



HAL
open science

Évaluation du taux de polynucléaires éosinophiles et de sa variation comme facteur prédictif de réponse au nivolumab dans le cancer du rein métastatique

Tressie Herrmann

► **To cite this version:**

Tressie Herrmann. Évaluation du taux de polynucléaires éosinophiles et de sa variation comme facteur prédictif de réponse au nivolumab dans le cancer du rein métastatique. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03540814

HAL Id: dumas-03540814

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03540814>

Submitted on 24 Jan 2022

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 CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
par

HERRMANN, Tressie

Présentée et soutenue publiquement le 07/09/2021

Évaluation du taux de polynucléaires éosinophiles et de sa variation comme facteur prédictif de réponse au nivolumab dans le cancer du rein métastatique.

Directeur de thèse : Monsieur Hakim MAHAMMEDI, Praticien Hospitalier, Centre Jean Perrin, service d'oncologie médicale

Président du jury : Madame Frédérique PENAULT-LLORCA, Professeure, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : Monsieur Xavier DURANDO, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand ; Monsieur Christophe POMEL, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand ; Monsieur Sébastien BAILLY, Praticien Hospitalier, CHU Clermont-Ferrand, service d'oncologie médicale

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
par

HERRMANN, Tressie

Présentée et soutenue publiquement le 07/09/2021

Evaluation du taux de polynucléaires éosinophiles et de sa variation comme facteur prédictif de réponse au nivolumab dans le cancer du rein métastatique.

Directeur de thèse : Monsieur Hakim MAHAMMEDI, Praticien Hospitalier, Centre Jean Perrin, service d'oncologie médicale

Président du jury : Madame Frédérique PENAULT-LLORCA, Professeure, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : Monsieur Xavier DURANDO, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand ; Monsieur Christophe POMEL, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand ; Monsieur Sébastien BAILLY, Praticien Hospitalier, CHU Clermont-Ferrand, service d'oncologie médicale

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE VICE
PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **WILLIAMS** Benjamin
: **HENRARD** Pierre

: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice

: **CHAZAL** Jean

DOYEN

: **CLAVELOU** Pierre

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques – DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges -Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mme GLANDDIER Phyllis – M. JACQUETIN Bernard – Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOIX Alain - DETEIX Patrice – DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - KEMENY Jean-Louis – LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M. GILAIN Laurent	O.R.L.
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M. LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d' Adultes
M. PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M. SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M. BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme DUCLOS Martine	Physiologie
M. SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique
M. BERGER Marc	Hématologie
M. GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M. ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M. SOUBRIER Martin	Rhumatologie

PROFESSEURS DE
1ère CLASSE

M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique

PROFESSEURS DE
2ème CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréi	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale
M. TANGUY Gilles	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mlle GOUY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mlle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mlle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mlle MIRAND Audrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mlle COSTE Karen	Pédiatrie
Mlle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie

**MAITRES DE CONFERENCES DE
2ème CLASSE**

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mlle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mlle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine
M. PIZON Frank	Santé Publique

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. BERNARD Pierre
Mme ESCHALIER Bénédicte
Mme RICHARD Amélie
M. TESSIERES Frédéric

Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale

A NOTRE PRESIDENTE DE THESE

Madame le Professeur Frédérique PENAULT-LLORCA,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse, et de m'avoir soutenue durant tout mon internat. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Docteur Hakim MAHAMMEDI,

Un grand merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et de mémoire de DES. Ton implication dans mon travail, ta patience et ta gentillesse m'ont été plus que précieuses durant ses dernières années.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur Xavier DURANDO,

Je te remercie d'avoir apporté tes connaissances à la critique de ce travail et de m'avoir aidée à sa finalisation. Merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse, et de m'encourager pour la suite de mon cursus.

Monsieur le Professeur Christophe POMEL,

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail, et de faire partie de ce jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération.

Monsieur le Docteur Sébastien BAILLY,

Je te remercie pour ta disponibilité et ton aide durant la réalisation de ce travail. Je te suis reconnaissante d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse.

REMERCIEMENTS PERSONNELS

A toi Yann sans qui réellement rien n'aurait été possible pour la thèse, mais surtout pour tout l'à côté. Tu es mon tout et ce si peu de lignes ne suffira jamais à expliquer ce pour quoi je te considère comme mon essentiel. Merci de rendre la vie plus drôle, plus belle, je t'aime.

A mes parents, MERCI de m'avoir poussée à me dépasser pour finalement découvrir une nouvelle passion dans la médecine. Papa, sans toi je serai sûrement ostéopathe. Maman, sans toi, je ne sais pas ce que j'aurai réussi à faire comme étude en réalité. Merci d'avoir réussi à faire de moi celle que je suis, avec un brin de folie comme bon mélange de vous deux (même si je ne l'admets pas toujours !)

A ma famille entière. Mes grands frères, j'espère que vous serez épatés de la petite dernière ! Brice, mon modèle et mon grand frère d'amour, je t'attends pour toujours plus d'aventures. Vincent, comme tu l'as si bien dit, nous avons la vie pour vieillir et partager milles choses ensemble. Ma Mamie, j'espère voir la fierté dans tes yeux, déjà deux filles médecin voilà une de tes petites filles enfin aussi docteur. Tu es extraordinaire et tu nous as appris à devenir plus forts. A Gilles, j'espère être à la hauteur de ce que tu es. Tu es un véritable exemple pour moi, merci pour tes conseils et ton amour. A ma marraine si formidable et toujours présente ; dans les mélanges pousse-pousse, les mojitos, la rigolade, et tout ce qui va avec, merci. A mes grandes cousines : Popo, ma voisine d'un temps, mon oreille de toujours ; Marion, mon modèle de petite fille, ma tête de nœuds préférée. A mes nièces, mes Princesses pour qui je serai toujours présente et qui me font tellement sourire, vous êtes les plus adorables. A Sophie, Elise, Colas, Tépho, Clém, Nico, Victor, Pascaline, Do, Catherine, Clara, Chloé, Christian, Catherine, Isabelle, Patrice, Françoise, Pierre... j'aimerai vous voir plus souvent et créer encore mille souvenirs à vos côtés. A Yolaine, Alain, Angie, Cédric et les loulous, ma nouvelle famille, merci pour votre gentillesse et votre amour.

A mes amis qui comptent tant. J'aimerai vous faire chacun une dédicace digne de ce nom mais je n'ai pas la place et je promets de faire à chacun un message personnel. Prévoyez autant de mouchoirs que moi lors de cette soutenance ! Mention spéciale à Linou, Lapinou, Julie, Lulu, Guillaume, Cams, Clarouk et Yo, Marine et Oliv, Ophé, Stéph et Julien, Charlot, Cindi, Vibol, et Rémy... Depuis longtemps, plus récemment, de plus ou moins loin, jour après jour, par vos bêtises, vous mettez toujours des paillettes dans ma vie, alors merci.

A mes cointernes devenus amis. On partage tout ou presque : du rire, des cafés, des galères, des cookies et pas mal de bières... je vous attends pour fêter ça ! Je vous remercie d'être tous aussi fous que moi (tous sans exception). Je vous adore !

A mes chefs et mes collègues rencontrés ces dernières années. En onco, en hémato, à l'USP, au labo, en RT, ou en anapath... Au CJP, au CHU, ou au PSR... A Clermont ou à Paris. A vous qui m'avez tant appris, et m'apprendrez encore. Vous qui avez fait que la vie au travail pouvait être chouette, un grand merci ! Et à Marie, sans qui, cette dernière année n'aurait clairement pas eu la même saveur (essentiellement pour notre conso de chocolats bien sûr).

TABLE DES MATIERES

1	LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	16
1.1	Tableaux	16
1.2	Figures	20
2	LISTE DES ABREVIATIONS	25
3	INTRODUCTION	27
4	GENERALITES	29
4.1	Cancer du rein.....	29
4.1.1	Incidence	29
4.1.2	Facteurs de risque.....	29
4.1.3	Types histologiques et anomalies génétiques.....	29
4.1.4	Pronostic.....	30
4.2	Evolution des modalités thérapeutiques du cancer du rein.....	32
4.2.1	Place de la chirurgie	32
4.2.2	IL-2 et IFN α	34
4.2.3	Anti-VEGF	34
4.2.4	Inhibiteurs de mTOR.....	35
4.2.5	Immunothérapie	35
4.2.6	Combinaisons de traitements	36
4.3	Biomarqueurs prédictifs de réponse	37
4.3.1	Expression de PDL-1	37

4.3.2	Charge mutationnelle tumorale	37
4.3.3	Profil d'expression génique.....	38
4.3.4	Ratio neutrophiles / lymphocytes	38
4.4	Eosinophiles.....	39
4.4.1	Physiologie	39
4.4.2	Rôles en oncologie solide.....	39
4.4.3	Impact dans la réponse aux traitements.....	40
5	ARTICLE.....	42
6	CONCLUSION	55
7	REFERENCES	56
8	ANNEXES.....	66
8.1	ANNEXE 1. Principales formes histologiques, altérations moléculaires et voies de régulation.....	66
8.2	ANNEXE 2. Formes héréditaires de cancers du rein	67
8.3	ANNEXE 3. Chronologie des traitements systémiques du cancer du rein métastatique.....	68
8.4	ANNEXE 4. Stratégie thérapeutique des formes métastatiques.....	69
8.5	ANNEXE 5. Dynamique et action physiologique des polynucléaires éosinophiles .	70
9	SERMENT D'HIPPOCRATE	71
	SERMENT D'HIPPOCRATE	72

1 LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

1.1 Tableaux

a. Table I. Baseline patient characteristics

		Number	Percent
Mean age, years		66 (37 - 86)	
Gender	Female	21	32
	Male	44	68
Past of nephrectomy	Yes	48	74
	No	17	26
Histology	Clear Cell Renal Carcinoma	58	89
	Non-clear Cell Renal Carcinoma	7	11
Fuhrman Nuclear Grade	NA	17	26
	1	2	3
	2	20	31
	3	17	26
	4	9	14
Number of prior systemic therapies	0	1	2
	1	43	66
	2	15	23
	≥ 3	6	9
IMDC Risk Group	Favorable	14	22
	Intermediate	36	55
	Poor	15	23
Sites of metastases at baseline	Lung	47	
	Liver	14	
	Bone	22	
	Lymph Node	37	
	Brain	9	
	Pancreas	9	
	Adrenal	7	
	Others	12	
ECOG PS at baseline	0	22	34
	1	28	43
	2	14	22
	3	1	2

b. Tableau II. Classification TNM 8^{ème} édition selon UICC 2017

T : Tumeur primitive	
Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
T1	Tumeur ≤ 7cm dans sa plus grande dimension, limitée au rein
	T1a Tumeur ≤ 4 cm
	T1b Tumeur > 4 cm et ≤ 7 cm
T2	Tumeur > 7cm dans sa plus grande dimension, limitée au rein
	T2a Tumeur > 7 cm mais ≤ à 10 cm
	T2b Tumeur > 10 cm, limitée au rein
T3	Tumeur étendue aux veines majeures ou envahissant les tissus périrénaux mais respectant la glande surrénale homolatérale sans dépasser le fascia de Gérota
	T3a Tumeur envahissant la veine rénale ou ses branches segmentaires ou tumeur envahissant la région pyélocalicielle ou la graisse périrénale et/ou la graisse du sinus rénal (péripelvienne) mais sans dépasser le fascia de Gérota
	T3b Tumeur étendue dans la veine cave au-dessous du diaphragme
	T3c Tumeur étendue dans la veine cave au-dessus du diaphragme ou envahissant la paroi de la veine cave
T4	Tumeur étendue au-delà du fascia de Gérota (extension contigüe à la glande surrénale homolatérale incluse)
N : Ganglions régionaux	
Nx	Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques
N0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s)
M : Métastases à distance	
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase(s) tissulaire(s) à distance

c. Tableau III. Performance Status (PS)

PS selon Karnofsky

Définition	%	Critères
Capable de mener une activité normale et de travailler ; pas besoin de soins particuliers	100	Normal ; pas de plainte ; pas d'évidence de maladie
	90	Capable d'une activité normale ; signes ou symptômes mineurs en relation avec la maladie
	80	Activité normale avec effort ; signes ou symptômes de la maladie
Incapable de travailler ; capable de vivre à domicile	70	Capacité de subvenir à ses besoins ; incapable d'avoir une activité normale et professionnelle active
	60	Requiert une assistance occasionnelle mais est capable de subvenir à la plupart de ses besoins
	50	Requiert une assistance et des soins médicaux fréquents
Incapable de subvenir à ses besoins ; requiert un équivalent de soins institutionnels ou hospitaliers	40	Invalide ; requiert des soins et une assistance importante
	30	Sévèrement invalide ; hospitalisation indiquée bien que le décès ne soit pas imminent
	20	Extrêmement malade ; hospitalisation nécessaire ; traitement actif de soutien nécessaire
	10	Mourant ; mort imminente
	0	Décédé

