Prise en charge du cancer du rein de stade avancé : Consensus du Réseau canadien de recherche en cancer du rein (RCRCR) – Mise à jour de 2019

D^r Sebastien J. Hotte, FRCPC, M. Sc.¹; D^r Anil Kapoor, FRCSC^{2,3}; D^r Naveen S. Basappa, FRCPC⁴; D^r Georg Bjarnason, FRCPC⁵; D^{re} Christina Canil, FRCPC⁶; D^r Henry J. Conter, FRCPC, M. Sc.⁷; D^r Piotr Czaykowski, FRCPC, M. Sc.⁸; D^r Jeffrey Graham, FRCPC⁸; D^{re} Samantha Gray, FRCPC⁹; D^r Daniel Y. C. Heng, FRCPC, M. Sc.¹⁰; D^r Pierre I. Karakiewicz, FRCSC, MPH¹¹; D^r Christian Kollmannsberger, FRCPC¹²; D^r Aly-Khan A. Lalani, FRCPC¹; D^r Scott A. North, FRCPC, MHPE⁴; D^r François Patenaude, FRCPC¹³; D^r Denis Soulières, FRCPC, M. Sc.¹⁴; D^r Philippe Violette, FRCSC, M. Sc.⁴; D^r Eric Winqvist, FRCPC, M. Sc.¹⁵; D^{re} Lori A. Wood, FRCPC¹⁶; D^r Shaan Dudani, FRCPC¹⁰; Ranjena Maloni³; D^r M. Neil Reaume, FRCPC, M. Sc.⁶ au nom du Réseau canadien de recherche en cancer du rein

¹Juravinski Cancer Center, Hamilton (Ont.), Canada; ²Urologic Research Center for Research & Innovation, Université McMaster, Hamilton (Ont.), Canada; ³Réseau canadien de recherche en cancer du rein, Toronto (Ont.), Canada; ⁴Département d'oncologie, Université de l'Alberta, Cross Cancer Institute, Edmonton (Alb.), Canada; ⁵Division d'oncologie médicale/hématologie, Sunnybrook Odette Cancer Center, Université de Toronto, Toronto (Ont.), Canada; ⁶Division d'oncologie médicale, Centre de cancérologie de L'Hôpital d'Ottawa et Université d'Ottawa, Ottawa (Ont.), Canada; ⁷William Osler Health System, Brampton (Ont.), Canada; ⁸Cancer Care Manitoba, Winnipeg (Man.), Canada; ⁹Département d'oncologie, Université Dalhousie, Hôpital régional de Saint John, Saint John (N.-B.), Canada; ¹⁰Département d'oncologie médicale, Université de Calgary et Tom Baker Cancer Center, Calgary (Alb.), Canada; ¹¹Département de chirurgie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Qc), Canada; ¹²Division d'oncologie médicale, British Columbia Cancer Agency-Vancouver Cancer Center et Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (C.-B.), Canada; ¹³Département de médecine, Service d'hématologie et Département d'oncologie, Hôpital général juif Sir Mortimer B. Davis et Université McGill, Montréal (Qc), Canada; ¹⁴Division d'oncologie médicale/hématologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Qc), Canada; ¹⁵Centre des sciences de la santé de London, London (Ont.), Canada; ¹⁶Centre des sciences de la santé Queen Elizabeth II, Halifax (N.-É.), Canada

Tiré à part

Citer comme suit à l'origine: *Can Urol Assoc J* 2019;13(10):343-54. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.6256>

L'article qui suit est un rapport consensuel du Réseau canadien de recherche en cancer du rein (RCRCR), mis à jour lors du 10e Forum canadien sur le cancer du rein, tenu du 11 au 13 avril 2019 à Toronto (Ontario).

Introduction

Le cancer du rein est le 10^e cancer le plus fréquent au Canada, avec 7 200 nouveaux cas environ en 2019. En ce qui concerne la mortalité, il se classe au 12^e rang de tous les cancers et est le cancer génito-urinaire le plus mortel, avec un taux de survie estimé à 71 % après cinq ans¹. Le nombre estimé de décès par cancer du rein au Canada était de 1 900 en 2019¹. Ce cancer est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes (incidence estimée à 4 700 et 2 500, respectivement, en 2019)¹.

La forme la plus courante de cancer du rein est le carcinome à cellules rénales (CCR), qui représente plus de 90 % de toutes les tumeurs malignes rénales². Le CCR à cellules claires représente environ les trois quarts des cas de CCR.

Depuis plus d'une décennie, les traitements ciblés par voie générale constituent la norme de soins pour les CCR métastatiques (CCRM) et leur utilisation s'est perfectionnée au fil du temps avec l'expérience clinique³⁻⁸. Depuis la dernière mise à jour de l'énoncé consensuel du Réseau canadien de recherche en cancer du rein (RCRCR) en 2017, l'arsenal thérapeutique a considérablement changé, et l'énoncé doit donc être actualisé.

Les résultats publiés de trois études de phase III portant sur des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire ont montré de façon convaincante la supériorité de ces agents par rapport à un traitement ciblé initial seulement chez certaines populations de patients^{9,10}. Ce sont surtout ces études qui ont motivé la mise à jour de nos recommandations. D'autres recommandations consensuelles internationales (p. ex. celles de l'Association européenne d'urologie [EAU] et du National Comprehensive Cancer Network [NCCN] des États-Unis) ont également tenu compte de ces nouveaux résultats. Dans les publications mises à jour de ces organismes, les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire ou les associations d'inhibiteurs de point de contrôle immunitaires et d'inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) ont remplacé les agents ciblés comme traitement de première intention pour la majorité des patients atteints de CCR avancé^{11,12}.

Le présent énoncé consensuel repose sur les délibérations et les conclusions d'un groupe multidisciplinaire d'experts qui s'est réuni le 13 avril 2019 à Toronto (Ontario) lors du 10^e Forum canadien sur le cancer du rein. Au cours de cette séance, les auteurs ont passé en revue l'énoncé consensuel antérieur sur la prise en charge des formes avancées de ce cancer, publié en 2017⁸, ont discuté des données pertinentes récentes et sont parvenus à un consensus sur la formulation révisée des énoncés, présentée ci-dessous. Le tableau 1 présente les principaux changements qui ont été apportés depuis l'énoncé consensuel de 2017. Pour regrouper l'information en un seul endroit afin d'en faciliter l'accès, les sections des recommandations de 2017 qui n'ont pas été mises à jour sont demeurées pratiquement inchangées dans le présent document.

Comme nous l'avons mentionné dans la section de discussion du présent document, l'unanimité n'a pu être obtenue pour toutes les options de traitement. Les recommandations publiées reflètent la position majoritaire dans ces cas.

Les auteurs reconnaissent que le domaine du traitement par voie générale du CCR de stade avancé évolue rapidement, et rappellent aux lecteurs que les recommandations formulées dans le présent document reflètent les données disponibles au moment où les participants à la conférence consensuelle sont parvenus à leurs conclusions (13 avril 2019). Au fur et à mesure que de nouvelles données seront publiées, les options de traitement subiront inévitablement des changements, et les membres du RCRCR ont l'intention de mettre à jour régulièrement ces recommandations à l'avenir.

1. Prise en charge du cancer du rein localement avancé

1.1. Traitement néoadjuvant

- **Le traitement néoadjuvant n'est pas indiqué avant une résection chirurgicale planifiée, en dehors des essais cliniques.**

Si la tumeur est jugée résécable au moment du diagnostic et que le patient est médicalement apte à subir une résection, il faut procéder immédiatement à l'intervention chirurgicale. À l'heure actuelle, nous ne disposons pas de suffisamment de données probantes pour appuyer une recommandation générale concernant le traitement néoadjuvant.

De nombreuses petites études ont montré l'avantage potentiel des approches néoadjuvantes par voie générale (surtout avec les inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire [VEGF]), y compris une réduction modeste de la taille de la tumeur et une facilitation possible de la résection d'une tumeur localement avancée et de la néphrectomie partielle complexe¹³⁻²⁶. Cependant, il n'y a pour l'instant aucune donnée tirée d'essais contrôlés avec

Tableau 1. Principales modifications depuis la mise à jour de 2017

Contexte/section	Mise à jour dans le présent énoncé consensuel
Traitement adjuvant	Mise à jour des données provenant d'essais sur les traitements ciblés; mention des études en cours sur les immunothérapies.
Traitement de première intention du carcinome à cellules claires	Nouvelles recommandations et nouvelles données sur l'ipilimumab + nivolumab, l'axitinib + pembrolizumab et l'avélumab + axitinib
Options de traitement de deuxième intention et subséquentes	Nouvelles recommandations dans le contexte des recommandations révisées pour le traitement de première intention
Rôle de la néphrectomie de cytoréduction	Nouvelles recommandations et données tirées des études CARMENA et SURTIME

répartition aléatoire qui appuie une recommandation visant l'adoption générale du traitement néoadjuvant.

Des études sur l'utilité des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, des agents ciblant le VEGF ou de leur association comme traitement néoadjuvant sont actuellement en cours²⁷⁻³². Une étude est également en cours sur l'utilisation d'un vaccin néoadjuvant contre le CCR³³.

En résumé, les données probantes sont actuellement insuffisantes pour appuyer une recommandation générale concernant le traitement néoadjuvant. Toutefois, certains patients atteints d'un cancer localisé de stade avancé jugé inopérable selon les caractéristiques médicales ou chirurgicales au moment du diagnostic peuvent présenter une réponse radiologique et/ou clinique à un traitement par voie générale. L'équipe multidisciplinaire doit procéder à une nouvelle évaluation du cas si elle soupçonne que le cancer est devenu opérable.

1.2 Traitement adjuvant

- **L'emploi d'un traitement adjuvant après une néphrectomie chez des patients atteints de CCR non métastatique n'est pas recommandé à l'heure actuelle, en dehors des essais cliniques.**

Le traitement adjuvant par des cytokines (interféron alpha) n'améliore pas la survie globale après néphrectomie³⁴. De plus, l'énoncé consensuel du RCRCR sur le rôle du traitement adjuvant d'un CCR non métastatique (CCNm) à risque élevé après une néphrectomie, publié en 2018, indiquait que, pour le moment, le traitement adjuvant à base d'ITK n'est pas recommandé pour une utilisation systématique après néphrectomie dans les cas de CCNm à risque élevé, mais que les patients très motivés pourraient bénéficier de discussions avec leur oncologue sur les risques et bienfaits d'un traitement adjuvant par ITK³⁵.

