

# Énoncé consensuel du Réseau de recherche sur le cancer du rein du Canada sur le rôle du traitement adjuvant après néphrectomie dans le cas d'un carcinome à cellules rénales non métastatique à risque élevé : examen complet de la littérature et méta-analyse d'essais contrôlés à répartition aléatoire

*D<sup>r</sup> Pierre I. Karakiewicz, FRCSC, M. S. P.<sup>1</sup>; D<sup>r</sup> Emanuele Zaffuto<sup>1,2</sup>; D<sup>r</sup> Anil Kapoor, FRCSC<sup>3</sup>; D<sup>r</sup> Naveen S. Basappa, FRCPC<sup>4</sup>; D<sup>r</sup> Georg A. Bjarnason, FRCPC<sup>5</sup>; D<sup>r</sup> Normand Blais<sup>6</sup>, M. Sc.; D<sup>r</sup> Rodney H. Breau, FRCSC, M. Sc.<sup>7</sup>; D<sup>re</sup> Christina Canil, FRCPC<sup>8</sup>; D<sup>r</sup> Darrel Drachenberg, FRCSC<sup>9</sup>; D<sup>r</sup> Sébastien J. Hotte, FRCPC, M. Sc.<sup>10</sup>; D<sup>r</sup> Claudio Jeldres, M. Sc., FRCPC<sup>11</sup>; D<sup>r</sup> Michael A.S. Jewett, FRCSC<sup>12</sup>; D<sup>r</sup> Wassim Kassouf, C. M., FRCSC<sup>13</sup>, D<sup>r</sup> Christian Kollmannsberger, FRCPC<sup>14</sup>; D<sup>r</sup> Luke T. Lavallée, M. D. C. M., M. Sc., FRCSC<sup>7</sup>, Ranjena Maloni, B. Sc., CCRP<sup>12</sup>; D<sup>r</sup> François Patenaude, FRCPC<sup>15</sup>; D<sup>r</sup> Frédéric Pouliot, Ph. D.<sup>16</sup>; D<sup>r</sup> M. Neil Reaume, FRCPC, M. Sc.<sup>8</sup>; D<sup>r</sup> Robert Sabbagh, FRCSC, M. Sc.<sup>11</sup>; D<sup>r</sup> Bobby Shayegan, FRCSC<sup>3</sup>; D<sup>r</sup> Alan So, FRCSC<sup>17</sup>; D<sup>r</sup> Denis Soulières, FRCPC<sup>18</sup>; D<sup>r</sup> Simon Tanguay, FRCSC<sup>13</sup>; D<sup>re</sup> Lori Wood, FRCPC<sup>19</sup>; D<sup>r</sup> Marco Bandini<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Unité de recherche quantitative et évaluative, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal (Québec), Canada; <sup>2</sup>Division d'oncologie/Unité d'urologie, URI, IRCCS Ospedale San Raffaele, et Université Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italie; <sup>3</sup>Division d'urologie, Université McMaster, Hamilton (Ontario), Canada; <sup>4</sup>Département d'oncologie, Université de l'Alberta, Cross Cancer Institute, Edmonton (Alberta), Canada; <sup>5</sup>Division d'oncologie médicale/hématologie, Sunnybrook Odette Cancer Centre, Université de Toronto, Toronto (Ontario), Canada; <sup>6</sup>Division d'oncologie médicale/hématologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec), Canada; <sup>7</sup>Programme d'épidémiologie clinique et division d'urologie, Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa et Université d'Ottawa, Ottawa (Ontario), Canada; <sup>8</sup>Division d'oncologie médicale, Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa et Université d'Ottawa, Ottawa (Ontario), Canada; <sup>9</sup>Département d'urologie, Université du Manitoba, Winnipeg (Manitoba), Canada; <sup>10</sup>Juravinski Cancer Centre et Université McMaster, Hamilton (Ontario), Canada; <sup>11</sup>Centre hospitalier de l'Université de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec), Canada; <sup>12</sup>Départements de chirurgie (urologie) et d'oncologie chirurgicale, Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network, Toronto (Ontario), Canada; <sup>13</sup>Division d'urologie, Université McGill, Montréal (Québec), Canada; <sup>14</sup>Division d'oncologie médicale, Agence de cancérologie de la Colombie-Britannique, et Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (Colombie-Britannique), Canada; <sup>15</sup>Département de médecine, Service d'hématologie et département d'oncologie, Hôpital général juif Sir Mortimer B. Davis et Université McGill, Montréal (Québec), Canada; <sup>16</sup>Division d'urologie, Département de chirurgie, Université Laval, Québec (Québec), Canada; <sup>17</sup>Département des sciences urologiques de l'Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (Colombie-Britannique), Canada; <sup>18</sup>Division d'oncologie médicale/hématologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec), Canada; <sup>19</sup>Département de médecine et d'urologie, Université Dalhousie, Halifax (Nouvelle-Écosse), Canada

Tiré à part

Citer comme suit à l'origine: *Can Urol Assoc J* 2018;12(6):173-80. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.5187>

Version anglaise publiée en ligne le 1<sup>er</sup> mars 2018

## Résumé

**Introduction :** Le Réseau de recherche sur le cancer du rein du Canada (RRCRC) a participé à la préparation du présent énoncé consensuel sur l'utilisation d'agents ciblés en traitement adjuvant après néphrectomie chez des patients atteints d'un carcinome à cellules rénales non métastatique (CCRnm). Nous avons effectué un examen des données publiées et une méta-analyse des études portant sur les inhibiteurs de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (ITK du VEGFR).

**Méthode :** Une recherche systématique dans la littérature a permis de repérer sept essais cliniques menés sur un traitement adjuvant dans le CCRnm. Trois d'entre eux, les essais ASSURE, S-TRAC et PROTECT, portaient sur les ITK du VEGFR. Nous avons centré notre étude sur eux ainsi que sur une méta-analyse de leurs résultats combinés concernant la survie sans maladie (SSM) et la survie globale (SG).

**Résultats :** L'essai ASSURE n'a permis de constater aucune supériorité des ITK par rapport au placebo pour la SSM ou la SG après un an de traitement adjuvant par sorafénib ou sunitinib. Par contre, l'essai S-TRAC a permis de constater une amélioration de la SSM après un an de traitement adjuvant par sunitinib en utilisant une procédure de revue centralisée, mais pas en utilisant une procédure de revue par le chercheur. Aucun bienfait en matière de SG n'a été constaté dans l'un ou l'autre des essais. Plus récemment, l'essai PROTECT n'a pas non plus permis de constater de bienfait en matière de SSM ou de SG après un an de traitement adjuvant par pazopanib par rapport au placebo. La méta-analyse des estimations combinées de SSM et de SG issues des trois essais a donné des rapports des risques instantanés de 0,87 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,73-1,04) et de 1,04 (IC à 95 % : 0,89-1,22), respectivement.