PS selon l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

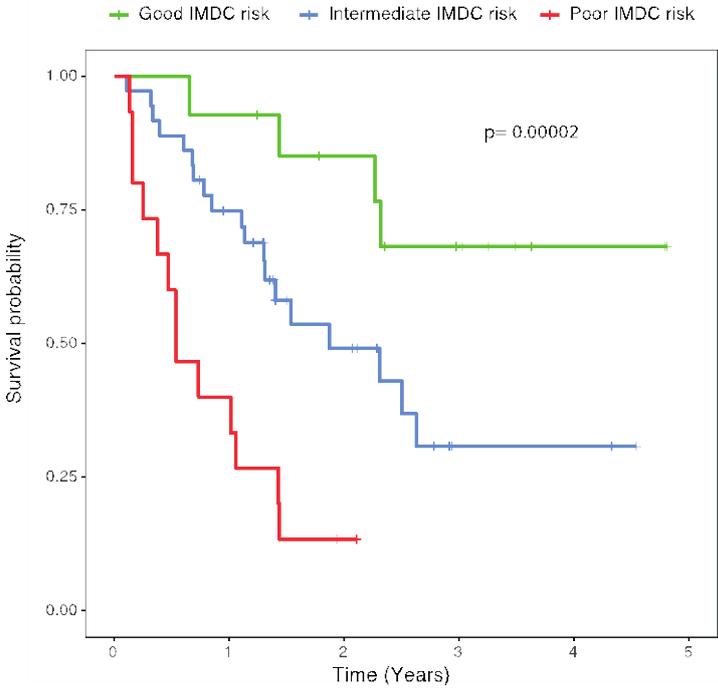
Performance Status	Définition
0	Activité normale
1	Capable de réaliser des petits travaux, patient ambulatoire
2	Incapable de travailler, capable de s'occuper de lui-même, debout plus de 50% du temps de veille
3	Confiné au lit ou au fauteuil plus de 50% du temps de veille
4	Confiné au lit et incapable de s'occuper de lui-même

d. Tableau IV. Score IMDC

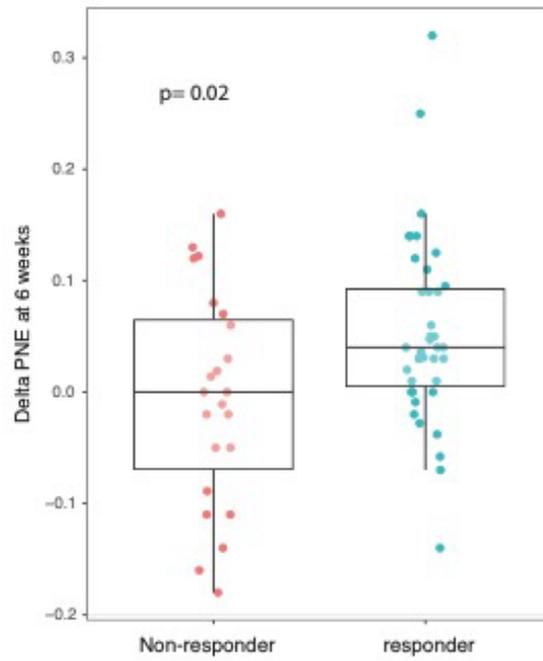
Performance status > 2
Intervalle libre entre le diagnostic et la survenue de métastases ≤ 1 an
Hémoglobine < normale
Calcémie corrigée > normale
Polynucléaires Neutrophiles > normale
Plaquettes > normale
<ul style="list-style-type: none">▪ Risque favorable : pas de facteur de risque présent▪ Risque intermédiaire : 1 ou 2 facteur(s) de risque▪ Risque défavorable ≥ 3 facteurs de risque

1.2 Figures

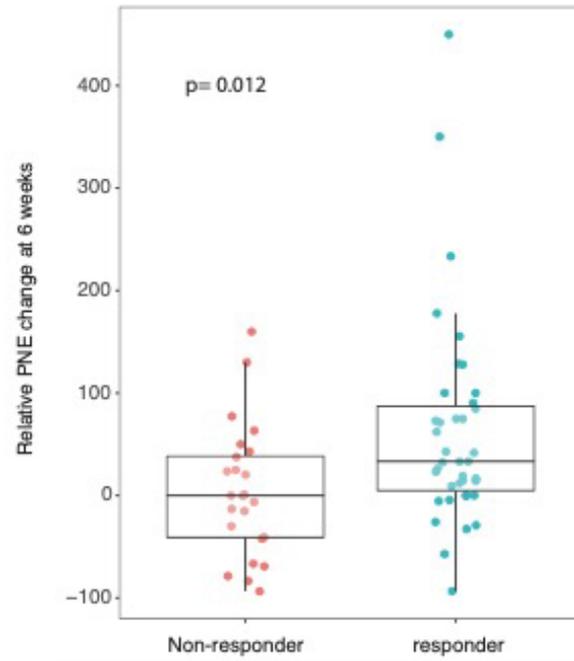
a. Supplementary figure. Overall survival according to IMDC risk factors



b. Figure 1. Delta of the polynuclear eosinophils (PNE) according to response to nivolumab at 6 weeks

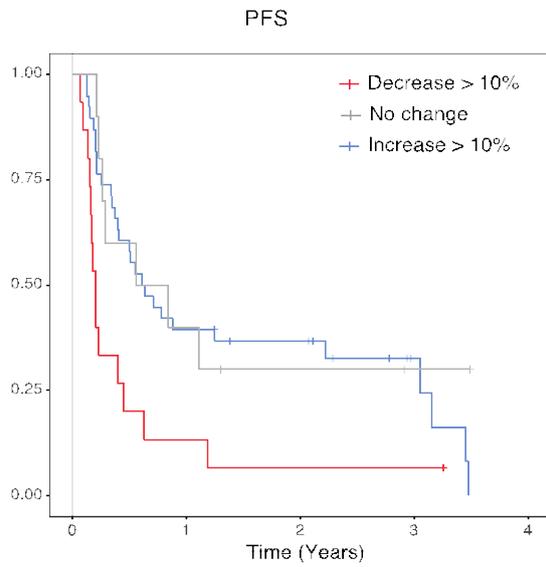


c. Figure 2. Relative polynuclear eosinophil change at 6 weeks according to response to nivolumab



d. Figure 3. PFS (a) and OS (b) according to the 3 groups of relative eosinophil change, i.e. $\geq 10\%$ increase; no change and $\geq 10\%$ decrease respectively

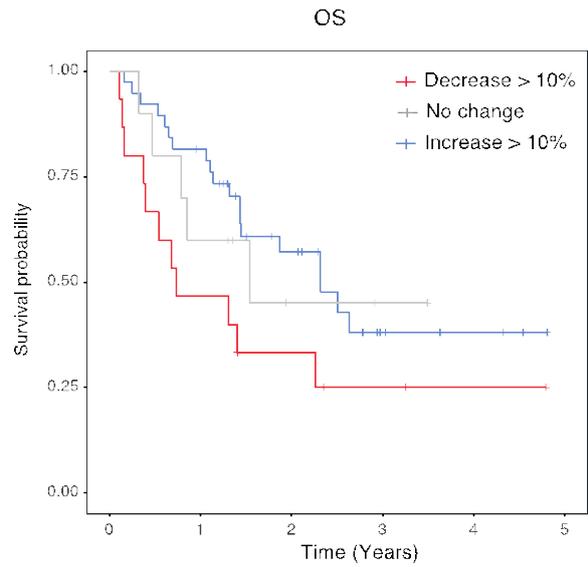
A



Pairwise comparisons (Log-Rank test)

	Decrease > 10%	Increase > 10%
Increase > 10%	p = 0.004	-
No change	p = 0.03	p = 0.66

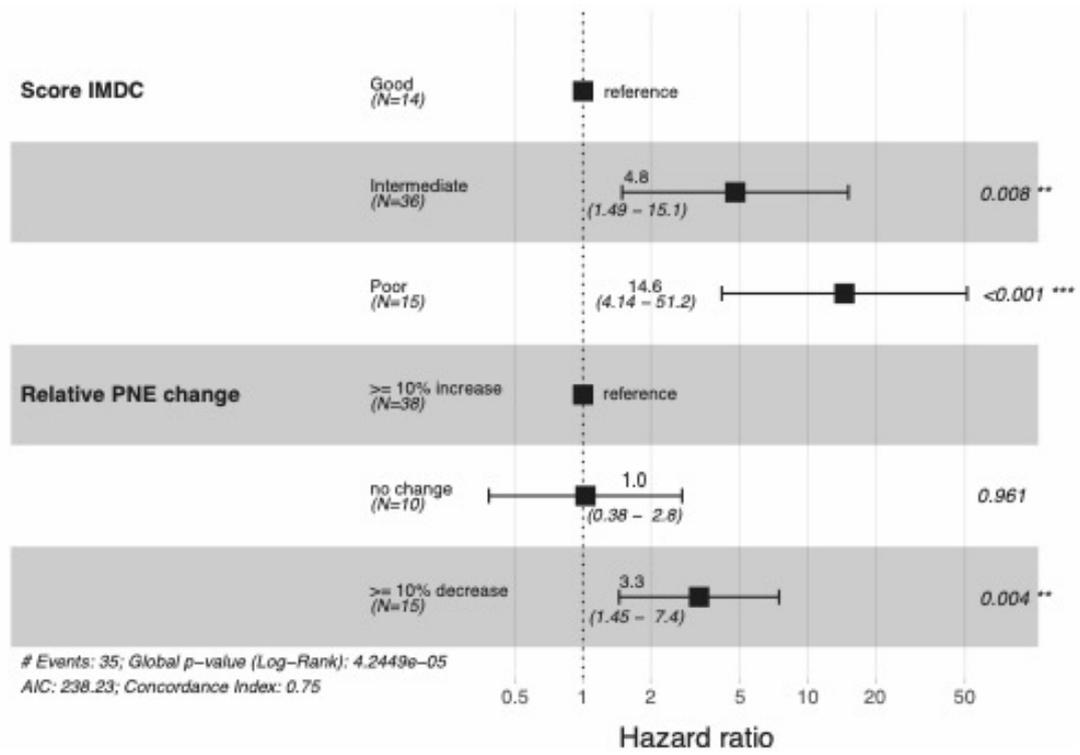
B



Pairwise comparisons (Log-Rank test)

	Decrease > 10%	Increase > 10%
Increase > 10%	p = 0.04	-
No change	p = 0.3	p = 0.7

e. Figure 4. OS in multivariable analysis according to IMDC risks factors and the relative change in eosinophil counts during treatment



2 LISTE DES ABREVIATIONS

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

BAP1 = Protéine 1 associée à BRCA1

CCL11 = Eotaxin 1

CCND1 = Cycline D1

CDKN2A = Cyclin dependent kinase inhibitor 2A

CRCC = Carcinome rénal à cellules claires

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

EZH2 = Enhancer of zeste homolog 2

FH = Fumarate-Hydratase

GM-CSF = Facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages

ICI = Inhibiteurs de Checkpoint Immunitaire

IMDC = International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium

IFN α = Interféron alpha

IHC = Immunohistochimie

IL-2 = Interleukine 2

IL-3 = Interleukine 3

IL-5 = Interleukine 5

ITK = Inhibiteur de tyrosine Kinase

ISUP = International Society of Urological Pathology

mTOR = mammalian Target of Rapamycin

NF2 = Neurofibromin 2

NLR = Ratio des Neutrophiles / Lymphocytes

PDL1 = Programmed-death Ligand 1

PI3K/AKT = Voie de signalisation Phosphoinostide 3-kinase / AKT

PIK3CA = Protéine constituant la sous unité alpha de la phosphatidylinositol-3,4 bisphosphate kinase

PNE = Polynucléaires éosinophiles

PS = Performance Status

RCC = Renal Carcinoma Cancer

RCP = Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

TILS = Lymphocytes Infiltrant la Tumeur

TMB = Tumor Mutational Burden (charge tumorale mutationnelle)

TNM = Classification « Tumor Nodes Metastases »

SSP = Survie Sans Progression

SG = Survie Globale

UICC = Union for International Cancer Control

VCAM1 = vascular cell adhesion molecule 1

VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor

VHL = Von Hippel Lindau

3 INTRODUCTION

Le cancer du rein est une pathologie rare dont le diagnostic est posé au stade métastatique dans 30 à 50 % des cas selon les séries. Ce diagnostic tardif en fait un cancer de mauvais pronostic avec survie médiane à 5 ans de l'ordre de 10% pour les formes avancées ou métastatiques.

