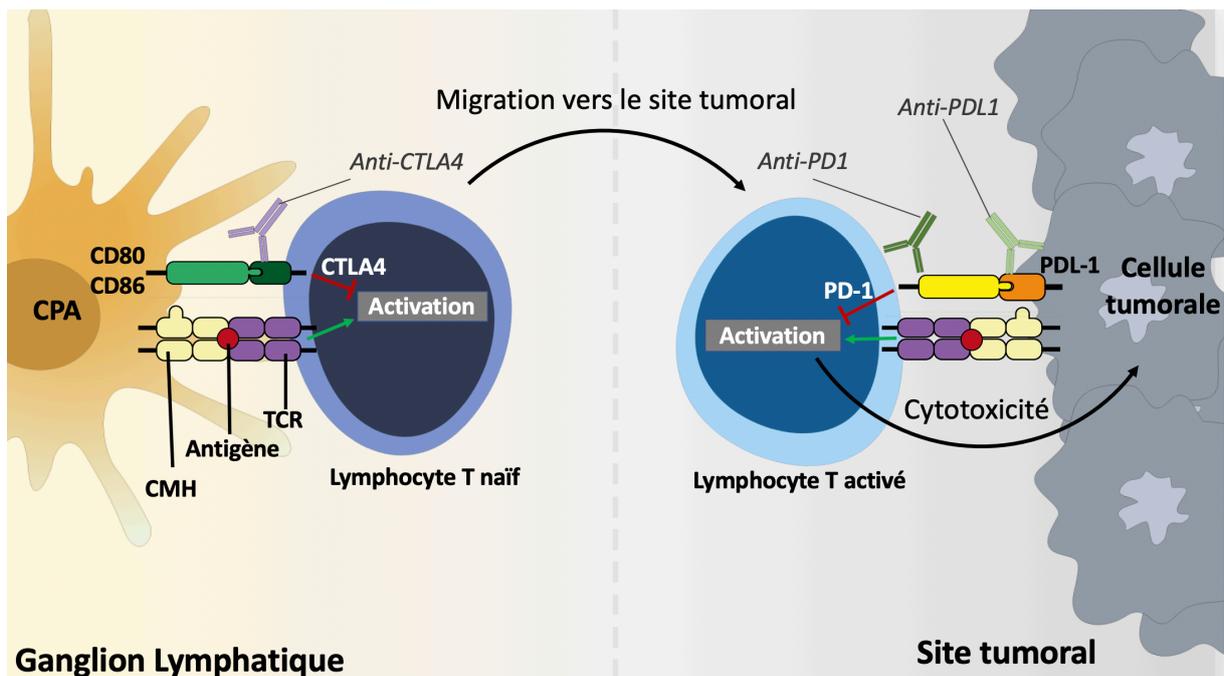
### 3.2 Application de l'immunothérapie en oncologie

Le principe de l'onco-immunologie est de mettre au point des traitements permettant de réactiver le système immunitaire contre la tumeur. Les traitements actuellement utilisés sont les ICI qui se divisent en deux classes :

**Les anti-PD-1 et PD-L1** : regroupés sous l'appellation anti-PD(L)-1, ce sont des anticorps monoclonaux qui bloquent l'interaction PD-1- PD-L1 entre la cellule tumorale et le lymphocyte. Ceci a pour conséquence de lever l'inhibition du lymphocyte qui va pouvoir exercer son action cytotoxique et donc anti-tumorale.

**Les anti-CTLA4** : ces anticorps n'agissent pas directement sur l'interaction entre la cellule immunitaire et la cellule tumorale mais lèvent l'inhibition du signal 2 décrit ci-avant et permettent une augmentation de la prolifération clonale des lymphocytes T. Des études pré-cliniques suggèrent également une action inhibitrice des anti-CTLA4 sur les lymphocytes T régulateurs (LTreg), un sous-type de lymphocytes impliqués dans la régulation de la réponse tumorale (ces données ne sont pour l'instant pas confirmées chez l'homme (71)).

Le mode d'action des ICI est résumé dans la figure 5.



**Figure 5. Principaux mécanismes d'action des inhibiteurs des checkpoints immunitaires.** Lors de la présentation de l'antigène aux lymphocytes T dans les ganglions, la molécule CTLA4 inhibe l'activation des lymphocytes T naïfs pour contrôler et réguler l'ampleur de la réponse immunitaire. Les anticorps anti-CTLA4 vont bloquer cette inhibition et favoriser ainsi l'activation et la prolifération des lymphocytes T naïfs. Au niveau du site tumoral, les lymphocytes T activés reconnaissent l'antigène tumoral ce qui active leurs capacités effectrices en particulier la cytotoxicité. L'expression de PD-L1, reconnue par le récepteur PD-1 sur le lymphocyte T, inhibant l'activation de ces fonctions effectrices. Le blocage de cette interaction PD-1-PD-L1 par les anticorps monoclonaux correspondant permet la levée de cette inhibition et la destruction de la cellule tumorale.  
**Abréviations:** CD: Cluster of differentiation ; CTLA4 : Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4 ; MHC : Major Histocompatibility Complex ; TCR : T-cell Receptor ; PD-1 : Programmed Cell Death Protein 1 ; PD-L1 : Programmed Cell Death Protein 1 Ligand

Les molécules ayant actuellement l'autorisation de l'EMA au stade métastatique en cancérologie sont listées dans le tableau 6.

**Tableau 6. ICI's ayant l'autorisation de l'EMA dans le traitement des tumeurs au stade métastatique.**

Médicament	Cible	Indications actuelles au stade métastatique
<b>Ipilimumab</b>	CTLA 4	Mélanome
<b>Nivolumab</b>	PD-1	CBNPC Carcinome rénal à cellules claires Carcinomes épidermoïdes ORL Carcinome urothélial Lymphome Hodgkinien
<b>Pembrolizumab</b>	PD-1	CBNPC Carcinomes épidermoïdes ORL Carcinome urothélial Lymphome Hodgkinien
<b>Atezolizumab</b>	PD-L1	Carcinome urothélial CBNPC
<b>Avelumab</b>	PD-L1	Carcinome de Merkel
<b>Ipilimumab-nivolumab</b>	Anti-CTLA4 + Anti-PD-L1	Mélanome PD-L1 négatif Cancer du rein

### 3.3 Efficacité clinique des ICI's dans le carcinome rénal à cellules claires

L'observation d'un infiltrat lymphocytaire important dans les carcinomes rénaux à cellules claires, les observations de régressions tumorales spontanées après un évènement infectieux ou inflammatoire, et l'efficacité, même partielle, des traitements par cytokines ont depuis longtemps fait suspecter le caractère immunogénique de ces tumeurs. On pouvait donc attendre une certaine efficacité des ICI's dans cette pathologie :

En 2015, l'étude Checkmate 025 a été la première étude de phase III publiée concernant l'immunothérapie dans le cancer du rein (72). Cette étude de 821 patients montrait une supériorité du nivolumab, par rapport à l'everolimus en 2<sup>ème</sup> ligne métastatique chez les patients atteints de carcinome rénal à cellules claires. La SG (critère principal) était améliorée avec une médiane de 25 mois pour le nivolumab et de 19,7 mois pour l'everolimus (HR, 0,73 ; p=0,002). Le taux de réponse objective était de 25 % pour le nivolumab contre 5% pour l'everolimus (p<0,0001). Ce bénéfice était retrouvé dans tous les sous-groupes notamment les groupes pronostiques selon MSKCC. Il n'y avait pas de différences en SG chez les patients ayant des tumeurs exprimant ou n'exprimant pas le PD-L1 en immunohistochimie (IHC). Cette étude n'a pas mis en évidence de bénéfice en SSP pour le nivolumab. Dans cette étude, le nivolumab entraînait 79% de toxicité dont 19% de grades 3-4 et 8% d'arrêt du traitement. Cet essai a permis l'autorisation de l'EMA pour le nivolumab dans le carcinome à cellules claires métastatique prétraité par au moins un anti-angiogénique.

En 2018, L'étude randomisée de phase III Checkmate 214 a évalué l'efficacité de la combinaison ipilimumab plus nivolumab contre le sunitinib chez 1096 patients (73). Les critères de jugement principaux étaient la SG, la SSP et le taux de réponse objective dans la population des patients de pronostic intermédiaire et de mauvais pronostic selon l'IMDC. Cette étude a montré un bénéfice en faveur de la combinaison d'immunothérapies pour la SG (Taux de survie à 18 mois de 75% pour la combinaison contre 60% pour le sunitinib) (HR, 0,63 ;  $p < 0,001$ ). La SSP médiane était de 11,6 mois pour la combinaison contre 8,4 mois pour le sunitinib (HR, 0,82 ;  $p = 0,03$ ). Le taux de réponse objective était de 42 % pour la combinaison et de 27% pour le sunitinib ( $p < 0,0001$ ). Le taux de réponse complète était de 9% pour la combinaison contre 1% seulement pour le bras sunitinib. Cependant, le bénéfice en taux de réponse et en SSP était favorable au sunitinib pour le groupe de bon pronostic.

Les effets indésirables de grade 3-4 survenaient chez 46% des patients dans le bras combinaison et 63% dans le bras sunitinib. Le taux d'arrêt pour effets indésirables était plus important pour la combinaison (22%) que pour le sunitinib (15%). Suite à cette étude, la combinaison ipilimumab/nivolumab a donc reçu une autorisation de la FDA et de l'EMA en première ligne pour les patients de mauvais pronostic ou de pronostic intermédiaire selon IMDC (74).

Depuis, trois autres essais de phase III ont évalué l'efficacité de l'immunothérapie en combinaison avec un anti-angiogénique en traitement de première ligne du carcinome rénal à cellules claires métastatique :

L'étude IMmotion151 a étudié l'association atezolizumab plus bevacizumab contre sunitinib en première ligne métastatique chez 915 patients (75). Les critères de jugements principaux étaient la SG et la SSP chez les patients PD-L1 positifs (ayant un marquage des cellules immunitaires tumorales  $> 1\%$ ). La SSP était de 11,2 mois dans le bras atezolizumab plus bevacizumab et de 7,7 mois dans le bras sunitinib (HR, 0,74 ;  $p < 0,02$ ). Le taux de réponse objective était de 43 % atezolizumab plus bevacizumab et de 35 % dans le bras sunitinib. Ce bénéfice était maintenu quel que soit le statut PD-L1. Les effets indésirables supérieurs au grade 2 étaient de 40 % dans le bras contrôle contre 54 % dans le bras expérimental.

L'étude Javelin Renal 101 a étudié l'association avelumab plus axitinib contre le sunitinib en première ligne métastatique chez 886 patients (76). Les critères de jugements principaux étaient la SG et la SSP chez les patients PD-L1 positif (ayant un marquage des cellules immunitaires tumorales  $> 1\%$ ). Le taux de décès était de 13,7 % dans le bras avelumab plus axitinib et de 15,2 % dans le bras sunitinib après un suivi médian de 11,6 et 10,7 mois respectivement. Les médianes de survie n'étaient pas encore atteintes. La SSP était de 13,8 mois dans le bras avelumab plus axitinib et de 7,2 mois dans le bras sunitinib (HR, 0,61 ;  $p < 0,001$ ). Le taux de réponse objective était de 55,2% dont 4,4% de réponse complète dans le bras avelumab plus axitinib et de 25,5% dans le bras sunitinib dont 2,1 % de réponse complète. Ce bénéfice se retrouvait dans la population incluant les patients PD-L1 négatifs ainsi que dans la population en intention de traiter (quel que soit le statut PD-L1) et quel que soit le pronostic selon IMDC. Les effets indésirables supérieurs au grade 2 étaient de 71,2 % dans le bras contrôle contre 71,5 % dans le bras expérimental, entraînant un arrêt du pembrolizumab et de l'axitinib dans 7,6 % des cas. A noter dans cette étude que 11,4% des patients avaient reçu plus de 40 mg d'équivalent prednisone pour toxicité auto immune dans le bras avelumab plus axitinib.

L'étude Keynote 426 a étudié l'association pembrolizumab plus axitinib contre le sunitinib en première ligne métastatique chez 861 patients (77). Les critères de jugements principaux étaient la SG et la SSP. Après un an de suivi, 89,9% des patients étaient encore vivants dans le bras axitinib plus pembrolizumab contre 78,2% dans le bras sunitinib (HR, 0,53 ;  $p < 0,0001$ ). Les médianes de survie n'étaient pas encore atteintes. La SSP était de 15,1 mois dans le bras pembrolizumab plus axitinib et de 11,1 mois dans le bras sunitinib (HR, 0,69 ;  $p < 0,001$ ). Le taux de réponse objective était de 59,3% dont 5,8% de réponses complètes dans le bras pembrolizumab plus axitinib et de 35,7% dans le bras sunitinib dont 1,9% de réponses complètes. Ce bénéfice était maintenu quel que soit le statut PD-L1 et quel que soit le pronostic selon IMDC. Les effets indésirables supérieurs au grade 2 étaient de 70,6% dans le bras contrôle contre 75,8 % dans le bras expérimental, entraînant un arrêt du pembrolizumab ou de l'axitinib dans 30,5 % des cas et des deux traitements dans 10,7% des cas. Quatre décès toxiques étaient reportés dans le groupe pembrolizumab plus axitinib contre 7 dans le groupe sunitinib. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la diarrhée et l'hypertension artérielle.

D'autres études évaluant l'association immunothérapie et thérapies ciblées en première ligne sont en cours et pourraient également modifier les options de prise en charge.

### 3.4 Toxicité et gestion des toxicités de l'immunothérapie

Le principe de l'immunothérapie étant d'activer le système immunitaire pour détruire les cellules tumorales, les effets indésirables de ces traitements sont donc essentiellement d'origine auto-immune. Si ces effets indésirables d'origine auto-immune (irAEs) peuvent concerner tous les organes, leur fréquence varie en fonction de la nature des ICI utilisés, et leur délai de survenue est très variable, de quelques heures après la première administration à plusieurs mois après le début du traitement, et ce même après l'arrêt de celui-ci.

#### 3.4.1 Toxicité des anti-CTLA4

Les irAEs liés aux anti-CTLA4 à la dose de 3mg/kg, correspondant à la dose utilisée dans le mélanome (1mg/kg utilisé dans le cancer du rein) surviennent chez 60 à 80 % des patients dont 23% de grades 3-4 entraînant le décès dans 2% des cas (70) (essentiellement par colite perforante, hépatite fulminante ou défaillance multi viscérale avec syndrome de fuite capillaire).

Les irAEs les plus fréquents avec les anti-CTLA4 sont (70) :

- Hépatiques (5-10 % des cas) ;
- Cutanés (43-45 %) ;
- Digestifs (33 % de diarrhées et 8-22% de colites) ;
- Endocriniens (6-8% dont 1-6% d'hypophysites).

### 3.4.2 Toxicité des anti-PD-L1

Les irAEs liés aux anti PD-(L)1 surviennent dans 70-73% des cas dont 10-13% de grades 3-4.

Les irAEs les plus fréquents avec les anti-PD-(L)1 sont (70,78) :

- Cutanés (34% des cas) ;
- Digestifs (33%) ;
- Hépatiques (5-10%) ;
- Pulmonaires (5%).

### 3.4.3 Toxicité des combinaisons

La combinaison des anti-CTLA4 et des anti-PD-(L)1 entraîne davantage d'irAEs en raison de leur effet complémentaire sur l'activation du système immunitaire. L'essai Checkmate 214 évaluant l'efficacité de l'ipilimumab et du nivolumab en première ligne du cancer du rein métastatique rapportait 93 % d'effets indésirables dont 46% de grades 3-4 entraînant un arrêt du traitement dans 22% des cas.

### 3.4.4 Prise en charge des irAEs

La prise en charge repose tout d'abord sur l'éducation du patient à la reconnaissance des symptômes de ces irAEs, afin d'éviter un retard diagnostique et thérapeutique.

**La prise en charge diagnostique** est parfois difficile en raison du caractère aspécifique de ces symptômes, du délai de survenue très large et de la nécessité d'éliminer les diagnostics différentiels notamment infectieux, avant la mise en route d'un traitement immunosuppresseur. La démarche diagnostique doit aussi s'attacher à évaluer la gravité de l'évènement pour mieux juger du degré d'urgence à l'introduction d'un traitement immunosuppresseur.

**La prise en charge thérapeutique** dépend du grade de la toxicité et repose sur l'arrêt des ICIs, les traitements immunosuppresseurs et la correction des défaillances d'organes. Plusieurs algorithmes de prise en charge de ces irAEs ont été publiés. Les corticoïdes restent le traitement immunosuppresseur de première intention dans toutes les recommandations (79,80).

De manière générale il est recommandé :

- **Pour les grades 1**, de ne pas interrompre les ICIs et de prescrire un simple traitement symptomatique et une surveillance.
- **Pour les grades 2**, il est préférable d'interrompre l'immunothérapie et de prescrire un traitement par corticothérapie (0,5-1mg/kg d'équivalent prednisone ou corticoïdes topiques pour les atteintes cutanées) jusqu'à résolution des symptômes puis de reprendre le traitement.