L'énoncé était ainsi formulé en raison des données contradictoires sur le traitement adjuvant par voie générale ciblant

le VEGF, certaines données pointant vers un avantage, mais la plupart des données ne montrant aucun avantage.

L'étude de phase III ASSURE contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à trois groupes, d'une durée d'un an, portant sur le sorafénib, le sunitinib ou un placebo, n'a montré aucune amélioration significative de la survie sans maladie (SSM) ou de la SG chez les patients traités par l'un des traitements actifs ou un placebo³⁶. En outre, plus de 40 % des patients recevant un traitement actif ont dû interrompre leur traitement par les médicaments de l'étude en raison d'effets toxiques³⁶.

L'étude de phase III S-TRAC contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à deux groupes, d'une durée d'un an, comparant le sunitinib à un placebo chez des patients présentant un risque élevé de récurrence, a montré une amélioration de la SSM, le principal critère d'évaluation, avec le sunitinib en traitement adjuvant, amélioration qui était proportionnelle à la durée du traitement³⁷. En ce qui concerne la SG, critère d'évaluation secondaire, la plus récente mise à jour publiée indique que la médiane n'a pas encore été atteinte pour les deux groupes, et qu'il n'y a pas de différence significative entre le sunitinib et le placebo (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,92; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,66-1,28 ; $p = 0,6$)³⁸. Les résultats liés à la qualité de vie montrent que sur la plupart des sous-échelles du questionnaire QLQ-C30, les patients du groupe sunitinib obtiennent des scores inférieurs à ceux des patients du groupe placebo³⁷. Aux États-Unis, l'utilisation du sunitinib dans le traitement adjuvant a été approuvée en grande partie en raison des résultats de cette étude³⁹. Le sunitinib n'est pas approuvé dans cette indication au Canada.

Le pazopanib a également été évalué comme traitement adjuvant par rapport au placebo dans une étude de phase III (PROTECT)⁴⁰. Le critère d'évaluation principal, soit l'amélioration de la SSM, n'a pas été atteint dans cette étude (RRI de 0,86; IC à 95 % : 0,70-1,06 ; $p = 0,165$). Aucune donnée mature sur la SG n'a été présentée ni publiée.

L'essai ATLAS a comparé l'axitinib au placebo chez 724 patients atteints de CCR de stade $\geq$ pT2 et/ou N+, peu importe le grade de Fuhrman⁴¹. L'essai a été interrompu, puisque selon l'analyse provisoire de futilité préspecifiée, aucune différence significative n'avait été observée quant à la SSM à ce moment (RRI de 0,87; IC à 95 % 0,66-1,15 ; $p = 0,321$).

À l'instar du traitement néoadjuvant, un certain nombre d'études en cours sur le traitement adjuvant visent à évaluer le rôle et la durée plus longue du traitement avec d'autres agents moléculaires ciblés (évérolimus⁴², sorafénib⁴³) ou inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (atézolizumab⁴⁴, ipilimumab-nivolumab⁴⁵, pembrolizumab⁴⁶, durvalumab⁴⁶ ± trembémumab⁴⁷).

En résumé, à ce jour, aucun essai clinique n'a montré l'avantage de la SG avec un traitement adjuvant ciblé chez

les patients atteints de CCR après une résection curative de la tumeur primaire. Dans l'attente de données supplémentaires provenant d'essais cliniques en cours sur les traitements adjuvants, les patients atteints de tumeurs à haut risque qui ont subi une résection complète devraient être encouragés à participer à des essais cliniques dans la mesure du possible.

2. Cancer du rein avancé ou métastatique

Lorsqu'on prescrit un traitement par voie générale pour le CCR avancé ou métastatique, plusieurs facteurs importants doivent être pris en compte. Il est dans le meilleur intérêt du patient que le médecin prescripteur soit un spécialiste en oncologie qui connaît bien la maladie, le médicament, ses effets toxiques immédiats et à long terme et les interactions médicamenteuses et qui est mesure d'effectuer la surveillance du traitement et de la réponse du patient. Les patients doivent être pris en charge par une équipe multidisciplinaire dotée des ressources adéquates, y compris les soins infirmiers, les soins diététiques et le soutien d'un pharmacien.

Les patients doivent être évalués fréquemment pour assurer que les effets toxiques sont repérés et pris en charge de manière appropriée. Il faut informer les patients et les soignants au sujet des effets secondaires potentiels, ainsi que de la prévention et de la prise en charge de ces effets.

2.1 Carcinome à cellules claires (tableau 2)

2.1.1 Traitement de première intention

- **Le choix du traitement initial par voie générale repose en partie sur le niveau de risque selon l'IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium).**
- **Les associations ipilimumab + nivolumab ou pembrolizumab + axitinib sont les traitements de première intention à privilégier chez les patients présentant un risque intermédiaire ou élevé selon l'IMDC; l'avélumab/axitinib et un traitement ciblé (sunitinib ou pazopanib) demeurent des options de rechange possibles, surtout chez les patients qui présentent une contre-indication à l'immunothérapie ou qu'on croit incapables de tolérer un traitement d'association.**
- **Pour les patients à faible risque selon l'IMDC, l'association pembrolizumab + axitinib est le traitement recommandé. L'avélumab/axitinib et le traitement ciblé par le sunitinib ou le pazopanib peuvent être envisagés comme options thérapeutiques de rechange.**
- **La surveillance active peut également être envisagée chez certains patients présentant un faible risque/risque intermédiaire et un seul facteur de risque, car certains patients présentent un cancer à croissance lente, à faible volume et/ou sans symptôme.**

Tableau 2. Options thérapeutiques contre le carcinome rénal à cellules claires

Contexte	Patients	Options à privilégier	Autres options
Non traités	Faible risque (IMDC)	Axitinib + pembrolizumab [^]	Sunitinib Pazopanib Axitinib + avélumab* IL-2 à dose élevée** Surveillance active
	Risque intermédiaire ou élevé (IMDC)	Ipilimumab + nivolumab Axitinib + pembrolizumab [^]	Sunitinib Pazopanib Axitinib + avélumab ^{^^*} Cabozantinib Surveillance active
Deuxième intention et après [#]	Traitement antérieur par inhibiteur de point de contrôle immunitaire	Cabozantinib ^{^^^} Axitinib ^{^^^}	Sunitinib Pazopanib ^{***} Lenvatinib + évérolimus ^{^^^}
	Traitement antérieur par anti-VEGF	Nivolumab Cabozantinib	Lenvatinib + évérolimus Évérolimus Axitinib
	Traitement antérieur par anti-VEGF et inhibiteur de point de contrôle immunitaire	Cabozantinib	Sunitinib Pazopanib Axitinib ^{^^} Lenvatinib + évérolimus Évérolimus

[^]Non encore approuvé au Canada; jusqu'à l'approbation, le sunitinib ou le pazopanib est à privilégier dans les cas de cancer à faible risque et l'ipilimumab + nivolumab dans les cas de cancer à risque intermédiaire ou élevé. ^{^^}Pas encore approuvé au Canada. ^{^^^}Approuvé après un seul traitement ciblant le VEGF. *S'il n'a pas été utilisé auparavant. **En attente des données matures sur la survie globale. ***Pas d'essai contrôlé à répartition aléatoire. ***Il faut surveiller étroitement l'apparition d'effets toxiques hépatiques pendant les 12 premières semaines. IMDC : International Metastatic RCC Database Consortium; VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

2.1.1.1 Stratification du risque

La stratification du risque constitue une première étape critique dans le processus décisionnel concernant le traitement chez les patients atteints de CCRm. À partir de données de l'ère des traitements ciblés, Heng et ses collègues ont élaboré un score de stratification du risque basé sur des renseignements obtenus auprès de l'IMDC⁴⁸. Bien que nous soyons entrés dans l'ère des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire dans le traitement du CCRm, l'ensemble des six critères de l'IMDC (hémoglobine inférieure à la limite inférieure de la normale (LIN), taux de calcium corrigé supérieur à la limite supérieure de la normale (LSN), taux de plaquettes supérieur à la LSN, taux de neutrophiles supérieur à la LSN, indice fonctionnel de Karnofsky (IFK) inférieur à 80 % et temps écoulé entre le diagnostic et le traitement inférieur à un an) demeure l'outil recommandé pour conseiller les patients et choisir un traitement (p.ex. observation initiale, traitement par voie générale, néphrectomie de cytoréduction) et aussi dans la conduite des études futures. Il convient de souligner que la classification de l'IMDC est une classification pronostique et non un outil prédictif.

2.1.1.2. Faible risque selon l'IMDC

2.1.1.2.1 Traitement à privilégier : pembrolizumab + axitinib

L'étude KEYNOTE-426 était une étude de phase III ouverte et à répartition aléatoire qui a évalué l'efficacité et l'innocuité de l'association pembrolizumab + axitinib par rapport au sunitinib comme traitement de première intention du CCRm¹⁰.

Les 861 patients participant à cette étude avaient un CCRm à cellules claires et n'avaient reçu aucun traitement par voie générale pour leur CCRm. Ils ont été répartis au hasard selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit l'association pembrolizumab + axitinib (n = 432) ou le sunitinib (n = 429). Les patients randomisés ont été stratifiés dans des groupes de risque établis selon l'IMDC. Les critères d'évaluation principaux étaient la SG et la survie sans progression (SSP) dans l'ensemble de la population; le taux de réponse objective (TRO) était le principal critère d'évaluation secondaire.

Après un suivi médian de 12,8 mois, l'association pembrolizumab + axitinib a amélioré significativement la SSP par rapport au sunitinib, les valeurs médianes étant de 15,1 mois et 11,1 mois, respectivement (RRI de 0,69; IC à 95 % : 0,57-0,84 ; p = 0,0001). Bien que la SG médiane n'ait pas été atteinte dans aucun des deux groupes au moment du premier examen des données, l'association pembrolizumab + axitinib était associée à une amélioration significative de la SG (RRI de 0,53; IC à 95 % : 0,38-0,74; p < 0,0001).