Le traitement a longtemps reposé sur la seule prise en charge chirurgicale. Au début des années 1990, le management des phases métastatiques de cancer du rein a connu une première grande avancée grâce aux travaux de Rosenberg *et al.* avec les injections d'interleukine-2 (IL-2) à fortes doses. Malgré un taux de réponse globale avoisinant les 15%, et pour la première fois, des cas de réponse complète, ce traitement n'a été finalement que peu utilisé du fait de ses nombreuses toxicités. Au cours des deux dernières décennies, la stratégie thérapeutique du cancer du rein métastatique a largement évolué. Premièrement avec l'ère des thérapies ciblées : les inhibiteurs de tyrosine kinase et notamment les anti-VEGF ou les inhibiteurs de mTOR, puis secondairement avec l'avènement des inhibiteurs de point de contrôle (checkpoint) immunitaires (ICI). Parmi ces immunothérapies, le nivolumab, un anticorps dirigé contre la protéine 1 de mort cellulaire programmée (PD-1), a été le premier ICI approuvé en novembre 2015 dans le cancer du rein métastatique en deuxième ligne après un inhibiteur de tyrosine kinase. En effet, dans l'étude CHECKMATE-025, le nivolumab en seconde intention permettait une amélioration de la survie globale en comparaison à un inhibiteur de mTOR (everolimus) avec une meilleure tolérance clinique. En 2017, l'étude CHECKMATE-214 a montré la supériorité de la combinaison de deux ICI (nivolumab + ipilimumab) en comparaison d'un anti-VEGF (sunitinib) en première ligne en

cas de mauvais ou de pronostic intermédiaire selon l'IMDC. Cette combinaison a été approuvée récemment dans le traitement du cancer du rein métastatique de pronostic intermédiaire et/ou défavorable en 1^{ère} ligne thérapeutique. D'autres combinaisons de traitements font désormais parti de l'arsenal thérapeutique.

L'immunothérapie telle que développée actuellement marque un tournant dans la stratégie thérapeutique de cette néoplasie. Elle permet une amélioration de la survie sans progression (SSP), de la survie globale (SG), des réponses complètes avec une amélioration de la qualité de vie des patients.

Malgré ces résultats encourageants, seuls 25% des patients sont répondeurs. Il n'existe aucun paramètre clinique fiable permettant de sélectionner les patients pour prédire leur réponse. Différents biomarqueurs ont été étudiés jusqu'à présent : l'expression de PDL-1, la charge mutationnelle, ou encore l'infiltrat lymphocytaire. Ces marqueurs restent difficiles à tester en routine clinique. Des analyses sur sang périphérique, avec notamment l'étude du ratio neutrophiles sur lymphocytes (NLR) ou le compte des éosinophiles, auraient un intérêt comme valeur pronostique et prédictive de la réponse au traitement dans le cancer du rein métastatique.

Les éosinophiles sont connus pour jouer un rôle dans l'inflammation et dans la cancérogénèse. Quelques études menées sur de faibles cohortes dans le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules ou le mélanome ont montré une corrélation entre un taux élevé d'éosinophiles à l'initiation, une augmentation de leur valeur sous traitement avec la survie globale des patients sous ICI.

Ce travail de thèse a pour but d'évaluer le taux d'éosinophiles et sa variation au cours du traitement comme facteurs prédictif et pronostic de réponse chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique sous nivolumab.

4 GENERALITES

4.1 Cancer du rein

4.1.1 Incidence

Représentant 3 à 8% des cancers dans le monde avec environ 400 000 cas par an, le carcinome rénal est une néoplasie rare (1,2). En France, d'après les dernières données de 2018, on comptait 15 000 cas par an (1).

Il existe cependant de grandes variations selon les pays avec une incidence en constante augmentation depuis les années 1990, particulièrement dans les pays industrialisés. Ce phénomène est expliqué par un vieillissement global de la population mondiale mais également par l'amélioration des techniques d'imageries médicales qui permet un diagnostic à un stade infra-clinique (3).

4.1.2 Facteurs de risque

Parmi les facteurs de risque établis, on retrouve le sexe masculin avec un sexe ratio à 2 et l'âge (4). L'âge médian au diagnostic est de 65 ans. Les autres facteurs sont le tabagisme, l'hypertension artérielle, l'obésité, des facteurs environnementaux avec exposition au trichloroéthylène et des facteurs génétiques (4–9).

4.1.3 Types histologiques et anomalies génétiques

Plusieurs types histologiques sont identifiés parmi lesquels on retrouve le carcinome rénal à cellules claires (CRCC), les cancers papillaires, chromophobes, oncocytiques, des tubes collecteurs et des formes indifférenciées. La forme largement majoritaire est le CRCC,

représentant 75 à 85 % des cas (10–12). Le sous-type sarcomatoïde peut être présent pour toutes les formes histologiques et confère un pronostic plus sombre (13,14).

Des mutations génétiques sont fréquemment observées dans le cancer du rein. Ainsi, la mutation la plus souvent présente est une altération du gène *VHL* responsable des CRCC. Le gène *MET* est responsable des formes papillaires de type 1, alors que les tumeurs papillaires de type 2 présenteront une mutation de la *FH*. Pour les chromophobes, on peut rencontrer une anomalie du gène *KIT*, ou encore sur le promoteur de *TERT* ; tandis que la présence de mutation du gène *CCND1* sera mise en évidence pour des cas d'oncocytomes. Pour le sous-type sarcomatoïde, différents gènes peuvent être impliqués : *NF2*, *BAP1*, *CDKN2A* ou encore *EZH2* (9).

Même si ces mutations peuvent être sporadiques, des syndromes héréditaires doivent être recherchés en cas de d'altération génique avérée ou de la présence d'autres symptômes cliniques (affections cutanées, pneumothorax, tumeurs extra-rénales ...). En effet, dans 5% des cas, les cancers du rein sont héréditaires.

4.1.4 Pronostic

a. Classification TNM

Le stade de la maladie est déterminé grâce à la classification TNM. Elle permet de définir le pronostic des patients (Tableau II).

Pour les stades I et II, la survie médiane à 5 ans est supérieure à 90%. Pour les stades III, elle est comprise entre 59 et 70% selon les données de la littérature (15,16). Enfin, pour les stades IV, représentant 30 à 50% des cas au diagnostic, le pronostic reste sombre malgré l'amélioration récente des thérapeutiques. La survie sans progression ainsi que la survie globale de ces patients sont corrélées à d'autres facteurs regroupés en un score

pronostique : le score de l'International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) (17,18).

b. Facteurs histologiques

L'impact du type histologique sur le pronostic est actuellement controversé. Cependant, deux analyses multivariées menées sur de larges cohortes ont montré que la survie des patients atteints d'un CRCC était moins bonne que celle des patients ayant une tumeur non à cellules claires (19,20).

Le sous-type sarcomatoïde est considéré comme plus agressif. L'étude de Golshayan *et al.* a montré une diminution de la survie et des taux de réponse sous anti-VEGF (21).

D'autres facteurs indépendants de survie ont été identifiés grâce à l'analyse anatomopathologique. Notamment le grade de Fuhrman, le grade ISUP et / ou l'existence de nécrose intra-tumorale (22–25).

c. Score IMDC

Différents scores pronostiques ont été évalués au cours des dernières années dans le cancer du rein métastatique. Depuis les travaux de Heng *et al.*, le score pronostique de l'IMDC est utilisé en routine clinique. Il permet d'établir la meilleure stratégie thérapeutique pour les patients. C'est un facteur pronostique indépendant des autres facteurs de risque (18,26).

Il repose sur l'association de 6 facteurs que sont le Performance Status (PS) < 80 (Tableau III), un intervalle libre entre le diagnostic de cancer et la survenue de métastases inférieur à 1 an, une hémoglobine inférieure à la normale, une calcémie corrigée supérieure à la norme, un taux de PNN supérieur à la normale et un taux de plaquettes supérieur à la normale (Tableau IV).

L'association de ces facteurs détermine trois groupes de risque : favorable, intermédiaire et défavorable. On retrouve ces mêmes groupes quel que soit le traitement utilisé (thérapie ciblée, immunothérapie ou combinaison de traitements).

Sous nivolumab seul, on observe des différences de survie globale selon les différents groupes : 35.3 mois, 16.6 mois et 5.4 mois pour les groupes de pronostic favorable, intermédiaire et mauvais respectivement (27,28).

4.2 Evolution des modalités thérapeutiques du cancer du rein

La prise en charge thérapeutique des cancers du rein a longtemps reposé sur la seule prise en charge chirurgicale. Cette néoplasie était considérée comme non-chimiosensible et peu radiosensible (29).

Depuis les travaux de Rosenberg, différentes molécules ont complété l'arsenal thérapeutique avec des améliorations significatives du pronostic des patients atteints d'un cancer du rein métastatique. La stratégie thérapeutique dépendra des facteurs pronostiques préalablement établis mais également de l'âge du patient et de ses comorbidités.

4.2.1 Place de la chirurgie

La chirurgie est le traitement de référence des stades localisés de cancer du rein. La technique utilisée varie en fonction du stade de la néoplasie : néphrectomie partielle ou néphrectomie élargie +/- lymphadénectomie (11,30–35).

Pour une population sélectionnée dans les formes localement avancées ou métastatiques, la prise en charge chirurgicale reste un traitement à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

a. Néphrectomie cytoréductive

L'étude randomisée CARMENA menée sur 450 patients et comparant le sunitinib seul *versus* la néphrectomie associée au sunitinib a montré qu'un traitement médical seul par ITK est non-inférieur en SG à l'association de référence qu'était défini par la chirurgie suivie de sunitinib. Depuis, la chirurgie n'est plus recommandée pour les patients présentant un score pronostic intermédiaire ou défavorable selon l'IMDC (36).

D'autres analyses rétrospectives ont par ailleurs montré que pour les patients avec un état général conservé (PS > 80%), et ne présentant pas plus d'un facteur de risque selon l'IMDC, la néphrectomie pourrait être avoir un impact en SG (36–38). Des essais sont actuellement en cours pour préciser l'intérêt du traitement chirurgical dans le cancer du rein métastatique (NORDIC-SUN ([NCT03977571](#)) ; CYTOSHRINK ([NCT04090710](#))).

b. Métastasectomie

La résection d'un ou plusieurs sites métastatiques peut être discutée en RCP dans les cas de cancer du rein oligométastatique. Une maladie oligométastatique est définie par la présence d'une à 3 métastases. En effet, il a été montré une amélioration du pronostic des patients en cas de métastasectomie par rapport à la mise en place d'un traitement systémique (39,40).

Pour ces patients sélectionnés et selon les recommandations actuelles, il n'y aura pas de traitement systémique adjuvant mais une surveillance seule (41,42).

La chirurgie pourra être rediscutée en cas de nouvelle récurrence oligométastatique.

c. Néphrectomie palliative

La néphrectomie palliative sera envisagée dans le cadre d'une prise en charge symptomatique notamment en cas de saignements majeurs requérant des transfusions

itératives. Ce traitement chirurgical n'exclut pas la mise en place d'un traitement systémique secondairement (43,44).

4.2.2 IL-2 et IFN α

Dans les années 1990, les injections d'interleukine-2 (IL-2) à fortes doses avaient pour la première fois permis d'obtenir des cas de réponse complète dans le cancer du rein métastatique. Le taux de réponse globale avoisinait 15% (45–47). Bien que prometteur, l'utilisation de ce traitement n'a pas perduré du fait de sa mauvaise tolérance (48).

Les IFN α ont également été utilisés, mais apportaient un bénéfice en termes de réduction de la masse tumorale chez une minorité de patients. Dans l'essai CRECY, l'association des IL-2 et de l'IFN α a été testée. Cette association permettait une meilleure régression tumorale qu'avec une monothérapie mais aucun bénéfice en termes de SG n'a été observé. De plus, le nombre d'effets indésirables était important, pouvant aller jusqu'à des décès toxiques (49).

4.2.3 Anti-VEGF

Différents traitements antiangiogéniques ont été étudiés ces dernières années. En effet, une des caractéristiques du cancer du rein est d'être une maladie hypervascularisée avec un impact majeur de la néo-angiogenèse dans le développement tumoral et dans la dissémination métastatique.

