

Prise en charge du cancer du rein avancé : mise à jour du consensus du Forum canadien sur le cancer du rein

Scott A. North, MD, FRCPC, MHPE; au nom du Forum canadien sur le cancer du rein 2015; Naveen Basappa, MD, FRCPC;† Joan Basiuk, RN;# Georg Bjarnason, MD, FRCPC;¥ Rodney Breau, MSc, MD, FRCSC;± Christina Canil, MD, FRCPC;¹ Daniel Heng, MD, MPH;² Michael A.S. Jewett, MD, FRCSC;³ Anil Kapoor, MD, FRCSC;⁴ Christian Kollmannsberger, MD, FRCPC;⁵ Kylea Potvin, MD, FRCPC;⁶ M. Neil Reaume, MD, FRCPC;⁷ J. Dean Ruether, MD, FRCPC;⁸ Peter Venner, MD, FRCPC;* Lori Wood, MD, FRCPC⁹

*Department of Oncology, University of Alberta, Cross Cancer Institute, Edmonton, AB; †Department of Medical Oncology, Cross Cancer Institute, University of Alberta, Edmonton, AB; #Kidney Cancer Research Network of Canada, Toronto, ON; ¥Division of Medical Oncology/Hematology, Sunnybrook Odette Cancer Centre, University of Toronto, Toronto, ON; ±Division of Urology, University of Ottawa, Ottawa, ON; and the Clinical Epidemiology Program, Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, ON; ¹Ottawa Regional Cancer Centre, Ottawa ON; ²Department of Medical Oncology, Tom Baker Cancer Center, and the University of Calgary, Calgary, AB; ³Departments of Surgery (Urology) and Surgical Oncology, Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network, Toronto, ON; ⁴Division of Urology, McMaster University, Hamilton, ON; ⁵Division of Medical Oncology, British Columbia Cancer Agency-Vancouver Cancer Centre, and the University of British Columbia, Vancouver, BC; ⁶London Regional Cancer Centre, Western University, London, ON; ⁷Division of Medical Oncology, The Ottawa Hospital Cancer Centre and the University of Ottawa, Ottawa, ON; ⁸Department of Medical Oncology, Tom Baker Cancer Center, and the University of Calgary, Calgary, AB; ⁹Department of Medicine and Urology, Dalhousie University, Halifax, NS

NB: les noms des institutions n'ont pas été traduits.

Traduction de: *Can Urol Assoc J* 2015;9(5-6):164-70.
<http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.2894> Published online June 15, 2015.

Nous présentons ici le plus récent rapport du Réseau canadien de recherche en cancer du rein (RCRCR). Il comprend une mise à jour issue du sixième Forum canadien sur le cancer du rein, qui s'est tenu en février 2015 à Toronto, en Ontario¹⁻⁴.

De tous les cancers génito-urinaires, le cancer du rein, en particulier le cancer à cellules rénales (CCR), présente le taux de mortalité le plus élevé, causant la mort de plus de 1 750 Canadiennes et Canadiens chaque année⁵. Pour des raisons inconnues, son incidence globale progresse de 2 % par an. La plupart des nouveaux cas se présentent sous forme de petites masses rénales. Depuis leur introduction, il y a près de dix ans, les

thérapies générales ciblées s'intègrent à la pratique clinique à mesure que les équipes soignantes acquièrent l'expérience de ces traitements. La préservation de la fonction rénale, avec la généralisation de la néphrectomie partielle, constitue l'un des principaux objectifs du traitement au stade précoce de la maladie. Ces avancées, entre autres, ont révolutionné les soins et stimulé la recherche. Au Canada, plusieurs guides traitent des diverses facettes de la prise en charge des patients qui reçoivent un diagnostic de CCR^{1-4, 6, 7}.

Cinq forums ont déjà été organisés, soit en 2008, 2009, 2011, 2013 et 2014. Comme les précédents, le forum de 2015 a réuni un petit nombre de personnes invitées – survivants, aidants, experts cliniciens, et chercheurs œuvrant dans des domaines touchant au traitement du cancer du rein. Des représentants de Cancer du rein Canada (www.cancerdurein.ca) y ont également participé⁸.

Lors du forum, les déclarations de consensus antérieures sur la prise en charge de la maladie ont été passées en revue et mises à jour suivant la procédure établie. Le présent rapport constitue la version mise à jour du volet de la déclaration de consensus de 2013 traitant de la prise en charge de la forme avancée de la maladie⁴. Cette année, les participants se sont de nouveau penchés sur les stratégies potentielles de contrôle du cancer du rein au Canada, en examinant notamment les mises à jour

du Système d'information canadien sur le cancer du rein, désormais opérationnel, ainsi que les rapports des principaux groupes de travail du RCRCR. Ces derniers œuvrent à la mise sur pied d'initiatives d'amélioration de la prise en charge du cancer du rein dans quatre grands domaines : 1) médecine personnalisée ; 2) qualité des soins ; 3) survie ; 4) génétique. Des réunions satellites de divers groupes de travail ont précédé l'ouverture du forum. Un nouveau groupe baptisé « Groupe de la James Lind Alliance » a été créé. Fondée en 2004, la James Lind Alliance (JLA) est un organisme à but non lucratif qui réunit des patients, des cliniciens et des aidants dans le but de répertorier, selon un processus rigoureux, les dix principales incertitudes ou questions sans réponse relevant de problèmes médicaux donnés⁹. Le nouveau groupe de travail s'est livré à cet exercice pour la prise en charge du cancer du rein au Canada. À notre connaissance, il s'agit d'une première mondiale dans ce domaine. Nous sommes d'avis que cette initiative éclairera les activités des groupes de travail chargés de définir les priorités de recherche. La présente déclaration de consensus porte sur le traitement de la forme avancée du cancer du rein.