Le pembrolizumab + axitinib a également amélioré de manière significative le TRO par rapport au sunitinib (59,3 % vs 35,7 %; p < 0,0001). En ce qui concerne l'analyse des sous-groupes, tous les sous-groupes de risque selon l'IMDC ont présenté une amélioration de la SG avec l'association pembrolizumab + axitinib (faible risque : RRI de 0,64; IC à 95 % : 0,24-1,68; risque intermédiaire : RRI de 0,53; IC à 95 % : 0,35-0,83; risque élevé : RRI de 0,43; IC à 95 % : 0,23-0,81), ainsi qu'une amélioration de la SSP.

2.1.1.2.2 Autres options : sunitinib, pazopanib ou observation initiale

Dans une étude déterminante de phase III, le sunitinib par voie orale a produit des taux de réponse plus élevés, une amélioration de la qualité de vie et une prolongation de la SSP et de la SG par rapport à l'interféron alpha chez les patients atteints de CCR à cellules claires métastatique^{49,50}. De plus, des études de population menées en Colombie-Britannique et en Alberta ont montré un quasi-doublement de la SG en présence de CCRm depuis le lancement du sunitinib et du sorafénib^{51,52}.

La dose et le schéma posologique du sunitinib doivent être individualisés afin que chaque patient puisse en tirer les bienfaits optimaux⁵³. Il est tout de même recommandé de commencer par le traitement habituel de quatre semaines de traitement et deux semaines de congé de médicament, conformément à la monographie. Après évaluation du type et du moment d'apparition des effets toxiques, des ajustements de la dose ou du calendrier d'administration pourront s'imposer. Bjarnason et ses collègues ont publié une étude rétrospective, réalisée dans un seul établissement, sur des patients traités par une dose et un schéma posologique différents de ceux recommandés dans la monographie du sunitinib; ils ont constaté une amélioration de la SSP et de la SG par rapport au groupe recevant le schéma standard⁵³. Un essai clinique prospectif mené au Canada a examiné le même schéma individualisé d'augmentation de la dose chez 117 patients présentant un CCRm à cellules claires⁵⁴. Dans cette étude, les sujets ont commencé le traitement par 50 mg/jour de sunitinib; la durée visée du traitement était de 28 jours. Les congés de médicament ont été réduits à sept jours. La dose de sunitinib et le nombre de jours de traitement ont été individualisés en fonction des effets toxiques (l'objectif étant de limiter les effets toxiques à des effets de grade ≤ 2 et d'augmenter la dose chez les patients présentant des effets toxiques minimaux). Le traitement individualisé par sunitinib s'est avéré une méthode sûre et efficace pour prendre en charge les effets toxiques, l'efficacité obtenue étant l'une des meilleures observées avec un inhibiteur du VEGF par voie orale dans le traitement du CCRm; aucune baisse des scores de qualité de vie n'a été notée durant le traitement. La SSP médiane observée dans cette étude était de 12,5 mois, ce qui dépassait de manière significative les 8,5 mois prévus d'après une étude comportant des critères d'admissibilité semblables⁵⁴. De plus, les effets toxiques semblaient nettement inférieurs à ceux observés avec la dose habituelle de 50 mg/jour pendant quatre semaines de traitement et deux semaines de congé de médicament.

D'après les données des études de phase III, le pazopanib par voie orale produit une amélioration de la SSP comparativement au placebo chez les patients n'ayant jamais reçu de cytokines et chez les patients réfractaires aux cytokines⁵⁵. En première intention, le pazopanib s'est également révélé non inférieur au sunitinib en ce qui a trait à la SSP dans

l'étude clinique de phase III COMPARZ⁵⁶. Les profils de toxicité étaient différents, la fatigue, le syndrome main-pied et la thrombocytopenie étant plus fréquents chez les patients traités par sunitinib, tandis que les élévations des transaminases hépatiques étaient plus fréquentes chez les patients traités par pazopanib⁵⁶.

Les données de la base de données du Système d'information canadien sur le cancer du rein (SICCR) montrent que les patients traités par le sunitinib présentent une SG supérieure à ceux traités par le pazopanib⁵⁷. Les explications plausibles comprennent la petite taille de l'échantillon et un biais potentiel secondaire à la sélection des patients. Cependant, une autre explication pourrait se trouver dans les ajustements individuels de la dose et du calendrier d'administration du sunitinib préconisés par les oncologues médicaux canadiens, conformément aux données de Bjarnason^{54,58}. Les études rétrospectives publiées portant sur d'autres cohortes de patients montrent des résultats similaires avec le sunitinib ou le pazopanib correspondant aux résultats de l'étude COMPARZ⁵⁹.

De l'avis des participants à la réunion consensuelle, une période initiale d'observation demeure également une option raisonnable chez certains patients, étant donné que tous les traitements dont nous disposons peuvent être associés à des effets secondaires et que certains patients peuvent présenter une évolution clinique indolente avec des métastases stables ou à croissance lente, de faible volume et/ou asymptomatiques. Ces résultats sont corroborés par les données d'observation prospectives présentées par Rini et ses collègues⁶⁰.

2.1.1.3. Risque élevé ou intermédiaire selon l'IMDC

2.1.1.3.1 Traitements à privilégier

2.1.1.3.1.1 Ipilimumab + nivolumab

L'étude CheckMate 214 était une étude de phase III ouverte et à répartition aléatoire comparant l'association nivolumab + ipilimumab suivie d'une monothérapie par le nivolumab à une monothérapie par le sunitinib⁹. Les 1 096 sujets inscrits à l'étude étaient âgés de 18 ans ou plus et présentaient un CCR avancé non traité avec composante à cellules claires. Ils ont été répartis au hasard pour recevoir l'association nivolumab + ipilimumab (n = 550) ou le sunitinib (n = 546). Selon les critères d'inclusion, la majorité des patients inscrits présentaient un risque intermédiaire (n = 425) ou élevé (n = 422) selon l'IMDC. Les critères d'évaluation principaux étaient la SG, le TRO et la SSP chez les patients à risque moyen et élevé. Les mêmes critères d'évaluation ont été utilisés pour la cohorte exploratoire de patients à faible risque.

Après un suivi médian de 25,2 mois, chez les patients à risque moyen ou élevé, le groupe sous ipilimumab + nivolumab a présenté des améliorations des trois paramètres

principaux. Le TRO était de 42 % vs 27 % ($p < 0,001$), incluant des réponses complètes chez 9 % des patients recevant l'association ipilimumab + nivolumab contre 1 % des patients prenant le sunitinib, respectivement. La SSP médiane au moment du rapport primaire était de 11,6 mois pour l'association ipilimumab + nivolumab et de 8,4 mois pour le sunitinib (RRI de 0,82; $p = 0,03$, non statistiquement significatif) et la SG médiane n'était pas atteinte pour l'association ipilimumab + nivolumab alors qu'elle était de 26 mois pour le sunitinib (RRI de 0,63; $p < 0,001$). Une mise à jour récemment publiée des données présentée au congrès GU-ASCO 2019 a montré que ces tendances se poursuivaient jusqu'au 30^e mois de suivi⁶¹. Numériquement, les proportions de patients obtenant une réponse complète (RC) semblaient augmenter et ont atteint 11 % avec un suivi plus long. Chez les patients à faible risque, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes de traitement concernant la SSP et la SG.

2.1.1.3.1.2 Pembrolizumab + axitinib

L'essai clinique qui étaye cette recommandation est l'essai KEYNOTE-426, décrit ci-dessus¹⁰. Le critère d'évaluation principal de l'étude concernait l'ensemble de la population non sélectionnée, y compris des patients présentant un risque intermédiaire ou élevé ($n = 592$) et un faible risque ($n = 269$)¹⁰. Les données globales sont présentées ci-dessus. En ce qui concerne les groupes des niveaux de risque définis par l'IMDC, une analyse de sous-groupes a montré que l'association pembrolizumab + axitinib était liée à une amélioration de la SG dans les groupes à risque intermédiaire (RRI de 0,53; IC à 95 % : 0,35 à 0,82) et à risque élevé (RRI de 0,43; IC à 95 % : 0,23 à 0,81).

2.1.1.3.2 Autres options

La recommandation voulant que le sunitinib ou le pazopanib soient des options possibles mais non privilégiées comme traitement initial en présence de risque intermédiaire ou élevé est basée sur les mêmes ensembles de données que celles décrites ci-dessus en présence d'un faible risque; des patients à risque intermédiaire et élevé ont aussi reçu un traitement par ITK ciblant le VEGF dans les essais déterminants. Le consensus était que ces agents seraient encore utilisés de préférence chez les patients présentant des contre-indications à l'immunothérapie, ceux dont l'état clinique était médiocre en raison d'un CCR grave et ceux qui avaient besoin d'une réponse plus rapide au traitement. Il convient également de noter que chez les patients à risque élevé intolérants au sunitinib, le pazopanib demeure une option thérapeutique.

2.1.1.3.2.1 Avélumab + axitinib

L'essai JAVELIN Renal 101 était une étude de phase III ouverte et à répartition aléatoire comparant l'association

avélumab + axitinib au sunitinib chez 886 patients présentant un CCR à cellules claires de stade avancé et n'ayant reçu aucun traitement par voie générale⁶². Tous les groupes de risque étaient inclus. Les critères d'évaluation principaux étaient la SSP et la SG chez des patients atteints de tumeurs exprimant PD-L1 ($n = 560$). Dans ce groupe, la SSP médiane était de 13,8 mois avec l'association avélumab + axitinib contre 7,2 mois avec le sunitinib (RRI de 0,61; IC à 95 % : 0,47-0,79; $p < 0,001$). Dans l'ensemble de la population, la SSP médiane était de 13,8 mois contre 8,4 mois (RRI de 0,69; IC à 95 % : 0,56 à 0,84 ; $p < 0,001$). Les données sur la SG tirées de cette étude étaient immatures au moment de la date limite de collecte des données, mais semblaient pointer vers un bienfait de l'association avélumab + axitinib, sans que cet avantage ne soit significatif sur le plan statistique à ce point-ci (RRI de 0,78; IC à 95 % : 0,55-1,08 ; $p = 0,0679$).