Parmi ces molécules, on distinguera les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) des anticorps monoclonaux antiangiogéniques tels que le bevacizumab. Le bevacizumab a permis une amélioration de la SG en association au IFN α par rapport aux IFN α seuls, mais n'est plus utilisé actuellement dans le cancer du rein métastatique (50).

Parmi les ITK, on retrouve entre autres le sorafenib, le sunitinib, le pazopanib, le cabozantinib ou encore l'axitinib. La SSP était améliorée avec le pazopanib et le sunitinib en comparaison à un placebo ou aux IFN α respectivement. Ces deux molécules étaient utilisées en première ligne métastatique avant l'avènement de l'immunothérapie en 2015.

Une comparaison des deux molécules a été réalisée dans deux études randomisées. L'efficacité de ces anti-VEGF était similaire. En revanche, les profils de tolérance étaient différents, avec une préférence des patients pour le pazopanib (51,52).

Le cabozantinib a été employé dans un premier temps en 2^{ème} ligne après le sunitinib du fait d'une amélioration du pronostic *versus* everolimus (53). D'après l'essai CABOSUN, le cabozantinib a également montré sa supériorité par rapport au sunitinib en 1^{ère} ligne métastatique pour les patients de pronostic intermédiaire ou défavorable selon l'IMDC (54).

4.2.4 Inhibiteurs de mTOR

Les inhibiteurs de mTOR tels que le temsirolimus ou l'everolimus, ont une action en aval de la voie de signalisation PI3K/AKT et pourraient, par ce mécanisme, inhiber le développement tumoral.

Différentes études ont montré l'infériorité de ces traitements par rapport aux anti-VEGF et à l'immunothérapie (28,55,56). Ils sont réservés aux cas présentant des mutations activatrices du gène *PIK3CA*, ou dans les formes évoluées de cancers rénaux métastatiques, réfractaires à l'immunothérapie et aux anti-VEGF.

4.2.5 Immunothérapie

Depuis l'étude CHEKMATE-025, le développement de l'immunothérapie dans le cancer du rein a permis une nette amélioration de la prise en charge et du pronostic des patients.

Le nivolumab a d'abord été étudié en seconde ligne métastatique *versus* everolimus après traitement par sunitinib. Dans cette étude prospective multicentrique, il a été démontré que le nivolumab permettait une amélioration de la SG, et des taux objectifs de réponse avec une meilleure tolérance clinique. Cet ICI est le premier à avoir obtenu l'AMM en 2015 dans le carcinome rénal métastatique (27).

Une autre étude multicentrique, CHECKMATE-214, a comparé la combinaison de deux immunothérapies (nivolumab / ipilimumab) au sunitinib en première ligne métastatique pour les cas de pronostics intermédiaires et défavorables. Cet essai a révélé la supériorité de cette double immunothérapie combinaison. Depuis, l'association nivolumab / ipilimumab fait partie de l'arsenal thérapeutique en 1^{ère} ligne métastatique (57).

4.2.6 Combinaisons de traitements

Avec le développement des nouvelles molécules d'immunothérapie et d'antiangiogénique, de nombreuses associations thérapeutiques ont été étudiées. Dans les formes métastatiques, les associations nivolumab / ipilimumab ; pembrolizumab / axitinib ; cabozantinib / nivolumab ; lenvatinib / pembrolizumab ont montré une amélioration du pronostic des patients (58–60).

En première ligne thérapeutique *versus* sunitinib la combinaison de traitements par pembrolizumab et axitinib apporte une amélioration en SG (61).

Toutes ces associations trouvent actuellement leur place dans la stratégie thérapeutique du cancer du rein métastatique mais la question de facteurs prédictifs de réponse reste entière puisque seuls 25% des patients y sont répondeurs.

4.3 Biomarqueurs prédictifs de réponse

A la différence des facteurs pronostics qui informent de l'évolution probable de la maladie indépendamment du traitement reçu, les biomarqueurs prédictifs indiquent que l'effet du traitement sera différent entre les patients « biomarqueur-positifs » et les sujets « biomarqueur-négatifs ».

Du fait des taux de réponse observés sous immunothérapie, ou combinaisons de traitements, de nombreuses études se sont intéressées à la recherche de biomarqueurs prédictifs fiables. Les données sont encore incomplètes et les tests utilisés sont parfois difficiles à réaliser en routine clinique.

4.3.1 Expression de PDL-1

L'expression de PDL-1 en immunohistochimie (IHC) sur les cellules tumorales ou les lymphocytes infiltrant la tumeur (TILS) est un facteur de mauvais pronostic dans le cancer du rein métastatique (62–64).

Dans les essais avec nivolumab (seul ou en combinaison), les patients ont été stratifiés en 2 groupes selon leur niveau d'expression de PDL-1 (< 1% et ≥ 1%). Des bénéfices en survie et en taux de réponse ont été observés dans ces deux groupes. Cette observation révèle que l'expression de PDL-1 est pronostic mais non prédictive de la réponse à l'immunothérapie dans le cancer du rein métastatique (27,65).

4.3.2 Charge mutationnelle tumorale

La formation de néo antigènes à la surface tumorale entraîne une amélioration de l'immunogénicité. L'évaluation de la charge mutationnelle tumorale (TMB), reflétant les néo antigènes de surface, pourrait-être prédictive de la réponse à l'immunothérapie (66). En

effet, des profils génomiques sur un large panel de tumeurs solides ont été effectués mettant en évidence qu'une TMB \geq 20% améliore la SG sous immunothérapie pour la plupart des types de cancers solides (67). Cependant, dans le carcinome rénal métastatique, cette observation n'a pas été retrouvée et ce malgré l'utilisation de différents seuils de définition de la TMB (68–71).

4.3.3 Profil d'expression génique

Des analyses transcriptomiques ont permis d'établir différentes signatures de gènes dans le cancer du rein avec notamment des gènes impliqués dans l'angiogenèse, dans l'activation du système immunitaire, et/ou dans l'inflammation (72–75).

L'essai BIONIKK de phase II a étudié les profils d'expression de 35 gènes dans le cancer du rein métastatique. Cette analyse a défini 4 groupes moléculaires distincts. Les patients ont ensuite été randomisés pour recevoir différentes thérapies actuellement disponibles dans le cancer du rein (nivolumab, ou nivolumab / ipilimumab ou ITK). Les taux de réponse objective et la SSP étaient significativement différents selon les différents groupes. Cette étude a démontré que les profils d'expression géniques étaient des biomarqueurs prédictifs pouvant permettre de personnaliser la stratégie thérapeutique dans le cancer rénal métastatique (76).

4.3.4 Ratio neutrophiles / lymphocytes

Un ratio neutrophiles / lymphocytes (NLR) élevé à l'initiation du traitement est associé à un phénotype tumoral plus agressif avec un pronostic plus sombre (77,78).

Dans un essai rétrospectif mené par Lalani *et al.*, les variations du NLR sous ICI ont été étudiés. Une augmentation relative du NLR \geq 25% à 6 semaines d'ICI était corrélée à une

diminution de la SSP, de la SG et du taux de réponse (79). Ces données méritent d'être confirmées par des essais prospectifs.

4.4 Eosinophiles

Les polynucléaires éosinophiles (PNE) représentent environ 6% de la moelle osseuse et sont comptabilisés en routine par prélèvement de sang périphérique. Leur norme peut varier selon les laboratoires mais le taux attendu est compris entre 100 et 500 PNE par microlitre de sang.

4.4.1 Physiologie

Le développement et la maturation des PNE se font dans la moelle osseuse en une semaine approximativement et sont dépendant de l'exposition à différents facteurs : l'IL-3, les GM-CSF et l'IL-5 entre autres. Les PNE sont présents à l'état physiologique dans différents organes tels que le thymus, les ganglions lymphatiques ou encore la rate (80).

Ils interviennent dans l'homéostasie du système immunitaire. Ils ont une capacité de présentation d'antigènes à la surface et de production de facteurs de croissance. Grâce à ces fonctions, ils sont non seulement impliqués dans la réparation tissulaire mais prennent également part dans la réponse immunitaire (81,82).

4.4.2 Rôles en oncologie solide

Les PNE sont connus pour jouer un rôle dans l'inflammation et dans la cancérogénèse mais leur action propre reste controversée dans la littérature (83).

Les éosinophiles ont, comme les polynucléaires neutrophiles, une fonction de phagocytose des agents pathogènes et peuvent induire leur mort intracellulaire par la délivrance de certaines cytokines (MBP et ECP) dans les phagosomes (84).

De plus, par le relargage cytokinique des cellules tumorales, notamment le relargage de l'IL-5 et de la CCL11, les éosinophiles sont attirés au site tumoral et feront partie intégrante du microenvironnement tumoral. Ils ont alors une action présentatrice d'antigènes et participent au recrutement et à l'activation des lymphocytes T CD8 (85). Entre autres mécanismes, selon l'étude de Carretero *et al.*, les lymphocytes T CD8 activés entraînent une augmentation de certaines molécules d'adhésion telles que VCAM1 participant alors à une normalisation de la vascularisation au niveau du site tumoral. Cette normalisation de la vascularisation faciliterait l'infiltration lymphocytaire et participerait par ce biais au rejet tumoral (86).

4.4.3 Impact dans la réponse aux traitements

Quelques études menées sur de faibles cohortes dans le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules ou dans le mélanome ont montré une corrélation entre un taux élevé d'éosinophiles à l'initiation de l'immunothérapie et la survie globale des patients sous nivolumab (87–89). Une augmentation du taux de PNE au cours du traitement par ICI était prédictif d'amélioration de la survie des patients atteints d'un mélanome métastatique (90).

Très peu d'études se sont focalisées sur les PNE et leurs variations dans le cancer du rein spécifiquement. Il a cependant été montré qu'un taux élevé de PNE était prédictif de la réponse au sorafenib (91). Sous immunothérapie en monothérapie, seuls les travaux de Verhaart *et al.* ont suggéré qu'une élévation du taux d'éosinophiles était corrélée à une

amélioration de la survie et à une amélioration de la réponse dans le cancer du rein métastatique (92).

Eosinophil counts as a relevant prognostic marker for response to nivolumab in the management of renal cell carcinoma : a retrospective study

Abstract :

Background : Despite improvements in the management of renal cell carcinomas (RCC) with the advent of immunotherapy, only a few patients respond to these treatments. Predictors of response to nivolumab are currently being investigated but are still lacking.

Aim of the study : To evaluate eosinophil levels and their variations during treatment as an accurate biomarker for outcome in metastatic RCC treated with nivolumab.

Methods : A retrospective analysis was carried out for patients with metastatic RCC treated with nivolumab. Absolute eosinophil counts, their variation and relative change were evaluated at six weeks. Relative eosinophil change was categorized in three groups ($\geq 10\%$ -decrease, no change, $\geq 10\%$ -increase). Univariable and multivariable analyses were performed to determine whether eosinophils and their variations were prognostic markers for response at the first scan evaluation, progression free survival and overall survival.

Results : Sixty-five patients aged on average 66 years, 68% men, and 77% with good or intermediate International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) risk group were included. Median follow-up was 16.6 months. Median overall survival (OS) was not reached for good prognosis and was 22.5 and 6.5 months for intermediate and poor prognosis, respectively. An increase in eosinophils and relative eosinophil change at six

weeks of nivolumab was associated with good response to immunotherapy ($p=0.012$ and $p=0.024$ respectively). In the group of patients with a 10%-decrease in relative change, PFS reduced significantly compared to the other groups ($p=0.0044$ with the 10%-increase group and $p=0.03$ with the no-change group). This relative increase was independent from IMDC risks factors for better OS (HR=3.3 [1.45-7.4] ; $p=0.004$). The eosinophil baseline level was not associated with response to treatment.

Conclusion : Eosinophil levels and relative eosinophil change at 6 weeks might be good prognostic markers for response to nivolumab for metastatic RCC, and were associated with better PFS and OS.

Keywords :

Renal cell carcinoma – biomarker – eosinophils – nivolumab

Introduction :

Renal cell carcinoma (RCC) is a rare disease accounting for 3 to 5% of all malignancies. In 2018, about 330 000 new cases have been diagnosed around the world, with an increasing incidence especially in developed countries (1,93). This increase was due to an ageing population and also to improvements in imagery technologies (94,95). Because of a lack of clinical symptom, RCC is detected at metastatic stage in 30 to 50 percent of cases and is associated with a poor prognosis, with a five-year median survival of 10%.