Prise en charge du cancer du rein avancé in situ

Traitements néoadjuvants

- Avant une résection planifiée, le rôle des traitements néoadjuvants se limite aux essais cliniques.

Il est recommandé de procéder sans tarder à une résection si l'on juge que le cas s'y prête au moment du diagnostic. À l'heure actuelle, le recours systématique aux traitements néoadjuvants n'est pas indiqué. Les conclusions définitives de plusieurs essais cliniques portant sur des agents antiangiogéniques néoadjuvants (inhibiteurs de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire [ITK du VEGFr], anticorps anti-VEGF et inhibiteurs de la cible mammalienne de la rapamycine [mTOR]) se feront encore attendre pendant plusieurs années. Les traitements ciblés peuvent produire des résultats remarquables chez certains patients jugés inopérables au moment du diagnostic. Ces patients doivent être réévalués par un urologue si leur inopérabilité fait l'objet du moindre doute.

Traitements adjuvants

- Avant une résection planifiée, le rôle des traitements adjuvants se limite aux essais cliniques.

Les traitements adjuvants aux cytokines ne prolongent pas la survie globale des patients chez lesquels une néphrectomie a été pratiquée¹⁰. Plusieurs essais cliniques portant sur des agents antiangiogéniques adjuvants (ITK du VEGFr, anticorps anti-VEGF et inhibiteurs

de la mTOR) ont été effectués auprès de patients en phase de suivi post-néphrectomie. Les résultats préliminaires de l'essai ASSURE (administration adjuvante de sorafénib ou de sunitinib dans des cas de CCR défavorables) ont été présentés lors du Symposium 2015 sur les cancers génito-urinaires qui s'est tenu à Orlando, en Floride¹¹. Cet essai randomisé de 12 mois visait à évaluer l'action du sorafénib et du sunitinib contre un placebo. Ses auteurs n'ont rapporté aucune amélioration significative de la survie sans progression (SSP) ni de la survie globale (SO) au sein des groupes d'intervention et du groupe placebo. Ainsi, aucune donnée clinique ne vient encore étayer le recours aux traitements adjuvants après une résection curative de la tumeur primaire. Nous attendons d'autres mises à jour, ainsi que les résultats d'autres essais portant sur des traitements adjuvants. Dans la mesure du possible, les patients dont la tumeur présente un risque élevé et chez lesquels une résection complète a été pratiquée doivent être encouragés à participer à des essais cliniques.

Cancer du rein avancé (métastatique)

L'inscription à des essais cliniques bien conçus doit toujours être envisagée au premier chef chez les patients atteints par un CCR avancé ou métastatique.

Traitement de première intention

- Les traitements ciblés sont à privilégier (tableau 1).
- L'observation peut être envisagée dans certains cas de cancer asymptomatique à progression lente.
- L'administration de doses élevées d'interleukine-2 peut être envisagée chez un nombre très restreint de patients.

Les thérapies générales évoluent rapidement. Les recommandations du présent document reflètent l'état des connaissances au moment où les participants au forum d'établissement du consensus ont formulé leurs conclusions. Il ne fait aucun doute que les options thérapeutiques changeront à mesure que de nouvelles données seront publiées.

Le CCR est une maladie hétérogène. Plusieurs facteurs pronostics peuvent aider les cliniciens à évaluer le risque de leurs patients. Il peut s'agir de paramètres déterminés dans le cadre clinique (indice de performance par exemple) ou en laboratoire. Le premier de ces indices pronostiques, a été publié par Motzer et ses collaborateurs et il a permis de définir des critères d'inclusion ou de stratification des patients aux fins des inscriptions aux essais cliniques¹². Ceci explique le fait que les recommandations thérapeutiques dépendent du risque des patients (tableau 1). Ce système pronostique a vu le jour à l'ère des cytokines. À l'ère des traitements ciblés, Heng et ses collaborateurs ont publié un système de stratification du risque similaire, mais non pas identique, fondé sur des données de l'International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC). Aujourd'hui, ce

système peut s'appliquer à tous les patients recevant un traitement ciblé¹³.