L'axitinib n'est actuellement approuvé en monothérapie au Canada qu'après l'échec d'un traitement par voie générale par une cytokine ou le sunitinib. L'avélumab n'est pas actuellement approuvé au Canada pour le traitement du CCRm (bien qu'il soit indiqué dans le traitement d'autres tumeurs malignes).

2.1.1.3.2.2 Bevacizumab + atézolizumab

L'essai IMmotion151 était une étude de phase III ouverte et à répartition aléatoire comparant l'association bevacizumab + atézolizumab au sunitinib chez 915 patients atteints de CCRm avec composante à cellules claires ou de CCR à composante sarcomatoïde⁶³. La SG médiane dans la population selon l'intention de traiter était de 33,6 mois contre 34,9 mois (RRI de 0,93; $p = 0,4751$), indiquant l'absence d'avantage significatif sur le plan statistique par rapport au sunitinib. La SSP médiane dans la population selon l'intention de traiter était de 11,2 vs 8,4 mois (RRI de 0,83; $p = 0,02190$). Lors de l'analyse provisoire, la SG médiane dans la population dont la tumeur exprimait PD-L1 était de 34,0 mois contre 32,7 mois (RRI de 0,84; $p = 0,2857$) et dans cette même population, la SSP médiane était de 11,2 mois dans le groupe sous atézolizumab + bevacizumab contre 7,7 mois dans le groupe sous sunitinib (RRI de 0,74; $p = 0,0217$). Ni l'un ni l'autre de ces agents n'est approuvé au Canada pour le traitement du CCRm.

2.1.1.3.2.3 Cabozantinib

L'étude de phase III CABOSUN avec répartition aléatoire a comparé le cabozantinib par voie orale (un inhibiteur de VEGFr/MET et d'AXL) au sunitinib par voie orale comme traitement de première intention⁶⁴. Cette petite étude ($n = 157$), menée à l'initiative des chercheurs, comptait 81 % de patients à risque intermédiaire et 19 % de patients à risque élevé, et a observé une amélioration significative de la SSP en faveur du cabozantinib. Dans des analyses non planifiées, on a montré une activité particulièrement prom-

etteuse chez les patients atteints de métastases osseuses, bien qu'il s'agisse d'un très petit sous-groupe de patients. Il convient de noter que la SSP médiane du groupe traité par sunitinib était significativement plus courte que prévu, en partie parce que la réponse s'est révélée non évaluable chez 23 % des patients de ce groupe, contre 8 % des patients du groupe traité par cabozantinib.

Le cabozantinib est approuvé au Canada pour le traitement du CCR, mais seulement chez les patients dont le cancer a progressé pendant un traitement ciblant le VEGF. Malgré cette restriction, certains participants à la réunion consensuelle de 2019 se sont prononcés en faveur de l'inclusion de cet agent dans la section des autres options de traitement de première intention chez les patients présentant un risque intermédiaire/élevé, compte tenu des résultats de l'étude CABOSUN.

2.1.2 Options de traitement de deuxième intention et intentions subséquentes

2.1.2.1 Progression pendant un schéma basé sur un inhibiteur de point de contrôle immunitaire de première intention, ou intolérance à ce type de schéma

- **Pour les patients dont la maladie progresse pendant un traitement par inhibiteur de point de contrôle immunitaire ou qui ne tolèrent pas ces agents, il n'existe pas de données tirées d'études prospectives de phase III avec répartition aléatoire permettant d'établir le traitement à privilégier; les options pour les patients dans cette situation comprennent le sunitinib, le pazopanib, l'axitinib, le cabozantinib, ou l'association lenvatinib + évérolimus.**

Pour les patients dont la maladie progresse pendant un schéma incluant un inhibiteur de point de contrôle immunitaire, il n'existe pas encore de données permettant d'orienter le choix d'un traitement ultérieur. Plusieurs revues rétrospectives montrent que les ITK exercent une activité après l'immunothérapie. La seule étude prospective dans ce contexte a montré une activité de l'axitinib après une immunothérapie; par conséquent, l'axitinib est une option à privilégier en cas de progression post-immunothérapie. Soixante-quatorze pour cent des patients avaient reçu deux traitements ou plus avant l'axitinib. Dans cette étude, l'axitinib a été administré selon un calendrier individualisé, avec une variation interindividuelle significative quant à la dose et au calendrier optimaux, comme ce qui se fait avec le sunitinib.

D'après l'étude METEOR, le cabozantinib est également une option à privilégier en cas de progression post-immunothérapie.

Nous attendons les résultats d'autres études prospectives portant sur le traitement post-immunothérapie pour fournir des informations sur les meilleures pratiques dans ce contexte.

À l'heure actuelle, le choix d'un traitement ciblant le VEGF figurant parmi les options de première intention recommandées (c.-à-d. sunitinib, pazopanib) est un choix raisonnable. Les autres options comprennent l'axitinib, le cabozantinib et l'association lenvatinib + évérolimus, sur la base de leur activité observée en première ou en deuxième intention.

2.1.2.2 Progression pendant un traitement de première intention par sunitinib ou pazopanib ou intolérance à ces traitements

- **Pour les patients qui ne tolèrent pas le sunitinib ou le pazopanib, le passage à un autre inhibiteur du VEGF est un choix raisonnable.**
- **Pour les patients dont la maladie progresse pendant un traitement de première intention par sunitinib ou pazopanib, les options à privilégier sont le nivolumab, l'axitinib ou le cabozantinib.**
- **Les autres options fondées sur des données probantes sont l'association lenvatinib + évérolimus (d'après une petite étude de phase II montrant un avantage sur le plan de la SSP par rapport à l'évérolimus en monothérapie) ou l'évérolimus en monothérapie (bien que cette option se soit révélée inférieure à d'autres, comme le nivolumab et le cabozantinib).**

2.1.2.2.1 Intolérance à un traitement de première intention ciblant le VEGF

Si les patients arrêtent le traitement de première intention en raison d'effets toxiques et non de progression, il est très raisonnable d'essayer un autre traitement de première intention. Les données de l'IMDC portent à croire que, lorsque ce sont les effets toxiques plutôt que la progression de la maladie qui motivent un changement de traitement, les résultats sont supérieurs à ceux qui seraient observés avec un traitement de deuxième intention, après la progression de la maladie⁶⁵.

2.1.2.2.2 Progression pendant un traitement de première intention ciblant le VEGF — options à privilégier

2.1.2.2.2.1 Nivolumab

Dans l'étude de phase III CHECKMATE 025, le nivolumab par voie intraveineuse a produit de meilleurs taux de réponse et une SG significativement plus longue que l'évérolimus par voie orale chez les patients qui n'avaient pas répondu à un ou deux traitements par voie générale, peu importe le score pronostique du MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Cancer) ou le nombre de traitements antiangiogéniques antérieurs⁶⁶. Le bienfait était observé indépendamment de l'expression de PD-L1. De plus, les effets indésirables liés au traitement de grade 3 ou 4 et les effets indésirables liés au traitement menant à l'abandon de ce dernier étaient moins fréquents avec le nivolumab qu'avec l'évérolimus. Les résultats sur le plan de la qualité de vie ont augmenté avec le

temps dans le groupe sous nivolumab et étaient significativement meilleurs que dans le groupe sous évérolimus à chaque point d'évaluation.

Il existe également des données étayant l'utilisation du nivolumab en troisième intention. Dans l'étude CHECKMATE 025, 28 % des sujets répartis au hasard avaient déjà reçu deux traitements ciblant le VEGF⁶⁶. Les résultats concernant la SG semblent indiquer un avantage du nivolumab par rapport à l'évérolimus dans ce contexte.

Le phénomène de la pseudo-progression et des réponses retardées aux agents immuno-oncologiques peut rendre difficile la surveillance de l'efficacité, mais il faut noter que ce phénomène ne survient que chez une petite minorité de patients^{67,68}. Par conséquent, le traitement au-delà de la progression devrait être limité aux patients chez qui un avantage clinique est noté ou dont la maladie est stable.

2.1.2.2.2 Cabozantinib

L'étude de phase III METEOR avec répartition aléatoire a comparé le cabozantinib par voie orale à l'évérolimus chez des patients ayant déjà reçu un ou plusieurs ITK ciblant le VEGF⁶⁹. Une petite minorité de patients avait également reçu un inhibiteur de point de contrôle en plus d'un ou deux ITK. Le cabozantinib a montré une amélioration significative de la SSP (critère d'évaluation principal), du TRO et de la SG dans l'ensemble de la population⁶⁹. Environ 30 % des patients avaient déjà reçu au moins deux ITK ciblant le VEGF; même dans ce sous-groupe de patients, on a observé un bienfait notable sur le plan de la SSP et de la SG chez les patients traités par cabozantinib comparativement à ceux traités par évérolimus. Le recours à un autre traitement antérieur par inhibiteur de point de contrôle n'a pas semblé avoir d'effet sur le bienfait clinique, et des améliorations significatives des résultats ont été maintenues dans cette petite population de patients. 2.1.2.2.3 Axitinib

Les participants à la réunion consensuelle d'experts du Forum sur le cancer du rein de 2019 ne sont pas parvenus à un consensus concernant la place de l'axitinib dans le traitement de la population ayant reçu un agent ciblant le VEGF⁷⁰. Une minorité appréciable de participants a recommandé que cet agent soit placé parmi les autres options plutôt que dans la section des options à privilégier, car les données ne sont pas perçues comme étant très solides. Les données en question proviennent de l'étude de phase III AXIS, au cours de laquelle l'axitinib par voie orale a entraîné une amélioration de la SSP comparativement au sorafénib par voie orale comme traitement de deuxième intention chez des patients dont la maladie a progressé après un traitement de première intention par sunitinib⁷⁰. Les données sur l'axitinib en troisième intention sont plus limitées. Toutefois, certains patients ont reçu de l'axitinib après un traitement par nivolumab ou par cabozantinib dans les études CHECKMATE 025 et METEOR, respectivement. Des analyses rétrospec-

tives laissent entendre que les ITK ciblant le VEGF, dont l'axitinib fait partie, entraînent un bienfait comme traitement de troisième intention^{71,72}.