- **Pour les grades 3-4**, un arrêt définitif des ICIs est le plus souvent réalisé dans les grades 3 et systématique dans les grades 4. En cas de persistance d'un grade 2 ou d'un grade 3-4, une forte dose de corticoïdes IV est recommandée (1-4 mg/kg de méthylprednisolone selon le site anatomique atteint).

En cas de réponse insuffisante à la corticothérapie, un traitement immunosuppresseur de deuxième ligne peut être ajouté en fonction du site anatomique atteint ou du mécanisme auto-immun suspecté : anti-TNF en cas d'entérocolite, mycophenolate mofetil en cas d'hépatite ou immunoglobulines polyvalentes humaines en cas de syndrome auto-immun médié par les immunoglobulines (81). Dans tous les cas, le choix d'un traitement de deuxième ligne se fait par analogie aux traitements des pathologies auto-immunes classiques et le niveau de preuve de leur efficacité est très faible. Étant donné le risque de complications en particulier infectieuses (82), l'utilisation des immunosuppresseurs de deuxième ligne doit se faire de manière pluridisciplinaire.

Si la majorité des irAEs répondent à la corticothérapie, une proportion non négligeable de patients nécessite un traitement de deuxième ligne. Dans une cohorte de 103 patients traités par corticothérapie pour irAEs induits par l'ipilimumab à la dose de 3mg/kg, 30% des patients ont eu besoin d'un traitement de seconde ligne (83). L'efficacité de la corticothérapie est variable en fonction de la nature de l'irAEs et semble moins bonne pour les irAEs d'origine digestive. S'il est recommandé d'effectuer une décroissance progressive d'au moins un mois, la durée d'exposition était en moyenne de 84,2 jours dans une série analysant une population de 103 patients ayant développé des irAEs sous anti-PD-1 ou sous anti-CTLA4. Dans cette même série, jusqu'à 74,5 % des patients ayant eu un irAE de grade 1-2 et 52% des patients ayant eu un irAE de grade 3-4 ont pu reprendre un traitement par ICI (84). L'utilisation des immunosuppresseurs est donc efficace mais nécessite parfois un traitement prolongé.

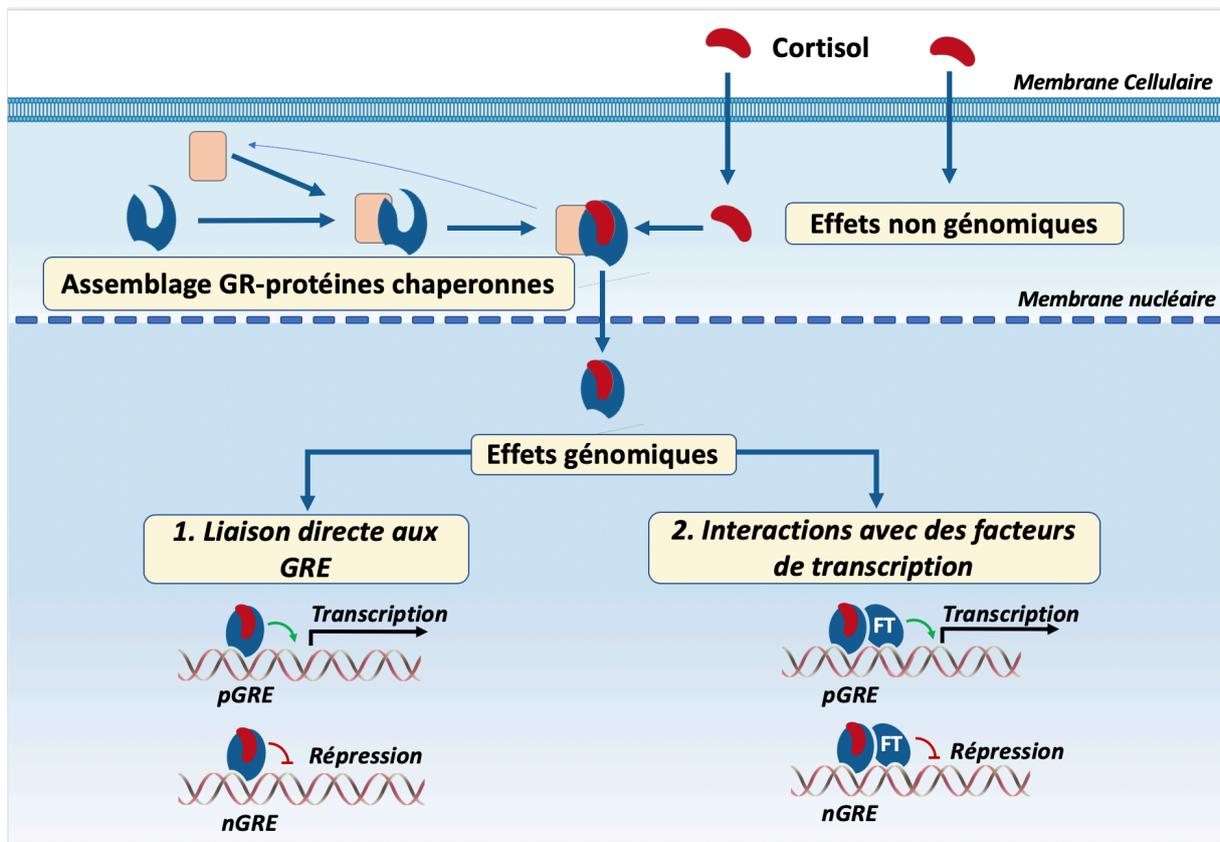
**Les corticoïdes ont donc une action immunosuppressive qui permet de diminuer les toxicités des ICIs mais qui pourrait aussi potentiellement diminuer leur efficacité. Cependant on peut se demander si les corticoïdes agissent sur les composantes du système immunitaire impliquées dans la réponse anti-tumorale sous ICIs.**

## 4 Utilisation de la corticothérapie en oncologie

### 4.1 Mode d'action des glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont une famille d'hormones synthétisées à partir du cholestérol en suivant une cascade enzymatique complexe. Ces hormones sont essentiellement sécrétées par les glandes surrénales sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire mais également par d'autres organes comme la peau et l'intestin où ils ont un rôle dans l'homéostasie locale (85). Les glucocorticoïdes sont impliqués dans de nombreux processus physiologiques comme la croissance, la reproduction, le métabolisme, la régulation du système nerveux central, l'équilibre hydro-électrolytique ou encore le fonctionnement du système immunitaire.

Sur le plan moléculaire, les glucocorticoïdes sont des molécules lipophiles qui franchissent librement la membrane cellulaire pour se lier au récepteur des glucocorticoïdes (GR), un récepteur intra cytosolique de la famille des récepteurs nucléaires. Le complexe glucocorticoïdes/GR migre alors dans le noyau pour moduler l'expression de nombreux gènes. Les glucocorticoïdes peuvent activer ces gènes soit par liaison directe à des séquences activatrices les GRE (Glucocorticoid response element) ou inhibitrices, les NGRE (Negative Glucocorticoid Response Element), soit par interaction indirecte sur d'autres facteurs de transcription (86). On estime que dans certains types cellulaires notamment les cellules du sang mononucléées, les glucocorticoïdes pourraient avoir un effet sur l'expression de 20 % du génome (87). Enfin les glucocorticoïdes ont un effet non génomique sur plusieurs voies de signalisation, et sont par exemple capables d'induire l'apoptose de certains types cellulaires (88). Le mécanisme d'action des glucocorticoïdes est résumé dans la figure 6.



**Figure 6. Mécanisme d'action des glucocorticoïdes.** Après diffusion libre au travers de la membrane cytoplasmique, le cortisol se lie à son récepteur, ce qui le libère de ses protéines chaperonnes. Le complexe cortisol-récepteur est alors transloqué vers le noyau où il exerce son action de promotion ou de répression de la transcription d'un certain nombre de gènes en fonction du contexte cellulaire. Cette action se fait soit directement via la reconnaissance de séquences particulières sur l'ADN les GRE, soit par l'intermédiaire d'autres facteurs de transcription. **Abréviations :** **pGRE** : positive Glucocorticoid response element ; **nGRE** : negative glucocorticoid response element.

## 4.2 Effets de la corticothérapie sur le système immunitaire

Les glucocorticoïdes sont de puissants anti-inflammatoires et vont inhiber le système immunitaire à plusieurs niveaux :

### 4.2.1 Sur l'immunité innée

Les cellules de l'immunité innée possèdent des récepteurs, les PRR (Pattern Recognition Receptors) impliqués dans la reconnaissance des signaux de dangers issus d'agents pathogènes, les PAMPS (Pathogen-Associated Molecular Patterns) ou résultant d'agression cellulaire, les DAMPS (Danger-Associated Molecular Patterns). Les glucocorticoïdes vont interférer avec les voies de transduction de ces signaux notamment NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor Kappa B) et AP-1(89). Ils sont également capables de diminuer la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires produites en réponse aux signaux de danger (90) et de diminuer les capacités de recrutement des leucocytes sur le site de l'inflammation, via la réduction de production de chemokines et de molécules d'adhésion endothéliale comme les sélécines E (90,91). Enfin les glucocorticoïdes diminuent les phénomènes de vasodilatation et de fuite capillaire liés à l'inflammation, en inhibant la sécrétion de prostaglandines et de bradykinines (90). Ces propriétés anti-œdémateuses liées à l'inflammation sont à l'origine de leur utilisation dans les syndromes compressifs en cancérologie où les tumeurs notamment cérébrales vont générer un œdème péri-tumoral en partie responsable de la compression.

### 4.2.2 Sur l'immunité adaptative

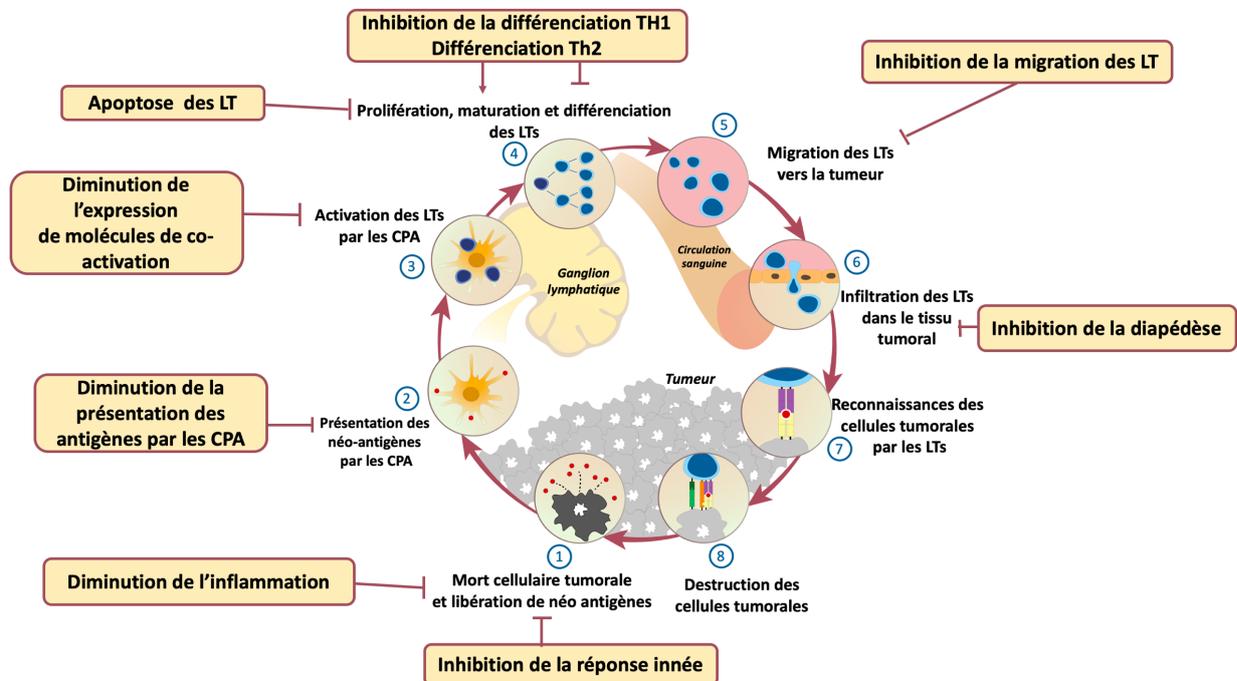
Les glucocorticoïdes inhibent les mécanismes impliqués dans l'immunité adaptative, en agissant en particulier sur les lymphocytes T.

Au niveau de la synapse immunologique, les glucocorticoïdes diminuent la présentation des molécules du CMH de classe I et II par les CPA (92), ainsi que l'expression de molécules de co-stimulation dont CD 80 et 86 ou encore de cytokines comme l'IL-2 (90). La cascade d'activation intracellulaire du signal TCR est aussi perturbée par l'inhibition des voies NF $\kappa$ B et NFAT (Nuclear factor of activated T cells). L'ensemble de ces interactions aboutit à une diminution de la capacité d'activation des lymphocytes T et une diminution de leur prolifération.

Les glucocorticoïdes ont également un effet pro-apoptotique sur les lymphocytes T (93). Si cette propriété est utilisée depuis longtemps dans le traitement des hémopathies malignes, il semble que ces mécanismes apoptotiques diffèrent selon le type de lymphocytes T et de leur stade d'activation et de différenciation.

Enfin les glucocorticoïdes ont un effet polarisant sur les LT. En modifiant la balance d'expression de certains gènes (Augmentation de FOXP3 et diminution de Tbet), ils vont avoir un effet délétère sur les réponses LTH1 et LTH17 impliquées dans la réponse immunitaire à médiation cellulaire. Ils vont par contre favoriser la réponse TH2 et l'action des LTreg plutôt impliqués dans la régulation de cette réponse (via la production de cytokines immunosuppressives IL-4 et IL-10) (94).

Les glucocorticoïdes ont également un probable effet sur l'inhibition de la réponse immunitaire humorale en diminuant notamment la production d'immunoglobulines, mais celui-ci est moins connu. Les principaux mécanismes d'inhibition du système immunitaire par les glucocorticoïdes sont repris dans la figure 7.



**Figure 7. Principaux effets inhibiteurs des glucocorticoïdes sur la réponse immunitaire anti-tumorale.** (Adapté de Chen DS, Mellman I. *Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle*. *Immunity*. 2013). Cette figure reprend la figure 4 en détaillant à chaque étape les effets inhibiteurs des glucocorticoïdes sur la réponse immunitaire anti-tumorale. La différenciation Th1 favorise la réponse cellulaire effectrice, la différenciation Th2 favorise l'inhibition de la réponse cellulaire effectrice. **Abréviations** : LT : Lymphocytes T ; CPA : cellules présentatrices d'antigènes

**Les corticoïdes ont possiblement un effet délétère sur l'efficacité des ICI du fait de leur action immunosuppressive. Mais les corticoïdes sont-ils assez fréquemment utilisés chez les patients atteints de cancer pour que cette question soit cliniquement pertinente ?**

#### 4.3 Utilisation des corticoïdes en oncologie

Depuis les années 1950, la synthèse chimique des glucocorticoïdes a permis leur utilisation clinique dans de nombreux domaines, essentiellement dans le traitement des pathologies auto-immunes, chez les patients transplantés et chez les patients atteints de cancer. Les corticoïdes sont utilisés en oncologie depuis plus de 50 ans, à la fois pour leur effet anti-tumoral direct et pour leurs effets sur de nombreux symptômes liés au cancer.

#### 4.3.1 Corticothérapies fréquemment utilisées

Il existe plusieurs molécules utilisées pour la corticothérapie systémique. Les principales utilisées par voie systémique sont la prednisone, la prednisolone, la méthylprednisolone, la dexaméthasone et la betaméthasone. Leur effet glucocorticoïde est plus ou moins important selon la molécule utilisée. Afin de mieux évaluer leur action sur l'organisme, on peut les exprimer en équivalent prednisone. Le tableau 8 détaille les facteurs de conversion utilisés pour les exprimer en équivalent prednisone (tableau 7). De manière générale on considère qu'une dose inférieure à 10 mg d'équivalent prednisone par jour est équivalente à la production physiologique de l'organisme.

**Tableau 7.** Molécules utilisées pour la corticothérapie systémique en oncologie et facteurs de conversion en équivalent prednisone.

Molécule	Facteur de conversion pour l'équivalent prednisone
Prednisolone	1
Méthylprednisolone	1,25
Dexaméthasone	6
Betaméthasone	6

#### 4.3.2 Action anti-tumorale

Leur action anti-tumorale est utilisée essentiellement dans les hémopathies malignes. Dans les tumeurs solides, leur effet anti-tumoral reste faible et leur utilisation controversée. S'ils sont utilisés à cet effet dans le cancer de prostate, certains auteurs suggèrent qu'ils auraient un effet pro-tumoral dans un certain nombre de cas (86,95).