Selon les données d'études de phase III, le **sunitinib** donne de meilleurs résultats que l'interféron alfa sur le plan de la réponse au traitement, de la qualité de vie et de la SSP dans les cas de CCR métastatique à cellules claires¹⁴. Une analyse postérieure de la survie a établi que la SG des patients traités au sunitinib était elle aussi supérieure à celle des patients traités à l'interféron¹⁵. De plus, des études en population générale effectuées en Colombie-Britannique et en Alberta ont montré que la SG des patients atteints par un CCR métastatique avait presque doublé depuis l'introduction du sunitinib et du sorafénib^{16, 17}. La posologie (la dose et la modalité d'administration) du sunitinib doit être ajustée au cas par cas pour en optimiser les effets. Le schéma posologique standard (quatre semaines de traitement suivies de deux semaines sans traitement) doit donc parfois être modifié. Dans leur étude rétrospective monocentrique, Bjarnason et ses collaborateurs ont constaté que les patients traités au sunitinib selon une posologie adaptée au cas par cas présentaient une SSP et une SG supérieures à celles des patients auxquels l'agent avait été administré selon la posologie figurant dans la monographie du produit¹⁸. La phase d'inscription d'un essai clinique prospectif canadien entrepris à l'échelle nationale pour évaluer les effets de la personnalisation des posologies est

Tableau 1. Traitements ciblés par contexte thérapeutique

Contexte thérapeutique	Patients	Traitement (données de niveau 1)	Autres options (données inf. au niveau 1)
Première intention	Risque faible, modéré ou élevé	sunitinib pazopanib bévacizumab+ interféron* temsiriolimus**	interleukine-2 à forte dose sorafénib observation
	Réfractaires aux cytokines	sorafénib pazopanib axitinib	sunitinib pazopanib
Deuxième intention	Traitement antérieur ciblant le VEGF	évérolimus axitinib	sunitinib, bévacizumab + interféron*
	Traitement antérieur à un inhibiteur de la mTOR		Traitement ciblé – patient naïf ITK du VEGFr
Troisième intention***	Tous les patients		Traitement ciblé – patient naïf

VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire ; VEGFr : récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire ; mTOR : cible mammalienne de la rapamycine ; ITK : inhibiteur de la tyrosine kinase.

* L'association du bévacizumab et de l'interféron a été approuvée aux États-Unis et en Europe, mais non au Canada. ** À l'heure actuelle, le temsirolimus a seulement été étudié chez les patients à haut risque. Son administration doit donc se limiter à ces cas. *** Aucune thérapie générale de troisième intention n'a encore approuvée par Santé Canada.

maintenant terminée, et nous en attendons les résultats.

Selon des données de phase III, l'administration de **pazopanib** produit une amélioration de la SSP par rapport au placebo chez les patients réfractaires aux cytokines ou qui n'en ont jamais reçu¹⁹. L'essai clinique COMPARZ de phase III a par ailleurs montré que les effets sur la SSP du pazopanib administré en première intention n'étaient pas inférieurs à ceux du sunitinib²⁰. Ces agents présentent cependant des profils de toxicité différents. La fatigue, le syndrome pied-main et la thrombopénie sont accentués chez les patients traités au sunitinib, tandis que davantage d'anomalies des transaminases hépatiques sont observées chez les patients traités au

pazopanib.

Selon des données de phase III, chez les patients à risque élevé, le **temsiriolimus** prolonge la SSP et la SG par rapport à l'interféron administré seul ou en association avec du temsirolimus²¹. On conclut à l'existence d'un risque élevé lorsque le patient répond à trois au moins des six critères suivants : indice de performance de Karnofsky (indice KPS) de 60 à 70 ; hausse du taux de Ca⁺⁺ ; baisse du taux d'hémoglobine ; hausse du taux de lactodéshydrogénase ; intervalle de moins d'un an entre la néphrectomie et le traitement ; ou multiples foyers métastatiques. En cas de difficulté d'accès au temsirolimus, l'évérolimus ne doit pas lui être substitué. L'essai de non-infériorité RECORD-3 a examiné les effets de l'administration successive de sunitinib et d'évérolimus, dans cet ordre et en sens inverse, lors de la progression du cancer du rein métastatique, quel que soit le risque des patients²². La non-infériorité n'a pas été démontrée, et la SSP des patients ayant d'abord reçu de l'évérolimus était inférieure (7,9 mois, contre 10,7 mois ; rapport de risque : 1,4 ; intervalle de confiance : 1,2-1,8). Ainsi, seul le temsirolimus est appuyé par les données portant sur les inhibiteurs de la mTOR administrés en première intention. Soulignons qu'un ITK du VEGFr a également été administré à des patients à haut risque dans le cadre d'essais pivots. De l'avis des participants au forum, le recours à ces agents

continuera d'être privilégié chez les patients dont l'état clinique fragile découle d'un RCC étendu et chez ceux dont le traitement doit provoquer une réponse rapide ; quant au temsirolimus, il est envisagé chez les patients qui présentent des comorbidités non liées au RCC et chez lesquels on prévoit une intolérance aux ITK du VEGFr. Chez les patients intolérants au sunitinib, le pazopanib ou le sorafénib demeurent intéressants²³.

Certaines données de phase III montrent que l'association du bévacizumab et de l'interféron prolonge la SSP par rapport au seul interféron^{24,25}. À l'heure actuelle, aucune demande n'a été présentée concernant l'emploi du bévacizumab pour le traitement du cancer du rein au Canada. Cet agent n'est donc pas proposé aux patients canadiens.

De l'avis des participants, l'établissement d'une période initiale d'**observation** est une option raisonnable chez certains patients, pour trois raisons : aucune thérapie générale n'est actuellement considérée comme curative ; tous les traitements disponibles peuvent produire des effets secondaires ; certains patients présentent une évolution clinique indolente avec métastases asymptomatiques à faible taux de croissance. Cette position est étayée par les données observationnelles

prospectives de Rini et de ses collaborateurs²⁶.