2.1.2.3 Progression pendant un traitement de première intention ciblant le VEGF — autres options

2.1.2.3.1 Lenvatinib + évérolimus

Une petite étude de phase II, à répartition aléatoire et à trois groupes comparant le lenvatinib par voie orale, l'évérolimus par voie orale et une association de ces deux agents a montré une amélioration de la SSP dans le groupe recevant le traitement d'association par rapport à l'évérolimus seul (médiane : 14,6 mois vs 5,5 mois; RRI de 0,40; IC à 95 % : 0,24-0,68; $p = 0,0005$)⁷³. L'étude comportait 153 patients dont la maladie avait progressé pendant un traitement ciblant le VEGF et qui avaient été répartis de manière aléatoire pour recevoir selon un rapport de 1:1:1 du lenvatinib seul, de l'évérolimus seul ou une association de lenvatinib et d'évérolimus.

2.1.2.3.2 Évérolimus

Dans l'étude de phase III RECORD-1, l'évérolimus par voie orale (un inhibiteur de mTOR) a été associé à une SSP significativement plus longue que le placebo, avec un profil de toxicité acceptable chez les patients qui n'avaient pas répondu au sunitinib ou au sorafénib ou aux deux⁷⁴. Dans cette étude, 25 % des sujets répartis au hasard avaient déjà reçu deux ITK ciblant le VEGF, et une amélioration significative de la SSP a été observée dans le groupe traité par évérolimus par rapport au groupe placebo. Il convient toutefois de noter que l'évérolimus s'est révélé inférieur à plusieurs autres traitements dans des essais avec répartition aléatoire, y compris les essais de phase III CHECKMATE 025 (nivolumab) et METEOR (cabozantinib) et l'étude de phase II le comparant à l'association lenvatinib + évérolimus^{66,69,73}.

2.1.2.3 Progression pendant un traitement par inhibiteur du VEGF ET inhibiteur de point de contrôle immunitaire ou intolérance à ce traitement

- **Pour les patients dont la maladie progresse pendant un traitement par inhibiteur du VEGF et inhibiteur de point de contrôle immunitaire ou qui sont intolérants à ce traitement, il n'existe aucune donnée probante permettant d'établir l'option thérapeutique à privilégier; les options pour les patients dans cette situation comprennent toutes les options qui n'ont pas été essayées auparavant parmi les suivantes : sunitinib, pazopanib, axitinib, cabozantinib ou association lenvatinib + évérolimus.**

Il y a peu de données étayant les décisions thérapeutiques dans ces cas. En l'absence de recommandations fondées sur des données probantes, les options thérapeutiques comprennent toutes les thérapies mentionnées dans la section ci-dessus appuyées par des données probantes en première

intention ou en intention subséquente qui n'ont pas encore été utilisées chez un patient donné. Le cabozantinib est une option à privilégier dans ce contexte selon l'étude METEOR.

2.2 Cancer non à cellules claires

- **Il n'existe pas de traitement standard pour le CCR non à cellules claires, et l'inscription à un essai clinique est à privilégier. Il est généralement admis que les cas de cancer non à cellules claires doivent être traités de la même façon que les cas de cancer à cellules claires. Les essais cliniques appuient le recours à l'immunothérapie dans ce contexte (ipilimumab + nivolumab; pembrolizumab + axitinib) ou au sunitinib si l'immunothérapie ne semble pas être une option.**

Chez les patients atteints de CCR métastatique ou avancé non à cellules claires, la participation à des essais cliniques devrait être encouragée dans la mesure du possible. Les autres options comprennent le sunitinib, le sorafénib, le temsirolimus et le pazopanib (tableau 3)⁷⁵⁻⁷⁹.

Dans deux essais de phase II, les patients ont été répartis au hasard pour recevoir de l'évérolimus ou du sunitinib comme traitement de première intention pour des cancers

non à cellules claires; la permutation était autorisée à la progression de la maladie. L'analyse de futilité de l'essai ESPN a entraîné la fin prématurée de l'essai en raison d'une SSP et d'une OS inférieures associées à l'évérolimus⁸⁰. L'essai ASPEN a montré que le sunitinib était supérieur à l'évérolimus sur le plan de la SSP⁸¹. Ainsi, le sunitinib est le traitement ciblé à privilégier comme traitement de première intention du CCR non à cellules claires.

Chez les patients atteints d'un CCR avancé ou métastatique à composante sarcomatoïde ou mal différencié, les options thérapeutiques produisent des réponses modestes; ces options incluent le sunitinib, le sorafénib, le temsirolimus et la chimiothérapie (tableau 3)^{75-77,82}. Dans une étude de phase II, l'association sunitinib + gemcitabine s'est révélée tolérable et pourrait être plus efficace que l'un ou l'autre agent administré seul⁸³. Une analyse *a posteriori* récemment présentée de l'étude CheckMate 214 portant sur des patients atteints d'un CCR à composante sarcomatoïde répartis au hasard pour recevoir une immunothérapie ou du sunitinib semble pointer vers une efficacité significative de l'immunothérapie comparativement au sunitinib⁸⁴. Le TRO était de 56,7 % pour l'immunothérapie contre 19,2 % pour le sunitinib, les taux de RC étant de 18,3 % contre 0 %. La SG médiane était de 31,2 mois contre 13,6 mois, favorisant encore une fois l'immunothérapie (RRI de 0,55; IC à 95 % : 0,33-0,90; $p < 0,0155$). Rini et ses collègues ont également présenté une analyse *a posteriori* de patients similaires qui a révélé un TRO de 59 % pour l'association pembrolizumab + axitinib contre 31,5 % pour le sunitinib⁸⁵. Le taux de RC était de 12 % pour le traitement d'association et de 0 % pour le sunitinib. La SSP et la SG ont aussi été améliorées.

2.3 Rôle de la néphrectomie de cytoréduction

- **La néphrectomie de cytoréduction peut être envisagée chez des patients bien sélectionnés qui présente un CCRm *de novo*, idéalement après une discussion avec l'équipe multidisciplinaire. Ceci est basé sur le consensus de ce groupe d'auteurs.**
 - **Les patients présentant un bon indice fonctionnel (IF ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group] ≤ 1 ou indice fonctionnel de Karnofsky [IFK] ≥ 80 %), des symptômes minimes liés aux métastases, une tumeur primaire résecable et un fardeau limité des métastases devraient se voir offrir d'emblée une néphrectomie de cytoréduction suivie d'une thérapie dirigée contre les métastases, une période de surveillance ou un traitement par voie générale.**
 - **Les patients présentant des symptômes généralisés importants dus à des métastases, des métastases actives dans le SNC, un fardeau limité de la maladie dans les reins par rapport au volume extra-rénal**

Tableau 3. Options pour les patients atteints d'un CCR avancé et métastatique à composante sarcomatoïde ou d'un CCR mal différencié en l'absence d'essais cliniques

Traitement	Justification
Ipilimumab + nivolumab ⁸¹ (à privilégier)	D'après l'analyse de sous-groupes de patients atteints de CCR à composante sarcomatoïde dans l'essai CheckMate 214, où le taux de RC était de 18 % et la SGm était de 31 mois par rapport au sunitinib (RC : 0 % et SGm : 13,6 mois).
Axitinib + pembrolizumab ¹⁰³ (à privilégier)	D'après l'analyse de sous-groupes de patients atteints de CCR à composante sarcomatoïde dans l'essai KEYNOTE 426, où le taux de RC était de 12 % et la SGm était améliorée (critère non atteint) par rapport au sunitinib (RC : 0 %).
Sunitinib	D'après des données tirées d'essais prospectifs sans répartition aléatoire provenant du Programme d'accès élargi.
Sorafénib	D'après des données tirées de l'essai ARCCS – accès élargi, un essai prospectif sans répartition aléatoire.
Temsirolimus	D'après l'analyse des sous-groupes de l'étude déterminante de phase III à laquelle ces patients étaient admissibles.
Chimiothérapie	Basé sur des données d'essais de phase II utilisant des agents tels que le 5-fluorouracile, la gemcitabine, la doxorubicine, et des combinaisons de ceux-ci montrant une activité.
Sunitinib + gemcitabine	Essai de phase II à un seul groupe.

ARCCS : Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib; RC : réponse complète; SGm : survie globale médiane; CCR : carcinome à cellules rénales.

cumulatif des métastases, un cancer évoluant rapidement, un mauvais indice fonctionnel (IF ECOG > 1 ou IFK < 80 %) et/ou une espérance de vie limitée ne devraient pas subir de néphrectomie de cytoréduction.

- **Les patients atteints de CCRm qui n'appartiennent pas aux deux catégories ci-dessus devraient se voir offrir un traitement initial par voie générale, et une néphrectomie de cytoréduction devrait être envisagée chez les patients qui présentent une réponse clinique significative.**

Les recommandations relatives à la néphrectomie de cytoréduction sont fondées sur un ancien énoncé consensuel du RCRCR formulé par Mason et ses collègues⁸⁶. Ces recommandations étaient fondées en grande partie sur deux études contrôlées et à répartition aléatoire publiées en 2018, les études CARMENA et SURTIME^{87,88}. Il convient de noter que ces éléments de preuve cruciaux concernant la néphrectomie de cytoréduction et le traitement par voie générale datent tous deux de l'ère des inhibiteurs du VEGF. Dans quelle mesure ceux-ci sont applicables à l'ère des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire reste encore à élucider.