#### 4.3.3 Action sur l'état général

L'impact des effets généraux des corticoïdes, à savoir l'amélioration de l'état général et de l'appétit a été étudié en cancérologie (96,97). S'ils semblent améliorer l'état général des patients, leurs effets indésirables au long terme limitent leur prescription à une cure courte ou à une situation palliative terminale.

#### 4.3.4 Action anti-inflammatoire et anti-œdémateuse

Leur utilisation à visée symptomatique est beaucoup plus large en raison de leur activité anti-inflammatoire, analgésique et anti-œdémateuse.

L'utilisation des corticoïdes pour potentialiser l'action des antalgiques est largement utilisée en cancérologie et semble efficace en particulier sur les douleurs neuropathiques ou d'origine osseuse (98). Pourtant, leur effet est remis en cause dans plusieurs revues de la littérature (98,99) et il est recommandé de les utiliser en cure courte, en attendant d'obtenir une efficacité des traitements spécifiques, systémiques ou locaux.

Leur utilisation est davantage systématique dans la prise en charge des symptômes compressifs que ce soit pour le traitement des métastases cérébrales (95), des syndromes compressifs

médullaires (100), des occlusions intestinales d'origine tumorale, ou encore des syndromes caves supérieurs. En raison des effets indésirables de la corticothérapie à long terme et de la difficulté à prouver leur efficacité dans des essais randomisés, leur utilisation est recommandée en cure courte en attendant l'efficacité des traitements spécifiques ou symptomatiques. Cependant, en pratique clinique le rapport bénéfice/risque individuel est parfois en faveur du maintien de la corticothérapie. Dans ce cas, la dose minimale efficace doit être systématiquement recherchée et les effets indésirables à long terme prévenus.

Enfin le bénéfice de la corticothérapie est plus incertain pour le traitement des nausées et vomissements non induits par les traitements anti-cancéreux ou encore pour la lymphangite carcinomateuse (101).

#### 4.3.5 *Traitement symptomatique des traitements anti-tumoraux*

La corticothérapie est largement utilisée pour améliorer la tolérance des chimiothérapies cytotoxiques classiques ou des thérapies ciblées, que ce soit pour la prévention et le traitement des réactions immuno-allergiques ou pour la prévention des nausées et vomissements chimio induits. Leur utilisation est généralement courte mais le plus souvent séquentielle puisque faite à chaque cycle de traitement. Il est parfois difficile voire impossible de ne pas les prescrire avec certains traitements comme les chimiothérapies hautement émétisantes (Cisplatine), les thérapies à fort risque immuno-allergiques (Cetuximab) ou les thérapies interférant avec la voie des glucocorticoïdes (Abiratérone).

#### 4.4 Effets indésirables de la corticothérapie

Les effets indésirables de la corticothérapie sont nombreux et maintenant bien connus, mais ils sont peu étudiés chez le patient atteint de cancer (102). En dehors de leurs effets neuropsychologiques qui peuvent survenir dès la première administration, ils sont surtout liés à leur utilisation prolongée (102).

L'effet secondaire le plus problématique en oncologie est l'augmentation du risque infectieux qui serait de 2,1 à partir d'une dose supérieure à 20 mg d'équivalent prednisone par jour selon une ancienne méta-analyse de patients traités pour des pathologies auto-immunes (103). Une autre étude basée sur les données de la sécurité sociale anglaise qui comparait 275 000 patients exposés aux corticoïdes à 626 000 patients non exposés retrouvait un risque infectieux augmenté de 2,01 à 5,84 en cas d'exposition aux corticoïdes (104). Ces risques sont probablement très variables d'un patient à l'autre en fonction des comorbidités, de l'âge et de l'état nutritionnel. L'incidence de certaines infections de l'immunodéprimé est aussi augmentée chez ces patients et il est recommandé de prévoir une prophylaxie de la pneumocystose pour les patients ayant une corticothérapie prévue à une dose d'au moins 15 mg/j pendant plus d'un mois (105,106).

Les autres effets secondaires fréquents à long terme sont l'ostéoporose et la nécrose aseptique de hanche, les dysrégulations métaboliques (décompensation de diabète, dyslipidémie, prise de poids), des modifications cutanées, une rétention hydro-sodée, une hypertension artérielle et une hypokaliémie, ainsi que la survenue de cataractes, et l'insuffisance surrénalienne.

## 5 Corticothérapie et immunothérapie, une association délétère ?

La corticothérapie, fréquemment utilisée en oncologie, est théoriquement capable de diminuer les effets des ICI, notamment par son action sur la composante cellulaire de la réponse adaptative. Mais existe-t-il des données pré-cliniques et cliniques qui confirment cette hypothèse ? La partie suivante présente les différentes études publiées sur ce sujet.

### 5.1 Études pré-cliniques évaluant l'impact de la corticothérapie sur l'immunothérapie

L'effet délétère de la corticothérapie sur les ICI a été établi en pré-clinique sur plusieurs modèles murins. Maxwell et al. ont montré que l'administration de Dexaméthasone chez des souris porteuses de tumeurs coliques diminuait le taux de réponse d'un traitement par anticorps anti-PD-1 (107). Cette baisse d'efficacité était associée à un effondrement du ratio sanguin CD8/Treg et était dépendante de la durée d'exposition aux corticoïdes. Dans cette étude, le délai d'administration des corticoïdes avait aussi un impact puisque le taux de réponse était inférieur dans le groupe recevant de la Dexaméthasone à l'initiation du traitement par anti-PD-1 comparé au groupe recevant de la Dexaméthasone 13 jours après l'initiation du traitement.

Giles et al. ont également montré que la Dexaméthasone inhibait la prolifération des lymphocytes T de donneurs sains *in vitro* (108). Ce blocage de prolifération était beaucoup plus important pour les lymphocytes T naïfs (LT<sub>N</sub>) que pour les lymphocytes centraux mémoire (LT<sub>CM</sub>). Le blocage de l'activation de ces lymphocytes était médié par un blocage de l'interaction CD28/CD80-86 via une surexpression de CTLA4 et de PD-1 sur la surface des lymphocytes. L'ajout d'un anticorps anti-CTLA4 (ipilimumab) mais pas d'anti-PD-1 permettait de restaurer l'activation de ces lymphocytes. Cette équipe a également étudié la réponse tumorale de souris porteuses de glioblastomes, exposées à de la Dexaméthasone. Administrée précocement, la Dexaméthasone diminuait l'effet anti-tumoral des CTLA4, ce qui n'était pas le cas lorsqu'elle était administrée tardivement.

### 5.2 Études cliniques évaluant l'impact de la corticothérapie sur l'immunothérapie

La prescription de corticoïdes supérieure à 10mg/jour d'équivalent prednisone à l'initiation du traitement est un critère d'exclusion présent dans les essais évaluant l'immunothérapie (109,110) y compris dans le cancer du rein (72,73). En revanche, les patients de ces essais ont pu recevoir une corticothérapie à distance de l'initiation des ICI, dans le cadre de la prise en charge d'effets indésirables auto immuns.

L'utilisation de la corticothérapie est largement répandue, mais le nombre croissant de patients recevant des ICI a changé les pratiques, amenant les cliniciens à rationaliser l'utilisation des corticoïdes avant de débiter une immunothérapie. Cependant, certains cas de figures comme la présence de métastases cérébrales symptomatiques ou une atteinte respiratoire sévère rendent délicat l'arrêt d'une corticothérapie.

Deux questions se posent alors :

- **La présence d'une corticothérapie à l'initiation du traitement diminue-t-elle l'effet des ICIs ?**
- **La présence d'une corticothérapie en cours de traitement (en particulier pour la prise en charge d'irAE) diminue-t-elle l'effet des ICIs ?**

Garant et al. ont publié une revue systématique de la littérature reprenant toutes les études ayant mesuré l'impact de la corticothérapie sur la réponse tumorale chez les patients atteints de cancer solide ou d'hémopathie maligne jusqu'en Novembre 2016 (111). Dans les 10 études prospectives et les 17 cas cliniques retenus, seules 2 études rapportaient un effet délétère de la corticothérapie sur l'immunothérapie (112,113) mais concernaient des patients ayant reçu une corticothérapie à l'initiation de l'immunothérapie.

### 5.2.1 *Études évaluant l'exposition à une corticothérapie à l'initiation des ICIs*

A ce jour, peu d'études ont évalué l'impact d'une corticothérapie à l'instauration d'un traitement par ICI. Ces études ont essentiellement concerné des patients porteurs de cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC).

La plus grande série de cas est celle de Arbour et al. (114), qui comprenait 640 patients traités pour un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) entre 2011 et 2017 dans 2 centres, le MSKCC (455 patients) et l'institut Gustave Roussy (IGR) (185 patients). Les patients étaient traités par anti-PD-1 ou anti-PD-L1 (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, ou durvalumab). Quarante-vingt-dix pour cent des patients (14%) avaient reçu des corticoïdes à une dose supérieure ou égale à 10mg/jour d'équivalent prednisone dans les 30 jours avant le jour de la première administration de l'immunothérapie. Les indications de cette corticothérapie étaient essentiellement la dyspnée (33%), l'asthénie (21 %), et la présence de métastases cérébrales (12%). Les patients des cohortes ayant reçu de la corticothérapie avaient davantage de métastases cérébrales et un état général plus altéré.

L'utilisation de corticoïdes à une dose supérieure à 10 mg d'équivalent prednisone était associée à une diminution du taux de réponse objective avec 7% de réponse objective contre 18% chez les patients avec et sans corticothérapie respectivement (p=0,005). Dans les deux cohortes l'utilisation de corticoïdes était associée à une diminution de la SSP :

- Pour la cohorte MSKCC : la SSP était de 1,9 mois dans le groupe avec corticothérapie contre 2,6 mois dans le groupe sans corticothérapie (HR, 2,17 ; p<0,001).
- Pour la cohorte IGR la SSP était de 1,7 mois dans le groupe avec corticothérapie contre 1,8 mois dans le groupe sans corticothérapie (HR, 1,5 ; p<0,001).

Dans les deux cohortes l'utilisation de la corticothérapie à l'initiation de l'immunothérapie était également associée à une diminution de la SG :

- Pour la cohorte MSKCC : la SG était de 5,4 mois dans le groupe avec corticothérapie contre 12,1 mois dans le groupe sans corticothérapie (HR, 2,1 ;  $p < 0,001$ ).
- Pour la cohorte IGR la SG était de 3,3 mois dans le groupe avec corticothérapie contre 9,4 mois dans le groupe sans corticothérapie (HR, 2 ;  $p < 0,001$ ).

Ces différences étaient maintenues dans l'analyse multivariée rassemblant les deux cohortes, avec une diminution de la SSP (HR, 1,31 ;  $p < 0,03$ ) et de la SG (HR, 1,66 ;  $p < 0,001$ ). La diminution du taux de réponse objective était non significative. (HR, 0,42 ;  $p = 0,053$ ). La dose supérieure à 20 mg ne semblait pas augmenter l'effet délétère des corticoïdes à l'initiation des ICIs par rapport aux patients recevant une dose entre 10 et 20mg dans cette étude. Dans la cohorte du MSKCC, l'administration de corticoïdes dans les 30 jours précédant la première dose d'ICI, mais stoppée avant l'administration de l'ICI semblait avoir un effet délétère, mais moindre que dans le groupe recevant une corticothérapie jusqu'au jour de l'initiation de l'ICI ( $p < 0,01$  pour la SG et la SSP). Six patients ayant reçu de la corticothérapie à l'initiation des ICIs ont eu une réponse partielle dont 4 avec une réponse prolongée de plus de 15 mois. Ces patients ne présentaient pas de caractéristiques particulières par rapport au reste de la cohorte mais le marquage PD-L1 en IHC n'était pas disponible.

Scott et al. (115) ont publié une série unicentrique de 210 patients traités pour CBNPC d'avril 2015 à Avril 2016. Les patients étaient traités par au moins deux injections de nivolumab (anti-PD-1) à la dose de 3mg/kg. Soixante-six patients avaient reçu une corticothérapie à une dose supérieure à 10 mg d'équivalent prednisone à l'initiation ou en cours du traitement par ICI. Les caractéristiques de la population n'étaient pas différentes entre la cohorte exposée aux corticoïdes et la cohorte non exposée, en dehors de la présence de métastases cérébrales (22% dans la cohorte non exposée contre 35 % dans la cohorte exposée). La SG médiane de la cohorte était de 10,7 mois. La dose initiale médiane de corticothérapie prescrite était de 35 mg (10-180 mg) d'équivalent prednisone. Les indications les plus fréquentes étaient les métastases cérébrales (27% des patients), les symptômes respiratoires (dont la BPCO), l'altération de l'état général (18%) et les irAEs (17%). Les durées de corticothérapie n'étaient pas disponibles. L'utilisation de corticoïdes dans ce délai était associée à un risque majoré de décès en analyse multivariée (HR, 2.30 ;  $p = 0,006$ ). La SG des 25 patients (12%) ayant reçu des corticoïdes dans les 30 premiers jours suivant le début de l'immunothérapie était inférieure à celle des patients non exposés (4,3 mois contre 11 mois ( $p = 0,017$ )). Cet effet délétère en SG se retrouvait en analyse multivariée (HR, 2.30;  $p = 0,006$ ). Dans cette étude, 31 patients recevaient de la corticothérapie en cours de traitement pour ir-AEs. La SG médiane n'était pas différente pour les patients recevant de la corticothérapie pour cette indication et les patients non exposés (16,1 mois contre 10,5 mois respectivement ( $p = 0,5$ )).

Fuca et al. (116) rapporte une série monocentrique de 151 patients atteints de CBNPC dont 35 (23%) avaient reçu plus de 10 mg/jour d'équivalent prednisone dans les 28 jours suivant l'introduction d'un ICI. L'administration de corticoïdes dans ce délai était associée à une diminution du taux de réponse objective (34% dans le groupe corticothérapie contre 66% dans le groupe contrôle) de la SSP en analyse multivariée (HR, 1.88;  $p = 0,03$ ). A noter que le statut

PD-L1 était identique dans les deux groupes (53% de patients avec des tumeurs PD-L1 positives pour le groupe exposé aux corticoïdes contre 53 % pour le groupe non exposé).

Dans le mélanome, deux études ont étudié l'effet des corticoïdes à l'introduction d'un traitement par ipilimumab (anti-CTLA4). Dans l'étude de Chasset et al. 27% (12 sur 45) des patients ayant reçu de l'ipilimumab recevaient aussi des corticoïdes à l'initiation du traitement, essentiellement pour le traitement de métastases cérébrales. Les patients ayant des corticoïdes à l'initiation de l'ipilimumab avait une SG diminuée (4 mois contre 11 mois) et ce même en analyse multivariée (HR, 5,82 ;  $p < 0,0001$ ) (112). Margolin et al. ont comparé deux cohortes de patients atteints de mélanome avec métastases cérébrales, l'une asymptomatique et sans corticothérapie, l'autre symptomatique avec corticothérapie (113). Le taux de contrôle de la maladie était plus important dans la cohorte sans corticoïdes (25% Vs 10%), ainsi que la SG (7 mois Vs 3,7 mois) et la SSP. Cependant aucun test de comparaison n'a été réalisé entre ces deux cohortes et la prise de corticoïdes n'a pas été étudiée indépendamment du pronostic lié à une atteinte neurologique plus importante dans cette cohorte, puisque les patients étaient symptomatiques.

Ces études semblent donc montrer un effet délétère à l'utilisation de corticoïdes au moment de l'initiation des ICI.

#### 5.2.2 *Études évaluant l'exposition à une corticothérapie en cours de traitement par ICI*

Cette situation a été évaluée essentiellement lorsque les patients recevaient une corticothérapie dans le cadre du traitement d'effets indésirables auto-immuns secondaires aux ICI :

Horvat et al. ont étudié l'impact des corticoïdes sur une cohorte rétrospective unicentrique (MSKCC) de 298 patients traités entre Avril 2011 et Juillet 2013 par ipilimumab à la dose de 3 mg/kg (anti-CTLA4) pour un mélanome métastatique (83). Soixante-dix pour cent des patients avaient eu les quatre doses d'ipilimumab, et 19 % des patients avaient des métastases cérébrales. Quatre-vingt-onze patients (31%) ont eu un IrAE de grade  $>2$  entraînant un arrêt de traitement pour 19% d'entre eux. Cent-trois patients (35%) avaient eu recours à une corticothérapie et 10% à un immunosuppresseur de deuxième ligne (anti-TNF $\alpha$ ) pour le traitement d'un IrAE. La diarrhée, l'hépatite et les réactions cutanées étaient les principales causes de recours à la corticothérapie. La SG médiane de la cohorte était de 16,5 mois et le temps jusqu'à échec de traitement de 5,7 mois. Il n'existait pas de différence significative en termes de SG (médianes de survie non disponibles ;  $p=0,97$ ) ou de temps jusqu'à échec du traitement (médianes de survie non disponibles ;  $p=0,07$ ) chez les patients ayant reçu une corticothérapie pour irAEs et ceux non exposés à la corticothérapie. Il n'y avait pas non plus de différence de SG ou de temps jusqu'à échec du traitement chez les patients ayant eu une toxicité liée au traitement et chez les patients n'ayant pas de toxicité.