Aucune étude de phase III portant sur l'usage de l'**interleukine-2** (IL-2) n'a observé d'amélioration de la survie. Cet agent n'est donc pas considéré comme un traitement de référence, bien que son emploi puisse être envisagé chez certains patients sélectionnés avec soin. En revanche, selon des données de phase II, l'administration d'IL-2 à forte dose peut être envisagée dans un groupe très restreint de patients²⁷. Ce traitement doit être administré dans des centres spécialisés dotés de personnel chevronné et, idéalement, dans le cadre d'un essai clinique ou dans tout autre contexte expérimental. L'IL-2 ne doit pas être administrée à faible dose^{28, 29}.

De nombreuses recherches portant sur de nouveaux agents de modulation du système immunitaire sont en cours. Certains agents ciblant le récepteur de la protéine PD-1 (programmed cell death 1) et son ligand (PD-L1), ainsi que les voies de signalisation de l'antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique (CTLA-4), ont été examinés. Des essais sont en cours pour évaluer l'action de ces agents en monothérapie ou en association soit les uns avec les autres, soit avec d'autres traitements standards, en première intention ou non. Bien que certaines données soient prometteuses, ces agents demeurent expérimentaux à ce stade³⁰.

Les patients atteints par un CCR métastatique ou avancé autre qu'à cellules claires doivent être encouragés à participer à des essais cliniques. Le sunitinib, le sorafénib et le temsirolimus figurent parmi les autres options (tableau 2)³¹⁻³⁴. Chez les patients atteints par un CCR métastatique ou avancé à composantes sarcomatoïdes ou peu différencié l'administration de sunitinib, de sorafénib, de chimiothérapie ou de temsirolimus peut être envisagée (tableau 3)^{31-33, 35}. L'essai randomisé ESPN de phase II visait à comparer l'administration d'évérolimus et de sunitinib en traitement de première intention pour les pathologies autres qu'à cellules claires. La permutation était autorisée lors de la progression³⁶. Cet essai a pris fin prématurément après qu'une analyse intermédiaire ait conclu à l'infériorité de l'action de l'évérolimus sur la SG et la SSP. Cet agent n'est donc pas recommandé comme traitement de première intention du CCR autre qu'à cellules claires.

Au moment de prescrire une thérapie

générale pour traiter un CCR avancé ou métastatique, plusieurs facteurs importants doivent entrer en ligne de compte. La prescription doit être effectuée par un oncologue au fait des toxicités aiguës et à long terme du traitement, de ses interactions médicamenteuses, de son mode de surveillance et de la réponse des patients. Les patients doivent être pris en charge par une équipe multidisciplinaire disposant de ressources adéquates, notamment de l'expertise en soins infirmiers, en nutrition et en pharmacologie. Ils doivent être évalués fréquemment aux fins de la détection et du traitement des toxicités. Les patients et les aidants doivent recevoir de l'information sur la nature, la prévention et le traitement des effets secondaires.

Progression pendant un traitement aux cytokines ou intolérance aux cytokines

Selon des données de phase III, l'administration de **sorafénib** prolonge davantage la SSP que la seule administration des meilleurs soins de soutien chez les patients ayant déjà été traités à l'IL-2 ou à l'interféron³⁷. Les données relatives à la SG ont été contaminées par la permutation croisée, mais ont atteint le seuil de signification après en avoir été tronquées. Le **pazopanib**, qui a également été étudié chez ces patients, prolonge la SSP par rapport au placebo¹⁹. Aussi, l'effet de l'**axitinib** sur la SSP est supérieur à

Tableau 3. Autres options de traitement du CCR métastatique avancé à composantes sarcomatoïdes ou peu différencié^{31-33, 35}

Traitement	Justification
Sunitinib	Données prospectives non randomisées issues du programme à accès compassionnel
Sorafénib	Données prospectives non randomisées tirées de l'essai ARCCS à accès compassionnel
Chimiothérapie	Efficacité prouvée par des données de phase II visant des agents tels que le 5-fluorouracile, la gemcitabine, la doxorubicine et des associations de ces agents
Temsirolimus	Analyse par sous-groupe de l'essai pivot de phase III auquel ces patients étaient admissibles

¹ CCR : cancer à cellules rénales ; ARCCS : Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (sorafénib pour

celui du sorafénib chez ces patients. L'essai AXIS, dont le tiers environ des sujets avaient reçu des cytokines en première intention au moment de leur inscription, a montré que l'axitinib prolongeait la SSP³⁸. Le **sunitinib** peut se substituer à d'autres traitements. Selon deux études de phase II, cet agent provoque une réponse significative chez les patients, et sa SSP est supérieure à celle de témoins d'études antérieures³⁹.

Progression après un traitement ciblé de première intention

- La réalisation d'essais cliniques visant ces patients doit être encouragée, car la séquence optimale des traitements est inconnue.
- Il est possible de passer à un autre agent de traitement ciblé (tableau 1).

Selon des données de phase III, l'**évérolimus** (inhibiteur de la mTOR administré par voie orale) entraîne une amélioration significative de la SSP par rapport au placebo, et son profil de toxicité est acceptable chez les patients n'ayant pas répondu au sunitinib ou au sorafénib (ou aux deux)⁴⁰. En cas de difficulté d'accès à l'évérolimus, le temsirolimus ne doit pas automatiquement lui être substitué. En effet, l'étude INTORSECT a montré que ses résultats étaient inférieurs à ceux du sorafénib chez ces patients⁴¹.