2.4 Rôle du traitement local en présence d'oligométastases

- **Chez certains patients présentant un nombre limité de foyers de maladie métastatique et un état clinique stable, un traitement local, comme une résection et/ou une radiothérapie stéréotaxique corporelle, pour traiter tous les foyers de maladie métastatique peut constituer une option raisonnable.**

2.4.1 Métastectomie

Il n'existe aucun essai randomisé montrant l'avantage de la métastectomie chez les patients atteints d'un CCR oligométastatique. Cependant, parmi les patients présentant des métastases métachrones après néphrectomie, environ un tiers sont admissibles à une métastectomie, et on rapporte avec plusieurs cohortes importantes un taux de survie de 50 % cinq ans après la résection complète des métastases^{89,90}. D'après les données d'observation publiées, les patients les plus susceptibles de bénéficier d'une métastectomie sont ceux qui ont reçu un diagnostic de métastases après un intervalle d'au moins deux ans sans maladie, ceux qui ont des métastases isolées et ceux dont le siège des métastases (p. ex. poumon, thyroïde et surrénales) est favorable sur le plan chirurgical⁹¹. Une période d'observation est raisonnable pour confirmer que la maladie métastatique ne progresse pas rapidement. De plus, les patients sous traitement par voie générale doivent être réévalués au cours de leur maladie pour s'assurer que la métastectomie amène l'absence de signe de maladie en raison d'une réponse favorable ou d'une oligoprogression

(voir la section 2.5). Il n'y a pas de rôle défini pour le traitement adjuvant par voie générale après une métastectomie si un patient ne présente aucun signe de maladie.

2.4.2 Radiothérapie stéréotaxique corporelle (RSC)

La RSC est une autre option à envisager en cas d'oligométastases. Contrairement à la radiothérapie classique, la RSC implique l'administration d'un rayonnement ultra-hypofractionné très conforme en 1 à 5 fractions, dont l'objectif est d'éradiquer ou de maîtriser localement à long terme la ou les tumeurs traitées. Chez les patients atteints d'un CCR de stade précoce et médicalement inopérable, la RSC dirigée vers la tumeur primaire entraîne des taux de maîtrise locale très élevés^{92,93}. On observe des taux de maîtrise locale aussi élevés (environ 90 %) lorsqu'on utilise la RSC pour traiter les métastases du CCR à divers endroits du corps (thorax, abdomen, tissus mous, os et cerveau)^{94,95}. Ces données contredisent la notion antérieure que le CCR est réfractaire à la radiothérapie.

Ainsi, la RSC peut être une option de rechange à la métastectomie chirurgicale chez les patients à qui une chirurgie ne convient pas ou dont la ou les tumeurs ne sont pas facilement résécables sans entraîner de morbidité. Elle peut également être complémentaire à la résection chirurgicale en présence de multiples métastases, lorsqu'une approche combinée peut être envisagée afin d'éviter aux patients plusieurs interventions chirurgicales.

Il n'y a pas de rôle pour le traitement « adjuvant » en cas d'absence de signe de maladie après une résection complète des métastases (essai randomisé sur le pazopanib).

2.5 Rôle du traitement local dans l'oligoprogression

- **On peut envisager un traitement local en cas d'oligoprogression.**

Aucun essai à répartition aléatoire n'a été mené sur la prise en charge des patients atteints de CCR métastatique présentant des foyers d'oligoprogression. Un essai canadien de phase II portant sur l'utilisation de la RSC chez des patients atteints de CCR métastatique présentant une oligoprogression pendant un traitement par sunitinib (NCT02019576) est en cours de recrutement⁹⁶. On peut envisager un traitement local (intervention chirurgicale, RSC, cryothérapie et/ou ablation par radiofréquence [ARF]), afin de retarder l'instauration ou la modification d'un traitement par voie générale. Une telle approche a été étudiée principalement chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules métastatique qui ont présenté une oligoprogression pendant un traitement par ITK⁹⁷.

2.6 Rôle de la radiothérapie dans la maîtrise des symptômes

- **On peut envisager une radiothérapie comme traitement palliatif des symptômes liés à la tumeur primaire et aux métastases.**

Le CCR n'est pas une tumeur radio-résistante et de nombreux patients peuvent obtenir par la radiothérapie (RT) la palliation des symptômes liés à leur cancer. De nouvelles techniques de radiothérapie, comme la RT stéréotaxique, peuvent améliorer les résultats par rapport à la RT externe classique; plusieurs essais sont en cours⁹⁶. Les essais cliniques portant sur la RT devraient être appuyés.

2.7 Rôle d'agents ciblant les os chez les patients porteurs de métastases osseuses

- **On peut envisager de prescrire des agents ciblant les os aux patients présentant des métastases osseuses afin de diminuer les complications osseuses.**

Environ un tiers des patients atteints de CCR métastatique présenteront des métastases osseuses, qui peuvent mener à des complications osseuses⁹⁸. Il a été montré que les agents ciblant les os actuellement sur le marché réduisent les complications osseuses dans cette population.

Dans une étude de phase III comparant l'acide zolédronique (AZ) à un placebo, une analyse d'un sous-ensemble de 74 patients atteints de CCR a montré que l'administration d'AZ entraînait par rapport au placebo une diminution significative des complications osseuses^{99,100}. L'administration mensuelle d'AZ est donc une option raisonnable. Une surveillance attentive de la fonction rénale est nécessaire.

Le denosumab est un inhibiteur du ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire kappa B (RANKL). Dans une étude de phase III comparant le denosumab à l'AZ dans le traitement de cancers avec métastases osseuses (excluant les patients atteints de cancer du sein ou de la prostate), un sous-groupe de patients recrutés dans cette étude présentait un CCR métastatique¹⁰¹. Cette étude a montré que le denosumab était non inférieur à l'AZ sur le plan de la réduction des complications osseuses dans l'ensemble, mais aucune analyse de sous-groupes n'a été effectuée chez les patients atteints de CCR. Par conséquent, le denosumab pourrait également être considéré comme une option raisonnable dans cette population de patients.

Les patients traités par des agents ciblant les os courent un risque d'hypocalcémie; par conséquent, des suppléments de calcium et de vitamine D sont recommandés. Cependant, l'hypercalcémie paranéoplasique peut également survenir dans les cas de CCR, de sorte qu'il est toujours important de surveiller les taux sériques de calcium. Il faut s'assurer de vérifier les antécédents dentaires complets des patients qui commencent un traitement ciblant les os; un examen dentaire doit avoir lieu avant l'instauration du traitement,

étant donné le risque d'apparition d'une ostéonécrose de la mâchoire. Les patients doivent également faire l'objet d'une surveillance pendant toute la durée de leur traitement.

2.7 Enjeux liés au patient et au soignant

- **Les patients devraient avoir accès à des soins multidisciplinaires, y compris des spécialistes en cancer du rein et des professionnels de la santé spécialisés dans les soins de soutien.**
- **Des renseignements sur les ressources communautaires doivent être fournis aux patients et aux soignants. Les patients canadiens (et autres) doivent être encouragés à communiquer avec Cancer du rein Canada/Kidney Cancer Canada (www.kidneycancerCanada.ca) ou à se joindre à cet organisme.**
- **La vérification du risque de cancer du rein héréditaire, y compris par des tests génétiques appropriés, devrait être la norme de soins, comme le précisent nos lignes directrices canadiennes sur le dépistage génétique des cancers héréditaires à cellules rénales.**
- **L'inscription des patients dans la base de données du SICCR est fortement encouragée.**

Les soins aux patients doivent faire appel à une équipe multidisciplinaire spécialisée dans la prise en charge du CCR, ce qui peut comprendre la communication avec un autre centre ou l'aiguillage vers un autre centre.

Tous les patients et les soignants devraient être dirigés vers un groupe de patients réputé pour obtenir de l'information et du soutien, comme Cancer du rein Canada⁷ et la Société canadienne du cancer¹⁰². Ces groupes fournissent des renseignements précis qui ont été examinés par des experts et présentés dans un format facile à comprendre pour les patients. Ils offrent également un soutien pour aider les patients et les soignants à faire face à un diagnostic de cancer. On devrait demander aux patients et aux soignants lors des visites s'ils sont en contact avec un groupe de patients et s'ils ont l'information et le soutien dont ils ont besoin.

Bien qu'une minorité de patients soit atteinte d'un CCR héréditaire, chaque patient devrait faire l'objet d'un dépistage du risque de CCR héréditaire à l'aide des lignes directrices consensuelles canadiennes qui comprennent des facteurs de risque tels qu'un parent au premier ou au deuxième degré atteint d'une tumeur rénale, un jeune âge (< 45 ans), une atteinte bilatérale, des caractéristiques histologiques rares et des affections héréditaires connexes¹⁰³.

Afin d'améliorer la capacité des chercheurs canadiens à étudier le cancer du rein, le SICCR a été conçu pour faciliter la recherche en population. L'inscription volontaire des patients est fortement encouragée.

Résumé

Le traitement du CCR de stade avancé a connu de nombreuses percées au cours des dernières années, grâce à l'arrivée sur le marché de nombreux traitements novateurs. Des données récentes tirées des études KEYNOTE 426 et CheckMate 214 ont imposé une réorganisation des algorithmes de traitement pour les CCR à cellules claires de stade avancé. Nous attendons maintenant les résultats à la fois de l'expérience clinique et d'essais cliniques prospectifs pour nous aider à déterminer la séquence optimale de traitement incluant les traitements plus récents, les agents ciblant le VEGF et d'autres options fondées sur des données probantes. La participation continue à la recherche et aux essais cliniques pour approfondir nos connaissances dans ce domaine demeure une priorité essentielle pour les professionnels de la santé qui s'intéressent au CCR avancé.

Le traitement doit être individualisé en fonction du profil du patient et des caractéristiques de la maladie, et chaque agent choisi doit être optimisé pour obtenir les meilleurs résultats, les soins multidisciplinaires étant primordiaux pour assurer un bienfait maximal pour les patients.