**Conclusions :** Les données des trois essais cliniques contrôlés par placebo existants sur les ITK du VEGFR ne plaident pas en faveur de l'utilisation d'un traitement adjuvant par ITK comme traitement systématique après une néphrectomie dans le CCRnm. À l'heure actuelle, le traitement adjuvant à base d'ITK n'est pas recommandé pour une utilisation systématique après une néphrectomie dans le CCRnm à risque élevé, mais les patients les plus motivés pourraient être éclairés par une conversation avec leur oncologue sur les risques et les avantages d'un tel traitement.

## Introduction

L'évaluation de l'effet d'un traitement adjuvant chez les patients atteints de carcinome à cellules rénales non métastatique (CCRnm) traité par une néphrectomie totale ou partielle a fait l'objet de plusieurs essais. Le présent énoncé consensuel présente les données probantes actuelles sur les traitements adjuvants ciblés après néphrectomie dans le CCRnm, ainsi qu'une méta-analyse des trois essais publiés sur les inhibiteurs de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (ITK du VEGFR)<sup>1-3</sup> qui ont été évoquées lors de l'édition 2017 du Forum canadien sur le cancer du rein<sup>4</sup> et appuyées par le Réseau de recherche sur le cancer du rein du Canada (RRCRC)<sup>5</sup>.

## Collecte de données probantes

### Critères d'admissibilité

En novembre 2017, un examen de la littérature a été réalisé dans le but de repérer les études contrôlées à répartition aléatoire pertinentes pour l'évaluation de l'effet d'un traitement adjuvant chez des patients atteints d'un CCRnm traité par chirurgie. Cet examen a été mené sur PubMed, Embase, Medline et la bibliothèque Cochrane ainsi que sur le registre *ClinicalTrials.gov*. Les mots clés anglais suivants ont été utilisés, seuls ou en association : *renal cell carcinoma, adjuvant therapy, antiangiogenic therapy, TKI, nephrectomy, target agents, treatments* et *prognosis*. Seuls les articles initialement rédigés en anglais ont été pris en compte.

### Sélection des études

Cette recherche a permis de repérer sept essais prospectifs à répartition aléatoire menés après néphrectomie sur des adjuvants ciblés chez des patients atteints de CCRnm à risque élevé : les essais ASSURE<sup>1</sup>, S-TRAC<sup>2</sup>, PROTECT<sup>3</sup>, SORCE<sup>6</sup>, EVEREST<sup>7</sup>, ATLAS<sup>8</sup> et ARISER<sup>9</sup> (tableau 1). L'essai ARISER a porté sur un inhibiteur de l'anhydrase carbonique IX (girentuximab). Ses résultats n'ont pas été probants et il n'a donc pas été pris en considération dans le présent bilan, en raison de la singularité de son mode d'action et de l'indisponibilité de

la molécule comme traitement au Canada. L'essai EVEREST portait sur la cible de l'inhibiteur de la rapamycine chez les mammifères (m-TOR, *mammalian target of rapamycin*) (évérolimus). On ne l'a pas pris en considération en raison de son manque de résultats probants. Les résultats de trois des cinq essais portant sur le traitement adjuvant par ITK ont fait l'objet d'une publication : les essais ASSURE (sorafénib et sunitinib), S-TRAC (sunitinib) et PROTECT (pazopanib). Le présent rapport ainsi que la méta-analyse réalisées sont centrés sur ces trois essais.

## Analyses statistiques

Une synthèse avec rendement quantitatif (donc, une méta-analyse) a été réalisée sur les essais ASSURE, S-TRAC et PROTECT. En ce qui concerne les données de survie sans maladie (SSM) et de survie globale (SG), les rapports de risques instantanés (RRI) et les intervalles de confiance (IC) à 95 % ont été obtenus directement dans les études et regroupés afin de les comparer.

## Synthèse des données probantes

### Essai ASSURE

Dans l'essai ASSURE<sup>1</sup>, 1 943 patients atteints d'un CCRnm au stade pT1b avec résection totale ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1:1 pour recevoir pendant 54 semaines du sunitinib (n = 647) à 50 mg quotidiennement par voie orale les 4 premières semaines d'un cycle continu de 6 semaines (4 semaines de traitement/2 semaines sans traitement), du sorafénib (n = 649) à raison de 400 mg deux fois par jour par voie orale ou le placebo (n = 647). Le traitement a été abandonné en raison de sa toxicité chez 193 des 438 patients ayant reçu le sunitinib (44 %), 199 des 441 patients ayant reçu le sorafénib (45 %) et 47 des 444 patients ayant reçu le placebo (11 %). À la lumière de ces résultats, la dose initiale de chacun des médicaments a par la suite été réduite, puis ajustée à la hausse jusqu'à la posologie utilisée au départ quand c'était possible. Les effets indésirables de grade 3 ou supérieur les plus fréquents ont été l'hypertension (17 % des patients ayant reçu le sunitinib, 16 % de ceux ayant reçu le sorafénib), le syndrome main-pied (15 % pour le sunitinib, 33 % pour le sorafénib), les éruptions cutanées (2 % pour le sunitinib, 15 % pour le sorafénib) et la fatigue (18 % pour le sunitinib, 7 % pour le sorafénib). L'analyse principale n'a pas permis de constater de différences quant à la SSM entre les groupes de l'étude : la SSM médiane était de 5,8 ans (interquartile 1,6-8,2) pour le sunitinib (RRI : 1,02; IC à 95 % : 0,85-1,23; p = 0,8), de 6,1 ans (interquartile 1,7-non estimable [NE]) pour le sorafénib (RRI : 0,97; IC à 95 % : 0,80-1,17; p = 0,7184) et de 6,6 ans (interquartile 1,5-NE) pour

**Tableau 1. Tableau descriptif des 7 essais contrôlés à répartition aléatoire ayant porté sur l'administration d'un traitement adjuvant ciblé dans le carcinome à cellules rénales (CCR) non métastatique**