Selon l'essai AXIS de phase III, l'**axitinib** prolonge la SSP par rapport au sorafénib en traitement de deuxième intention chez les patients dont la maladie progresse après l'administration

de sunitinib en première intention. Il constitue donc lui aussi une option raisonnable en deuxième intention³⁸.

À l'heure actuelle, aucune donnée ne permet de savoir quel traitement de deuxième intention produit des résultats supérieurs après l'administration d'un ITK du VEGFr en première intention. L'évérolimus et l'axitinib constituent donc tous deux des choix acceptables. Le choix du traitement doit reposer sur la toxicité, les comorbidités et les préférences du patient.

Selon de nouvelles données montrant une certaine efficacité des traitements séquentiels, il est possible de **passer à un autre ITK du VEGFr** (par exemple, en substituant le sorafénib au sunitinib, ou inversement) chez les patients atteints par un CCR avancé ou métastatique n'ayant pas répondu au sunitinib ou au sorafénib⁴². Le rôle de l'interféron après administration d'un traitement ciblé n'est pas clair.

Dans le cas des patients traités à un inhibiteur de la mTOR en première intention, aucune donnée de niveau 1 ne permet de déterminer les traitements à privilégier en deuxième intention. Les ITK du VEGFr constituent une option raisonnable dans ce contexte. Réitérons cependant que cette recommandation se fonde sur des données inférieures au niveau I⁴³.

À l'heure actuelle, Santé Canada n'a approuvé l'emploi d'aucun agent particulier en troisième intention. Néanmoins, certaines données appuient l'usage de traitements ciblés dans ce

contexte. Dans le cadre de l'essai RECORD-1, qui visait à évaluer les effets de l'évérolimus par rapport à un placebo, 25 % des sujets randomisés avaient reçu deux traitements par ITK du VEGFr avant leur inscription. Les chercheurs ont observé une amélioration significative de la SSP dans le groupe traité à l'évérolimus⁴⁰. Aussi l'évérolimus constitue-t-il une option raisonnable dans ce contexte.

Rôle de la néphrectomie de réduction tumorale

- La néphrectomie de réduction tumorale doit être envisagée en cas de CCR métastatique chez certains patients sélectionnés de façon appropriée.

Les recommandations de cette section reposent sur des données de niveau 1 recueillies auprès de patients traités à l'interféron. La néphrectomie de réduction tumorale est indiquée chez les patients à faible risque de morbidité opératoire et dont la tumeur primaire se prête à l'extirpation, ainsi que chez ceux qui présentent un bon indice de performance (indice ECOG de 0 ou 1), et chez ceux qui ne présentent aucun signe de métastase au cerveau^{28, 43}. Il est important de s'assurer que les patients remplissent bien ces critères afin d'optimiser les effets de l'intervention. Il convient également de vérifier qu'ils présentent un faible risque de voir leur maladie entrer dans une phase de progression rapide qui nécessiterait le déclenchement immédiat d'une thérapie générale.

Heng et ses collaborateurs ont récemment publié des données rétrospectives de l'IMDC montrant qu'après neutralisation des facteurs de risque répertoriés par ce groupe (indice KPS de moins de 80 %, intervalle de moins d'un an entre le diagnostic et le traitement, hypercalcémie, neutrophilie, anémie et thrombocytose), la néphrectomie de réduction tumorale prolonge la survie des patients à l'ère des traitements ciblés. Cette intervention ne semble pas profiter aux patients présentant au moins quatre de ces facteurs de risque⁴⁴. Deux analyses distinctes de la base de données SSER (Surveillance Epidemiology and End Results) permettent également de conclure que la néphrectomie de réduction tumorale produit de meilleurs résultats pour les patients depuis l'introduction des traitements ciblés^{45, 46}.

À l'heure actuelle, aucune donnée issue d'études prospectives randomisées ne vient éclairer le rôle des néphrectomies de réduction tumorale à l'ère des traitements ciblés. Les décisions sont prises par extrapolation à partir : 1) des données portant sur l'interféron ; 2) des données issues d'études rétrospectives nord-américaines montrant une amélioration des résultats lorsqu'une néphrectomie de réduction tumorale précède l'administration d'un traitement ciblé ; 3) du fait que plus de 90 % des patients inscrits aux essais cliniques de phase III portant sur les ITK du VEGFr avaient subi une

néphrectomie ; 4) du jugement clinique^{12, 21, 35, 47-49}. Des études prospectives sur les avantages de la néphrectomie de réduction tumorale doivent être effectuées, et plusieurs essais sont en cours. Des chercheurs canadiens participent notamment à l'essai SURTIME de l'OERTC (essai 30073).

Puisque des essais ont montré que la néphrectomie de réduction tumorale prolongeait la survie à l'ère des cytokines, et que des données rétrospectives permettent de tirer la même conclusion à l'ère des traitements ciblés, les participants du forum estiment que, jusqu'à preuve du contraire, la néphrectomie de réduction tumorale constitue le traitement de référence pour les patients admissibles. Une équipe ou un comité d'oncologie multidisciplinaire doit examiner le dossier des patients chez lesquels cette intervention est proposée afin de retenir les meilleurs candidats.