Conflits d'intérêts : Le Dr Hotte a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'AstraZeneca, BMS, Merck et Pfizer et il a participé à des essais cliniques appuyés par AstraZeneca, BMS, Merck et Takeda. Le Dr Kapoor a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Amgen, Astellas, Janssen, GSK, Novartis, Pfizer et Sanofi et a participé à des essais cliniques appuyés par ces mêmes sociétés. Le Dr Basappa a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Astellas, AstraZeneca, BI, BMS, Janssen, Novartis et Pfizer et il a reçu des honoraires d'Astellas, BMS, Janssen, Novartis et Pfizer. Le Dr Bjamason a reçu des subventions et des honoraires de BMS, Merck, Novartis et Pfizer. La Dr^e Canil a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Astellas, Bayer, BMS, Eisai, Merck, Pfizer, Roche et Sanofi, elle a reçu une subvention à l'éducation de Pfizer et elle a participé à des essais cliniques appuyés par AstraZeneca, Bayer, Janssen, Medivation et Roche. Le Dr Conter a reçu des honoraires de Janssen. Le Dr Czaykowski a participé à des essais cliniques appuyés par Clovis, Janssen, Merck, Millenium/Takeda et MSD. La Dr^e Gray a participé à des conseils consultatifs pour le compte de Bayer, Merck, Roche et Novartis, elle a reçu des honoraires de Janssen et Sanofi et elle a participé à des essais cliniques appuyés par Astellas et BMS. Le Dr Heng a été membre de conseils consultatifs pour le compte de BMS, Novartis et Pfizer. Le Dr Karakiewicz a participé à des conseils consultatifs pour le compte de Pfizer, il a reçu des honoraires pour des présentations faites lors de réunions de conseils consultatifs pour le compte d'AbbVie, Astellas, Ferring, Janssen et Pfizer et il a reçu une subvention de recherche de Pfizer. Le Dr Kollmannsberger a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Astellas, BMS, Novartis, Pfizer et Sanofi, il a reçu des honoraires de BMS, Novartis et Pfizer et il a participé à des essais cliniques appuyés par Astellas, AstraZeneca, BMS, Janssen, Novartis, Pfizer et Sanofi. Le Dr Lalani a reçu des honoraires pour des consultations ou des participations ponctuelles à des conseils consultatifs pour le compte d'Astellas, BMS, Eisai, Ipsen, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer, Roche et TerSera et il a reçu des subventions de recherche institutionnelles ou personnelles (non liées à ses travaux de recherche) de BMS, Ipsen, Novartis et Roche. Le Dr North a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Astellas, il a reçu des honoraires d'Astellas, AstraZeneca, Janssen, Merck, Roche et Sanofi et il a participé à des essais cliniques appuyés par AstraZeneca, Merck, Roche et Sanofi, tous les fonds ayant été versés aux Alberta Health Services. Le Dr Soulières a été membre de conseils consultatifs pour le compte de Novartis et Pfizer et il a participé à des essais cliniques appuyés par Merck et Pfizer. Le Dr Violette a été conférencier pour Janssen et Sanofi (sans recevoir d'honoraires). Le Dr Winquist a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'AstraZeneca, Merck et Roche et il a participé à des essais cliniques appuyés par AstraZeneca, BMS et Roche, tous les fonds ayant été versés à l'établissement où il mène ses travaux. La Dr^e Wood a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Astellas, BMS, Novartis et Pfizer. Le Dr Reaume a été membre de

conseils consultatifs pour le compte d'Astellas, Pfizer et Roche, il a reçu des subventions et honoraires d'AstraZeneca, Ferring, Merck, Novartis et Sanofi et il a participé à des essais cliniques appuyés par Novartis, Pfizer et Roche. Les autres auteurs n'ont aucun conflit d'intérêts personnels ou financiers à signaler en lien avec le présent rapport.

Cet article a été revu par un comité de lecture.

Références

- Canadian Cancer Statistics Advisory Committee. Canadian Cancer Statistics 2019. Toronto, ON: Canadian Cancer Society; 2019. À l'adresse <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2019-EN.pdf?la=en>. Consulté le 11 septembre 2019.
- Chiong E, Giles RH, Jewett MA *et al.* The global burden of kidney cancer: A call to action. À l'adresse <https://worldkidneycancerday.org/wp-content/uploads/2017/05/IKCC-Global-Burden-of-Kidney-Cancer-full-paper.pdf>. Consulté le 28 avril 2019.
- Canadian Kidney Cancer Forum. Management of kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum consensus statement. *Can Urol Assoc J* 2008;2:175-82. <https://doi.org/10.5489/auaj.567>
- Canadian Kidney Cancer Forum. Management of kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum consensus update. *Can Urol Assoc J* 2009;3:200-4. <https://doi.org/10.5489/auaj.1069>
- Jewett M, Finelli A, Kollmannsberger C *et al.* Management of kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum consensus update 2011. *Can Urol Assoc J* 2012;6:16-22. <https://doi.org/10.5489/auaj.11273>
- North S, Basappa N, Bjamason G *et al.* Management of advanced kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum 2013 consensus update. *Can Urol Assoc J* 2013;7:238-43. <https://doi.org/10.5489/auaj.536>
- North SA, Basappa N, Basiuk J *et al.* Management of advanced kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum consensus update. *Can Urol Assoc J* 2015;9:164-70. <https://doi.org/10.5489/auaj.2894>
- Reaume MN, Basappa NS, Wood L *et al.* Management of advanced kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum (CKCF) consensus update 2017. *Can Urol Assoc J* 2017;11:310-20. <https://doi.org/10.5489/auaj.4769>
- Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF *et al.* Nivolumab plus ipilimumab vs. sunitinib in advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378:1277-90. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126>
- Rini BI, Plimack ER, Stus V *et al.* Pembrolizumab plus axitinib vs. sunitinib for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1116-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816714>
- Powles T, Albiges L, Staehler M *et al.* Updated European Association of Urology guidelines: Recommendations for the treatment of first-line metastatic clear-cell renal cancer. *Eur Urol* 2018;73:311-5. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.11.016>
- National Comprehensive Care Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer. Version 4.2019; April 25, 2019.
- Thomas AA, Rini BI, Lane BR *et al.* Response of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2009;181:518-23. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.10.001>
- Silberstein JL, Millard F, Mehrazin R *et al.* Feasibility and efficacy of neoadjuvant sunitinib before nephron-sparing surgery. *BJU Int* 2010;106:1270-6. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09357.x>
- McDonald ML, Lane BR, Jimenez J *et al.* Renal functional outcome of partial nephrectomy for complex R.E.N.A.L. score tumors with or without neoadjuvant sunitinib: A multicenter analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16:e289-95. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.09.007>
- Hellenthal NJ, Underwood W, Penetrante R *et al.* Prospective clinical trial of preoperative sunitinib in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2010;184:859-64. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.05.041>
- Cowey CL, Amin C, Pruthi RS *et al.* Neoadjuvant clinical trial with sorafenib for patients with stage II or higher renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2010;28:1502-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.7759>
- Karam J, Devine C, Urbauer D. Phase 2 trial of neoadjuvant axitinib in patients with locally advanced non-metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2014;66:874-80. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.01.035>
- Hatiboglu G, Hohenfellner M, Arslan A *et al.* Effective downsizing but enhanced intratumoral heterogeneity following neoadjuvant sorafenib in patients with non-metastatic renal cell carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2017;402:637-44. <https://doi.org/10.1007/s00423-016-1543-8>
- Rini BI, Plimack ER, Takagi T *et al.* A phase 2 study of pazopanib in patients with localized renal cell carcinoma to optimize preservation of renal parenchyma. *J Urol* 2015;194:297-303. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.03.096>
- Lane BR, Derweesh IH, Kim HL *et al.* Presurgical sunitinib reduces tumor size and may facilitate partial nephrectomy in patients with renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2015;33:e15-21. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.11.009>