Dans une cohorte rétrospective des essais CheckMate 067 et 069, Weber et al. ont étudié l'exposition aux corticoïdes chez 407 patients traités par anti-CTLA4 (ipilimumab) plus anti-PD-1 (nivolumab), et chez 357 patients traités par ipilimumab seul, ayant eu une toxicité auto-immune digestive (117). 24,32% des patients de la cohorte nivolumab plus ipilimumab et 18,2% des patients de la cohorte ipilimumab seul avaient reçu une corticothérapie en traitement d'un irAE. Cette étude ne retrouvait pas de différence significative de taux de réponse ou de SG entre les patients ayant reçu ou non une corticothérapie forte dose (>40 mg d'équivalent prednisone) pour traiter ces effets indésirables. D'autres études ont conclu à une absence d'effet délétère de la corticothérapie mais les données de survies n'étaient pas disponibles (118,119).

Dans le cancer du rein, une étude de phase II de 2007 évaluant l'activité de l'ipilimumab en monothérapie chez 61 patients ne retrouvait pas d'effet délétère de l'administration de corticoïdes sur la réponse objective (120). Cependant la mise sous corticoïdes ne concernait que 20 patients et aucun test de corrélation n'est fait dans cette étude.

Ces études sont en faveur d'une absence d'effet délétère de l'utilisation de corticoïdes en cours de traitement par ICI (les tableaux 8 et 9 reprennent les résultats des principales études publiées sur ce sujet). Ces études sont rétrospectives, avec pour la plupart une absence d'information sur la durée et la dose d'exposition aux corticoïdes. De plus, l'impact de la corticothérapie sur la réponse tumorale ne représentait pas l'objectif principal de ces études, à l'exception de celle d'Horvat et al.

D'autres études sont donc nécessaires dans d'autres types de tumeurs et avec d'autres ICIs pour pouvoir généraliser ces résultats.

**Tableau 8. Principales études évaluant l'impact de la corticothérapie à l'initiation des ICI**

Étude Revue (année)	Type d'étude	Patients	Primitif tumoral	ICIs reçus	Indications de la corticothérapie	Incidence de la corticothérapie à l'initiation des ICI	Métastases cérébrales	TRO (Corticothérapie Vs absence de corticothérapie)	SSP en mois (Corticothérapie Vs absence de corticothérapie)	SG en mois (Corticothérapie Vs absence de corticothérapie)	Analyse multivariée
<b>Arbour et al.</b> <i>Cohorte MSKCC</i> <b>(JCO 2018)</b>	Rétrospective	455	Poumon	Anti-PD-(L)1	AEG MC SR	12%	5%	6 Vs 19	1,9 Vs 1,6*	5,4s Vs 12,1*	Oui
<b>Arbour et al.</b> <i>Cohorte IGR</i> <b>(JCO 2018)</b>	Rétrospective	185	Poumon	Anti-PD-(L)1	AEG MC SR	20%	9%	8 Vs 18	1,7 Vs 1,8*	3,3 Vs 9,4*	Oui
<b>Scott et al.</b> <b>JTO (2018)</b>	Rétrospective	210	Poumon	NIVO	MC SR AEG	12%	26%	ND	ND	4,3 Vs 11*	Oui
<b>Fucà et al. ESMO</b> <b>(2018)</b>	Rétrospective	151	Poumon	Anti-PD-(L)1 Anti-CTLA4	ND	23%	22%	38 Vs 66	1,98 Vs 3,94	ND	Oui
<b>Chasset et al (EJD</b> <b>2015)</b>	Rétrospective	45	Mélanome	IPI	MC AEG	27%	51%	0%Vs 9%	ND	4 Vs 11*	Oui

**Tableau 9. Principales études évaluant l'impact de la corticothérapie administrée au cours du traitement par ICI**

Étude Revue (année)	Type d'étude	Patients	Primitif tumoral	ICIs reçus	Indications de la corticothérapie	Incidence de la corticothérapie en cours de traitement	Métastases cérébrales	ORR (Corticothérapie Vs absence de corticothérapie)	PFS en mois (Corticothérapie Vs absence de corticothérapie)	OS en mois (Corticothérapie Vs absence de corticothérapie)	Analyse multivariée
<b>Horvat et al.</b> <b>(JCO 2015)</b>	Rétrospective	298	Mélanome	IPI	IrAEs	35%	19%	ND	NS	NS	Non
<b>Weber (ASCO</b> <b>2017)</b>	Ancillaire	IPI : 357 NIVO+IPI : 407	Mélanome	IPI NIVO+PI	IrAEs digestifs	NIVO+ IPI : 24,3% IPI 18 ,2%	ND	ND	ND	NIVO+IPI : NA Vs NA IPI : 23 mois Vs 20,21mois	Non
<b>Downey et al.</b> <b>(CCR 2017)</b>	Ancillaire	139	Mélanome	IPI + Vaccin	IrAEs	27%	7%	ND	ND	NS	Oui
<b>Johnson et al.</b> <b>(CIR 2015)</b>	Rétrospective	33	Mélanome	IPI	IrAEs	30,3	22%	ND	ND	NS	Non

**Abréviations**

**NIVO** : nivolumab ; **IPI** : ipilimumab ; **AEG** : Altération de l'Etat Général ; **MC** : Métastases Cérébrales ; **SR** Symptômes Respiratoires ; **ir-AEs** : Évènements indésirables d'origine auto-immune. **ND** : Non Disponible ; **NS** : Non Significatif ; **\*** : Statistiquement significatif

## 6 Introduction et objectifs du travail de thèse

### 6.1 Intérêt de l'étude

Il existe un rationnel pré-clinique important pour penser que les corticoïdes, de par leur effet immunosupresseur, pourraient avoir un impact sur l'efficacité des ICI. Cette question est cliniquement importante dans la mesure où les corticoïdes sont largement utilisés en oncologie. Une meilleure connaissance de l'interaction entre corticoïdes et ICI est utile pour encourager les cliniciens à limiter et rationaliser l'utilisation de la corticothérapie si celle-ci est susceptible de diminuer l'efficacité du traitement spécifique.

Les études déjà publiées semblent montrer un effet délétère de la corticothérapie sur les traitements par ICI lorsqu'elle est administrée à l'initiation de l'immunothérapie mais pas lorsque celle-ci est administrée en cours de traitement. Cependant, les études évaluant l'impact des corticoïdes en cours de traitement ont essentiellement inclus des patients sous anti-CTLA4 et l'effet sur les anti-PD-1 n'a quasiment pas été étudié. De plus les patients de ces études étaient le plus souvent atteints de cancers bronchiques ou de mélanomes, et non de cancer du rein.

Il nous a donc paru pertinent d'évaluer l'impact de la corticothérapie chez des patients atteints de carcinome rénal à cellules claires métastatique, traités par anti-PD-1. Nous avons décidé de réaliser une étude ancillaire de l'étude NIVOREN-GETUG-AFU 26 (NCT03013335),

### 6.2 Présentation de l'essai NIVOREN

L'essai de phase II NIVOREN-GETUG-AFU 26, est un essai français, multicentrique, ouvert, dont l'objectif principal était l'évaluation de la tolérance du nivolumab chez des patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires métastatique en progression après avoir reçu au moins un traitement anti-angiogénique (121).

Les patients devaient avoir plus de 18 ans, un carcinome rénal à cellules claires confirmé histologiquement, au stade métastatique, avec au moins une lésion mesurable selon RECIST 1.1. Le PS devait être  $\leq 2$ , et le débit de filtration glomérulaire  $> 40$  mL/min. Les patients pouvaient avoir reçu plus de deux lignes de traitement systémique avant l'inclusion. La présence de métastases cérébrales était autorisée si celles-ci étaient asymptomatiques.

Les patients inclus recevaient du nivolumab à la dose de 3mg/kg toutes les deux semaines jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. Le traitement pouvait être poursuivi au-delà de la progression radiologique si l'investigateur estimait qu'il existait un bénéfice clinique lié au nivolumab. L'objectif principal était l'incidence des effets indésirables liés au traitement (trAEs) de grade  $\geq 3$  selon CTCAE v4.0. Les objectifs secondaires étaient la SG, la SSP, le taux de réponse objective, et la survenue d'événements indésirables de tout grade.

Entre Janvier 2016 et Juillet 2017, 720 patients ont été inclus dans 26 centres en France. Le suivi médian était de 23,9 mois et la durée médiane de traitement était de 5,2 mois. L'âge médian des patients était de 64 ans, 18% étaient de bon pronostic, 55,3 % de pronostic intermédiaire et 25,5 % de mauvais pronostic. Quinze virgule un pour cent des patients avaient un PS  $> 1$  et 22,4% avaient reçu plus de deux lignes de traitement avant l'inclusion, et 12,3% des patients avaient des métastases cérébrales à l'inclusion

L'incidence des trAEs de grade 3-4 était de 17,9% entraînant un arrêt des traitements dans 14% des cas, et 6 décès toxiques. Quarante-vingt-dix patients (12,5%) ont nécessité un traitement pour ces effets indésirables. La SG médiane était de 24,5 mois (IC<sub>95%</sub> [21,4-27,8]), la SSP était de 3,7 mois (IC<sub>95%</sub> : [2,9-4,6]), mais 47% des patients ont poursuivi le nivolumab au-delà de la progression. Le temps jusqu'au prochain traitement était évaluable chez 381 patients et était de 8,1 mois (IC<sub>95%</sub> [7,3-9,0]). Le taux de réponse objective était de 21%, 47,9% des patients ont présenté une progression comme meilleure réponse et 47% des patients ont été traités au-delà de la progression

La survenue d'évènements indésirables liés au traitement grade  $\geq 3$  était associée à une meilleure PFS (HR, 0,69 ; IC<sub>95%</sub> : [0,56-0,86]).

### 6.3 Avantages de l'étude NIVOREN et objectif de l'étude ancillaire (CORTICOREN)

L'étude NIVOREN a inclus des patients moins strictement sélectionnés que dans les études d'enregistrement, et donc plus proches de la pratique clinique quotidienne. Par exemple, cette étude a inclus des patients avec métastases cérébrales ou des patients avec un ECOG performance status à 2, qui étaient exclus de l'essai Checkmate 025.

Son deuxième avantage était le recueil prospectif des données, à large échelle et dans un cadre rigoureux de recherche clinique, ce qui les rend beaucoup plus fiables. Un des obstacles méthodologiques à l'étude de l'impact de la corticothérapie est qu'elle est largement prescrite et par plusieurs praticiens, que ce soit en hospitalisation, en consultation, aux urgences ou encore par les médecins traitants. Le risque d'un recueil rétrospectif est donc de méconnaître un épisode de corticothérapie qui ne figurerait pas dans le dossier oncologique du patient. Dans NIVOREN, les données des traitements concomitants étaient aussi collectées de manière prospective à chaque visite (J1 et J15 de chaque cycle), ce qui réduit considérablement ce risque.

L'étude NIVOREN excluant les patients recevant une corticothérapie à l'initiation du nivolumab, nous n'avons pas pu étudier l'impact d'une corticothérapie à l'initiation des ICIs mais seulement au cours du traitement par immunothérapie.

L'objectif de notre étude est donc d'évaluer l'impact de la corticothérapie administrée en cours de traitement, sur l'efficacité du traitement par nivolumab (anti-PD-1) dans le carcinome rénal à cellule claires métastatique. Cette étude permet aussi de décrire les pratiques de prescription de la corticothérapie dans le cancer du rein sous anti-PD-1.

## 7 Références bibliographiques

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5): E359-86.
2. Institut national de veille sanitaire. (page consultée le 31/03/2019). Maladies chroniques et traumatismes, [en ligne]. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-du-rein>.
3. Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. *Cancer epidemiology and prevention*. 3rd ed. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2006. 1392 p.
4. Chow W-H, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol*. 2010 May;7(5):245–57.
5. ESMO. (page consultée le 31/03/2019). Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines [en ligne]. <https://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Renal-Cell-Carcinoma>
6. Haas NB, Nathanson KL. Hereditary Kidney Cancer Syndromes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014 Jan;21(1):81–90.
7. Bensalah K, Albiges L, Bernhard J-C, Bigot P, Bodin T, Boissier R, et al. [French ccAFU guidelines - Update 2018-2020: Management of kidney cancer]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. 2018 Nov;28(12S):S3–31.
8. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):93–105.
9. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primer*. 2017 Mar 9;3:17009.
10. Kyriakopoulos CE, Chittoria N, Choueiri TK, Kroeger N, Lee J-L, Srinivas S, et al. Outcome of Patients With Metastatic Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma: Results From the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Clin Genitourin Cancer*. 2015 Apr;13(2):e79–85.
11. Golshayan AR, George S, Heng DY, Elson P, Wood LS, Mekhail TM, et al. Metastatic Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor–Targeted Therapy. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 10;27(2):235–41.
12. Uroweb. (page consultée le 31/03/2019). Professionals S-O. Renal Cell Carcinoma [en ligne]. [https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/#note\\_26](https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/#note_26)
13. Zhou L, Liu X-D, Sun M, Zhang X, German P, Bai S, et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. *Oncogene*. 2016 May;35(21):2687–97.
14. Turajlic S, Xu H, Litchfield K, Rowan A, Horswell S, Chambers T, et al. Deterministic Evolutionary Trajectories Influence Primary Tumor Growth: TRACERx Renal. *Cell*. 2018 Apr;173(3):595-610.e11.
15. Gonzalez SP, Bazan AA, Lopez CAP, Bañuelos B, Diaz J. evolution of the clinical presentation of renal cancer. fifteen years experience. *Arch. Esp. Urol*. 2013; 66 (6): 558-567
16. Sunela KL, Kataja MJ, Kellokumpu-Lehtinen P-LI. Changes in symptoms of renal cell carcinoma over four decades: changes in symptoms of rcc over four decades. *BJU Int*. 2010 Sep;106(5):649–53.
17. Sarf I, Aboutaieb R, Meziane F. Syndrome de Stauffer associé à une tumeur rénale géante. *Prog En Urol*. 2003;3.

18. Springer International Publishing; 2017 (page consultée le 31/03/2019). AJCC Cancer Staging Manual 8th ed. [en ligne]. [www.springer.com/gp/book/9783319406176](http://www.springer.com/gp/book/9783319406176)
19. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, Hellenthal NJ, Evans CP, Koppie TM. Histopathology in Surgically Treated Renal Cell Carcinoma: Survival Differences by Subtype and Stage. *J Urol*. 2012 Aug;188(2):391–7.
20. Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev*. 2008 May;34(3):193–205.
21. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh Q-D, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol*. 2012 Apr;23(4):973–80.
22. Vidart A, Fehri K, Pfister C. Métastases inhabituelles du cancer du rein. *Ann Urol*. 2006 Aug;40(4):211–9.
23. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. SSIGN- Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: A stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer*. 2003 Apr 1;97(7):1663–71.
24. Patard J-J, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. UISS- Use of the University of California Los Angeles Integrated Staging System to Predict Survival in Renal Cell Carcinoma: An International Multicenter Study. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 15;22(16):3316–22.
25. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and Prognostic Stratification of 670 Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999 Aug;17(8):2530–2530.
26. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5794–9.
27. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2013 Feb;14(2):141–8.
28. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TBL, Hilvano-Cabungcal AM, et al. Systematic Review of Perioperative and Quality-of-life Outcomes Following Surgical Management of Localised Renal Cancer. *Eur Urol*. 2012 Dec;62(6):1097–117.
29. Uroweb. (page consultée le 31/03/2019). Professionals S-O. Renal Cell Carcinoma [en ligne]. [https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/#note\\_26](https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/#note_26)
30. Pierorazio PM, Johnson MH, Ball MW, Gorin MA, Trock BJ, Chang P, et al. Five-year Analysis of a Multi-institutional Prospective Clinical Trial of Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses: The DISSRM Registry. *Eur Urol*. 2015 Sep;68(3):408–15.
31. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. Nephrometry Score: A Comprehensive Standardized System for Quantitating Renal Tumor Size, Location and Depth. *J Urol*. 2009 Sep;182(3):844–53.
32. Crestani A, Rossanese M, Calandriello M, Sioletic S, Giannarini G, Ficarra V. Introduction to small renal tumours and prognostic indicators. *Int J Surg*. 2016 Dec;36:495–503.