Essai	n	Critères d'inclusion		Groupes de traitement	Période d'accumulation de données de l'étude	Statut de l'essai
		Stade de la maladie	Sous-type de CCR confirmé à l'examen histologique			
S-TRAC (NCT00375674)	615 (309 pour le sunitinib vs 306 pour le placebo)	Risque élevé selon l'échelle modifiée de l'UISS (University of California Los Angeles Integrated Staging System) (tumeur de stade 3 ou plus, métastases localisées aux nœuds lymphatiques ou les deux)	CCR confirmé	Sunitinib par voie orale (50 mg par jour) ou placebo selon un schéma de 4 semaines de traitement suivies de 2 semaines sans traitement pendant un an	Août 2007 à avril 2011	Terminé
ASSURE (NCT00326898)	1 943 (647 pour le sunitinib, 649 pour le sorafénib, 647 pour le placebo)	pT1b G3-4 N0 (ou pNX quand cliniquement N0) M0 à T (tous) G (tous) N + (résection complète) M0	CCR à cellules claires confirmé	54 semaines, soit de sunitinib par voie orale à 50 mg/jour pendant les 28 premiers jours de chaque cycle de 6 semaines, soit de sorafénib par voie orale à 400 mg 2 f.p.j. pendant l'ensemble des cycles, soit le placebo	Avril 2006 à septembre 2010	Terminé
SORCE (NCT00492258)	1 656	Intermédiaire ou à risque élevé selon le score de Leibovich[16]00 3-11	CCR confirmé	Groupe I : placebo par voie orale 2 f.p.j. pendant 3 ans Groupe II : tosylate de sorafénib par voie orale 2 f.p.j. pendant 1 an et placebo par voie orale 2 f.p.j. pendant 2 ans Groupe III : tosylate de sorafénib par voie orale 2 f.p.j. pendant 3 ans	Juin 2007 à août 2012	Étude terminée Dernière mise à jour en août 2013
EVEREST (NCT01120249)	1 218	Risque intermédiaire à élevé ou très élevé de récurrence, invasion microvasculaire de la veine rénale de tout grade ou stade, R0, M0	CCR confirmé	Évérolimus par voie orale 1 f.p.j. des jours 1 à 42. Répétition du traitement toutes les 6 semaines pendant 9 cycles en l'absence de progression de la maladie ou de l'apparition d'une toxicité inacceptable	Avril 2011 à octobre 2021 (estimation)	En cours, recrutement terminé Dernière mise à jour en octobre 2016
PROTECT (NCT01235962)	1 538 (198 pour 800 mg de pazopanib vs 205 pour le placebo, modifié à 571 pour 600 mg de pazopanib vs 564 pour le placebo)	pT2G3-4N0, pT3-T4 G tous N0, ou pT tous G tous N1	CCR dont l'examen histologique montre des cellules claires ou une prédominance des cellules claires	Pazopanib, 800 mg 1 f.p.j. vs placebo, remplacé par le pazopanib, 600 mg 1 f.p.j. vs placebo, pendant 1 an	Décembre 2010 à septembre 2013	La date limite d'inclusion de données dans l'analyse de SG est prévue pour le 15 avril 2019

le placebo. Dans des analyses de sous-groupes *a posteriori* chez des patients atteints de CCRnm au stade T3 ou T4, des patients au stade III-IV selon l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) et des patients atteints de CCRnm au grade 3

ou 4 de Fuhrman, on n'a pas réussi à prouver la supériorité du traitement adjuvant par sunitinib par rapport au placebo pour ce qui est de la SSM ou de la SG. Six décès sont imputables au traitement : quatre dans le groupe ayant reçu le

**Tableau 1 (cont'd.). Tableau descriptif des 7 essais contrôlés à répartition aléatoire ayant porté sur l'administration d'un traitement adjuvant ciblé dans le carcinome à cellules rénales (CCR) non métastatique**

Essai	n	Critères d'inclusion	Groupes de traitement	Période d'accumulation de données de l'étude	Statut de l'essai	
ATLAS (NCT01599754)	700	pT2-4, N0 ou Nx, M0 ou tout pT, N1, M0	CCR à cellules claires ou CCR majoritairement à cellules claires (> 50 %)	Axitinib, à partir de 5 mg 2 f.p.j. pendant 3 ans vs placebo	Avril 2012 à mai 2019 (estimation)	En cours, recrutement terminé Dernière mise à jour en mai 2016
ARIZER (NCT00087022)	864 (433 pour le girentuximab vs 431 pour le placebo)	pT3/pT4Nx/N0M0 ou pTtousN+M0 ou pT1b/pT2Nx/N0M0 avec	Clear-cell RCC	Girentuximab à 50 mg par voie intraveineuse (semaine 1) suivi de perfusions intraveineuses hebdomadaires à 20 mg de 15 minutes (semaines 2 à 24) Les patients affectés aléatoirement au placebo ont reçu une perfusion de soluté physiologique avec tampon de phosphate de polysorbate 20 dilué dans 100 mL de solution saline selon un schéma d'administration identique.	Juillet 2004 à août 2008	Terminé

sunitinib, un dans le groupe ayant reçu le sorafénib et un dans le groupe ayant reçu le placebo. Les chercheurs de l'essai ASSURE ont conclu que les traitements adjuvants par les ITK du VEGFR sorafénib ou sunitinib n'avaient pas amélioré l'espérance de vie par rapport au placebo. De plus, un nombre considérable de traitements ont été abandonnés dans ces groupes en raison du nombre excessif de cas d'effets toxiques, malgré des stratégies de réduction posologique. Ces résultats ont fourni des arguments importants en défaveur de l'utilisation de tels médicaments chez les patients atteints d'un CCRnm à risque élevé dans le cadre d'un traitement adjuvant après une néphrectomie.

### Essai S-TRAC

Dans l'essai S-TRAC<sup>2</sup>, 615 patients atteints de CCRnm loco-régional à cellules claires et à risque élevé ont été répartis aléatoirement pour recevoir soit du sunitinib (à 50 mg par jour), soit un placebo selon un cycle de quatre semaines de traitement suivies de deux semaines sans traitement pendant un an ou jusqu'à une récurrence de la maladie, l'apparition d'effets toxiques inacceptables ou un retrait du consentement du patient. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la SSM. Selon les rapports radiologiques centraux, la durée médiane de SSM était de 6,8 ans (IC à 95 % : 5,8-non atteinte) dans le groupe ayant reçu le sunitinib, et de 5,6 ans (IC à 95 % : 3,8-6,6) dans le groupe ayant reçu le

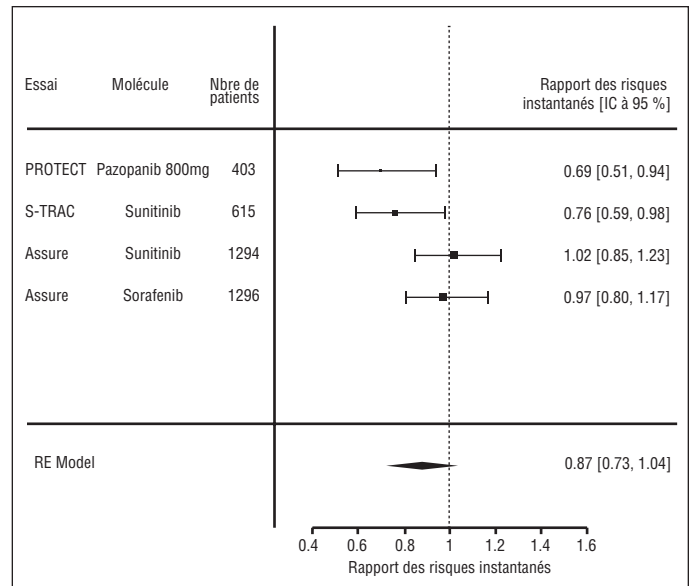
placebo (RRI : 0,76; IC à 95 % : 0,59-0,98;  $p = 0,03$ ). La signification statistique de ces données n'a pas été confirmée par l'analyse radiologique par le chercheur (RRI : 0,81; IC à 95 % : 0,64-1,02;  $p = 0,08$ ). Les données sur la SG n'étaient pas matures à la date limite de l'analyse. Néanmoins, le RRI signalé pour la SG n'était pas révélateur d'une amélioration : 1,01 (IC à 95 % : 0,72-1,44;  $p = 0,94$ ).