Lorsqu'une néphrectomie de réduction tumorale n'est pas pratiquée de prime abord, mais que le patient répond bien aux ITK du VEGFr ou à un traitement ciblé, et qu'il présente une extension métastatique limitée et un bon indice de performance, il est raisonnable d'envisager l'intervention au cours du traitement.

Rôle de la métastasectomie

- Il peut être raisonnable de pratiquer une résection des métastases chez certains patients dont les foyers métastatiques sont peu nombreux et dont l'état clinique est stable.

Aucun essai randomisé n'a montré les avantages de la métastasectomie dans le traitement du CCR. Néanmoins, le tiers environ des patients présentant des métastases asynchrones après une néphrectomie sont admissibles à la métastasectomie. Un taux de survie de 50 % cinq ans après la résection complète des métastases a été observé dans plusieurs cohortes de grande envergure^{42, 50, 51}. Selon les données observationnelles dont nous disposons, les patients auxquels la métastasectomie profite le plus sont ceux dont la néphrectomie remonte à plus de deux ans au moment du diagnostic métastatique, ceux dont les métastases sont isolées, et ceux dont le foyer métastatique est favorablement positionné. Il est raisonnable de prévoir une période d'observation permettant de confirmer le caractère indolent des métastases.

Rôle de la radiothérapie

- La radiothérapie peut être envisagée pour atténuer les saignements et la douleur liés à la tumeur primaire, soulager les symptômes des métastases, et stabiliser les métastases du cerveau.

La tumeur d'un CCR ne résiste pas aux radiations. De ce fait, la radiothérapie peut soulager les symptômes du cancer chez de nombreux patients. De nouvelles techniques, telles que la radiothérapie stéréotaxique, pourraient

améliorer les résultats des radiothérapies externes conventionnelles. Plusieurs essais tentent actuellement de le vérifier⁵². La réalisation d'essais dans le domaine de la radiothérapie doit être encouragée. Un essai canadien visant à évaluer les effets de la radiothérapie stéréotaxique totale en cas d'oligoprogression est en cours.

Rôle des agents ciblant les os chez les patients présentant des métastases osseuses

Le tiers environ des patients atteints par un CCR métastatique développent des métastases osseuses liées à leur maladie, ce qui peut provoquer des événements osseux⁵³. Il a été démontré que les agents modificateurs du tissu osseux actuellement disponibles réduisaient l'incidence des événements osseux chez ces patients. Dans un essai de phase III visant à évaluer l'action de l'acide zolédronique (AZ), une analyse par sous-groupe de 74 patients atteints par un CCR a montré que l'administration d'AZ entraînait une réduction significative des événements osseux par rapport au placebo (incidence de 44 %, contre 74 % dans le groupe placebo)⁵⁴. Les résultats détaillés de ce sous-groupe ont été publiés séparément. Par rapport au placebo, une réduction significative des événements osseux a été constatée dans le groupe auquel 4 mg d'AZ ont été administrés tous les mois par voie

intraveineuse⁵⁵. L'administration mensuelle d'AZ constitue ainsi une option raisonnable. Une surveillance rigoureuse de la fonction rénale doit être exercée. La prescription de suppléments de calcium et de vitamine D est recommandée en raison du risque d'hypocalcémie qui accompagne la prise de bisphosphonates. Une hypercalcémie paranéoplasique peut également se manifester en présence du CCR. Il importe donc de surveiller également le calcium sérique. Les patients qui entreprennent un traitement ciblant les os doivent s'assurer de procéder à un examen dentaire complet au préalable. Ils doivent également faire l'objet d'une surveillance des signes de l'ostéonécrose de la mâchoire pendant le traitement.

Le dénosumab est un inhibiteur du RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand). Un essai de phase III qui visait à comparer les effets du dénosumab et de l'AZ dans le traitement du cancer avec métastases osseuses (à l'exception du cancer du sein et du cancer de la prostate) a montré la non-infériorité du dénosumab par rapport à l'AZ à l'égard de la réduction des événements osseux. Cet essai comprenait un sous-groupe de patients atteints par un CCR métastatique, mais aucune analyse de ce sous-groupe n'a été réalisée⁵⁶. À la lumière de ces données, le dénosumab peut lui aussi être considéré comme une option raisonnable chez ces patients. La prise de suppléments de calcium et de

vitamine D et la surveillance rigoureuse du calcium sérique sont également requises chez les patients sous dénsumab, de même que la réalisation d'un examen dentaire complet et la surveillance des signes de l'ostéonécrose de la mâchoire pendant le traitement.

Résumé

Le traitement du CCR avancé a beaucoup progressé au cours des dernières années. De nombreux traitements ciblés se sont notamment ajoutés à l'arsenal thérapeutique. Le traitement doit être individualisé en fonction du risque du patient, et la posologie de chaque agent choisi doit être personnalisée pour en maximiser les effets. La séquence optimale d'administration des différents agents reste à déterminer et fait en ce moment l'objet d'essais cliniques. Il est capital d'adopter une approche multidisciplinaire pour maximiser les effets des traitements. En dépit des avancées récentes, le taux de mortalité du CCR métastatique demeure élevé. Il est essentiel de continuer de soutenir la réalisation d'essais cliniques afin d'approfondir nos connaissances dans ce domaine.