RCC is not chemo-sensitive and was characterized as a radio-resistant tumour before the advent of stereotactic body radiation therapy (96,97). Treatment has for a long time been solely based on surgical strategies. Current guidelines are now recommending targeted therapies with less toxicity and higher survival benefits. They have become the mainstay of treatment for metastatic RCC (mRCC), and multiple targeted therapies, such as tyrosine kinase inhibitors (TKI), mammalian target of rapamycin pathway inhibitors (mTOR), and vascular endothelial growth factor (VEGF) monoclonal antibody, have all been approved as first-line systemic treatments for mRCC. More recently, immune-checkpoint inhibitors (ICI) have been promoted as a further therapeutic option.

Nivolumab is an anti-programmed death 1 (PD1) IgG4 antibody which was the first checkpoint inhibitor to be approved for the management of metastatic RCC refractory to other targeted therapies in November 2015(98). The CheckMate-025 trial has demonstrated that nivolumab improved OS in comparison with everolimus (27,28,99). Tolerance was good with only 19% grade 3 or 4 adverse events versus 37% in the everolimus group. In 2017, the CheckMate-214 trial has demonstrated better OS and objective response rates (ORR) with a combination of nivolumab plus ipilimumab, rather than sunitinib, among patients with intermediate and poor prognosis according to the International Metastatic Renal Cell

Carcinoma Database Consortium (IMDC) risk's factors in first line of metastatic RCC (57,65). Other studies have evaluated treatment combinations, such as nivolumab plus cabozantinib (CheckMate 9ER)(59), or pembrolizumab plus axitinib (KEYNOTE-426) (58,61) for metastatic RCC. The two above-mentioned trials highlighted improvements in terms of progression free survival (PFS) and OS for nivolumab plus cabozantinib; and for pembrolizumab plus axitinib. These associations have been standard of care for first line metastatic RCC since 2019 (100).

The current evolution in the management of RCC is very encouraging, but only a few patients actually benefit from immunotherapy (28,59–61). Current research aims to find reliable predictive clinical or biological markers to predict response to nivolumab, but so far little has been achieved. Indeed, as shown in CheckMate 025 trial, both groups with high or low PD-ligand 1 (PD-L1) expression benefited from immune treatment. This revealed that PD-L1 expression was prognostic but not predictive of response to nivolumab. On-going studies are being carried out to find and select predictive markers, such as tumor mutational burden(66,101), tumor infiltrating lymphocytes (102) or gene expression signatures (103,71,104,76,105) but due to the complexity of clinical routines, serum markers readily available for analysis are currently being investigated. One study conducted recently suggested a rise in eosinophils as a predictive biomarker for ORR, OS and PFS in metastatic RCC treated with nivolumab (92).

The prognostic role of eosinophils is still controversial, because of discordant results depending on the types of carcinoma (83,106–109). Patients with gastrointestinal cancer, non-small cell lung carcinoma, or metastatic melanoma had better survival with eosinophilia while patients with Hodgkin's lymphoma had poorer outcomes. A few studies carried out on small cohorts of patients with melanoma or lung carcinoma treated with immunotherapy

proved that monitoring eosinophil counts or variations could be predictive of patient response (88,90).

The main objective of our trial is to investigate the impact of eosinophils, and their early variation at six weeks under nivolumab for outcomes among patients with metastatic RCC.

Patients and methods:

Population

A retrospective study was conducted on patients treated with Nivolumab for mRCC in two centers in Clermont-Ferrand from 2016 to 2021. A total of 65 patients were included. Each patient has been informed about the research by a non-opposition letter. They were free to oppose to the use of their personal medical data.

According to French legislation, the database was notified to the CNIL (the French regulatory body for data privacy). Ethics approval for the study was obtained on 26 April 2021 (« *Comité d’Ethique des Centres d’Investigation Clinique* » (CECIC) Rhône-Alpes-Auvergne, Grenoble, IRB 5921).

Data collected

All clinical information was recovered from the patients’ electronic medical records. The following patient medical data was collected: past history of nephrectomy; Fuhrman’s nuclear grade; histology; IMDC risks factors (such as haemoglobin, platelets, absolute neutrophil count, corrected calcium, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS), and time from diagnosis to systemic treatment); number of previous systemic treatments; location of metastases; and eosinophil levels at the initiation of nivolumab, at 6 weeks and at the time of the first evaluation; duration of immunotherapy;

results at first evaluation; scan date of progression; toxicities; date of death or last follow-up assessment.

Patient follow-up

The first evaluation was either conducted at 6 weeks or after approximately 12 weeks of treatment, corresponding to 3 or 6 immunotherapy injections respectively. Progression, response or disease stability were evaluated using the Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (*version irRECIST*) by an expert radiologist.

Statistical analysis

Statistical analyses were carried out using the R environment (<https://cran.r-project.org>). Categorical variables were presented as counts and percentages. Quantitative variables were summarized as medians and range. We investigated the impact of baseline eosinophil counts on the first evaluation results. The responder group was defined as complete response, partial response or stability at the first evaluation, while the non-responders were defined as exhibiting hyper-progression or progression.

PFS was calculated as the time from the first nivolumab injection to radiographic or clinical progression or death (whichever came first). OS was evaluated as the time from first nivolumab injection to the date of death or last follow-up. The Kaplan-Meier curves were compared using the log-rang test (using the R 'survival' package). Multivariable analysis was performed using the Cox proportional hazard regression model.

The relative change in eosinophils was calculated as follows: $([\text{eosinophils week 6} / \text{eosinophils day 0}] - 1) * 100$ and categorized into three groups ($\geq 10\%$ decrease, no change

[<10% decrease to <10% increase], ≥10% increase). We analysed the correlation between the relative change in eosinophils and the results at primary evaluation, PFS and OS.

Statistical tests used are in agreement with data distribution: normality was first checked using the Shapiro-Wilk test and parametric (student t test) or non-parametric (Mann-Whitney test) two-tailed test was applied according to normality respect. Comparisons between two categorical variables were performed using Fisher's Exact Test.

Differences were considered to be statistically significant at values of $p < 0.05$.

Results

Baseline characteristics and outcomes

Sixty-five patients were included in this study. The baseline characteristics are described in Table I. The median age at the first dose of nivolumab was 66 years (range 37-86) and there was a majority of men (68% *versus* 32%). Clear cell renal carcinoma (CCRC) was the most frequent histology with 89%, *versus* 11% for non-CCRC (papillary tumors or chromophobe renal cell carcinoma). Twenty-two percent of the population had a favourable risk, 55% an intermediate risk and 23% a poor IMDC risk. Prior nephrectomy had been carried out for 48 patients and most patients had received one prior systemic therapy. The most common sites of metastases were the lungs and lymph nodes, but many patients had several concomitant sites of metastases. Patients were ECOG PS 0 or 1 at baseline: only one was ECOG PS 3 at the beginning of the immune therapy.

Median follow-up was 16.6 months. According to IMDC risks factors, median PFS was 20.7 months for good prognosis, 6 and 2.4 months for intermediate and poor prognosis respectively. Median OS was not reached for good prognosis, indeed only four patients among fourteen died at the end of the follow-up, which represent 71.4% of overall survival.

Median OS was found to be 22.5 and 6.5 months for intermediate and poor prognosis respectively (supplementary figure). At the end of the analysis, thirteen patients were still being treated with nivolumab and six had ceased this treatment because of toxicities.

Absolute value of eosinophils

The median level of eosinophils at day 1 of nivolumab was 0.13 G/L (min = 0.02; max = 0.39). No statistical difference between the IMDC groups and outcome was observed, nor for the other evaluation time points (6 weeks and 3 months).

Variations in eosinophil counts during treatment and results of the first evaluation

The variation in eosinophil counts (noted as delta) was defined as the absolute value for eosinophils at 6 weeks minus the value on the day of the first nivolumab injection. This delta was correlated with scan results at the first evaluation ($p=0.02$; Mann-Whitney test) (Figure 1).

Predictive role of relative eosinophil change at 6 weeks

Relative eosinophil change as previously described was a good predictor of results at first evaluation (Figure 2). An increase in this value predicted response at first evaluation ($p=0.012$; Mann-Whitney test). An increase of 10% in this relative change was a good predictive factor of the results at primary evaluation ($p = 0.024$; Fisher's Exact Test).

Prognostic role of relative eosinophil change at 6 weeks

Relative eosinophil change was categorized into three groups ($\geq 10\%$ decrease, no change [$<10\%$ decrease to $<10\%$ increase], $\geq 10\%$ increase). There were 15, 10 and 38 patients

respectively in the different groups. Relative eosinophil change from baseline of treatment with nivolumab predicted PFS and OS. There was no statistical difference with “no change” group and groups with variation in term of OS. In the group of patients with a 10 percent decrease, PFS reduced significantly compared to the other two groups ($p=0.0044$ for 10 percent increase and $p=0.03$ in the no change group; Log-Rank test) (Figure 3a-3b).

In Cox univariable analysis, a ten percent decrease was independently associated with poorer OS (HR=2.15 [1.02-4.5] ; $p=0.04$, data not shown). When IMDC variable is added in the Cox multivariable model, relative eosinophil change appeared to be independently associated with an improvement in OS. There was no statistical difference between the no change group and the group with an increase in relative change. Variations between ten percent decrease and increase appeared to be correlated respectively with a decrease or increase in OS (HR=3.3 [1.45-7.4] ; $p=0.004$) (Figure 4).

The multivariable model included two factors : score IDMC and relative PNE change , because they were statistically significant in univariable analysis. Indeed, demographic parameters such as sex, BMI, and age were tested but appeared to be not significant (data not shown).

Discussion

The main objective was to evaluate the impact of the variation of eosinophil counts on outcomes for patients treated with nivolumab for metastatic RCC. In this study, patient characteristics were comparable to those reported in most recent studies carried out on metastatic RCC, especially for histology, IMDC risks factors, duration of immune therapy, PFS and OS. We showed that an early increase in eosinophils was associated with a good response to treatment. A 10 percent increase in the relative change at 6 weeks was

predictive of the response at first imagery evaluation, while the 10 percent decrease was correlated with progression. Significant improvement in OS and PFS was observed with relative change in eosinophil levels under immune checkpoint inhibitors (ICI). Relative change, independent from IMDC risks factors, was also associated with better OS for patients treated with nivolumab for metastatic RCC. However, we did not observe any significant association between eosinophil counts at baseline or quantitative values at primary evaluation and response to treatment.

Due to its retrospective nature and the low frequency of kidney carcinomas, this study presents some limitations. Only 65 patients treated with nivolumab in the two selected center during the given period were included, and informations on nuclear grade were missing for 26% of the cases. However a strenght of our study is to assess a simple and cost-effective marker which is available in every blood sample and can be monitored routinely. Furthermore, to our knowledge, few studies have focused on this subject. Our trial suggests that the relative change in eosinophils at 6 weeks is a prognostic marker for first scan results, PFS and OS in metastatic RCC treated with nivolumab, while this is not the case for baseline values.

Our data has led us to wonder whether tumor control could be mediated by the induction of eosinophils when nivolumab is initiated among patients with metastatic RCC. It has been shown that eosinophils could be cytotoxic against tumor cells, even though their role is still controversial in the literature. In the work by Carretero *et al.*, using an anti-eosinophil agent (siglec-F-specific antibody) in mice models, the authors proved that a decline in eosinophils induced tumoral growth and shorter OS in their mice. Their work suggested that eosinophils play an active part in an antitumoral action, through CD8⁺ T cells but not directly (86). Eosinophils could participate to antitumorigenic activity by secreting chemoattractants such

as CC-chemokine ligand 5 (CCCL5), Chemokine (C-X-C motif) ligand 9 (CXCL9), and CXCL1. The production of such chemokines could enable CD8⁺ T cells to be attracted to and activated in the tumor (85,86). Eosinophils also shape the tumor microenvironment by regulating the vascular system, among other properties, and might display either a direct or an indirect role in tumoral rejection (108,110). In fact, eosinophil infiltration into tumours and peripheral eosinophil blood levels were found to be predictive of good or bad prognosis depending on the type of tumour (109). Because of their implication in anti-tumor response, eosinophil counts and their changes have been investigated. In melanomas, a monitoring of the evolution of eosinophils during immune treatment was associated with better OS (89,90,111,112). Similar results were observed in NSCLC. In multivariable analysis, a significant positive correlation between improved OS and a rise in eosinophils was observed (87,88). In RCC, Wang *et al.* showed that eosinophils could be a good predictive marker, because patients who had elevated eosinophil counts responded better to sorafenib (91). More recently, in a Dutch retrospective multicentre trial, researchers demonstrated that an increase in eosinophils at 8 weeks can be used as a biomarker for ORR, PFS and OS for patients receiving nivolumab (92). In this research, other biomarkers were discussed, such as LDH or lymphocytes, which were correlated with OS, PFS and ORR. The demonstration of the prognostic role of these lymphocytes corroborated Lalani *et al.* findings (79). Indeed, they used early relative change in NLR at six weeks as a marker for response to ICI for metastatic RCC, and showed that it was independently correlated with OS, and PFS. In our cohort, there was a correlation between relative NLR change and PFS but not with OS (data not shown).