Comme pour l'essai ASSURE, des réductions posologiques ont été nécessaires lors de l'essai S-TRAC. Les effets indésirables ont été plus fréquents dans le groupe ayant reçu le sunitinib que dans celui ayant reçu le placebo (34,3 % contre 2 %), de même que les interruptions de traitement (46,4 % contre 13,2 %) et les abandons (28,1 % contre 5,6 %). Les effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été plus fréquents dans le groupe ayant reçu le sunitinib (48,4 % et 12,1 %, respectivement) que dans le groupe ayant reçu le placebo (15,8 % et 3,6 %, respectivement). L'incidence d'effets indésirables graves a été similaire dans les deux groupes (21,9 % dans le groupe ayant reçu le sunitinib contre 17,1 % dans le groupe ayant reçu le placebo), et aucun décès n'a été attribué aux effets toxiques du traitement. Contrairement aux résultats de l'essai ASSURE, ces observations ont été indicatrices d'une durée de SSM médiane significativement plus longue chez les patients atteints de CCRnm à cellules claires et à risque élevé après néphrectomie ayant reçu le sunitinib que chez ceux ayant reçu le placebo : 6,8 ans (IC à 95 % : 5,8-non atteinte) contre 5,6 ans (IC à 95 % : 3,8-6,6).

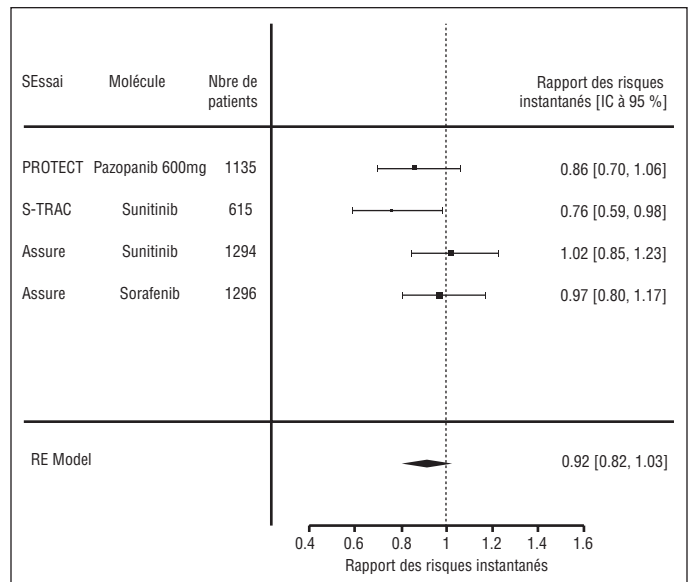
## Essai PROTECT

Les résultats de l'essai de phase III PROTECT à double insu et à répartition aléatoire ont été publiés il y a peu. Cet essai comparait l'effet du pazopanib à 800 mg à un placebo dans le CCRnm à risque élevé de récurrence après une néphrectomie. Il est important de noter qu'un an après le début de l'étude, son objectif principal (la SSM sous pazopanib à raison de 800 mg) a été modifié à cause de l'importance du taux d'abandon du traitement en raison d'effets indésirables. Le critère d'évaluation principal de l'étude est alors devenu la SSM sous pazopanib à raison de 600 mg par rapport à un placebo. Ses critères d'évaluation secondaires étaient la SSM sous pazopanib à raison de 800 mg par rapport au placebo ainsi que la SSM sous pazopanib à raison de 800 mg ou de 600 mg par rapport au placebo. L'essai PROTECT évaluait aussi la SG pour les deux posologies par rapport au placebo. Au total, 1 538 patients ont participé à l'essai PROTECT : 571 d'entre eux ont reçu 600 mg de pazopanib, 198, 800 mg de pazopanib et 769, le placebo. L'étude n'a pas atteint son critère d'évaluation principal dans le groupe en intention de traiter (ITT) par 600 mg de pazopanib, comme l'indique le RRI de SSM de 0,86 (IC à 95 % : 0,70-1,06) par rapport au placebo. Par contre, les résultats des analyses du critère d'évaluation secondaire ont permis de montrer un avantage en matière de SSM dans le groupe en ITT par 800 mg de pazopanib (RRI : 0,69; IC à 95 % : 0,51-0,94) ainsi que dans les résultats combinés des deux groupes en ITT par pazopanib (800 mg et 600 mg) (RRI : 0,80; IC à 95 % : 0,68-0,95) par rapport au placebo. Les résultats de SSM pour les groupes ayant reçu 800 mg et 600 mg de pazopanib étaient contradictoires. Les résultats de SG ne sont pas encore matures et ne permettent pas encore de tirer des conclusions. À ce jour, le RRI signalé pour la SG n'a permis de montrer une amélioration ni pour pazopanib à raison de 600 mg (RRI : 0,79; IC à 95 % : 0,57-1,09;  $p = 0,16$ ), ni pour pazopanib à raison de 800 mg (RRI : 0,9; IC à 95 % : 0,55-1,46;  $p = 0,66$ ). La date limite d'inclusion de données dans les analyses de SG est prévue pour avril 2019.

Selon les données relatives aux effets indésirables signalés, presque tous les patients ayant reçu 600 mg de pazopanib (558/568, 98 %) et ceux ayant reçu le placebo (501/558, 90 %) ont subi des effets indésirables en lien avec le traitement. Parmi les patients du groupe en ITT par 600 mg de pazopanib, 60 % ont subi des effets indésirables plus graves que des manifestations de grade 3/4, contre 21 % dans le groupe ayant reçu le placebo. Les résultats cumulés des groupes traités par pazopanib n'ont été révélateurs d'aucune supériorité en matière de SG, mais on a observé une amélioration de la SSM pour la posologie de 800 mg. D'un autre côté, les deux posologies de pazopanib, soit 800 mg et à 600 mg, ont aussi entraîné des taux accrus d'effets secondaires.



**Fig. 1.** Graphique en forêt illustrant les données de survie sans maladie (SSM) pour sunitinib, sorafénib et pazopanib à 800 mg enregistrées au cours des essais ASSURE, S-TRAC et PROTECT. Les colonnes de gauche présentent respectivement le nom de l'essai, l'agent actif du traitement et l'effectif étudié. La colonne de droite présente le rapport des risques instantanés (RRI) et l'intervalle de confiance (IC) à 95 % de chaque essai, ainsi que leur effet combiné.