33. Patel HD, Karam JA, Allaf ME. Surgical Management of Advanced Kidney Cancer: The Role of Cytoreductive Nephrectomy and Lymphadenectomy. *J Clin Oncol*. 2018 Oct 29;JCO.2018.79.024.
34. Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, Ye D, Miyake H, Seo SI, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol*. 2018 Dec 1;29(12):2371–8.
35. Sonbol MB, Firwana B, Hilal T, Wang Z, Almader-Douglas D, Joseph RW, et al. Adjuvant Antiangiogenic Agents in Post-nephrectomy Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. 2018 Jun;1(2):101–8.
36. Flippot R, Escudier B, Albiges L. Immune Checkpoint Inhibitors: Toward New Paradigms in Renal Cell Carcinoma. *Drugs*. 2018 Sep;78(14):1443–57.
37. 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*. 2014 Aug;140(8):1421–8.
38. 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*. 2016 Sep;17(9):1317–24.
39. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval J-B, Bensalah K, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Aug 2;379(5):417–27.
40. Bex A, Albiges L, Ljungberg B, Bensalah K, Dabestani S, Giles RH, et al. Updated European Association of Urology Guidelines for Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2018;74(6):805–9.
41. 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*. 2014 Nov;15(12):e549-561.
42. Fokas E, Henzel M, Hamm K, Surber G, Kleinert G, Engenhardt-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*. 2010 Apr;186(4):210–7.
43. 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*. 2014 Aug;192(2):357–63.
44. Coppin C, Porzolt F, Autenrieth M, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. 2008;56.
45. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 20;33(18):2013–20.
46. 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*. 2010 May;28(13):2144–50.
47. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou S-S, et al. Bevacizumab Plus Interferon Alfa Compared With Interferon Alfa Monotherapy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 20;26(33):5422–8.
48. 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*. 2009 Aug;27(22):3584–90.

49. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol*. 2009 Aug;10(8):757–63.
50. Escudier B, Szczylik C, Negrier S, Desai AA, Hutson TE, Schwartz B, et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;10.
51. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for Treatment of Renal Cell Carcinoma: Final Efficacy and Safety Results of the Phase III Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 10;27(20):3312–8.
52. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer*. 2013 Apr 1;49(6):1287–96.
53. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):722–31.
54. Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, et al. Randomized, Controlled, Double-Blind, Cross-Over Trial Assessing Treatment Preference for Pazopanib Versus Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol*. 2014 May 10;32(14):1412–8.
55. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):552–62.
56. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Bair AH, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Dec;14(13):1287–94.
57. Hutson TE, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Shparyk Y, Bair AH, et al. Axitinib Versus Sorafenib in First-Line Metastatic Renal Cell Carcinoma: Overall Survival From a Randomized Phase III Trial. *Clin Genitourin Cancer*. 2017 Feb;15(1):72–6.
58. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, Bondarenko I, Lesovoy V, Lipatov O, et al. Tivozanib Versus Sorafenib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results From a Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 20;31(30):3791–9.
59. Rini BI, Pal SK, Escudier B, Atkins MB, Hutson TE, Porta C, et al. TIVO-3: A phase III, randomized, controlled, multicenter, open-label study to compare tivozanib to sorafenib in subjects with refractory advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol*. 2019 Feb 26;37(7\_suppl):541–541.
60. Donskov F, Michaelson MD, Puzanov I, Davis MP, Bjarnason GA, Motzer RJ, et al. Sunitinib-associated hypertension and neutropenia as efficacy biomarkers in metastatic renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer*. 2015 Dec;113(11):1571–80.
61. 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*. 2008 Aug 9;372(9637):449–56.
62. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2010 Sep 15;116(18):4256–65.
63. Hudes G, Dutcher J, Staroslawska E, Bodrogi I, Schmidt-Wolf IGH, O’Toole T, et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;11.

64. 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*. 2016 Jul;17(7):917–27.
65. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017 Feb 20;35(6):591–7.
66. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2015 Nov;16(15):1473–82.
67. Dustin ML. The Immunological Synapse. *Cancer Immunol Res*. 2014 Nov 1;2(11):1023–33.
68. Chen DS, Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity*. 2013 Jul;39(1):1–10.
69. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646–74.
70. Haanen J, Lugowska I, Chiara Garassino C, Califano R et al. ESMO Handbook of Immuno-Oncology. ESMO press. 2018
71. Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, Ribas A. Primary, Adaptive and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. *Cell*. 2017 Feb 9;168(4):707–23.
72. 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*. 2015 Nov 5;373(19):1803–13.
73. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Apr 5;378(14):1277–90.
74. Bex A, Albiges L, Staehler M, Bensalah K, Giles RH, Dabestani S, et al. A Joint Statement from the European Association of Urology Renal Cell Cancer Guidelines Panel and the International Kidney Cancer Coalition: The Rejection of Ipilimumab and Nivolumab for Renal Cancer by the Committee for Medicinal Products for Human Use Does not Change Evidence-based Guideline Recommendations. *Eur Urol*. 2018;74(6):849–51.
75. Motzer RJ, Powles T, Atkins MB, Escudier B, McDermott DF, Suarez C, et al. IMmotion151: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab Plus Bevacizumab vs Sunitinib in Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol*. 2018 Feb 20;36(6\_suppl):578–578.
76. 76. The ASCO Post. (page consultée le 31/03/2019). 2019 GU Cancers Symposium: JAVELIN Renal 101: Avelumab Plus Axitinib vs Sunitinib for Advanced Kidney Cancer - [en ligne]. [www.ascopost.com/News/59758](http://www.ascopost.com/News/59758)
77. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 21;380(12):1116–27.
78. Wang P-F, Chen Y, Song S-Y, Wang T-J, Ji W-J, Li S-W, et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2017;8:730.
79. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy:

- American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018 Feb 14;36(17):1714–68.
80. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv119–42.
81. Martins F, Sykietis GP, Maillard M, Fraga M, Ribi C, Kuntzer T, et al. New therapeutic perspectives to manage refractory immune checkpoint-related toxicities. *Lancet Oncol*. 2019 Jan;20(1):e54–64.
82. Wang DY, Salem J-E, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018 Dec 1;4(12):1721–8.
83. Horvat TZ, Adel NG, Dang T-O, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*. 2015 Oct;33(28):3193–8.
84. Williams KJ, Grauer DW, Henry DW, Rockey ML. Corticosteroids for the management of immune-related adverse events in patients receiving checkpoint inhibitors. *J Oncol Pharm Pract*. 2017 Dec 9;107815521774487.
85. Talabér G, Jondal M, Okret S. Extra-adrenal glucocorticoid synthesis: Immune regulation and aspects on local organ homeostasis. *Mol Cell Endocrinol*. 2013 Nov;380(1–2):89–98.
86. Lin K-T, Wang L-H. New dimension of glucocorticoids in cancer treatment. *Steroids*. 2016 Jul;111:84–8.
87. Galon J, Franchimont D, Hiroi N, Frey G, Boettner A, Ehrhart-Bornstein M, et al. Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells. *FASEB J*. 2002 Jan;16(1):61–71.
88. Panettieri RA, Schaafsma D, Amrani Y, Koziol-White C, Ostrom R, Tliba O. Non-genomic Effects of Glucocorticoids: An Updated View. *Trends Pharmacol Sci*. 2019 Jan;40(1):38–49.
89. Miyata M, Lee J-Y, Susuki-Miyata S, Wang WY, Xu H, Kai H, et al. Glucocorticoids suppress inflammation via the upregulation of negative regulator IRAK-M. *Nat Commun*. 2015 Jan 14;6:6062.
90. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017 Apr;17(4):233–47.
91. Cronstein BN, Kimmel SC, Levin RI, Martiniuk F, Weissmann G. A mechanism for the antiinflammatory effects of corticosteroids: the glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 and intercellular adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 Nov 1;89(21):9991–5.
92. Cao Y, Bender IK, Konstantinidis AK, Shin SC, Jewell CM, Cidlowski JA, et al. Glucocorticoid receptor translational isoforms underlie maturational stage-specific glucocorticoid sensitivities of dendritic cells in mice and humans. *Blood*. 2013 Feb 28;121(9):1553–62.
93. Herold MJ, McPherson KG, Reichardt HM. Glucocorticoids in T cell apoptosis and function. *Cell Mol Life Sci*. 2006 Jan;63(1):60–72.
94. Elenkov IJ. Glucocorticoids and the Th1/Th2 Balance. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Jun;1024(1):138–46.

95. Dietrich J, Rao K, Pastorino S, Kesari S. Corticosteroids in brain cancer patients: benefits and pitfalls. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011 Mar;4(2):233–42.
96. Miller S, McNutt L, McCann M-A, McCorry N. Use of Corticosteroids for Anorexia in Palliative Medicine: A Systematic Review. *J Palliat Med*. 2014 Apr;17(4):482–5.
97. Yennurajalingam S, Bruera E. Role of corticosteroids for fatigue in advanced incurable cancer: is it a ‘wonder drug’ or ‘deal with the devil.’ *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014 Dec;8(4):346–51.
98. Leppert W, Buss T. The Role of Corticosteroids in the Treatment of Pain in Cancer Patients. *Curr Pain Headache Rep*. 2012 Aug;16(4):307–13.
99. Haywood A, Good P, Khan S, Leupp A, Jenkins-Marsh S, Rickett K, et al. Corticosteroids for the management of cancer-related pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 24;(4):CD010756.
100. Lawton AJ, Lee KA, Cheville AL, Ferrone ML, Rades D, Balboni TA, et al. Assessment and Management of Patients With Metastatic Spinal Cord Compression: A Multidisciplinary Review. *J Clin Oncol*. 2018 Nov 5;JCO.2018.78.121.
101. Vayne-Bossert P, Haywood A, Good P, Khan S, Rickett K, Hardy JR. Corticosteroids for adult patients with advanced cancer who have nausea and vomiting (not related to chemotherapy, radiotherapy, or surgery). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 03;7:CD012002.
102. Hatano Y, Matsuoka H, Lam L, Currow DC. Side effects of corticosteroids in patients with advanced cancer: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2018 Dec;26(12):3979–83.
103. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis*. 1989 Dec;11(6):954–63.
104. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Common Infections in Patients Prescribed Systemic Glucocorticoids in Primary Care: A Population-Based Cohort Study. Lehman R, editor. *PLOS Med*. 2016 May 24;13(5):e1002024.
105. Dussauze H, Bourgault I, Doleris L-M, Prinseau J, Baglin A, Hanslik T. Corticothérapie systémique et risque infectieux. *Rev Médecine Interne*. 2007 Dec;28(12):841–51.
106. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018 Sep 4;JCO1800374.
107. Maxwell R, Luksik AS, Garzon-Muvdi T, Hung AL, Kim ES, Wu A, et al. Contrasting impact of corticosteroids on anti-PD-1 immunotherapy efficacy for tumor histologies located within or outside the central nervous system. *OncImmunity*. 2018 Dec 2;7(12):e1500108.
108. Giles AJ, Hutchinson M-KND, Sonnemann HM, Jung J, Fecci PE, Ratnam NM, et al. Dexamethasone-induced immunosuppression: mechanisms and implications for immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2018 Jun 11;6(1):51.
109. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1627–39.
110. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):123–35.
111. Garant A, Guilbault C, Ekmekjian T, Greenwald Z, Murgoi P, Vuong T. Concomitant use of

corticosteroids and immune checkpoint inhibitors in patients with hematologic or solid neoplasms: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Dec;120:86–92.

112. Chasset F, Pages C, Biard L, Roux J, Sidina I, Madelaine I, et al. Single-center study under a French Temporary Authorization for Use (TAU) protocol for ipilimumab in metastatic melanoma: negative impact of baseline corticosteroids. *Eur J Dermatol*. 2015 1-2;(1):36–44.

113. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D, McDermott D, Puzanov I, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012 May;13(5):459–65.

114. Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Oct;36(28):2872–8.

115. Scott SC, Pennell NA. Early Use of Systemic Corticosteroids in Patients with Advanced NSCLC Treated with Nivolumab. *J Thorac Oncol*. 2018 Nov;13(11):1771–5.

116. ESMO. (page consultée le 31/03/2019). Impact of early steroids use on clinical outcomes of patients with advanced NSCLC treated with immune checkpoint inhibitors [en ligne]. <https://poster-submission.com/esmo2018/visitors/eposter/38053>

117. Weber JS, Larkin JMG, Schadendorf D, Wolchok JD, Wagstaff J, Dummer R, et al. Management of gastrointestinal (GI) toxicity associated with nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or IPI alone in phase II and III trials in advanced melanoma (MEL). *J Clin Oncol*. 2017 May 20;35(15\_suppl):9523–9523.

118. Downey SG, Klapper JA, Smith FO, Yang JC, Royal RE, Kammula US, et al. Prognostic Factors Related to Clinical Response in Patients with Metastatic Melanoma Treated by CTL-Associated Antigen-4 Blockade. 2008;17.

119. Johnson DB, Friedman DL, Berry E, Decker I, Ye F, Zhao S, et al. Survivorship in Immune Therapy: Assessing Chronic Immune Toxicities, Health Outcomes, and Functional Status among Long-term Ipilimumab Survivors at a Single Referral Center. *Cancer Immunol Res*. 2015 May;3(5):464–9.

120. Yang JC, Hughes M, Kammula U, Royal R, Sherry RM, Topalian SL, et al. Ipilimumab (Anti-CTLA4 Antibody) Causes Regression of Metastatic Renal Cell Cancer Associated With Enteritis and Hypophysitis. *J Immunother Hagerstown Md* 1997. 2007;30(8):825–30.

121. Albiges L, Negrier S, Dalban C, Chevreau C, Gravis G, Oudard S, et al. Safety and efficacy of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Final analysis from the NIVOREN GETUG AFU 26 study. *J Clin Oncol*. 2019 Feb 26;37(7\_suppl):542–542.

### Introduction

The development of immune checkpoint inhibitors (ICIs) has improved patient outcomes in various types of cancers including metastatic clear-cell renal cell carcinoma (ccRCC). Two classes of ICIs are currently used in clinical practice, the anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA4), that allows T-cell proliferation and activation, and the anti-Programmed Death 1 (PD-1) or anti-Programmed Death 1 Ligand 1 (PD-L1) that blocks the negative signal regulating T-cell activation and cytotoxicity (1).

Among them, nivolumab is a monoclonal antibody that targets PD-1. On the basis of the Checkmate 025 trial, demonstrating improved overall survival compared to everolimus (2,3), nivolumab has been approved for the treatment of metastatic ccRCC (mccRCC) in case of progression after a first line with an anti-angiogenic therapy. Subsequently, other ICIs have proven clinical efficacy for treatment of naive metastatic ccRCC (4-6).

Since the mechanisms of action for ICIs, cytotoxic or targeted therapies are completely different, so too are their side effects. In the Checkmate 025 study, treatment related adverse events (trAEs) occurred in 79% of patients, including 19% of grade 3-4 according to the National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events (CTCAE) classification. Most frequent adverse events were fatigue (33%) and nausea (14%). Others adverse events are more specifically due to an activation of the host immune system against healthy tissues. This leads to various autoimmune manifestations referred to as immune-related adverse events (irAEs). irAEs can potentially affect any organ, but predominantly involve the skin (34%), colon (33%), liver (5-10%) and lungs (5%) for anti-PD-1 (7), sometimes leading to severe organ dysfunction or even death (8). Management of such adverse events includes suspension of treatment, and for more severe toxicities, use of immunosuppressive or immunomodulating drugs (9). In such cases, corticosteroids are currently the first-line treatment for severe irAEs recommended by guidelines (9,10).

Corticosteroids are potent immunosuppressive drugs (11), which affect the innate and the adaptive immune response at various levels (12). Apart from the treatment of immunotherapy toxicity, corticosteroids are widely used in oncology. Their anti-edema effect is useful in cases of brain metastases (13) or compression syndromes, their anti-inflammatory effects have been proven to relieve pain, especially in cases of bone metastases (14), and their hormonal actions lower fatigue and increase appetite in cancer patients (15,16). They are also useful to treat side effects of radiotherapy such as brain radio necrosis or radiation pneumonitis.

Given the immunosuppressive effect of corticosteroids on the immune system, including the T-cell mediated response (12), there is a rising concern that the use of these agents could affect the ICIs efficacy and impact patient survival. Previous studies showed that the use of corticosteroids at ICIs initiation was associated with worse outcomes (17-20). Interestingly, several studies showed that the use of corticosteroids did not seem to interfere with ICIs efficacy

when used during immunotherapy treatment (21–23). Yet, these studies mainly focused on anti-CTLA4 antibodies, and little is known on PD-1 inhibition.

We therefore evaluated the impact of corticosteroids given during nivolumab treatment in patients with mcrRCC.

## Material and methods

NIVOREN study (NCT03013335) is a French multicenter, open-label, non-controlled, prospective, phase II safety study. The primary objective of this trial was to evaluate in the real-world setting, the incidence of high-grade adverse reactions of interest, in patients treated with nivolumab for metastatic ccRCC, previously treated with at least one prior systemic anti-angiogenic treatment. We conducted an ancillary study of NIVOREN to assess the impact of corticosteroids on nivolumab activity.