Approved markers in NSCLC or melanoma, such as levels of PDL-1 expression or TMB, have failed to discriminate good from poor metastatic RCC responders to immunotherapy (69,105). In CheckMate 025 trial, the two groups with high or low PD-L1 expression

benefited from immune treatment (99). Increasing the expression cut-off for PDL-1 expression did not impact ORR in the co-administration of pembrolizumab and axitinib (58). The results demonstrated that PD-L1 expression was prognostic but not predictive for response to immunotherapy.

Because of the significant formation of neoantigens on the tumor surface, TMB is considered as a good predictive factor for response to immune treatment (66). Genomic profiling of a large variety of solid tumors was performed, and with a cut-off at 20 percent, the authors emphasized an improvement in OS across the whole cohort (67). Nevertheless, several trials have demonstrated that TMB does not reliably predict response in RCC (67,68,113). Gene expression profiling using RNA-sequencing has enabled the definition of various subtypes of RCC providing a certain degree of immune involvement and angiogenesis. In retrospective studies, these signatures may be correlated to better ORR, PFS, and OS (74,75,114,115). In a recent review, Pourmir *et al.* detailed the main current predictive biomarkers assessed in kidney carcinomas, focusing on genomic signatures (116). The BIONIKK trial highlighted the tumour molecular characteristics for selection of the appropriate treatment among several options currently available for patients suffering from metastatic RCC (76,104). These observations are encouraging lines of research to predict outcomes in this rare disease, and they highlight the urgent need to select accurate predictive markers. Nevertheless, readily-available markers such as eosinophils are required to adapt treatment in the new landscape of personalized medicine in routine clinical practice.

Further prospective studies are required to consolidate our findings. For instance, eosinophils and their variation should be assessed for combinations of treatments, particularly pembrolizumab plus axitinib, cabozantinib plus nivolumab, which are the current

reference, or lenvatinib plus pembrolizumab, which is a novel approach to the management of advanced metastatic RCC (60).

6 CONCLUSION

Service de la formation
Semestre - 2024

CONCLUSION DE LA THESE

Evaluation du taux de polynucléaires éosinophiles et de sa variation comme facteur prédictif de réponse au nivolumab dans le cancer du rein métastatique

Les variations précoces de PNE à 6 semaines de nivolumab étaient associées à une amélioration de la SSP et de la SG chez les patients et pourraient être des biomarqueurs efficaces de réponse au nivolumab dans le mRCC.

Clermont-Ferrand, le
Pierre CLAVELOU
Doyen - Directeur

Clermont-Ferrand, le 21/07/24
Le Président du jury



UMR de Médecine et des Professions Paramédicales
Service de la formation - PDE 4
TSA 5100
28, Place Henri Dunant
63000 Clermont-Ferrand Cedex 1

7 REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* nov 2018;68(6):394-424.
2. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018 [Internet]. SEER. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/index.html
3. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur Urol.* mars 2015;67(3):519-30.
4. Chow W-H, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol.* mai 2010;7(5):245-57.
5. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Järnvholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med.* 2 nov 2000;343(18):1305-11.
6. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol.* sept 2016;70(3):458-66.
7. Tsivian M, Moreira DM, Caso JR, Mouraviev V, Polascik TJ. Cigarette smoking is associated with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 20 mai 2011;29(15):2027-31.
8. Brauch H, Weirich G, Hornauer MA, Störkel S, Wöhl T, Brüning T. Trichloroethylene exposure and specific somatic mutations in patients with renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 19 mai 1999;91(10):854-61.
9. Gnarr JR, Glenn GM, Latif F, Anglard P, Lerman MI, Zbar B, et al. Molecular genetic studies of sporadic and familial renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am.* 1 mai 1993;20(2):207-16.
10. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. *Pathol Res Pract.* mai 1986;181(2):125-43.
11. Patard J-J, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol.* 20 avr 2005;23(12):2763-71.
12. Presti JC, Rao PH, Chen Q, Reuter VE, Li FP, Fair WR, et al. Histopathological, cytogenetic, and molecular characterization of renal cortical tumors. *Cancer Res.* 1 mars 1991;51(5):1544-52.

13. Sella A, Logothetis CJ, Ro JY, Swanson DA, Samuels ML. Sarcomatoid renal cell carcinoma. A treatable entity. *Cancer*. 15 sept 1987;60(6):1313-8.
14. Blum KA, Gupta S, Tickoo SK, Chan TA, Russo P, Motzer RJ, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: biology, natural history and management. *Nat Rev Urol*. déc 2020;17(12):659-78.
15. Verhoest G, Avakian R, Bensalah K, Thuret R, Ficarra V, Artibani W, et al. Urinary collecting system invasion is an independent prognostic factor of organ confined renal cell carcinoma. *J Urol*. sept 2009;182(3):854-9.
16. Chevinsky M, Imnadze M, Sankin A, Winer A, Mano R, Jakubowski C, et al. Pathological Stage T3a Significantly Increases Disease Recurrence across All Tumor Sizes in Renal Cell Carcinoma. *J Urol*. août 2015;194(2):310-5.
17. Heng DYC, 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*. 1 déc 2009;27(34):5794-9.
18. Heng DYC, Choueiri TK, Rini BI, Lee J, Yuasa T, Pal SK, et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma that do not meet eligibility criteria for clinical trials. *Annals of Oncology*. 1 janv 2014;25(1):149-54.
19. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, Boorjian SA, Thompson RH, Blute ML, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol*. avr 2010;183(4):1309-15.
20. Teloken PE, Thompson RH, Tickoo SK, Cronin A, Savage C, Reuter VE, et al. Prognostic impact of histological subtype on surgically treated localized renal cell carcinoma. *J Urol*. nov 2009;182(5):2132-6.
21. 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*. 10 janv 2009;27(2):235-41.
22. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. oct 1982;6(7):655-63.
23. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Belldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol*. avr 2000;163(4):1090-5; quiz 1295.
24. Sengupta S, Lohse CM, Leibovich BC, Frank I, Thompson RH, Webster WS, et al. Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. *Cancer*. 1 août 2005;104(3):511-20.
25. Ficarra V, Novara G, Galfano A, Brunelli M, Cavalleri S, Martignoni G, et al. The « Stage, Size, Grade and Necrosis » score is more accurate than the University of California Los Angeles Integrated Staging System for predicting cancer-specific survival in patients with clear cell renal cell carcinoma. *BJU Int*. janv 2009;103(2):165-70.

26. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee J-L, Rini BI, Knox JJ, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol.* mars 2015;16(3):293-300.
27. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 5 nov 2015;373(19):1803-13.
28. Motzer RJ, Escudier B, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, et al. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer.* 15 sept 2020;126(18):4156-67.
29. Yagoda A, Abi-Rached B, Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983-1993. *Semin Oncol.* févr 1995;22(1):42-60.
30. Pahernik S, Roos F, Hampel C, Gillitzer R, Melchior SW, Thüroff JW. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma with normal contralateral kidney: 25 years of experience. *J Urol.* juin 2006;175(6):2027-31.
31. Crépel M, Jeldres C, Perrotte P, Capitanio U, Isbarn H, Shariat SF, et al. Nephron-sparing surgery is equally effective to radical nephrectomy for T1BN0M0 renal cell carcinoma: a population-based assessment. *Urology.* févr 2010;75(2):271-5.
32. Pahernik S, Roos F, Röhrig B, Wiesner C, Thüroff JW. Elective nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *J Urol.* janv 2008;179(1):71-4; discussion 74.
33. Thompson RH, Siddiqui S, Lohse CM, Leibovich BC, Russo P, Blute ML. Partial versus radical nephrectomy for 4 to 7 cm renal cortical tumors. *J Urol.* déc 2009;182(6):2601-6.
34. Crispen PL, Breau RH, Allmer C, Lohse CM, Cheville JC, Leibovich BC, et al. Lymph node dissection at the time of radical nephrectomy for high-risk clear cell renal cell carcinoma: indications and recommendations for surgical templates. *Eur Urol.* janv 2011;59(1):18-23.
35. Capitanio U, Becker F, Blute ML, Mulders P, Patard J-J, Russo P, et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol.* déc 2011;60(6):1212-20.
36. Mejean A, Thezenas S, Chevreau C, Bensalah K, Geoffrois L, Thiery-Vuillemin A, et al. Cytoreductive nephrectomy (CN) in metastatic renal cancer (mRCC): Update on Carmena trial with focus on intermediate IMDC-risk population. *JCO.* 20 mai 2019;37(15_suppl):4508-4508.
37. Heng DY, Wells JC, Rini BI, Beuselinck B, Lee J-L, Knox JJ, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol.* oct 2014;66(4):704-10.
38. Hanna N, Sun M, Meyer CP, Nguyen PL, Pal SK, Chang SL, et al. Survival Analyses of Patients With Metastatic Renal Cancer Treated With Targeted Therapy With or Without

- Cytoreductive Nephrectomy: A National Cancer Data Base Study. *J Clin Oncol.* 20 sept 2016;34(27):3267-75.
39. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* juin 1998;16(6):2261-6.
 40. Takagi T, Fukuda H, Ishihara H, Yoshida K, Kondo T, Kobayashi H, et al. Predictive factors for recurrence after complete metastasectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma in the targeted therapy era. *Urol Oncol.* mai 2020;38(5):515-20.
 41. Procopio G, Apollonio G, Cognetti F, Miceli R, Milella M, Mosca A, et al. Sorafenib Versus Observation Following Radical Metastasectomy for Clear-cell Renal Cell Carcinoma: Results from the Phase 2 Randomized Open-label RESORT Study. *Eur Urol Oncol.* nov 2019;2(6):699-707.
 42. Appleman LJ, Puligandla M, Pal SK, Harris W, Agarwal N, Costello BA, et al. Randomized, double-blind phase III study of pazopanib versus placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma who have no evidence of disease following metastasectomy: A trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E2810). *JCO.* 20 mai 2019;37(15_suppl):4502-4502.
 43. Flanigan RC. Role of surgery in metastatic renal cell carcinoma. *Semin Urol.* août 1989;7(3):191-4.
 44. Middleton AW. Indications for and results of nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am.* oct 1980;7(3):711-7.
 45. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, Leitman S, Chang AE, Ettinghausen SE, et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med.* 5 déc 1985;313(23):1485-92.
 46. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, Chang AE, Avis FP, Leitman S, et al. A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. *N Engl J Med.* 9 avr 1987;316(15):889-97.
 47. Belldegrun AS, Klatte T, Shuch B, LaRochelle JC, Miller DC, Said JW, et al. Cancer-specific survival outcomes among patients treated during the cytokine era of kidney cancer (1989-2005): a benchmark for emerging targeted cancer therapies. *Cancer.* 1 nov 2008;113(9):2457-63.
 48. Schwartz RN, Stover L, Dutcher JP. Managing toxicities of high-dose interleukin-2. *Oncology (Williston Park).* nov 2002;16(11 Suppl 13):11-20.
 49. Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *Groupe Français d'Immunothérapie. N Engl J Med.* 30 avr 1998;338(18):1272-8.

50. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 22 déc 2007;370(9605):2103-11.
51. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med*. 1 mai 2014;370(18):1769-70.
52. 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*. 22 août 2013;369(8):722-31.
53. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 5 nov 2015;373(19):1814-23.
54. 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*. 20 févr 2017;35(6):591-7.
55. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 10 mars 2014;32(8):760-7.
56. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1 sept 2014;32(25):2765-72.
57. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 5 avr 2018;378(14):1277-90.
58. 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*. 21 mars 2019;380(12):1116-27.
59. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bournalon MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 4 mars 2021;384(9):829-41.
60. Motzer R, Alekseev B, Rha S-Y, Porta C, Eto M, Powles T, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 13 févr 2021;
61. Powles T, Plimack ER, Soulières D, Waddell T, Stus V, Gafanov R, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. déc 2020;21(12):1563-73.