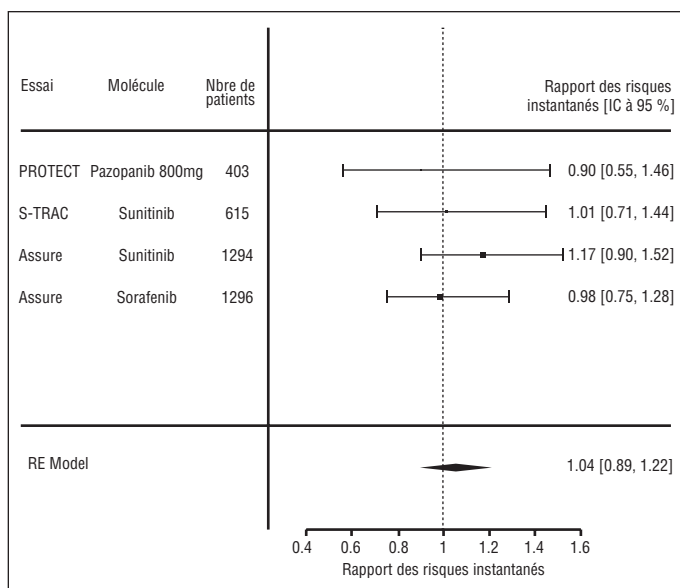


**Fig. 2.** Graphique en forêt illustrant les données de survie sans maladie (SSM) pour sunitinib, sorafénib et pazopanib à 600 mg enregistrées au cours des essais ASSURE, S-TRAC et PROTECT. Les colonnes de gauche présentent respectivement le nom de l'essai, l'agent actif du traitement et l'effectif étudié. La colonne de droite présente le rapport des risques instantanés (RRI) et l'intervalle de confiance (IC) à 95 % de chaque essai, ainsi que leur effet combiné.

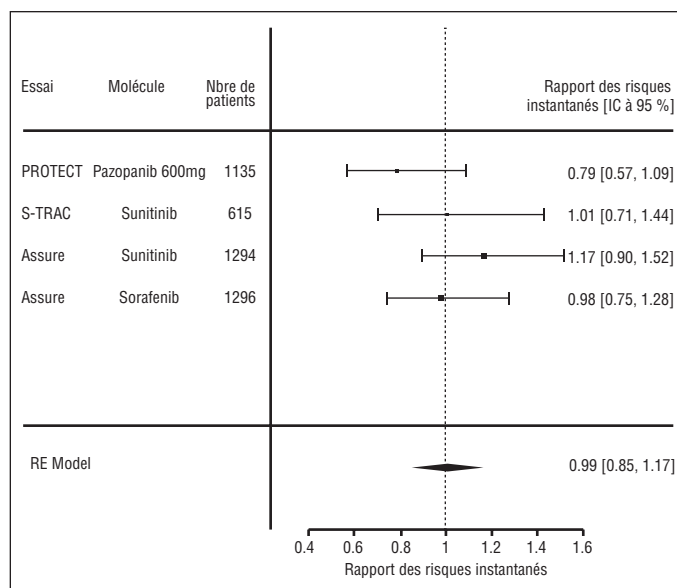
## Méta-analyse

Pour notre examen des résultats cumulés des trois études sur les traitements adjuvants fondés sur les ITK du VEGFR, y compris le tout récent essai PROTECT, nous avons effectué une méta-analyse des résultats des essais S-TRAC, ASSURE et PROTECT à partir des données de SSM et de SG issues des publications d'origine<sup>1-3</sup>. Les estimations de SSM médiane pour le groupe ayant reçu le sunitinib par rapport à celui ayant reçu le placebo étaient de 81,6 contre 67,2 mois (RRI : 0,76; IC à 95 % : 0,59-0,98;  $p = 0,03$ ) dans l'essai S-TRAC et de 70 contre 79,6 mois (RRI : 1,02; IC à 95 % : 0,85-1,23;  $p = 0,7$ ) dans l'essai ASSURE. L'estimation de la SSM médiane pour le sorafénib par rapport au placebo était de 73,4 contre 79,6 mois (RRI : 0,97; IC à 95 % : 0,80-1,17;  $p = 0,7$ ) dans l'essai ASSURE. Les valeurs médianes de la survie sans récurrence n'étaient pas matures dans l'essai PROTECT. Néanmoins, après une période de suivi de trois ans, les taux de SSM pour le pazopanib à raison de 800 mg par rapport au placebo étaient respectivement de 66 contre 56 % (RRI : 0,69; IC à 95 % : 0,51-0,94;  $p = 0,02$ ) et de 67 contre 64 % (RRI : 0,86; IC à 95 % : 0,69-1,06;  $p = 0,16$ ) pour le pazopanib à raison de 600 mg par rapport au placebo. Les estimations de SSM cumulées issues des essais S-TRAC, ASSURE et PROTECT (posologie à 800 mg) ont donné un RRI de 0,87 (IC à 95 % : 0,73-1,04) (figure 1). Les estimations de SSM cumulées issues des essais S-TRAC, ASSURE et PROTECT (posologie à 600 mg) ont donné un

RRI de 0,92 (IC à 95 % : 0,82-1,03) (figure 2). Pour ce qui est des données de SG, aucune des études ne disposait de données matures ni n'a signalé un avantage statistiquement significatif en matière de SG en faveur d'un traitement fondé sur les ITK. Les taux de SG pour le sunitinib par rapport au placebo étaient de 79,3 contre 79,1 % (RRI : 1,01; IC à 95 % : 0,71 -1,44) dans l'essai S-TRAC et de 77,9 contre 80,3 % (RRI : 1,17; IC à 95 % : 0,90-1,52;  $p = 0,17$ ) dans l'essai ASSURE. Les taux de SG pour le sorafénib par rapport au placebo était de 80,5 contre 80,3 % (RRI : 0,98; IC à 95 % : 0,75-1,28;  $p = 0,85$ ) dans l'essai ASSURE. Après une période de suivi de trois ans, les taux de SG signalés pour le pazopanib à raison de 800 mg par rapport au placebo étaient de 85,4 contre 82,9 % (RRI : 0,90; IC à 95 % : 0,55-1,46;  $p = 0,66$ ) et de 88,6 contre 85,3 % (RRI : 0,79; IC à 95 % : 0,57-1,09;  $p = 0,16$ ) pour le pazopanib à raison de 600 mg par rapport au placebo dans l'essai PROTECT. Les estimations de SG cumulées issues des essais S-TRAC, ASSURE et PROTECT (posologie à 800 mg) ont donné un RRI de 1,04 (IC à 95 % : 0,89-1,22) (figure 3). Les estimations de SG cumulées issues des essais S-TRAC, ASSURE et PROTECT (posologie à 600 mg) ont donné un RRI de 0,99 (IC à 95 % : 0,85-1,17) (figure 4). Dans l'ensemble, les résultats de la méta-analyse portant sur ces trois essais n'ont pas permis de mettre en évidence un avantage statistiquement significatif en matière de SSM ou de SG pour les traitements adjuvants fondés sur les ITK du VEGFR chez les patients atteints de CCRnm à risque élevé de récurrence.



**Fig. 3.** Graphique en forêt illustrant les données de survie globale (SG) pour sunitinib, sorafénib et pazopanib à 800 mg enregistrées au cours des essais ASSURE, S-TRAC et PROTECT. Les colonnes de gauche présentent respectivement le nom de l'essai, l'agent actif du traitement et l'effectif étudié. La colonne de droite présente le rapport des risques instantanés (RRI) et l'intervalle de confiance (IC) à 95 % de chaque essai, ainsi que leur effet combiné.