### Patients

Eligible patients were 18 years of age or older, had a confirmed metastatic RCC with a clear-cell component, and received at least one previous regimen of anti-angiogenic therapy. Additional inclusion criteria included, to have at least one lesion measurable clinically or by computerized tomography (CT scan), according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST version 1.1) and an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status  $\leq 2$ . Patients with brain metastases were eligible if they were asymptomatic and did not require symptomatic treatments including corticosteroids, focal surgery or radiation therapy. Patients should not have received prior ICIs and should not have a history of autoimmune diseases. Systemic corticosteroids, except replacement organotherapy (hydrocortisone and fludrocortisone), must have been discontinued at least 2 weeks prior to the first nivolumab administration.

### Treatment and study design

Enrolled patients received nivolumab every 2 weeks, at a dose of 3 mg/kg until death, disease progression, unacceptable toxicity or withdrawal of consent. Concomitant use of oral or intravenous corticosteroids was prospectively collected. Medical records were retrospectively reviewed to determine indication, initial dose and type of corticosteroids used. Dose of corticosteroids was expressed as total daily milligrams of prednisone equivalents (PE). Patients who received corticosteroids two weeks prior to nivolumab and patients receiving corticosteroids for progression within the first month after nivolumab initiation were also excluded. This data was used to compare two cohorts: patients exposed to corticosteroids during nivolumab therapy, defined as patients who received corticosteroids ( $\geq 10$  mg PE) before disease progression and patients not exposed to corticosteroids, defined as patients who did not receive corticosteroids or only for symptomatic disease progression.

Patients were allowed to continue the study treatment after initial disease progression if a clinical benefit, as assessed by the investigator, was noted and the study drug had an acceptable side-effect profile. Safety assessments were conducted at each clinic visit, and adverse events

were graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0 (v4.0). After discontinuation of treatment, patients were followed for assessment of survival and subsequent anticancer therapy.

### **Statistical design and endpoint**

Since the probability to receive corticosteroids rises overtime and the probability to survive decreases, patients receiving corticosteroids were more likely to have a longer survival in our study. To overcome this bias, a landmark analysis was performed. Landmark analysis removes from the survival analyses all patients in which the event (progression and/or death) occurred before a specified time point (landmark). Patients censored before this timepoint were also excluded from survival analyses. Based on known median time to trAE (9,21,24) and expected simultaneous use of corticosteroids, a landmark at 12 weeks was set. We also performed assessments with a landmark at 8 and 16 weeks.

The primary end point was OS, defined as the time from nivolumab initiation to death from any cause. Secondary end points included progression free survival (PFS), defined as the time from nivolumab initiation to the first event (tumor progression or death from any cause) and objective response rate (ORR), defined as the proportion of patients with a partial or complete response according to the response evaluation criteria in solid tumors version 1.1 (RECIST 1.1).

### **Assessments**

Response assessments were performed with the use of CT scan or Magnetic Resonance Imaging (MRI) at baseline and every 8 to 12 weeks during the first year then every 12 weeks until death, disease progression or treatment discontinuation. Imaging assessments were performed by the investigator to assess tumor response (according to RECIST 1.1). Patients who were not evaluable for response were not included in the objective response assessment but were included for PFS and OS analyses.

### **Statistical analyses**

Patient characteristics were described according to the status of corticosteroid exposition and compared with Student's t-test or Chi2 test for categorical data. For PFS and OS, patients with no event were censored at the date of last follow-up. Survival curves were estimated using the Kaplan-Meier method and compared with the log-rank test (univariable analysis). Univariable hazard ratios (HRs) were calculated using the log-rank method. We used multivariable Cox proportional hazards regression model to determine HRs and 95% CIs for PFS and OS. Statistical tests were two sided, and P values <0.05 were considered statistically significant. Statistical analyses were carried out using SAS 9.4 software (SAS Institute).

### **Trial oversight**

This trial was approved by the institutional review board or ethics committee at each site and was conducted according to Good Clinical Practice guidelines, defined by the International

Conference on Harmonization. All the patients provided written informed consent that was based on the Declaration of Helsinki principles.

### Role of the funding source

The NIVOREN trial is an investigator-initiated trial that was sponsored by UNICANCER, the French National Cancer Centers Network, which took part in the funding of the study, statistical design, data collection, and data analysis. Bristol-Myers Squibb funded the study and provided the study drug. Bristol-Myers Squibb had no role in study design, data collection, analysis, and manuscript elaboration. All authors provided approval for publication. This trial was registered in clinicaltrials.gov with the number NCT03013335.

## Results

### Patients

Between January 2016 and July 2017, 720 patients were included in 26 centers. 21 patients were excluded because they received corticosteroids prior to nivolumab and 20 because of missing data. Additionally, 22 patients were excluded for receiving corticosteroids for progression in the month following nivolumab first administration. Of the 666 patients included in the current analysis, 114 (17.1%) were exposed to corticosteroids before progression and 552 (82.9%) were not exposed to corticosteroids before progression (Figure 1). Baseline characteristics are shown in Table 1. Demographic and clinical characteristics were well balanced between patients exposed and not exposed to corticosteroids. Among evaluable patients, 124 (18.6%) patients had at least one adverse event related to nivolumab  $\geq$  grade 3.

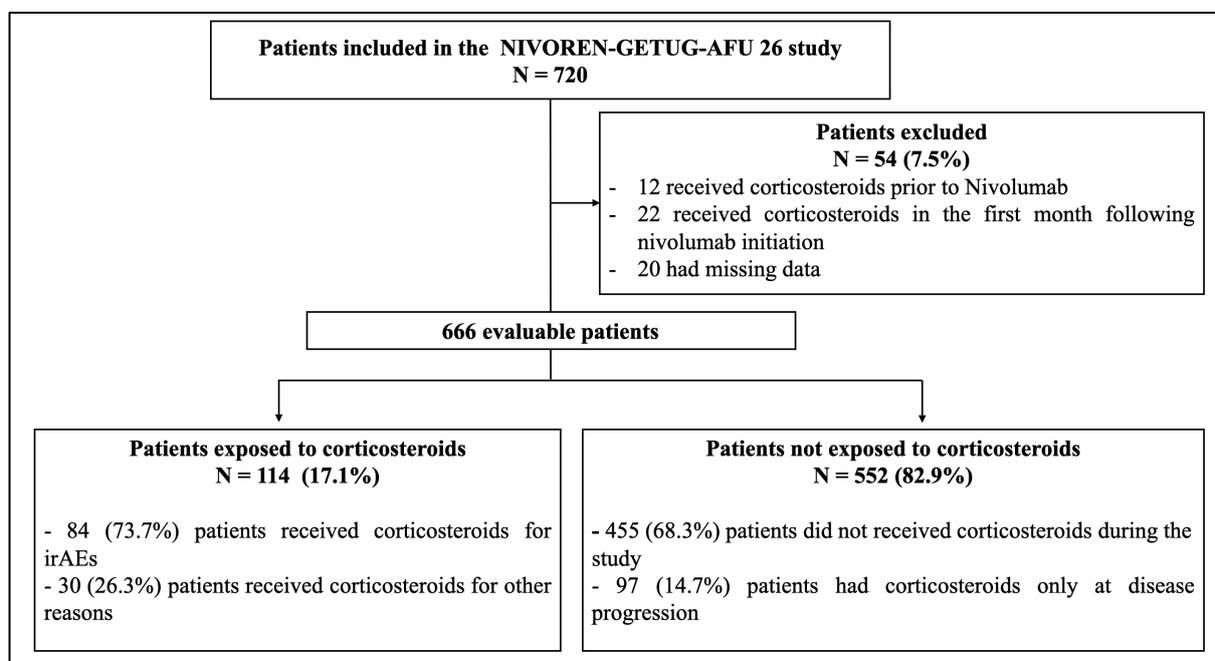


Figure 1. Flowchart of included patients. *irAEs*: immune-related adverse events.

Table 1. Baseline Patient Characteristics and trAE incidence in patients exposed and not exposed to corticosteroids.

	Exposed to corticosteroids (No=114)	Not exposed to corticosteroids (No=552)	P
<b>Baseline characteristic</b>	No. (%)	No. (%)	
<b>Age, years</b>			
<b>Median</b>	64.0	64	p = 0.876
<b>Range</b>	31-90	35-85	
<b>Sex</b>			
<b>Male</b>	87 (76.3)	428 (77.5)	p = 0.777
<b>Female</b>	27 (23.7)	124 (22.5)	
<b>ECOG performance status</b>			
< 2	92 (82.1)	449 (85.7)	p = 0.340
2-3	20 (17.9)	75 (14.3)	
<b>IMDC prognostic risk</b>			
<b>Favorable</b>	27 (23.7)	96 (17.4)	
<b>Intermediate</b>	60 (52.6)	322 (58.4)	p = 0.277
<b>Poor</b>	27 (23.7)	133 (24.1)	
<b>History of brain metastases</b>			
<b>Yes</b>	12 (11.3)	58 (11.2)	p = 0.965
<b>No</b>	94 (88.7)	461 (88.8)	
<b>Number of prior systemic line</b>			
1-2	96 (84.2)	422 (76.4)	p = 0.070
>2	18 (15.8)	130 (23.6)	
<b>GFR, mL/min (Cockcroft and Gault)</b>			
< 60	29 (32.7)	168 (37.6)	p = 0.599
> 60	74 (67.3)	337 (62.4)	
<b>trAE grade 3-5</b>			
<b>Yes</b>	47 (41.2)	77 (13.9)	
<b>No</b>	67 (58.8)	475 (86.1)	

**NOTE.** Data are given as No. (%), unless otherwise indicated.  
**Abbreviations:** ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; GFR: glomerular filtration rate; trAE treatment related adverse events.

Overall, median follow-up was 23.9 months (95% confidence interval (CI), 23.0 to 24.7).

Among patients exposed to corticosteroids before progression, 84 patients (73.3%) received corticosteroids for IrAE. Other reasons for corticosteroids use were side effects related to radiotherapy for 3 patients (2.6 %) and 28 patients (24.6%) received corticotherapy not related to cancer or IrAes, mainly for infections (14.9%) and chronic obstructive pulmonary disease (1.8%). Median dose at the initiation of corticosteroids was 60 mg of prednisone equivalent (range: 10 to 150 mg). In this population, 47 (41.2%) patients had an IrAE related to nivolumab  $\geq$  grade 3 and median time to the first trAE  $\geq$  grade 3 was 4.6 months (range 0 to 29.9). Corticosteroids dose and indications are detailed in Table 2. The median time to the first corticosteroid prescription was 21.4 weeks in patients exposed to corticosteroids during nivolumab treatment. Median time for each type of irAE are illustrated in figure 2.

Table 2. Corticosteroid indications and initial dose of patients exposed to corticosteroids during nivolumab treatment.

Characteristic	No. (%)
<b>Daily initial dose of corticosteroids, (prednisone equivalent) mg</b>	
<b>Median</b>	60.0
<b>Range</b>	10-150
<b>Daily initial dose of corticosteroids (prednisone equivalent) mg</b>	
< 40	24 (21.1)
> 40	76 (66.7)
<b>Daily initial dose of corticosteroids (prednisone equivalent) mg/kg</b>	
<1	74 (64.9)
>1	26 (22.8)
<b>Episode number of corticosteroids</b>	
1	89 (78.1)
2	22 (19.3)
>2	3 (2.6)
<b>Indication for corticosteroid use</b>	
<b>Immune-related adverse event</b>	<b>84 (73.7)</b>
<b>Infusion reaction</b>	5 (4.4)
<b>Endocrine</b>	4 (3.5)
<b>Gastro-intestinal</b>	15 (13.2)
<b>Hepatic</b>	9 (7.9)
<b>Neurologic</b>	6 (5.3)
<b>Pulmonary</b>	12 (10.5)
<b>Renal</b>	6 (5.3)
<b>Rheumatologic</b>	20 (17.5)
<b>Skin</b>	8 (7.0)
<b>Others</b>	5 (4.4)
<b>Radiotherapy complications</b>	<b>2 (2.6)</b>
<b>Brain radio necrosis</b>	1 (0.9)
<b>Others</b>	2 (1.8)
<b>Not related to cancer or irAE</b>	<b>28 (24.6)</b>
<b>COPD</b>	2 (1.8)
<b>Infectious syndrome</b>	17 (14.9)
<b>Others</b>	10 (9)
<b>NOTE. Data are given as No. (%).</b>	
<b>Abbreviations: PE: prednisone equivalents; irAE: immune-related adverse event; COPD: chronic obstructive pulmonary disease.</b>	

Among the 552 patients not exposed to corticosteroids before progression, 77 (13.9%) patients had at least one AE related to nivolumab  $\geq$  grade 3. Median time to the first trAE  $\geq$  grade 3 was 3.2 months (range 0 to 24.2). The mean number of treatment-related adverse event  $\geq$  grade 3 in patients having at least one of these events was 3.0 in patients not exposed to corticosteroids and 3.3 in patients exposed to corticosteroids.

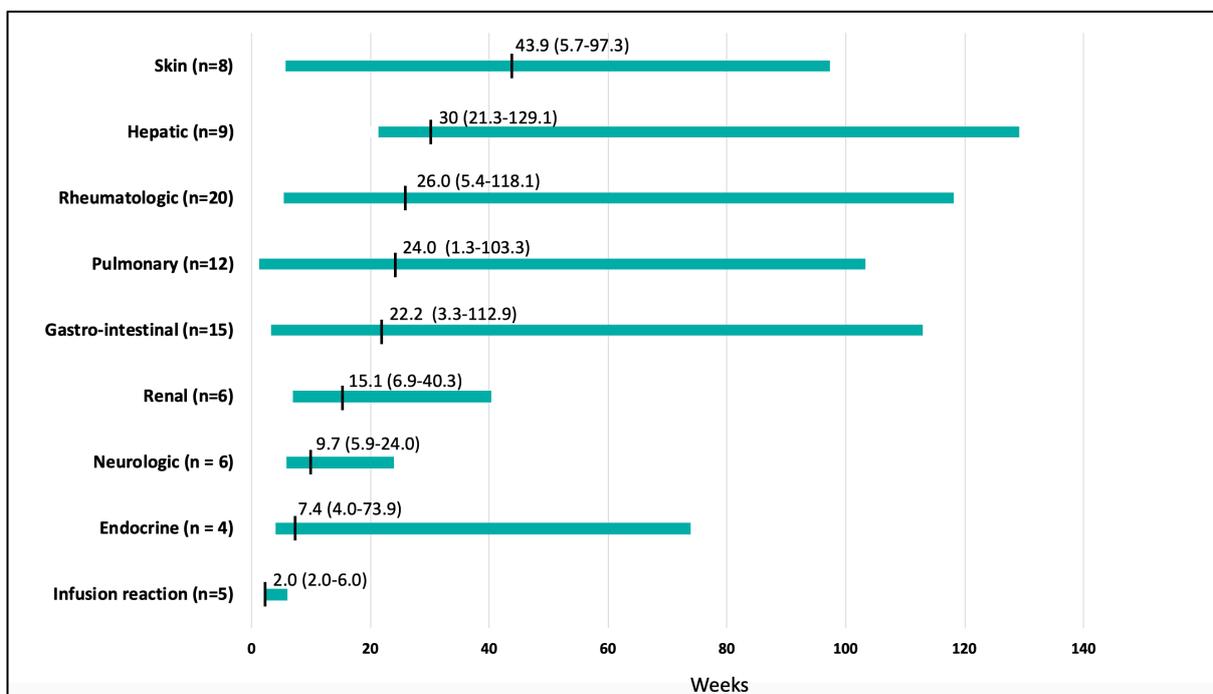


Figure 2. Time to corticotherapy use for immune-related adverse events, sorted by system class organ (SOC). Medians (indicated by crossed bars) and range are reported for each SOC category.

## OS, PFS and ORR.

Overall, estimated median OS was 23.9 months (95 % CI, 23.0 to 24.7), and the estimated PFS was 4.0 months (95% CI, 3.0 to 4.6). Median number of nivolumab administration was 15 (range 1 to 65) in patients exposed to corticosteroids and 10 (range 1 to 70) in patients not exposed to corticosteroids. Fifty patients (63.3%) exposed to corticosteroids and 194 (45.4%) not exposed to corticosteroids continued nivolumab beyond progression. In patients exposed to corticosteroids, main reasons for nivolumab discontinuation were adverse event for 40 patients (35.1%) and disease progression or death for 49 patients (43%). In patients not exposed to corticosteroids main reasons for nivolumab discontinuation were adverse event for 55 patients (10.0%) and disease progression or death for 365 patients (66.1%).

Median OS was not reached (NR) in patients exposed to corticosteroids during nivolumab treatment versus 23.6 months in patients not exposed to corticosteroids during nivolumab (hazard ratio (HR) for death, 0.54 (95% CI, 0.38 to 0.76; p = 0.0003). The 12-month OS rate was 84.1% (95% CI, 76.0 to 89.7) for patients exposed to corticosteroids versus 68.8% (95% CI, 64.8 to 72.5) for patients not exposed to corticosteroids. Median PFS was 7.7 months (95% CI, 4.6 to 10.6) among patients exposed to corticosteroids versus 3.1 months (95% CI, 2.8 to 4.4) among patients not exposed (HR for progression or death, 0.66; 95% CI, 0.52 to 0.83).