62. Thompson RH, Gillett MD, Cheville JC, Lohse CM, Dong H, Webster WS, et al. Costimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: Indicator of tumor aggressiveness and potential therapeutic target. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 7 déc 2004;101(49):17174-9.
63. Thompson RH, Gillett MD, Cheville JC, Lohse CM, Dong H, Webster WS, et al. Costimulatory molecule B7-H1 in primary and metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Cancer*. 15 nov 2005;104(10):2084-91.
64. Choueiri TK, Figueroa DJ, Fay AP, Signoretti S, Liu Y, Gagnon R, et al. Correlation of PD-L1 Tumor Expression and Treatment Outcomes in Patients with Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib or Pazopanib: Results from COMPARZ, a Randomized Controlled Trial. *Clin Cancer Res*. 1 mars 2015;21(5):1071-7.
65. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Arén Frontera O, Hammers HJ, Carducci MA, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. oct 2019;20(10):1370-85.
66. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 3 avr 2015;348(6230):124-8.
67. Samstein RM, Lee C-H, Shoushtari AN, Hellmann MD, Shen R, Janjigian YY, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet*. févr 2019;51(2):202-6.
68. Labriola MK, Zhu J, Gupta RT, McCall S, Jackson J, Kong EF, et al. Characterization of tumor mutation burden, PD-L1 and DNA repair genes to assess relationship to immune checkpoint inhibitors response in metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. mars 2020;8(1).
69. Wood MA, Weeder BR, David JK, Nellore A, Thompson RF. Burden of tumor mutations, neoepitopes, and other variants are weak predictors of cancer immunotherapy response and overall survival. *Genome Med*. 30 mars 2020;12(1):33.
70. Dizman N, Lyou Y, Salgia N, Bergerot PG, Hsu J, Enriquez D, et al. Correlates of clinical benefit from immunotherapy and targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma: comprehensive genomic and transcriptomic analysis. *J Immunother Cancer*. 1 juill 2020;8(2):e000953.
71. Miao D, Margolis CA, Gao W, Voss MH, Li W, Martini DJ, et al. Genomic correlates of response to immune checkpoint therapies in clear cell renal cell carcinoma. *Science*. 16 févr 2018;359(6377):801-6.
72. McDermott DF, Huseni MA, Atkins MB, Motzer RJ, Rini BI, Escudier B, et al. Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. *Nat Med*. juin 2018;24(6):749-57.
73. Rini BI, Huseni M, Atkins MB, McDermott DF, Powles TB, Escudier B, et al. Molecular correlates differentiate response to atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev)

- vs sunitinib (sun): Results from a phase III study (IMmotion151) in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *Annals of Oncology*. 1 oct 2018;29:viii724-5.
74. Motzer RJ, Robbins PB, Powles T, Albiges L, Haanen JB, Larkin J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma: biomarker analysis of the phase 3 JAVELIN Renal 101 trial. *Nature Medicine*. nov 2020;26(11):1733-41.
 75. Motzer RJ, Choueiri TK, McDermott DF, Powles T, Yao J, Ammar R, et al. Biomarker analyses from the phase III CheckMate 214 trial of nivolumab plus ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in advanced renal cell carcinoma (aRCC). *JCO*. 20 mai 2020;38(15_suppl):5009-5009.
 76. Vano Y, Elaidi R t., Bennamoun M, Chevreau C m., Borchiellini D, Pannier D, et al. LBA25 Results from the phase II biomarker driven trial with nivolumab (N) and ipilimumab or VEGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) in naïve metastatic kidney cancer (m-ccRCC) patients (pts): The BIONIKK trial. *Annals of Oncology*. 1 sept 2020;31(Supplement 4):S1157-S1157.
 77. Arda E, Yuksel I, Cakiroglu B, Akdeniz E, Cilesiz N. Valuation of Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Renal Cell Carcinoma Grading and Progression. *Cureus [Internet]*. 10 janv 2018 [cité 16 août 2021];10(1). Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/9914-valuation-of-neutrophillymphocyte-ratio-in-renal-cell-carcinoma-grading-and-progression>
 78. Shao Y, Wu B, Jia W, Zhang Z, Chen Q, Wang D. Prognostic value of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol*. 6 juill 2020;20(1):90.
 79. Lalani A-KA, Xie W, Martini DJ, Steinharter JA, Norton CK, Krajewski KM, et al. Change in Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in response to immune checkpoint blockade for metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 22 janv 2018;6(1):5.
 80. Ramirez GA, Yacoub M-R, Ripa M, Mannina D, Cariddi A, Saporiti N, et al. Eosinophils from Physiology to Disease: A Comprehensive Review. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9095275.
 81. Marichal T, Mesnil C, Bureau F. Homeostatic Eosinophils: Characteristics and Functions. *Frontiers in Medicine*. 2017;4:101.
 82. Bass DA. Behavior of eosinophil leukocytes in acute inflammation. II. Eosinophil dynamics during acute inflammation. *J Clin Invest*. oct 1975;56(4):870-9.
 83. Simon SCS, Utikal J, Umansky V. Opposing roles of eosinophils in cancer. *Cancer Immunol Immunother*. mai 2019;68(5):823-33.
 84. Cline MJ, Hanifin J, Lehrer RI. Phagocytosis by human eosinophils. *Blood*. déc 1968;32(6):922-34.
 85. Simson L, Ellyard JI, Dent LA, Matthaei KI, Rothenberg ME, Foster PS, et al. Regulation of carcinogenesis by IL-5 and CCL11: a potential role for eosinophils in tumor immune surveillance. *J Immunol*. 1 avr 2007;178(7):4222-9.

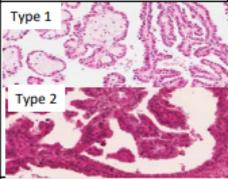
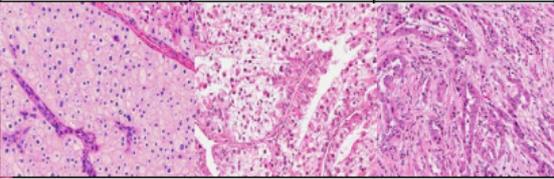
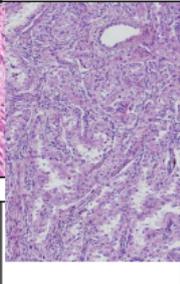
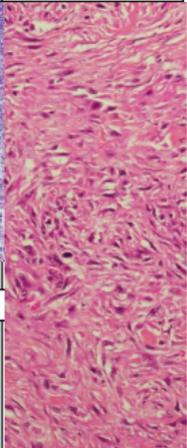
86. Carretero R, Sektioglu IM, Garbi N, Salgado OC, Beckhove P, Hämmerling GJ. Eosinophils orchestrate cancer rejection by normalizing tumor vessels and enhancing infiltration of CD8(+) T cells. *Nat Immunol.* juin 2015;16(6):609-17.
87. Shelton A, Green RH, Bradding P, Free CM. Peripheral blood eosinophil count correlates with survival in lung cancer. *Lung Cancer.* 1 janv 2010;67:S40-1.
88. Tanizaki J, Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Nakamura Y, Yonesaka K, et al. Peripheral Blood Biomarkers Associated with Clinical Outcome in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab. *J Thorac Oncol.* janv 2018;13(1):97-105.
89. Weide B, Martens A, Hassel JC, Berking C, Postow MA, Bisschop K, et al. Baseline Biomarkers for Outcome of Melanoma Patients Treated with Pembrolizumab. *Clin Cancer Res.* 15 nov 2016;22(22):5487-96.
90. Moreira A, Leisgang W, Schuler G, Heinzerling L. Eosinophilic count as a biomarker for prognosis of melanoma patients and its importance in the response to immunotherapy. *Immunotherapy.* janv 2017;9(2):115-21.
91. Wang H-K, Wan F-N, Gu W-J, Zhu Y, Dai B, Shi G-H, et al. Eosinophil percentage elevation as a prognostic factor for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitor. *Oncotarget.* 18 oct 2016;7(42):68943-53.
92. Verhaart SL, Abu-Ghanem Y, Mulder SF, Oosting S, Van Der Veldt A, Osanto S, et al. Real-world Data of Nivolumab for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma in the Netherlands: An Analysis of Toxicity, Efficacy, and Predictive Markers. *Clin Genitourin Cancer.* 14 oct 2020;
93. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* janv 2018;68(1):7-30.
94. Cancer today [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/home>
95. SEER*Explorer [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://seer.cancer.gov/explorer/index.html>
96. De Meerleer G, Khoo V, Escudier B, Joniau S, Bossi A, Ost P, et al. Radiotherapy for renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol.* avr 2014;15(4):e170-177.
97. Miccio JA, Oladeru OT, Jun Ma S, Johung KL. Radiation Therapy for Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. *Urol Clin North Am.* août 2020;47(3):399-411.
98. Rini BI, Battle D, Figlin RA, George DJ, Hammers H, Hutson T, et al. The society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Immunother Cancer.* 20 déc 2019;7(1):354.
99. 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.* déc 2017;72(6):962-71.

100. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 1 mai 2019;30(5):706-20.
101. Simonaggio A, Epailard N, Pobel C, Moreira M, Oudard S, Vano Y-A. Tumor Microenvironment Features as Predictive Biomarkers of Response to Immune Checkpoint Inhibitors (ICI) in Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma (mccRCC). *Cancers (Basel).* 10 janv 2021;13(2).
102. Gooden MJM, de Bock GH, Leffers N, Daemen T, Nijman HW. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *Br J Cancer.* 28 juin 2011;105(1):93-103.
103. Hakimi AA, Voss MH, Kuo F, Sanchez A, Liu M, Nixon BG, et al. Transcriptomic Profiling of the Tumor Microenvironment Reveals Distinct Subgroups of Clear Cell Renal Cell Cancer: Data from a Randomized Phase III Trial. *Cancer Discov.* avr 2019;9(4):510-25.
104. Epailard N, Simonaggio A, Elaidi R, Azzouz F, Braychenko E, Thibault C, et al. BIONIKK: A phase 2 biomarker driven trial with nivolumab and ipilimumab or VEGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) in naïve metastatic kidney cancer. *Bull Cancer.* juin 2020;107(5S):eS22-7.
105. Tucker MD, Rini BI. Predicting Response to Immunotherapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Cancers (Basel).* 18 sept 2020;12(9).
106. Davis BP, Rothenberg ME. Eosinophils and cancer. *Cancer Immunol Res.* janv 2014;2(1):1-8.
107. Gatault S, Legrand F, Delbeke M, Loiseau S, Capron M. Involvement of eosinophils in the anti-tumor response. *Cancer Immunol Immunother.* sept 2012;61(9):1527-34.
108. Grisaru-Tal S, Itan M, Klion AD, Munitz A. A new dawn for eosinophils in the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer.* oct 2020;20(10):594-607.
109. Lotfi R, Lee JJ, Lotze MT. Eosinophilic granulocytes and damage-associated molecular pattern molecules (DAMPs): role in the inflammatory response within tumors. *J Immunother.* janv 2007;30(1):16-28.
110. Cormier SA, Taranova AG, Bedient C, Nguyen T, Protheroe C, Pero R, et al. Pivotal Advance: eosinophil infiltration of solid tumors is an early and persistent inflammatory host response. *J Leukoc Biol.* juin 2006;79(6):1131-9.
111. Delyon J, Mateus C, Lefevre D, Lanoy E, Zitvogel L, Chaput N, et al. Experience in daily practice with ipilimumab for the treatment of patients with metastatic melanoma: an early increase in lymphocyte and eosinophil counts is associated with improved survival. *Ann Oncol.* juin 2013;24(6):1697-703.
112. Umansky V, Utikal J, Gebhardt C. Predictive immune markers in advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Oncoimmunology.* juin 2016;5(6):e1158901.

113. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SAJR, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 22 août 2013;500(7463):415-21.
114. Liberzon A, Birger C, Thorvaldsdóttir H, Ghandi M, Mesirov JP, Tamayo P. The Molecular Signatures Database (MSigDB) hallmark gene set collection. *Cell Syst*. 23 déc 2015;1(6):417-25.
115. Choueiri TK, Albiges L, Haanen JBAG, Larkin JMG, Uemura M, Pal SK, et al. Biomarker analyses from JAVELIN Renal 101: Avelumab + axitinib (A+Ax) versus sunitinib (S) in advanced renal cell carcinoma (aRCC). *JCO*. 20 mai 2019;37(15_suppl):101-101.
116. Pourmir I, Noel J, Simonaggio A, Oudard S, Vano Y-A. Update on the most promising biomarkers of response to immune checkpoint inhibitors in clear cell renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2 janv 2021;

8 ANNEXES

8.1 ANNEXE 1. Principales formes histologiques, altérations moléculaires et voies de régulation

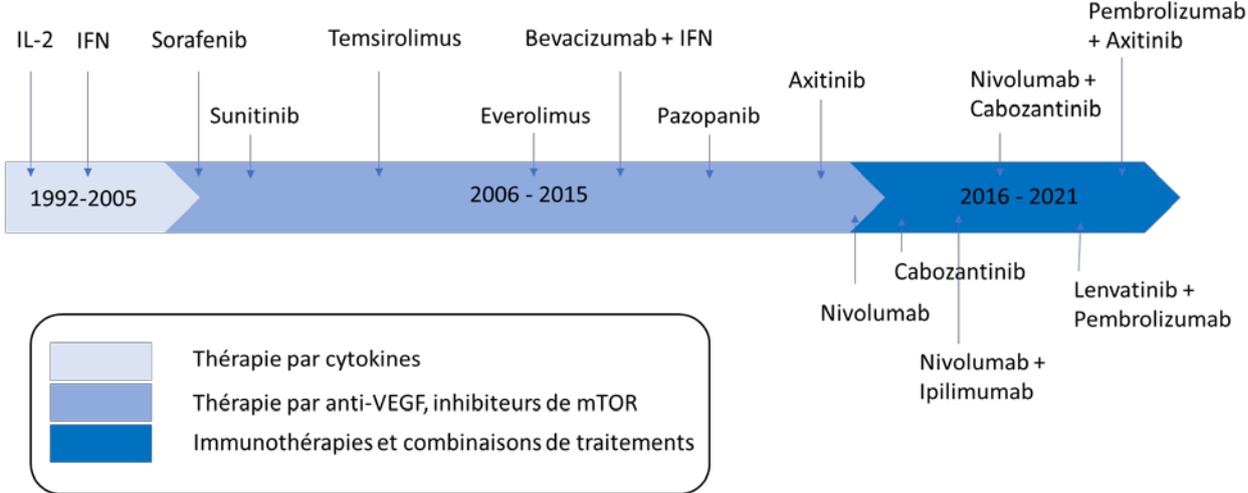
Papillary		Chromophobe	Translocation	Collecting Duct	Medullary	Sarcomatoid
						
Cytogenetic Alterations						
Type 1 Gain Chr. 7, 17	Type 2 Del Chr. 9p	Del Chr. 1, 2, 6, 10, 13, 17	Transloc. Xp11.2 [TFE3] Transloc. (6;11) [TFEB]	Del Chr. 8p, 16p, 1p, 9p Gain Chr. 13q		
Molecular Alterations						
Type 1 - MET - TERT - CDKN2A/B - EGFR	Type 2 - SETD2 - CDKN2A/B - NF2 - FH - TERT	- TP53 - PTEN - TERT fusion - MTOR, TSC1/2 - MT-ND5	- TFE3 fusion - TFEB fusion	- NF2 - SETD2 - SMARCB1 - CDKN2A	- SMARCB1 rearrangements	- ARID1A
Pathway Deregulations						
Activation - Cell cycle - MAP kinases	Activation - cell cycle - Hippo - NRF2-ARE	Activation - MTOR - APOBEC	Activation - TNF - TGFβ - MTOR	Activation - Immune response - Cell cycle	-	Activation - Cell cycle - TGFβ
Deregulation - chromatin remodeling	Deregulation - Chromatin remodeling - Metabolism	Deregulation - Metabolism	Downregulation - HIF/VEGF Deregulation - Chromatin remodeling	Deregulation - Metabolism		Deregulation - Chromatin remodeling

8.2 ANNEXE 2. Formes héréditaires de cancers du rein

D'après les recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU —
Actualisation 2018—2020 : prise en charge du cancer du rein

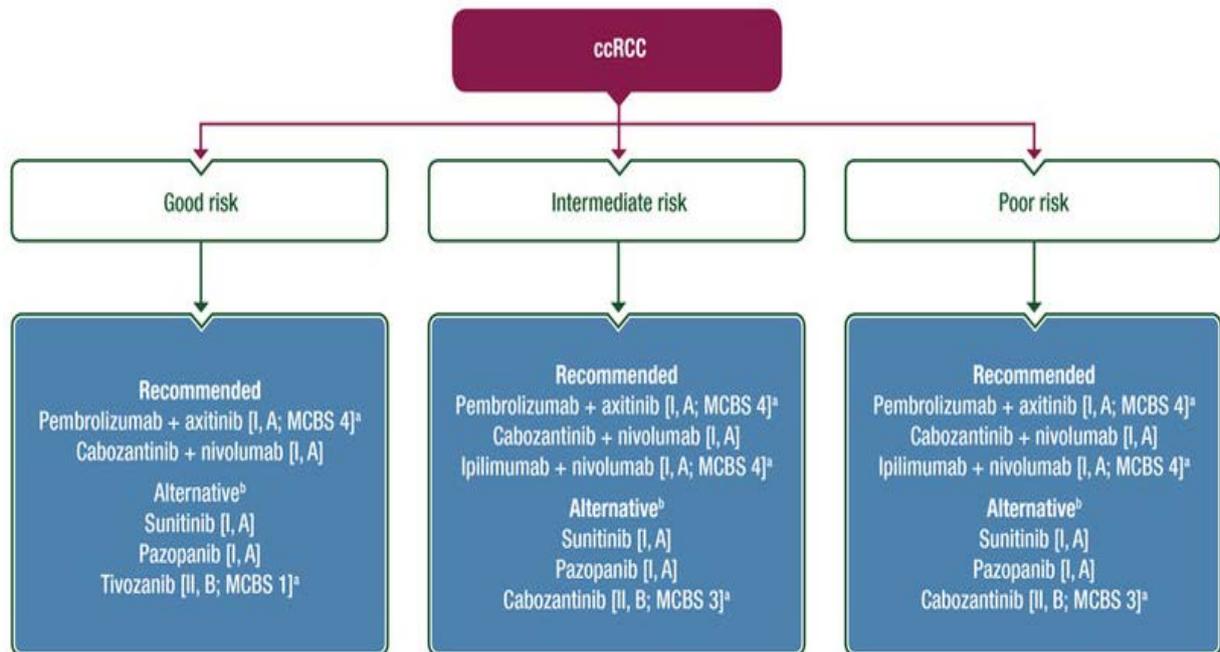
Affection	Gène	Fréquence et type des tumeurs rénales	Autres manifestations cliniques
Maladie de von Hippel–Lindau	<i>VHL</i> 3p25-26	40–70 % de carcinomes à cellules claires Kystes rénaux	Hémangioblastomes du SNC (60–80 %) et de la rétine (50 %) Kystes (78 %) et tumeurs endocrines du pancréas (5–10 %) Phéochromocytome (24 %) Tumeurs du sac endolymphatique (2–11 %) Cystadénomes de l'épididyme (54 %)
Cancer rénal papillaire héréditaire	<i>MET</i> 7q31	50–67 % de carcinomes papillaires de type 1	Néant
Léiomyomatose cutané-utérine héréditaire avec cancer rénal	<i>FH</i> 1q42-43	15–18 % de carcinomes papillaires type 2, carcinome des tubes collecteurs	Léiomyomes cutanés (75 %) et utérins (100 % des femmes)
Syndrome de Birt–Hogg–Dubé	<i>BHD</i> 17p11.2	20–34 % de cancers chromophobes, tumeurs hybrides, oncocytomes, carcinomes à cellules claires	Fibrofolliculomes cutanés (75 %), pneumothorax (24 %), kystes pulmonaires (80 %), polypes et carcinomes colorectaux dans certaines familles

8.3 ANNEXE 3. Chronologie des traitements systémiques du cancer du rein métastatique



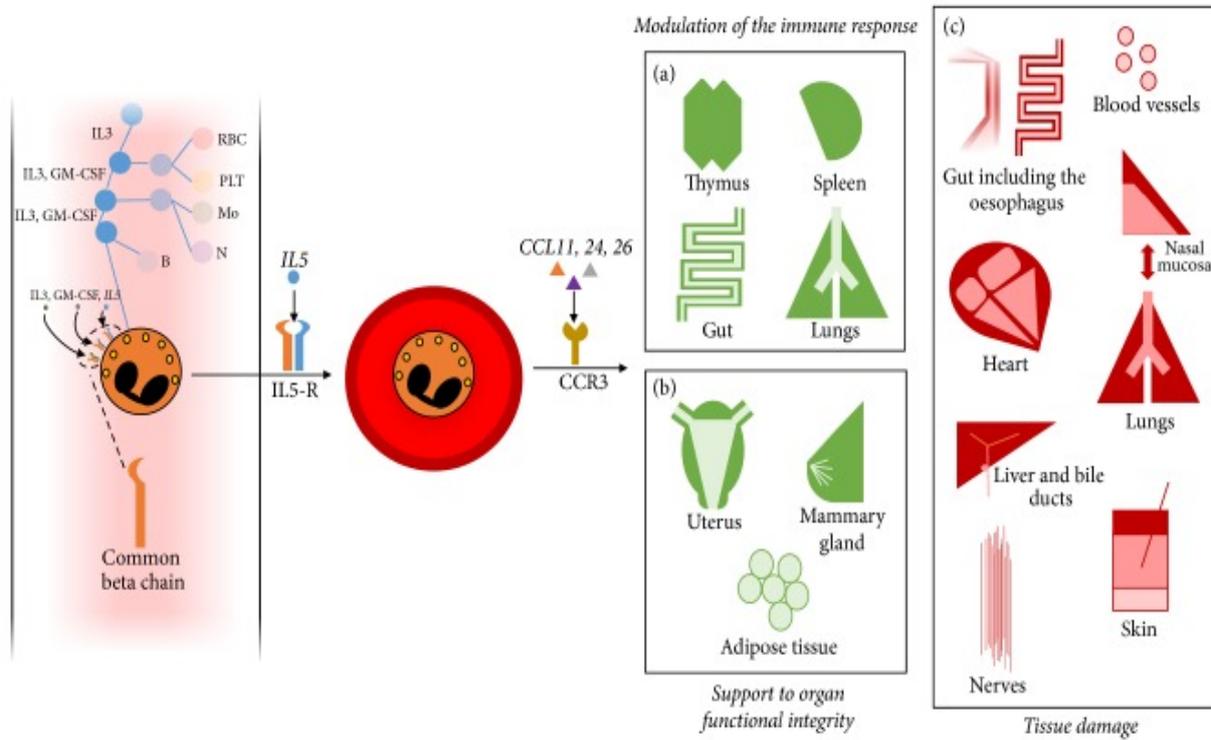
8.4 ANNEXE 4. Stratégie thérapeutique des formes métastatiques

D'après "Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up"



8.5 ANNEXE 5. Dynamique et action physiologique des polynucléaires éosinophiles

D'après « Eosinophils from Physiology to Disease: A Comprehensive Review. » (80)



9 SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

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

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

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

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISEIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

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

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Évaluation du taux de polynucléaires éosinophiles et de sa variation comme facteur prédictif de réponse au nivolumab dans le cancer du rein métastatique.

CONTEXTE : Malgré l'amélioration de la stratégie thérapeutique dans le cancer du rein métastatique grâce à l'immunothérapie, seuls 25% des patients seront répondeurs. Des biomarqueurs prédictifs de réponse sont actuellement étudiés mais restent insuffisants.

OBJECTIF : Etudier le taux de PNE et sa variation sous nivolumab comme facteurs prédictif et pronostique de réponse dans le cancer du rein métastatique.

METHODES : Il s'agissait d'une étude rétrospective incluant les patients atteints d'un cancer du rein métastatique traités par nivolumab. Le taux de PNE et sa variation sous ICI à 6 semaines ont été relevés. Le changement relatif a été catégorisé en trois groupes $\geq 10\%$ baisse, pas de changement, et $\geq 10\%$ hausse. Des analyses univariées et multivariées ont été conduites pour déterminer l'impact de ces facteurs sur la réponse à la première évaluation, la SSP et la SG.

RESULTATS : Soixante-cinq patients ont été inclus dans cette étude. Le suivi médian était de 16.6 mois. Une hausse des PNE et du changement relatif étaient associés à une bonne réponse au nivolumab ($p=0.012$ et $p=0,024$). Pour les patients présentant une diminution de 10% du changement relatif, la SSP était réduite significativement par rapport aux deux autres groupes ($p=0.0044$ et $p=0,03$). L'augmentation relative des PNE était un facteur indépendant de meilleure SG par rapport aux paramètres de l'IMDC (HR=3.3 [1.45-7.4]; $p=0.004$).

CONCLUSION : Les variations de PNE à 6 semaines de nivolumab étaient associées à un meilleur pronostique, et pourraient être des biomarqueurs efficaces de réponse au nivolumab pour les patients atteints d'un cancer du rein métastatique.

Mots-clés :

- | | |
|-------------------------------|---------------|
| - Cancer du rein | - Biomarqueur |
| - Polynucléaires éosinophiles | - Nivolumab |