**Fig. 4.** Graphique en forêt illustrant les données de survie globale (SG) pour sunitinib, sorafénib et pazopanib à 600 mg enregistrées au cours des essais ASSURE, S-TRAC et PROTECT. Les colonnes de gauche présentent respectivement le nom de l'essai, l'agent actif du traitement et l'effectif étudié. La colonne de droite présente le rapport des risques instantanés (RRI) et l'intervalle de confiance (IC) à 95 % de chaque essai, ainsi que leur effet combiné.

## Discussion

Le traitement de référence du CCR non métastatique demeure la néphrectomie. Toutefois, malgré une résection complète avec des marges chirurgicales négatives, bon nombre de patients peuvent subir une récurrence de la maladie qui augmente leurs risques de décès des suites du CCR<sup>10</sup>. Sept études à répartition aléatoire ont tenté d'évaluer si l'administration d'un traitement adjuvant après néphrectomie améliorerait l'espérance de vie. Cinq d'entre elles ont été menées sur un traitement fondé sur les ITK du VEGFR. À ce jour, seuls les résultats des essais ASSURE, S-TRAC et PROTECT ont été publiés. Selon ces trois études, les effets toxiques constituent un obstacle important à l'utilisation d'un traitement adjuvant. Toutefois, leurs résultats au sujet de l'effet protecteur du traitement adjuvant sur la SSM ont été contradictoires. Il est important de mentionner plusieurs commentaires sur ces résultats.

Premièrement, l'essai ASSURE a comparé l'utilisation du sorafénib et du sunitinib en traitement adjuvant après néphrectomie dans le CCRnm, et aucun de ces deux agents ne s'est révélé supérieur au placebo en matière de SSM ou de SG<sup>1</sup>. L'essai S-TRAC a mis en évidence une supériorité en matière de SSM, mais pas en matière de SG<sup>2</sup>. L'essai PROTECT n'a mis en évidence aucune supériorité en matière de SSM, excepté dans le sous-groupe ayant reçu le pazopanib à raison de 800 mg, dont l'accumulation de données a été arrêtée en raison des effets indésirables<sup>3</sup>. Pour ces trois essais, les données n'ont pas atteint une maturité suffisante pour la réalisation d'analyses finales en matière de SG. Néanmoins, on n'a même pas observé ne serait-ce qu'une tendance à la supériorité du traitement adjuvant en matière de SG dans une seule de ces trois études. De plus, le manque de tendance significative vers une supériorité en matière de SG remet en cause le revirement des résultats obtenu avec une plus longue période de suivi.

Deuxièmement, les données issues des essais ASSURE et S-TRAC en matière de SSM sous sunitinib sont contradictoires. L'essai ASSURE n'a mis en évidence aucune supériorité du sunitinib par rapport au placebo en matière de SSM. De plus, les analyses de sous-groupes *a posteriori* n'ont pas non plus permis de mettre en évidence une supériorité statistiquement significative en matière de SSM dans les sous-groupes de patients atteints des formes les plus malignes de CCRnm : maladie de stade pT3-4 (824 patients traités par sunitinib ou par placebo), maladie de stade III-IV selon l'AJCC et maladie au grade 3 ou 4 de Fuhrman (847 patients traités par sunitinib ou par placebo)<sup>1</sup>. Ces observations laissent entendre que ces caractéristiques tumorales précises ne sont pas la cause première de l'absence d'effet en matière de SSM observée lors de l'essai ASSURE. Par conséquent, une étude qui serait menée spécifiquement chez les patients présentant les caractéristiques pathologiques les plus graves n'entraînerait probablement pas de meilleurs résultats en

matière de SSM que ceux déjà obtenus. À la lumière de ces observations, les résultats de l'essai S-TRAC montrant une supériorité en matière de SSM chez les patients ayant reçu le sunitinib ne peuvent pas s'expliquer uniquement par l'inclusion des patients présentant les tumeurs au plus fort degré de malignité. De plus, il est intéressant de noter que lors de l'essai S-TRAC, les patients atteints des tumeurs au plus fort degré de malignité n'ont pas présenté une meilleure SSM (RRI : 0,74; revue par le chercheur) que celle observée chez l'ensemble des patients (RRI : 0,76, revue par le chercheur). Ainsi, les deux essais laissent entendre que l'inclusion de patients présentant les tumeurs au plus fort degré de malignité n'aura que peu, voire pas du tout d'effet complémentaire sur la SSM.

Troisièmement, les deux études se distinguent par d'importantes différences de posologies du sunitinib, ce qui pourrait être l'explication la plus plausible pour l'hétérogénéité des résultats liés à la SSM des essais ASSURE et S-TRAC. Dans l'essai ASSURE, des réductions posologiques importantes ont été nécessaires en raison de la toxicité du traitement, qui a conduit à des taux d'abandon de 44 % pour le sunitinib, contre 28 % dans l'essai S-TRAC. Malgré cela, dans l'essai ASSURE, les patients ayant terminé le traitement (56 %) ont reçu en moyenne huit cycles de traitement par sunitinib de six semaines (sur les neuf cycles prévus). Par ailleurs, la proportion de patients ayant reçu la dose prévue de sunitinib au cours du troisième cycle de l'essai ASSURE n'a été que de 42 %. Au milieu de l'étude, le seuil de réduction de la dose initiale est cependant passé de 50 à 37,5 mg afin d'enrayer le taux élevé d'abandons du traitement, et cette dose initiale a été administrée à 34 % des patients ayant participé à l'essai ASSURE. De plus, on a autorisé à ramener la dose à 25 mg au cours du même essai. Lors des analyses *a posteriori* des données de l'essai ASSURE, les résultats étaient meilleurs chez les patients ayant reçu le placebo que chez ceux ayant commencé leur traitement par le sunitinib à la dose réduite. Les données de l'essai ASSURE laissent donc entendre que la réduction de dose a contribué au moins bon taux de réponse. La posologie de sunitinib pour l'essai S-TRAC doit également être examinée de près. Dans ce cas, la dose initiale était de 50 mg et des doses réduites de 37,5 mg, et non 25 mg, étaient autorisées. Cela pourrait expliquer, au moins en partie, les meilleurs résultats en matière de SSM sous sunitinib lors de l'essai S-TRAC par rapport à ceux de l'essai ASSURE. Par conséquent, l'augmentation des doses décrite par Bjarnason *et al.*<sup>11,12</sup> pourrait permettre d'obtenir de meilleurs résultats en matière de SSM et potentiellement aussi de SG, et on pourrait envisager de personnaliser la posologie dans les cas où un traitement adjuvant par sunitinib est envisagé.