22. Lebacqz C, Bensalah K, Bernhard JC *et al.* Evaluation of axitinib to downstage cT2a renal tumors and allow partial nephrectomy: A phase 2 study. *BJU Int* 2019;123:804-10. <https://doi.org/10.1111/bju.14581>
23. Cost N, Delacroix S, Sleeper J *et al.* The impact of targeted molecular therapies on the level of renal cell carcinoma vena caval tumor thrombus. *Eur Urol* 2011;59:912-8. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.02.032>
24. Bigot P, Fardoun T, Bernhard J *et al.* Neoadjuvant targeted molecular therapies in patients undergoing nephrectomy and inferior vena cava thrombectomy: Is it useful? *World J Urol* 2014;32:109-14. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1088-1>
25. Zhang Y, Li Y, Deng J *et al.* Sorafenib neoadjuvant therapy in the treatment of high-risk renal cell carcinoma. *PLoS ONE* 2015;10:e0115896. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115896>
26. Field CA, Cotta BH, Jimenez J *et al.* Neoadjuvant sunitinib decreases inferior vena caval thrombus size and is associated with improved oncologic outcomes: A multicenter comparative analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2019 [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2019.01.013>
27. ClinicalTrials.gov. A study evaluating the effect of pembrolizumab (MK-3475) in participants with renal cell cancer (MK-3475-031). NCT02212730.
28. ClinicalTrials.gov. Study of neoadjuvant nivolumab in patients with non-metastatic stage II–IV clear-cell renal cell carcinoma. NCT02575222.
29. ClinicalTrials.gov. Nivolumab in treating patients with high-risk, non-metastatic kidney cancer. NCT02595918.
30. ClinicalTrials.gov. A phase 3 randomized study comparing PERioperative nivolumab vs. observation in patients with localized renal cell carcinoma undergoing nephrectomy (PROSPER RCC). NCT03055013.
31. ClinicalTrials.gov. A phase 1b trial of neoadjuvant durvalumab (MED14736) +/- tremelimumab in locally advanced renal cell carcinoma. NCT02762006.
32. ClinicalTrials.gov. Prior axitinib as a determinant of outcome of renal surgery (PADRES). NCT03438708.
33. ClinicalTrials.gov. Vaccine therapy before surgery in treating patients with localized kidney cancer. NCT02170389.
34. Messing EM, Manola J, Wilding G *et al.* Phase 3 study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: An Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1214-22. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.02.005>
35. Karakiewicz PI, Zuffato E, Kapoor A *et al.* Kidney Cancer Research Network of Canada consensus statement on the role of adjuvant therapy after nephrectomy for high-risk, non-metastatic renal cell carcinoma: A comprehensive analysis of the literature and meta-analysis of randomized controlled trials. *Can Urol Assoc J* 2018;12:173-180. <https://doi.org/10.5489/cuoj.5187>
36. 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* 2016;387:2008-16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00559-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00559-6)
37. 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>
38. Motzer RJ, Ravaud A, Patard JJ *et al.* Adjuvant sunitinib for high-risk renal cell carcinoma after nephrectomy: Subgroup analyses and updated overall survival results. *Eur Urol* 2018;73:62-8. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.09.008>
39. Gyawali B, Goldstein DA. The US Food and Drug Administration's approval of adjuvant sunitinib for renal cell cancer: A case of regulatory capture? *JAMA Oncol* 2018;4:623-4. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.5697>
40. 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* 2017;35:3916-23. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.5324>
41. Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M *et al.* Axitinib vs. placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: Results from the phase 3, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol* 2018;29:2371-8. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy454>
42. ClinicalTrials.gov. EVEREST: Everolimus for renal cancer ensuing surgical therapy, a phase 3 study. NCT01120249.
43. ClinicalTrials.gov. SORCE: A phase 3, randomized, double-blind study comparing sorafenib with placebo in patients with resected primary renal cell carcinoma at high or intermediate risk of relapse. NCT00492258.
44. ClinicalTrials.gov. A phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) as adjuvant therapy in patients with renal cell carcinoma at high risk of developing metastasis following nephrectomy. NCT03024996.
45. ClinicalTrials.gov. A phase 3, randomized study comparing nivolumab and ipilimumab combination vs. placebo in participants with localized renal cell carcinoma who underwent radical or partial nephrectomy and who are at high risk of relapse. NCT03138512
46. ClinicalTrials.gov. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of pembrolizumab (MK-3475) as monotherapy in the adjuvant treatment of renal cell carcinoma post nephrectomy (KEYNOTE-564). NCT03142334.
47. ClinicalTrials.gov. An international, investigator-led, phase 3, multi-arm, multistage, multicenter, randomized controlled platform trial of adjuvant therapy in patients with resected primary renal cell carcinoma (RCC) at high or intermediate risk of relapse. NCT03288532
48. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4809>
49. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P *et al.* Sunitinib vs. interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065044>
50. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.1293>
51. 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;115:776-83. <https://doi.org/10.1002/cncr.24051>
52. Warren M, Venner PM, 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. <https://doi.org/10.5489/cuoj.1121>
53. Bjarnason GA. Can individualized sunitinib dose and schedule changes optimize outcomes for kidney cancer patients? *Can Urol Assoc J* 2016;10:S252-5. <https://doi.org/10.5489/cuoj.4293>
54. Bjarnason GA, Knox JJ, Kollmannsberger CK *et al.* The efficacy and safety of sunitinib given on an individualized schedule as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma: A phase 2 clinical trial. *Eur J Cancer* 2019;108:69-77. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.006>
55. Sternberg CN. Pazopanib in renal cell carcinoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010;8:232-3.
56. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D *et al.* Pazopanib vs. sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303989>
57. Lalani AA, Li H, Heng DY, *et al.* First-line sunitinib or pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: The Canadian experience *Can Urol Assoc J* 2017;11:112-7. <https://doi.org/10.5489/cuoj.4398>
58. Basappa N, Lalani AA, Kalirai A *et al.* Individualized treatment with sunitinib vs. standard dosing with sunitinib or pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results from the Canadian Kidney Cancer information system (CKCis) [ASCO abstract #468]. *J Clin Oncol* 2017;35(6 suppl):468. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.468
59. Ruiz-Morales JM, Swierkowski M, Wells JC *et al.* First-line sunitinib vs. pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur J Cancer* 2016;65:102-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.06.016>
60. Rini BI, Dorr TB, Elson P *et al.* Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: A prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1317-24. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30196-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30196-6)
61. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF *et al.* Nivolumab plus ipilimumab vs. sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: Extended followup of efficacy and safety results from a randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019 Aug 16 [Epub ahead of print].
62. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J *et al.* Avelumab plus axitinib vs. sunitinib for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1103-15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816047>
63. Rini BI, Powles T, Atkins MB *et al.* IMmotion151 Study Group. Atezolizumab plus bevacizumab vs. sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): A multicenter, open-label, phase 3, randomized controlled trial. *Lancet* 2019;393:2404-15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30723-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30723-8)
64. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL *et al.* Cabozantinib vs. sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:591-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.7398>
65. De Velasco G, Xie W, Donskov F *et al.* Discontinuing VEGF-targeted therapy for progression vs. toxicity affects outcomes of second-line therapies in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:403-10. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.01.005>
66. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF *et al.* Nivolumab vs. everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665>
67. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *J Clin Oncol* 2015;33:3541-3. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6870>
68. Weinstock C. FDA analysis of treatment beyond progressive disease (PD) in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with nivolumab vs. everolimus. *J Clin Oncol* 2016;34(suppl;abstr 4508). https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.4508
69. Choueiri TK, Escudier B, Powles T *et al.* Cabozantinib vs. everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): Final results from a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:917-27. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30107-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30107-3)
70. Rini BI, Escudier B, Tomczak P *et al.* Comparative effectiveness of axitinib vs. sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): A randomized phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61613-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61613-9)

71. Wells JC, Stukalin I, Norton C *et al.* Third-line targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol* 2017;71:204-9. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.049>
72. Albiges L, Fay AP, Xie W *et al.* Efficacy of targeted therapies after PD-1/PD-L1 blockade in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2015;51:2580-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.08.017>
73. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H *et al.* Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: A randomized, phase 2, open-label, multicenter trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1473-82. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00290-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00290-9)
74. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S *et al.* Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: A double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2008;372:449-56. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61039-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61039-9)
75. Gore ME, Szczylik C, Porta C *et al.* Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: An expanded-access trial. *Lancet Oncol* 2009;10:757-63. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70162-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70162-7)
76. Stadler WM, Figlin RA, McDermott DF *et al.* Safety and efficacy results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program in North America. *Cancer* 2010;116:1272-80. <https://doi.org/10.1002/cncr.24864>
77. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D *et al.* Effect of temsirolimus vs. interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol* 2009;26:202-9. <https://doi.org/10.1007/s12032-009-9177-0>
78. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.3223>
79. Buti S, Bersanelli M, Maines F *et al.* First-line pazopanib in non-clear-cell renal carcinoma: The Italian retrospective multicenter PANORAMA Study. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:e609-14. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2016.12.024>
80. Tannir NM, Jonasch E, Albiges L *et al.* Everolimus vs. sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ESPN): A randomized, multicenter, phase 2 trial. *Eur Urol* 2016;69:866-74. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.10.049>
81. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T *et al.* Everolimus vs. sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): A multicenter, open-label, randomized, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:378-88. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00515-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00515-X)
82. Nanus DM, Garino A, Milowsky MI *et al.* Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. *Cancer* 2004;101:1545-51. <https://doi.org/10.1002/cncr.20541>
83. Michaelson MD, McKay RR, Werner L *et al.* Phase 2 trial of sunitinib and gemcitabine in patients with sarcomatoid and/or poor-risk metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2015;121:3435-43. <https://doi.org/10.1002/cncr.29503>
84. McDermott DF, Choueiri TK, Motzer RJ *et al.* CheckMate 214 post-hoc analyses of nivolumab plus ipilimumab or sunitinib in IMDC intermediate/poor-risk patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma with sarcomatoid features. *J Clin Oncol* 2019;37:4513. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4513
85. Rini BI, Plimack ER, Stus V *et al.* Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) vs. sunitinib as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Outcomes in the combined IMDC intermediate/poor risk and sarcomatoid subgroups of the phase 3 KEYNOTE-426 study. *J Clin Oncol* 2019;15:4500. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4500
86. Mason RJ, Wood L, Kapoor N *et al.* Kidney Cancer Research Network of Canada (KCRNC) consensus statement on the role of cytoreductive nephrectomy for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Can Urol Assoc J* 2019;13:166-174. <https://doi.org/10.5489/cuaj.5786>
87. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S *et al.* Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:417-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803675>
88. Bex A, Mulders P, Jewett M *et al.* Comparison of immediate vs. deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: The SURTIME randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5:164-170. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5543>
89. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.8280>
90. Breau RH, Blute ML. Surgery for renal cell carcinoma metastases. *Curr Opin Urol* 2010;20:375-81. <https://doi.org/10.1097/MOU.0b013e32833c7ada>
91. Kim DY, Karam JA, Wood CG. Role of metastasectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. *World J Urol* 2014;32:631-42. <https://doi.org/10.1007/s00345-014-1293-6>
92. Siva S, Pham D, Gill S *et al.* A systematic review of stereotactic radiotherapy ablation for primary renal cell carcinoma. *BJU Int* 2012;110:E737-43. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11550.x>
93. Siva S, Pham D, Kron T *et al.* Stereotactic ablative body radiotherapy for inoperable primary kidney cancer: A prospective clinical trial. *BJU Int* 2017;120:623-30. <https://doi.org/10.1111/bju.13811>
94. Cheung P, Thibault I, Bjarnason GA. The emerging roles of stereotactic ablative radiotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Current Opin Support Palliat Care* 2014;8:258-64. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000074>
95. Kothari G, Foroufi F, Gill S *et al.* Outcomes of stereotactic radiotherapy for cranial and extracranial metastatic renal cell carcinoma: a systematic review. *Acta Oncol* 2015;54:148-57. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2014.939298>
96. Clinicaltrials.gov. Stereotactic radiotherapy for metastatic kidney cancer being treated with sunitinib. NCT02019576.
97. Cheung P. Stereotactic body radiotherapy for oligoprogressive cancer. *B J Radiol* 2016;89:20160251. <https://doi.org/10.1259/bjr.20160251>
98. Sahi C, Knox JJ, Clemons M *et al.* Renal cell carcinoma bone metastases: Clinical advances. *Ther Adv Med Oncol* 2010;2:75-83. <https://doi.org/10.1177/1758834009358417>
99. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan S *et al.* Zoledronic acid vs. placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: A phase 3, double-blind, randomized trial — the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:3150-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.105>
100. 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:S6397-403. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-040030>
101. Henry DH, Costa L, Goldwasser F *et al.* Randomized, double-blind study of denosumab vs. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.3304>
102. Canadian Cancer Society. À l'adresse <http://www.cancer.ca>. Consulté le 19 février 2019.
103. Reaume MN, Graham GE, Tomiak E *et al.* Canadian guideline on genetic screening for hereditary renal cell cancers. *Can Urol Assoc J* 2013;7:319-23. <https://doi.org/10.5489/cuaj.1496>

Correspondance: Dr Sébastien Hotte, Juravinski Cancer Center, Hamilton (Ont), Canada; hotte@hhsc.ca