## Landmark analysis

For OS assessment, landmark analysis at 12 weeks resulted in the exclusion of 2 (1.76%) patients exposed to corticosteroids and 37 patients (6.7%) not exposed to corticosteroids. Median OS was not reached and 25.4 months (95% CI, 22.1 to 28.4) respectively in patients exposed to corticosteroids during nivolumab treatment and in those not exposed to corticosteroids (HR for death, 0.57 (95% CI, 0.40 to 0.81;  $p = 0.0017$ ). The 12-month OS rate was 85.6% (95% CI, 77.6 to 90.9) for patients exposed to corticosteroids versus 73.5% (95% CI, 69.4 to 77.1) for patients not exposed to corticosteroids (Figure 3A).

For PFS assessment, the landmark analysis at 12 weeks resulted in the exclusion of 45 (39.5%) patients exposed to corticosteroids and 271 patients (49 %) not exposed to corticosteroids. Median PFS was 16.4 months (95% CI, 11 to not reached) versus 9.6 months (95% CI, 7.6 to 10.9) in patients exposed to corticosteroids versus patients not exposed to corticosteroids (hazard ratio for progression or death, 0.63; (95% CI, 0.45 to 0.88);  $p = 0.0065$ ) Figure 3B). Landmark analysis at 8 and 16 weeks for PFS and OS are reported in Table 3.

Table 3. PFS and OS landmark analyses at 8,12 and 16 weeks.

Analysis performed	Patients excluded No (%)		Outcomes			
	Exposed to corticosteroids	Not exposed to corticosteroids	Median Exposed to corticosteroids	Median Not exposed to corticosteroids	Hazard ratio	p
<b>OS-8 weeks</b>	0	22 (4%)	NR (24.8-NR)	25.0 (21.3-27.9)	0.57 (0.41-0.81)	0.0013
<b>OS-12 weeks</b>	2 (1.8%)	37 (6.7%)	NR (28.7-NR)	25.4 (22.1-28.4)	0.57 (0.40-0.81)	0.0017
<b>OS-16 weeks</b>	5 (4.3%)	60 (10.9%)	NR (28.7-NR)	27.7 (24.5-30.1)	0.60 (0.42-0.86)	0.0051
<b>PFS-8 weeks</b>	12 (10.5%)	96 (17.4 %)	7.7 (4.6-10.6)	3.1 (2.8-4.4)	0.66 (0.52-0.83)	0.0004
<b>PFS-12 weeks</b>	42 (36.8%)	271 (49.1%)	8.2 (5.6-13.3)	4.8 (4.5-5.2)	0.67 (0.52-0.87)	0.0018
<b>PFS-16 weeks</b>	43 (37.7%)	291 (52.7%)	16.4 (11.0-NR)	9.6 (7.6-10.9)	0.63 (0.45-0.88)	0.0065

NOTE. Data are given as No. (%), unless otherwise indicated. Medians and hazard ratio are given with (95% confidence intervals).  
Abbreviations: OS: overall survival; PFS progression-free survival.

Response assessment was evaluable for 641 patients. Objective response rate was 32.7 % (95% CI, 24.1 to 42.3) for patients exposed to corticosteroids versus 18.6 % (95% CI, 12.4 to 22.2) for patients not exposed to corticosteroids. Four (3.6%) complete responses were observed in patients exposed to corticosteroids and 5 complete responses (0.9%) in patients not exposed to corticosteroids and. Objective and best overall responses are presented in table 4.

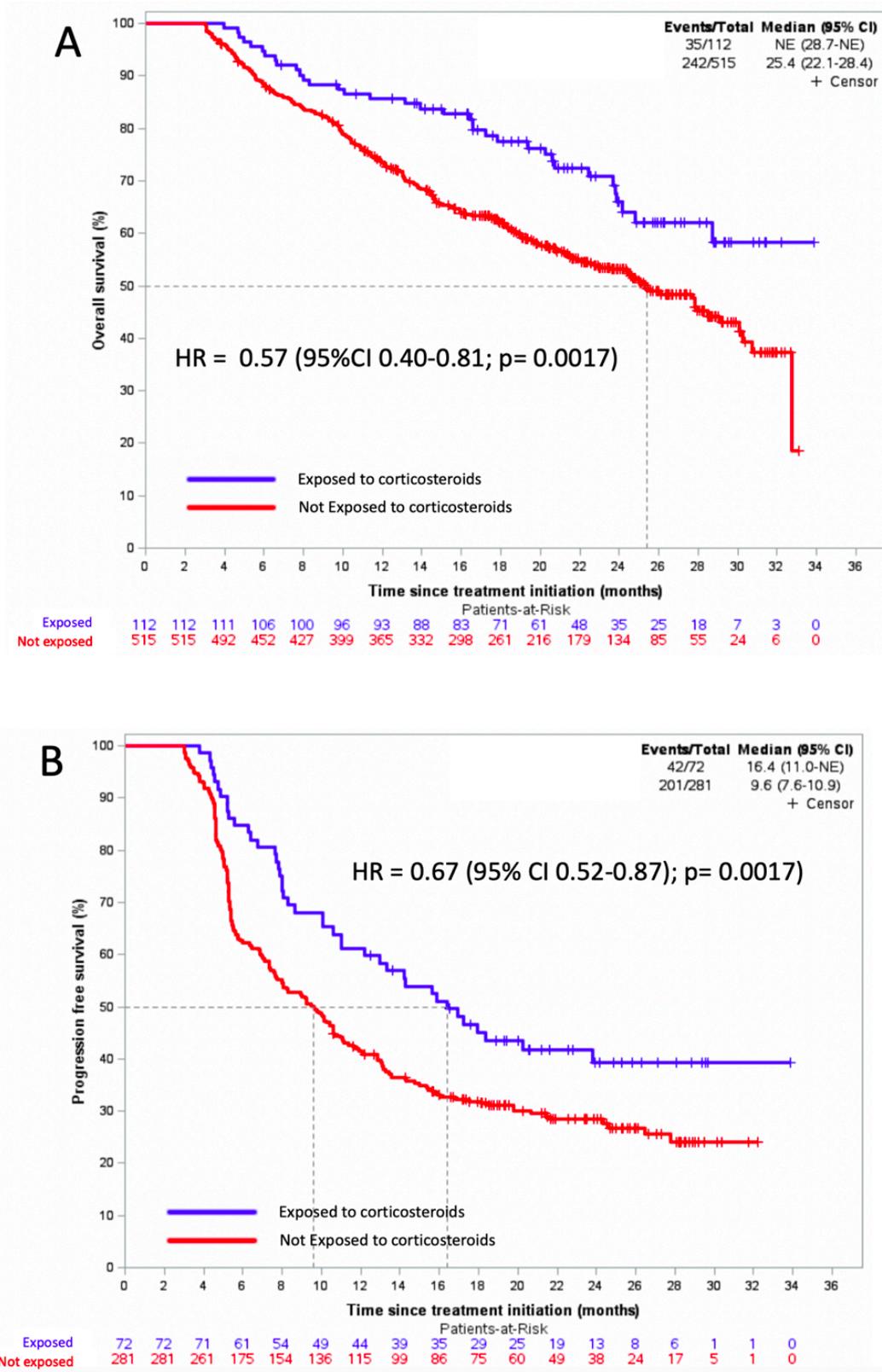


Figure 3. 12-weeks landmark analysis for OS (A) and PFS (B) in patients treated with nivolumab. OS and PFS shown after landmark at 12 weeks analysis and stratified by whether patients were exposed to corticosteroids (blue lines) or not (red lines). Crossed bars represent censored patients. Medians and hazard ratio are given with (95% confidence intervals). HR: Hazard ratio; OS: Overall survival. PFS: Progression-free survival.

Table 4. RECIST1.1 Response assessment

Variable	Exposed to corticosteroids	Not exposed to corticosteroids
	N = 114 No. (%)	N = 552 No. (%)
<b>Objective repose rate</b>	36 (32.7)	99 (18.6)
<b>Best Overall response</b>		
<b>Complete response</b>	4 (3.6)	5 (0.9)
<b>Partial response</b>	32 (29.1)	95 (17.7)
<b>Stable disease</b>	32 (29.1)	169 (31.8)
<b>Progressive disease</b>	42 (38.2)	263 (49.5)
<b>Not reported</b>	4 (3.5)	21 (3.8)
<b>NOTE. Data are given as No. (%).</b>		

## Exploratory analyses

### Dose of steroid

No significant differences in OS were observed if patients received more or less than 40 mg prednisone equivalent, nor for patients receiving more or less than 1mg/kg prednisone equivalent.

### Multivariate analysis

Assuming that other prognosis factors associated with corticosteroid use or survival outcomes could be confounding factors, we performed a multivariable analysis on patients in the 12 weeks landmark analysis, including age, ECOG performans status, number of prior line(s) of treatment, IMDC score and creatinine clearance. Exposition to corticosteroids before progression was associated with longer OS (HR, 0.551; 95% CI, 0.374 to 0.812; p = 0.0026) (Table 5).

Table 5. Multivariable analysis in patients included in the 12-month landmark analysis

Patient characteristic	Variable	Hazard ratio for death (IC95%)	p
<b>Exposition to corticosteroids</b>	Not exposed	1	0.0019
	Exposed	0.551 (0.374-0.812)	
<b>Age</b>	Age units	1.011 (0.997-1.026)	0.0232
<b>ECOG performans status</b>	< 2	1	0.0046
	2-3	1.219 (0.827-1.796)	
<b>Number of prior systemic line</b>	1-2	1	0.3175
	>2	1.044 (0.776-1.404)	
<b>IMDC prognostic risk</b>	Favorable	1	<0.0001
	Intermediate	2.03 (1.348-3.058)	
	Poor	2.878 (1.783-4.645)	
<b>History of brain metastases</b>	No	1	0.258
	Yes	1.444 (0.989-2.109)	
<b>GFR, mL/min (Cockcroft and Gault)</b>	< 40	1	0.0047
	40-60	0.829 (0.495-1.388)	
	> 60	0.721 (0.425-1.222)	
<b>NOTE. Hazard ratio are given with (95% confidence intervals). Abbreviations: OS: overall survival; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; GFR: glomerular filtration rate.</b>			

## TrAE in patients without corticosteroid use

Since patients exposed to corticosteroids were mainly patients treated for irAEs, which may be related to nivolumab efficiency, we performed a subgroup analysis in patients who had at least one adverse event grade  $\geq 3$ . The 12-month OS rate was 82.2% (95% CI, 75.9 to 95.3) for patients exposed to corticosteroids versus 59.5% (95% CI, 47.7 to 69.6) for patients not exposed to corticosteroids (Figure 3). ORR in patients exposed to corticosteroids was 34.0% (95% CI, 20.9 to 49.3) for patients exposed to corticosteroids versus 24.3 % (95% CI, 15.1 to 35.7) for patients not exposed to corticosteroids.

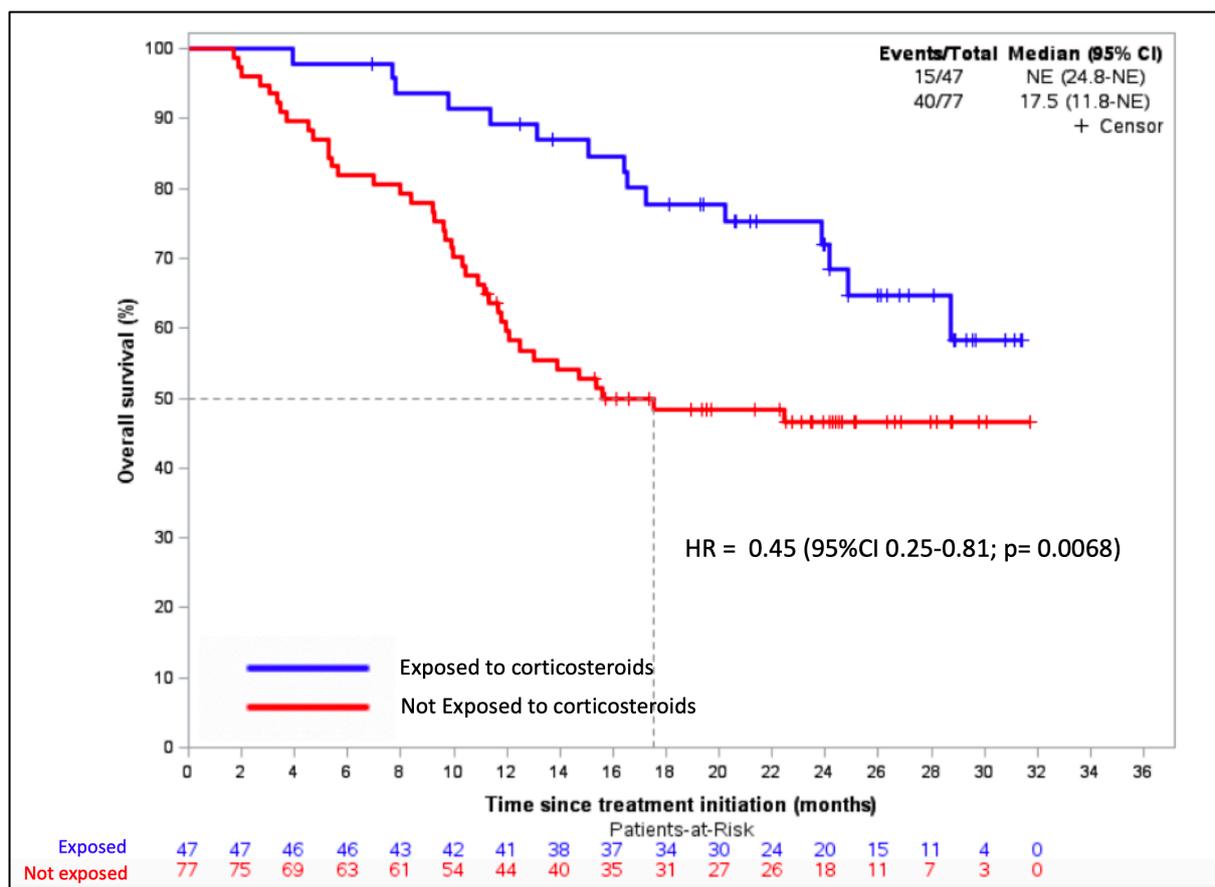


Figure 4. Overall survival in patients treated with nivolumab with at least one trAE of CTCAE grade 3-5 stratified by corticosteroids use (blue lines) or not (red lines). Crossed bars represent censored patients. Medians and hazard ratio are given with (95% confidence intervals). HR: hazard ratio; trAE: treatment related adverse events. CTCAE: Institute common terminology criteria for adverse events classification.

## Discussion

We report here that the use of corticosteroids during a treatment with nivolumab does not decrease survival outcomes and response rate in patients with metastatic ccRCC. Furthermore, our study demonstrated that irAEs requiring corticosteroid use are associated with better outcomes in terms of OS, PFS and RR.

This large multicentric study included patients usually excluded from phase III studies such as patients with brain metastases, ECOG performance of 2, or more than 3 previous lines of treatment. This approach in the real-world setting may give a more accurate idea of corticosteroid use for these patients.

In our study patients exposed to corticosteroids did not have a shorter OS than patients not exposed to corticosteroids. This is consistent with previous publications on this matter, showing no adverse effects of corticosteroids on OS when given during ICI treatment (21,25, 26). Most of these studies report patients treated with ipilimumab or the addition of ipilimumab plus nivolumab, and mostly in melanoma. ipilimumab has a different frequency and spectrum of toxicity, so it is difficult to compare our results with this study. One study reports a series of 184 patients treated with nivolumab for metastatic non-small cell lung carcinoma (27). In this series 50 patients (27%) experienced an IrAE and 37 patients (20%) required corticosteroid treatment. In another study of 134 patients treated with nivolumab for NSCLC, 24 patients (18%) required systemic therapy (28). Corticosteroid use is less frequent in our series, in which only 12.6 % of the patients required corticosteroids for irAEs, but so are our trAE which affected only 17.1% of patients. To our knowledge, this is the first study to report PFS and ORR outcomes in this setting. In our study, PFS and ORR were not decreased in patients receiving corticosteroids during nivolumab treatment which supports the fact that corticosteroids do not affect immune response.

Furthermore, treatment with corticosteroids during nivolumab was associated with even better OS, PFS and ORR, with a hazard ratio for death of 0.57 when a landmark at 12 weeks was used. This benefit was also maintained in multivariate analysis. We assumed that this benefit was not due directly to corticotherapy itself, but that by selecting patients with irAEs requiring corticosteroids, we selected patients having a more active immune response against normal tissue and also against tumor cells, possibly due to an immune cross-reactivity between tumor and healthy tissue.