Quatrièmement, des différences complémentaires relatives au sunitinib entre les plans des essais ASSURE et S-TRAC méritent d'être prises en considération. La plus importan-

te d'entre elles est la différence d'effectifs entre les essais ASSURE et S-TRAC. Plus précisément, pour l'essai ASSURE, 647 patients ont été répartis aléatoirement dans chacun des groupes recevant soit le sunitinib, soit le placebo. L'essai S-TRAC était de plus petite envergure : seulement 309 et 306 patients ont été répartis aléatoirement dans les groupes recevant le sunitinib ou le placebo, respectivement. Les différences d'effectifs pèsent forcément sur les résultats des méta-analyses. En effet, les auteurs des lignes directrices sur le CCR de l'Association européenne d'urologie (EAU) ont émis des commentaires sur une méta-analyse<sup>13</sup> des essais ASSURE et S-TRAC, afin de permettre de concilier les données contradictoires de SSM. Les estimations de SSM et de SG de l'agrégation des données de ces essais n'ont pas permis de prouver la supériorité du sunitinib par rapport au placebo : l'estimation de la SSM de l'ensemble des données affichait un RRI de 0,89 (IC à 95 % : 0,67-1,19), et celle de la SG, un RRI de 1,12 (IC à 95 % : 0,92-1,35). La méta-analyse a été entièrement centrée sur les données relatives au sunitinib pour l'essai ASSURE et sur la revue centralisée de l'essai S-TRAC. Il est également important de noter qu'aucune revue centralisée n'a été réalisée sur l'essai ASSURE, non concluant. Par contre, la revue centralisée des données de l'essai S-TRAC a permis de mettre en évidence des résultats positifs en matière de SSM. Comme pour l'essai ASSURE, la revue par les chercheurs de l'essai S-TRAC a fait ressortir l'absence de supériorité statistiquement significative quant à la SSM pour le traitement adjuvant par sunitinib, tant lors de la prise en compte de l'ensemble des patients (RRI : 0,81; IC à 95 % : 0,64-1,02) que lors de l'analyse des seuls patients présentant les tumeurs au plus fort degré de malignité (RRI : 0,76; IC à 95 % : 0,58-1,01). Cette observation a deux conséquences. Tout d'abord, elle montre qu'une revue centralisée aurait été idéale dans l'étude ASSURE. Toutefois, il est peu probable qu'une telle revue aurait modifié le statut de SSM d'entièrement non significatif statistiquement (RRI : 1,02, IC à 95 % : 0,85-1,23;  $p = 0,8$ ) à statistiquement significatif avec résultats pertinents sur le plan clinique. Ensuite, il est important de noter l'effet d'une revue centralisée par rapport à une revue par les chercheurs sur la SSM signalée chez l'ensemble des patients ainsi que chez le groupe de patients à risque élevé de l'essai S-TRAC. Dans ces deux analyses de l'essai S-TRAC, la revue centralisée indiquait des résultats statistiquement significatifs (RRI pour l'ensemble des patients : 0,76 [IC à 95 % : 0,59-0,98]; RRI pour les patients à risque élevé : 0,74 [IC à 95 % : 0,55-0,99]), alors que la revue par les chercheurs indiquait une perte de signification sur le plan statistique (RRI pour l'ensemble des patients : 0,81 [IC à 95 % : 0,64-1,02]; RRI pour les patients à risque élevé : 0,76 [IC à 95 % : 0,58-1,01]). Une telle sensibilité à l'interprétation des données radiologiques (revue centralisée contre revue par les chercheurs) remet en cause la robustesse des résultats de l'essai S-TRAC, en particulier

quand on considère le fait qu'il est impossible de réaliser une revue centralisée dans un environnement clinique réel.

Cinquièmement, il faut noter qu'un troisième essai contrôlé prospectif à répartition aléatoire d'un inhibiteur du VEGFR, l'essai PROTECT portant sur le pazopanib, n'a pas, lui non plus, réussi à prouver une supériorité en matière de SG.<sup>1-3</sup> Par contre, ses résultats en matière de SSM sont ambigus. Plus précisément, la comparaison du pazopanib à raison de 800 mg par rapport au placebo a mis en évidence une supériorité du pazopanib en matière de SSM statistiquement significative. Cependant, les modifications au plan de l'étude ayant mené à l'utilisation d'une posologie à 600 mg n'ont pas permis de mettre en évidence une supériorité en matière de SSM statistiquement significative. Les différentes longueurs des périodes de suivi pourraient expliquer ce contraste : les patients ayant reçu le pazopanib à raison de 800 mg ont été traités dans la première partie de l'étude, et ceux ayant reçu la posologie de 600 mg ont été traités plus tard, ce qui leur a donné une période de suivi moins importante avant la date limite d'inclusion des données. De plus, l'intensité plus importante de la posologie à 800 mg a peut-être aussi joué sur la supériorité en matière de SSM. Dans l'ensemble, les données de l'essai PROTECT confirment le manque de supériorité en matière de SG, et ne changent pas l'ensemble des données probantes sur la supériorité en matière de SSM. Pour intégrer les résultats de l'essai PROTECT à ceux des essais ASSURE et S-TRAC, nous avons réalisé une méta-analyse sur les données colligées des trois essais en matière de SSM et de SG. Nous avons obtenu une absence de supériorité en matière de SSM dans l'analyse des données colligées, même en utilisant le scénario le plus favorable des données portant sur le pazopanib, donc celles sur la posologie à 800 mg.

Enfin, il est intéressant d'examiner les opinions d'experts cliniciens, comme les experts sur le CCR de l'EAU, afin de voir leur perception des résultats de la méta-analyse des essais ASSURE et S-TRAC<sup>14</sup>. Dans le cas présent, l'examen de plusieurs scénarios hypothétiques a mis en évidence le fait que les effets bénéfiques d'un traitement adjuvant sur la SSM sont insuffisants pour qu'un tel traitement soit qualifié de révolutionnaire. Par contre, un effet protecteur sur la SG quantifié par un RRI d'au moins 0,75 pourrait représenter un résultat entraînant un changement dans la pratique. Cette observation laisse entendre que même une supériorité statistiquement significative en matière de SSM dérivée d'une méta-analyse ne représente pas un substitut suffisant à une supériorité en matière de SG.

## Conclusion

À ce jour, les essais contrôlés à répartition aléatoire sur les traitements adjuvants après néphrectomie dans le CCRnm n'ont pas permis de mettre en évidence d'avantage en matière



re de SG, et seulement des avantages ambigus en matière de SSM. Ces résultats sont confirmés par notre méta-analyse de trois essais contrôlés à répartition aléatoire évaluant un traitement fondé sur les ITK du VEGFR dans le CCRnm. Par conséquent, les experts du Réseau de recherche sur le cancer du rein du Canada estiment que le recours systématique à un traitement adjuvant par ITK après néphrectomie dans le CCR non métastatique ne doit pas être recommandé (données de niveau 1A). Une telle approche peut toutefois représenter une option thérapeutique chez les patients les plus motivés.