Déclaration de conflit d'intérêts : Le D^r North siège au conseil consultatif d'Astellas. Il a touché des subventions d'Astellas, Janssen et Sanofi, et participe actuellement à des essais cliniques de Janssen et Sanofi. Le D^r Basappa siège au conseil consultatif de Pfizer, Novartis, Astellas, Janssen,

Amgen et Trelstar et a touché des subventions de Pfizer, Novartis, Astellas, Janssen et Amgen. M^{me} Basiuk a touché des subventions de Pfizer et Novartis. Le D^r Bjarnason participe actuellement à un essai clinique de Pfizer, société dont il a également touché des subventions. Le D^r Breaux a touché une subvention de Pfizer. La D^{re} Canil a été membre du conseil consultatif de Pfizer ainsi que du bureau des conférenciers de Bayer. Elle a touché une subvention de voyage de Novartis et participe actuellement à des essais cliniques de Novartis, Astellas, Pfizer, GSK, BMS et Bayer. Le D^r Heng siège au conseil consultatif de Pfizer, Bayer, BMS et GSK. Le D^r Jewett siège au conseil consultatif de Pfizer et Novartis, sociétés dont il a également touché des subventions. Le D^r Kapoor a touché des subventions de Janssen Oncologie, Novartis Oncologie, Amgen et Astellas Oncologie et participe à de multiples essais décentralisés menés à l'initiative de chercheurs. Le D^r Kollmannsberger est membre du conseil consultatif et du bureau des conférenciers de Pfizer et Novartis et participe actuellement à des essais de Pfizer, Novartis et BMS. La D^{re} Potvin siège au conseil consultatif de Pfizer et a touché une subvention de Novartis. Le D^r Reaume siège au conseil consultatif de Pfizer, Novartis et GSK. Le D^r Ruether est membre du conseil consultatif de Pfizer et Novartis et du bureau des conférenciers d'Astellas. Le D^r Venner siège au conseil consultatif de Pfizer, a touché des honoraires de Janssen et Novartis et participe actuellement à des essais de Pfizer, BMS, Astellas, Lilly et Medivation. La D^{re} Wood siège au conseil consultatif de Pfizer et Astellas et participe actuellement à des essais cliniques de Novartis, BMS, Merck, Pfizer et GSK.

Cet article a été évalué par les pairs.

Bibliographie

1. Jewett MAS, Knox JJ, Kollmannsberger C. Management of kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum consensus statement. *Can Urol Assoc J* 2008;2:175-82.
2. Canadian Kidney Cancer Forum. Management of kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum consensus