In our study, 77 patients not exposed to corticosteroids during nivolumab treatment had at least one trAE with a grade  $\geq 3$ . Most of these events were related to general disorders, or adverse events not likely to be immune-related such as asthenia for 17 patients or isolated biologic disorders for 9 patients. When we compared these 77 patients with the 47 patients who required corticosteroids for a trAE of grade  $\geq 3$ , patients exposed to corticosteroids had still a significant longer survival, which supports our hypothesis.

In clinical trials assessing ICIs' safety, CTCAE classification is commonly used but may not be suitable to distinguish trAEs that are associated with auto-immune response (which are called ir-AEs) from those that are not. For instance, fatigue is often observed when ICIs are used but only a few cases are related to auto-immune activity such as dysthyroidism. The grading of irAEs may also not correctly assess the importance of the auto-immune mechanisms involved. For example, a patient with a persistent grade 1 or 2 immune related toxicity will eventually need corticosteroids and this may reflect a more active immune response than a patient with a resolution of grade 1 or 2 toxicity without need of any treatment. Our study included only 31 patients exposed to corticosteroids during nivolumab for another reason than irAEs, so it was not possible to compare these patients with patients receiving corticosteroids

for irAes and thus to assess the effect of IrAE on survival in this population receiving corticosteroids.

The association between ir-AE and survival in patients treated with ICIs is still a matter of debate. In a study with 148 patients treated with nivolumab alone or nivolumab plus peptide vaccine, ir-AEs correlated with a significantly longer OS for patients presenting a rash or a vitiligo (29). Another report of 51 patients with advanced or metastatic carcinoma, melanoma, or non-small cell lung carcinoma, treated with pembrolizumab in the KEYNOTE-001 trial showed that immune-related thyroid dysfunction was associated with improvement in OS but not in PFS (30). In non-small cell lung cancer, a retrospective study of 134 patients treated with nivolumab showed that ir-AEs of any grade were associated with a better OS and PFS in a landmark analysis (31). Only one prospective study assessed the association between early ir-AEs, (occurring 2 to 6 weeks after nivolumab initiation), and outcomes for 43 patients treated with nivolumab for metastatic non-small cell carcinoma. This study found that patients with early irAEs had a better PFS and ORR than other patients (32). Some other studies found no association between irAEs and survival outcomes (33,34). In renal cell carcinoma, the NIVOREN study showed that severe tr-AE ( $\geq$  grade 3) were associated with better PFS but not with OS and ORR (35). Our results suggest that selecting patients with Ir-AEs requiring corticosteroids treatment could help to demonstrate an association between IrAes and anti-tumor activity in further studies.

Our study does carry some limitations, among them the fact that indication and initial dose of corticosteroids were retrospectively collected, but concomitant use of corticosteroid was prospectively collected therefore limiting the risk of missing patients who received corticosteroids. Median time to the first corticosteroids prescription was 21.4 weeks in patients exposed to corticosteroids during nivolumab treatment. It is then possible that patients with longer survival were more likely to receive corticosteroids. We tried to correct this potential immortal time bias by performing a landmark analysis. Since the median time to the need for corticosteroids was not certain in literature, we choose to set our landmark time point at 12 weeks according to the median time to the first IrAE for anti-PD-1 described in another studies (21,24,36). The fact that consistent benefit is reported both for OS and PFS with 3 different landmark analyses timepoints at 8 12, and 16 weeks and the fact that these landmarks excluded more patients not exposed to corticosteroids limits the risk of immortal time bias. Finally, although we collected the initial dose of corticosteroids, the duration of corticosteroid use was not amenable to rigorous analysis owing to the individualized dose tapers. The fact that corticosteroid exposure (considering dose and duration) may affect ICIs efficacy is a question that still needs to be addressed.

## Conclusion

Our finding indicates that use of corticosteroids during nivolumab treatment of metastatic ccRCC is not associated with an adverse effect on survival outcomes. irAEs requiring corticosteroids was associated with a better response to immunotherapy and further investigation is needed to confirm these results.

## References

1. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012 Apr;12(4):252–64.
2. Powles T, Staehler M, Ljungberg B, Bensalah K, Canfield SE, Dabestani S, et al. Updated EAU Guidelines for Clear Cell Renal Cancer Patients Who Fail VEGF Targeted Therapy. *Eur Urol*. 2016 Jan;69(1):4–6.
3. Escudier B, Sharma P, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. CheckMate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2017 Dec;72(6):962–71.
4. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Apr 5;378(14):1277–90.
5. Motzer RJ, Powles T, Atkins MB, Escudier B, McDermott DF, Suarez C, et al. IMmotion151: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab Plus Bevacizumab vs Sunitinib in Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol*. 2018 Feb 20;36(6\_suppl):578–578.
6. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 21;380(12):1116–27.
7. Wang P-F, Chen Y, Song S-Y, Wang T-J, Ji W-J, Li S-W, et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2017;8:730.
8. Wang DY, Salem J-E, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018 Dec 1;4(12):1721–8.
9. Haanen JBag, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv119–42.
10. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018 Feb 14;36(17):1714–68.
11. Galon J, Franchimont D, Hiroi N, Frey G, Boettner A, Ehrhart-Bornstein M, et al. Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells. *FASEB J*. 2002 Jan;16(1):61–71.
12. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017 Apr;17(4):233–47.
13. Dietrich J, Rao K, Pastorino S, Kesari S. Corticosteroids in brain cancer patients: benefits and pitfalls. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011 Mar;4(2):233–42.
14. Haywood A, Good P, Khan S, Leupp A, Jenkins-Marsh S, Rickett K, et al. Corticosteroids for the management of cancer-related pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 24;(4):CD010756.
15. Yennurajalingam S, Bruera E. Role of corticosteroids for fatigue in advanced incurable cancer: is it

a 'wonder drug' or 'deal with the devil.' *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014 Dec;8(4):346–51.

16. Miller S, McNutt L, McCann M-A, McCorry N. Use of Corticosteroids for Anorexia in Palliative Medicine: A Systematic Review. *J Palliat Med*. 2014 Apr;17(4):482–5.

17. Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Oct;36(28):2872–8.

18. Scott SC, Pennell NA. Early Use of Systemic Corticosteroids in Patients with Advanced NSCLC Treated with Nivolumab. *J Thorac Oncol*. 2018 Nov;13(11):1771–5.

19. Impact of early steroids use on clinical outcomes of patients with advanced NSCLC treated with immune checkpoint inhibitors [Internet]. [cited 2018 Oct 30]. Available from: <https://poster-submission.com/esmo2018/visitors/eposter/38053>

20. Chasset F, Pages C, Biard L, Roux J, Sidina I, Madelaine I, et al. Single-center study under a French Temporary Authorization for Use (TAU) protocol for ipilimumab in metastatic melanoma: negative impact of baseline corticosteroids. *Eur J Dermatol*. 20151-2;(1):36–44.

21. Horvat TZ, Adel NG, Dang T-O, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*. 2015 Oct;33(28):3193–8.

22. Garant A, Guilbault C, Ekmekjian T, Greenwald Z, Murgoi P, Vuong T. Concomitant use of corticosteroids and immune checkpoint inhibitors in patients with hematologic or solid neoplasms: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Dec;120:86–92.

23. Weber JS, Larkin JMG, Schadendorf D, Wolchok JD, Wagstaff J, Dummer R, et al. Management of gastrointestinal (GI) toxicity associated with nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or IPI alone in phase II and III trials in advanced melanoma (MEL). *J Clin Oncol*. 2017 May 20;35(15\_suppl):9523–9523.

24. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2017 Mar;35(7):785–92.

25. Downey SG, Klapper JA, Smith FO, Yang JC, Royal RE, Kammula US, et al. Prognostic Factors Related to Clinical Response in Patients with Metastatic Melanoma Treated by CTL-Associated Antigen-4 Blockade. 2008;17.

26. Johnson DB, Friedman DL, Berry E, Decker I, Ye F, Zhao S, et al. Survivorship in Immune Therapy: Assessing Chronic Immune Toxicities, Health Outcomes, and Functional Status among Long-term Ipilimumab Survivors at a Single Referral Center. *Cancer Immunol Res*. 2015 May;3(5):464–9.

27. Higashiyama RI, Horinouchi H, Sekine K, Matsumoto Y, Murakami S, Goto Y, et al. Efficacy of nivolumab in patients treated by corticosteroid due to immune-related adverse events. *J Clin Oncol*. 2018 Feb 10;36(5\_suppl):163–163.

28. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, et al. Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non–Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2018 Mar 1;4(3):374.

29. Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, Richards A, Gibney G, Weber JS. Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. *Clin Cancer Res*. 2016 Feb 15;22(4):886–94.

30. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, Pollina R, Kasler MK, Stephens D, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017 01;28(3):583–9.
31. Teraoka et al. - 2017 - Early Immune-Related Adverse Events and Associatio.pdf [Internet]. [cited 2019 Mar 20]. Available from: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(17\)30825-0/pdf](https://www.jto.org/article/S1556-0864(17)30825-0/pdf)
32. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, et al. Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non–Small-Cell Lung Cancer.
33. Owen DH, Wei L, Bertino EM, Edd T, Villalona-Calero MA, He K, et al. Incidence, Risk Factors, and Effect on Survival of Immune-related Adverse Events in Patients With Non–Small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2018 Aug [cited 2018 Sep 29]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S152573041830202X>
34. Kfoury M, Voisin A-L, Najean M, Champiat S, Laghouati S, Michot J-M, et al. 1141PD Association between immune-related adverse events and efficacy in patients treated with anti-PD-(L)1. *Ann Oncol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2019 Apr 1];29(suppl\_8). Available from: [https://academic.oup.com/annonc/article/29/suppl\\_8/mdy288.014/5141670](https://academic.oup.com/annonc/article/29/suppl_8/mdy288.014/5141670)
35. Albiges L, Negrier S, Dalban C, Chevreau C, Gravis G, Oudard S, et al. Safety and efficacy of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Final analysis from the NIVOREN GETUG AFU 26 study. *J Clin Oncol*. 2019 Feb 26;37(7\_suppl):542–542.

## Annexes

### Liste des tableaux et figures

#### Partie 1. Introduction : données de la littérature

##### Figures

**Figure 1** : Principales altérations moléculaires impliquées dans la tumorigenèse des cancers du rein à cellules claires (**page 12**).

**Figure 2** : Synthèse des recommandations 2019 de l'ESMO pour le traitement systémique des carcinomes rénaux à cellules claires métastatiques (**page 27**).

**Figure 3** : Présentation de l'antigène aux lymphocytes T naïfs (**page 29**).

**Figure 4** : Cycle de l'immunité cellulaire anti-tumorale (**page 30**).

**Figure 5** : Principaux mécanismes d'action des inhibiteurs des checkpoints immunitaires (**page 31**).

**Figure 6** : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes. (**page 37**)

**Figure 7** : Principaux effets inhibiteurs des glucocorticoïdes sur la réponse immunitaire anti-tumorale (**page 39**).

##### Tableaux

**Tableau 1** : 8ème édition de la classification TNM de l'AJCC (l'American Joint Committee on Cancer) (**page14**).

**Tableau 2** : Score SSIGN (tumor stage, size, grade and necrosis) (**page15**).

**Tableau 3** : Score UISS (University of California Los Angeles Integrated Staging System) (**page16**).

**Tableau 4** : Classification pronostique du MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) (**page16**).

**Tableau 5** : Classification pronostique de l'IMDC (l'International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) (**page17**).

**Tableau 6** : ICI's ayant l'autorisation de l'EMA dans le traitement des tumeurs au stade métastatique (**page 32**).

**Tableau 7** : Molécules utilisées pour la corticothérapie systémique en oncologie et facteurs de conversion en équivalent prednisone (**page 40**).

**Tableau 8** : Principales études évaluant l'impact de la corticothérapie à l'initiation des ICI's (**page 47**).

**Tableau 9** : Principales études évaluant l'impact de la corticothérapie administrée au cours du traitement par ICI (**page 47**).

## Partie 2. Article en anglais

### Figures

**Figure 1:** Flowchart of included patients (**page 61**).

**Figure 2:** Time to corticotherapy use for immune-related adverse events, sorted by system class organ (SOC) (**page 64**).

**Figure 3:** 12-weeks landmark analysis for OS (A) and PFS (B) in patients treated with nivolumab (**page 66**).

**Figure 4:** Overall survival in patients treated with nivolumab with at least one trAE of CTCAE grade 3-5 stratified by corticosteroids use (**page 68**).

### Tables

**Table 1:** Baseline Patient Characteristics and trAE incidence in patients exposed and not exposed to corticosteroids. (**page 62**).

**Table 2:** Corticosteroid indications and initial dose of patients exposed to corticosteroids during nivolumab treatment. (**page 63**).

**Table 3:** PFS and OS landmark analyses at 8,12 and 16 weeks (**page 65**).

**Table 4:** RECIST1.1 Response assessment (**page 67**).

**Table 5:** Multivariable analysis in patients included in the 12-month landmark analysis (**page 68**).

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis 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.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu 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 déshonoré et méprisé si j'y manque.

## Résumé

**Objectif :** le nivolumab est un standard dans le traitement du carcinome rénal à cellules claires (CRCC). L'effet immunosuppresseur des corticoïdes pourrait diminuer l'efficacité de cette immunothérapie. Nous avons évalué l'impact des corticoïdes reçus en cours de traitement par nivolumab dans le CRCC métastatique. **Matériel et méthodes :** nous avons réalisé une étude ancillaire de l'essai NIVOREN (NCT03013335), une étude française multicentrique de phase II évaluant la tolérance du nivolumab chez des patients atteints d'un CRCC métastatique en 2<sup>ème</sup> ligne et plus. Nous avons comparé les patients exposés ou non exposés aux corticoïdes avant progression tumorale. Nous avons réalisé une analyse en landmark à 12 semaines pour évaluer la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP). **Résultats :** parmi les 666 patients évaluables, 114 (17,1%) étaient exposés et 552 (82,9%) étaient non exposés aux corticoïdes avant progression. La SG médiane était non atteinte pour les patients exposés, et de 25,4 mois pour les patients non exposés aux corticoïdes avant progression (hazard ratio, 0,57;  $p = 0,0017$ ). La PFS médiane était de 16,4 mois pour patients exposés, et de 9,6 mois pour les patients non exposés aux corticoïdes avant progression. Le taux de réponse objective était de 32,7 % et 18,6 % dans les groupes exposés et non exposés respectivement. Parmi les patients ayant au moins un effet indésirable lié au traitement de grade 3-5, le taux de survie à 12 mois était de 82,2% pour les patients exposés aux corticoïdes et de 59,5% pour les patients non exposés aux corticoïdes. **Conclusion :** chez les patients atteints de CRCC, l'utilisation de corticoïdes au cours du traitement par nivolumab n'impacte pas l'efficacité de celui-ci. Les événements indésirables nécessitant une corticothérapie semblent associés à une meilleure survie, mais d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

### Résumé en anglais :

#### **Impact of corticosteroids on nivolumab efficiency in metastatic renal cell carcinoma.**

**Purpose:** nivolumab is now a standard for the treatment of metastatic clear-cell renal cell carcinoma (mccRCC). The immunosuppressive effect of corticosteroids may reduce efficacy of nivolumab. We evaluated the impact of corticosteroids during nivolumab treatment in patients with mccRCC. **Patients and Methods:** We conducted an ancillary study of NIVOREN (NCT03013335), a French multicenter prospective phase II safety study of nivolumab in mccRCC in case of progression after anti-angiogenic therapy. We compared patients exposed or not exposed to corticosteroids before disease progression. We performed a landmark analysis using a timepoint at 12 weeks for overall survival (OS) and progression free survival (PFS) assessment. **Results:** Among the 666 evaluable patients, 114 (17.1%) and 552 (82.9%) patients were exposed or not exposed to corticosteroids before progression respectively. Among exposed patients, 73.3% received corticosteroids for an immune-related adverse event (irAEs). Median OS was not reached and 25.4 months respectively in patients exposed or not exposed to corticosteroids (hazard ratio (HR), 0.57;  $p = 0.0017$ ). Median PFS was 16.4 months versus 9.6 months respectively in patients exposed or not exposed to corticosteroids (HR, 0.63;  $p = 0.0065$ ). Objective response rate was 32.7 % and 18.6 % respectively in patients exposed or not exposed to corticosteroids. Among patients with at least one treatment-related adverse event of grade 3-5, the 12-month overall survival rate was 82.2% for patients exposed to corticosteroids versus 59.5% patients not exposed to corticosteroids. **Conclusion:** The use of corticosteroids during nivolumab treatment of metastatic ccRCC is not associated with an adverse effect on survival outcomes. irAEs requiring corticosteroids were associated with better response to immunotherapy but further investigation is needed to confirm these results.

**Discipline :** oncologie médicale

**Mots clefs :** cancer, carcinome rénal à cellules claires, nivolumab, corticoïdes.