**Conflits d'intérêts :** Le Dr Karakiewicz a participé à des conseils consultatifs pour Pfizer, il été rémunéré pour des présentations au conseil consultatif d'AbbVie, Astellas, Ferring, Janssen et Pfizer, et il a reçu une subvention de recherche de Pfizer. Le Dr Kapoor a participé à des conseils consultatifs pour Amgen, Astellas, Janssen, GSK, Novartis, Pfizer et Sanofi et a participé à des essais cliniques menés par ces mêmes sociétés. Le Dr Basappa a participé à des conseils consultatifs pour Astellas, AstraZeneca, BI, BMS, Janssen, Novartis et Pfizer, et il a reçu des honoraires de la part d'Astellas, BMS, Janssen, Novartis et Pfizer. Le Dr Bjarnason a reçu des subventions et des honoraires de la part de BMS, Merck, Novartis et Pfizer. Le Dr Blais a reçu des honoraires de consultant de la part de BMS, Merck, Novartis, Pfizer et Roche. La Dr<sup>e</sup> Canil a participé à des conseils consultatifs pour Astellas, Bayer, BMS, Esai, Merck, Pfizer, Roche et Sanofi; elle a reçu une bourse d'études de Pfizer et a participé à des essais cliniques financés par AstraZeneca, Bayer, Janssen, Medivation et Roche. Le Dr Hotte a participé à des conseils consultatifs pour AstraZeneca, BMS, Merck et Pfizer et il a participé à des essais cliniques financés par AstraZeneca, BMS, Merck et Takeda. Le Dr Jewett a participé à des conseils consultatifs pour Pfizer et Theralase, il a été consultant pour Olympus, Pfizer et Theralase et il détient des investissements dans Theralase. Le Dr Kassouf a reçu des subventions et honoraires de la part d'Astellas, AstraZeneca, Janssen, Merck et Roche. Le Dr Kollmannsberger a participé à des conseils consultatifs pour Astellas, BMS, Novartis, Pfizer et Sanofi, il a reçu des honoraires de la part de BMS, Novartis et Pfizer et il a participé à des essais cliniques financés par Astellas, AstraZeneca, BMS, Janssen, Novartis, Pfizer et Sanofi. Le Dr Lavallée a participé à des conseils consultatifs pour Ferring et Sanofi et il a reçu une subvention de la part de Sanofi. Le Dr Pouliot a participé à des conseils consultatifs pour Amgen, Astellas et Pfizer, il a agi à titre de conférencier pour Sanofi et il a reçu une rémunération, des subventions et des honoraires de la part d'Amgen, Astellas, AstraZeneca, Janssen, Pfizer et Sanofi. Le Dr Reaume a participé à des conseils consultatifs pour Astellas, Pfizer et Roche, il a reçu des subventions et honoraires de la part d'AstraZeneca, Ferring, Merck, Novartis et Sanofi et il a participé à des essais cliniques financés par Novartis, Pfizer et Roche. Le Dr Shayegan a reçu des subventions et honoraires de la part d'AbbVie, Astellas, Janssen et Sanofi et il a participé à des essais cliniques financés par Astellas et Janssen, Le Dr So a agi à titre de conférencier pour Amgen, Astellas et Janssen. Le Dr Soulières a participé à des conseils consultatifs pour Novartis et Pfizer et il a participé à des essais cliniques financés par Merck et Pfizer. Le Dr Tanguay a participé à des conseils consultatifs pour Pfizer et il a reçu une subvention de voyage de la part de Sanofi. La Dr<sup>e</sup> Wood a agi à titre de conseillère pour Astellas, BMS, Novartis et Pfizer. Les autres auteurs n'ont aucun conflit d'intérêts personnels ou financiers à déclarer relativement au présent document.

Cet article a été révisé par un comité de lecture.

## Références

1. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, *et al.* Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): A double-blind, placebo-controlled, randomized, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2016;387:2008-16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00559-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00559-6)
2. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, *et al.* Adjuvant sunitinib in high-risk renal cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med* 2016;375:2246-54. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611406>
3. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, *et al.* Randomized, phase 3 trial of adjuvant pazopanib vs. placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2017;JCO2017735324. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.5324>
4. Canadian Kidney Cancer Forum 2017 - CUA Signups n.d. Accessible à l'adresse <http://tech4pco.com/cua/videos/canadian-kidney-cancer-forum-2017>. Consulté le 21 novembre 2017.
5. Réseau de recherche sur le cancer du rein du Canada (RRCRC) - Kidney Cancer Canada n.d. Accessible à l'adresse <http://www.kidneycancer.ca/for-medical-professionals/kcnc-kidney-cancer-research-network-of-canada/>. Consulté le 21 novembre 2017.
6. Meeting Library | MRC SORCE trial: Analysis of patients' presenting characteristics, tumour staging, and surgical approach. n.d. Accessible à l'adresse <http://meetinglibrary.asco.org/record/91102/abstract>. Consulté le 12 octobre 2017.
7. Meeting Library | Everolimus (EVE) exposure as a predictor of toxicity (Tox) in renal cell cancer (RCC) patients (Pts) in the adjuvant setting: Results of a pharmacokinetic analysis for SWOG S0931 (EVEREST), a phase 3 study (NCT01120249). n.d. Accessible à l'adresse <http://meetinglibrary.asco.org/record/144761/abstract>. Consulté le 12 octobre 2017.
8. Meeting Library | ATLAS study: A randomized, double-blind, phase 3 study of adjuvant axitinib vs. placebo in subjects at high risk of recurrent renal cell carcinoma (RCC). n.d. Accessible à l'adresse <http://meetinglibrary.asco.org/record/98459/abstract>. Consulté le 12 octobre 2017.
9. Chamie K, Donin NM, Klöpfer P, *et al.* Adjuvant weekly girentuximab following nephrectomy for high-risk renal cell carcinoma: The ARISER randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3:913-20. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.4419>
10. Bandini M, Smith A, Zaffuto E, *et al.* Effect of pathological high-risk features on cancer-specific mortality in non-metastatic clear cell renal cell carcinoma: A tool for optimizing patient selection for adjuvant therapy. *World J Urol* 2018;36:51-7. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2093-6>
11. Adelaye R, Ciamporero E, Miles KM, *et al.* Sunitinib dose escalation overcomes transient resistance in clear-cell renal cell carcinoma and is associated with epigenetic modifications. *Mol Cancer Ther* 2015;14:513-22. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-0208>
12. Raphael J, Thawer A, Bjarnason GA. Sunitinib dose-escalation after disease progression in metastatic renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2018;36:12.e1-6. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.09.004>
13. Gyawali B, Ando Y. Adjuvant sunitinib for high-risk-resected renal cell carcinoma: A meta-analysis of ASSURE and S-TRAC trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017;28:898-9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw667>
14. Bex A, Albiges L, Ljungberg B, *et al.* Updated European Association of Urology guidelines regarding adjuvant therapy for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2017;71:719-22. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.11.034>

**Correspondance:** Dr Pierre I. Karakiewicz, Unité de recherche quantitative et évaluative, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal (Québec), Canada; pierre.karakiewicz@umontreal.ca