- update. *Can Urol Assoc J* 2009;3:200-4.
3. Canadian Kidney Cancer Forum. Management of kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum consensus update 2011. *Can Urol Assoc J* 2012;6:16-22.
 4. North S. Management of advanced kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum 2013 Consensus Update. *Can Urol Assoc J* 2013;7:238-43.
 5. Canadian Cancer Statistics 2015, 2015; Toronto, ON.
 6. Alberta Health Services, A.P.G.T.T., Renal cell carcinoma. Clinical Practice Guideline GU-0032011.
 7. Kassouf W, Siemens R, Morash C, et al. Follow-up guidelines after radical or partial nephrectomy for localized and locally advanced renal cell carcinoma. *Can Urol Assoc J* 2008;3:73-6.
 8. Kidney Cancer Canada. <http://www.kidneycancerCanada.ca/>. Accessed May 19, 2015.
 9. James Lind Alliance. <http://lindalliance.org/>. Accessed May 19, 2015.
 10. Messing EM, Manola J, Wilding G, et al. Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant for resectable renal cell carcinoma: An Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1214-22. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2003.02.005>
 11. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, et al. Initial results from ASSURE (E2805): Adjuvant sorafenib or sunitinib for unfavourable renal carcinoma, an ECOG-ACRIN-led, NCTN phase III trial. Presented at the 2015 GU Cancers Symposium, Orlando, FL. Abstract 403.
 12. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:454-63. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.06.132>
 13. Heng DY, Xie W, Regan MM, 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* 2009;27:5794-9. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4809>
 14. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-24. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa065044>
 15. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584-90. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.20.1293>
 16. Heng DY, Chi KN, Murray N, et al. A population-based study evaluating the impact of sunitinib on overall survival in the treatment of patients with metastatic renal cell cancer. *Cancer* 2009;15:776-83. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.24051>
 17. Warren M, Venner P, North S, et al. A population-based study examining the effect of tyrosine kinase inhibitors on survival in metastatic renal cell carcinoma in Alberta and the role of nephrectomy prior to treatment. *Can Urol Assoc J* 2009;3:281-9.
 18. Bjarnason GA, Khalil B, Hudson JM, et al. Outcomes in patients with metastatic renal cell cancer treated with individualized sunitinib therapy: Correlation with dynamic microbubble ultrasound data and review of the literature. *Urol Oncol* 2014;32:480-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2013.10.004>
 19. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061-8. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.23.9764>
 20. Motzer RJ, Hutson TE, Reeves J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722-31. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1303989>
 21. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-81. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa066838>
 22. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, 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* 2014;32:2765-72. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.54.6911>
 23. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-34. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa060655>
 24. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: A randomized, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103-11. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61904-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61904-7)
 25. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALBG 90206. *J Clin Oncol* 2009;26:5422-8. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.16.9847>
 26. Rini BI, Dorff TB, Elson P, et al. A prospective observational study of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) prior to initiation of systemic therapy. Presented at the 2014 ASCO Annual Meeting, Chicago, IL. Abstract 4520.
 27. Cancer Care Ontario. Interleukin-2 in the treatment of patients with unresectable or metastatic renal cell cancer. Evidence-based series 3-8-2, version 2. September 2011.
 28. Cancer Care Ontario Genitourinary Cancer Practice Guidelines; 2006. <http://bit.ly/1PvfuIB>. Accessed May 19, 2015.
 29. Negrier S, Perol D, Ravaud A, et al. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: Results of a randomized controlled trial. *Cancer* 2007;110:2468-77. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.23056>
 30. Godwin JL. Immune checkpoint blockade as a novel immunotherapeutic strategy for renal cell carcinoma: A review of clinical trials. *Discov Med* 2014;18:341-50.
 31. Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Safety and effi of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: An expanded-access trial. *Lancet Oncol* 2009;10:757-63. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70162-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70162-7)
 32. Stadler WM, Figlin RA, McDermott DF, et al. Safety and effi results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program in North America. *Cancer* 2010;116:1272-80. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.24864>
 33. Dutcher JP, deSouza P, McDermott D, et al. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol* 2009;26:202-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-009-9177-0>
 34. Choueiri TK, Plantade A, Elson P, et al. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:127-31. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.13.3223>
 35. Nanus DM, Garino A, Milowsky MI, et al. Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. *Cancer* 2004;101:1545-51. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.20541>
 36. Tannir NM, Jonasch E, Altinmakas E, et al. Everolimus versus sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (The ESPN trial): A multicenter randomized phase II trial. Presented at the 2014 ASCO General Meeting, Chicago, IL. Abstract 4505.
 37. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009;27:10:3312-8. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.19.5511>
 38. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): A randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;3;378:1931-9.
 39. Motzer RJ, Basch E. Targeted drugs for metastatic renal cell carcinoma. *Lancet* 2007;370:2071-3. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61874-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61874-1)
 40. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: A double blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-56. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61039-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61039-9)
 41. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, 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* 2014;32:760-7. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.50.3961>
 42. Michel MS, Vervenne W, de Santis M, et al. SWITCH: A randomized sequential open-label study to evaluate efficacy and safety of sorafenib (SO)/sunitinib (SU) versus SU/SO in the treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC). Presented at the 2014 Genitourinary Cancers Symposium, San Francisco, CA. Abstract 393.
 43. Grunwald V, Weikert S, Seidel C, et al. Efficacy of sunitinib re-exposure after failure of an mTOR inhibitor in patients with metastatic RCC. *Onkologie* 2011;34:310-4. <http://dx.doi.org/10.1159/000328575>
 44. Heng DY, Wells JC, Rini BI, 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* 2014;66:704-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.05.034>
 45. Abern MR, Scosyrev E, Tsvan M, et al. Survival of patients undergoing cytoreductive surgery for metastatic renal cell carcinoma in the targeted-therapy era. *Anticancer Res* 2014;34:2405-11.
 46. Culp SH, Karam JA, Wood CG. Population-based analysis of factors associated with survival in patients undergoing cytoreductive nephrectomy in the targeted therapy era. *Urol Oncol* 2014;32:561-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2013.12.003>
 47. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma: A combined analysis. *J Urol* 2004;171:1071-6. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.00000110610.61545.ae>
 48. Mickisch GH. Urologic approaches to metastatic renal cell carcinoma. *Onkologie* 2001;24:122-6. <http://dx.doi.org/10.1159/000050298>
 49. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol* 2011;185:60-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2010.09.012>
 50. Eggener SE, Yossepowitch O, Pettus JA et al. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: Predicting survival from time of recurrence. *J Clin Oncol* 2006;24:3101-6. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.04.8280>
 51. Brea RH Blute ML. Surgery for renal cell carcinoma metastases. *Curr Opin Urol* 2010;20:375-81. <http://dx.doi.org/10.1097/MOU.0b013e32833c7ada>
 52. Stinauer MA, Kavanagh BD, Scheffer TE, et al. Stereotactic body radiation therapy for melanoma and renal cell carcinoma: Impact of single fraction equivalent dose on local control. *Radiat Oncol* 2011;8:6:34.
 53. Sahi C, Knox JJ, Clemons M, et al. Renal cell carcinoma bone metastases: Clinical advances. *Ther Adv Med Oncol* 2010;2:75-83. <http://dx.doi.org/10.1177/1758834009358417>
 54. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan S, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: A phase III, double-blind, randomized trial — The Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:3150-7. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2003.04.1105>

55. Lipton A, Colombo-Berra A, Bukowski RM, et al. Skeletal complications in patients with bone metastases from renal cell carcinoma and therapeutic benefits of zoledronic acid. *Clin Cancer Res* 2004;10:6397S-403S. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-040030>
56. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:1125-32. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.31.3304>

Correspondence: Dr. Scott North, Cross Cancer Institute, 11560 University Ave., Edmonton AB T6G 1Z2; scottnor@cancerboard.ab.ca