

Percées dans la prise en charge de l'hypernéphrome

Luisa M. Cardenas MD, Samantha Sigurdson MD, Christopher J.D. Wallis MD PhD, Aly-Khan Lalani MD, Anand Swaminath MD

■ *CMAJ* 2024 May 6;196:E601-7. doi : 10.1503/cmaj.230356-f

Citation : Veuillez citer la version originale anglaise, *CMAJ* 2024 February 26;196:E235-40. doi : 10.1503/cmaj.230356

Voir la version anglaise de l'article ici : www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.230356

L'hypernéphrome ou carcinome à cellules rénales est le 10^e cancer le plus fréquent au Canada; on estime que, chaque année, 8100 nouveaux cas sont diagnostiqués et 1950 personnes en meurent¹. Il représente plus de 90 % des cas de cancer du rein. Son incidence augmente avec l'âge, ce qui explique un âge médian au moment du diagnostic de 75 ans², tous pays confondus, et les hommes sont 2 fois plus susceptibles d'en être atteints que les femmes². Il a été démontré que les personnes d'origine autochtone, asiatique et africaine présentent un risque accru d'hypernéphrome². Dans les cas d'hypernéphrome localisé (lorsque la tumeur ne touche que le rein), les chances de survie sont excellentes (98 %), avec un taux de survie globale à 5 ans de 75 %³. La durée de survie globale pour l'hypernéphrome métastatique s'établit à environ 4 ans, mais dépend de facteurs comme l'âge de la personne, son indice fonctionnel et les comorbidités⁴. Le diagnostic et le traitement des 2 types d'hypernéphromes — localisé et métastatique — ont évolué dans les dernières années. Le recours à la tomodensitométrie (TDM) et à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) abdominales a contribué à une hausse de la détection des lésions asymptomatiques. On a alors constaté une migration des stades, le diagnostic arrivant maintenant plus tôt dans le cours de la maladie². Les données sur la survie ont aussi connu une amélioration marquée avec l'arrivée des traitements d'association intégrant les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire à privilégier en première intention pour la maladie métastatique. Les données utilisées dans la présente revue sont résumées dans l'encadré 1.

Qui est à risque d'hypernéphrome?

Les facteurs de risque d'hypernéphrome comprennent le vieillissement, le tabagisme, le surpoids et les antécédents d'hypertension². L'obésité constitue un facteur de risque important, ce qui pourrait s'expliquer par la résistance à l'insuline et des anomalies du système du facteur de croissance insulino-mimétique de type I, par la biosynthèse des hormones sexuelles, par une inflammation subclinique et un stress oxydatif, ainsi que par une altération de la flore intestinale².

Points clés

- Le traitement de l'hypernéphrome localisé dépend de facteurs individuels, de la taille et de l'emplacement de la lésion et de son potentiel métastatique.
- Les options thérapeutiques de l'hypernéphrome localisé comprennent l'excision chirurgicale, l'ablation et la surveillance active.
- Les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire sont devenus une partie du traitement de première intention de référence de l'hypernéphrome métastatique et sont associés à une réponse à long terme chez certaines personnes.
- Les personnes qui reçoivent des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire doivent être surveillées pour détecter la présence d'effets toxiques immunitaires.
- Bien que les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire aient amélioré la survie chez les personnes atteintes d'un hypernéphrome métastatique, la plupart finissent par développer une résistance au traitement.

Encadré 1 : Données probantes employées dans la présente revue

Les articles utilisés pour cette revue ont été trouvés par des recherches dans la base de données MEDLINE, la bibliothèque de la Société américaine d'oncologie clinique, et des références des articles pertinents, avec différentes combinaisons des termes de recherche anglais « renal carcinoma », « RCC », « RCC management and treatment », « metastatic RCC », « RCC guide », « RCC ablation », « immunotherapy » et « targeted therapy ». Nous avons inclus des articles publiés en anglais entre le 1^{er} janvier 2000 et le 1^{er} décembre 2022.

Comment l'hypernéphrome est-il diagnostiqué et stadifié?

Les personnes atteintes d'un hypernéphrome peuvent présenter des symptômes comme l'hématurie et une douleur au flanc; une masse est parfois palpable². Ce tableau clinique doit déclencher le

processus d'imagerie diagnostique. Un nombre croissant de lésions asymptomatiques est détecté fortuitement par des examens d'imagerie abdominale⁵. Les masses rénales de petite taille sont des lésions solides mesurant au plus 4 cm de diamètre qui sont mises en évidence par le produit de contraste et sont repérées à la TDM, à l'IRM ou à l'échographie abdominale. De 10%–30% de ces lésions sont en fait bénignes⁵. Même si l'hypernéphrome reste le principal diagnostic associé aux masses rénales de petite taille, la leucémie myéloïde aiguë, l'oncocytome et d'autres maladies peuvent être en cause. Au moment du diagnostic, la maladie s'avère métastatique dans moins de 2% des cas — le potentiel métastatique étant corrélé à la taille de la tumeur — mais le risque n'est jamais nul⁵. Toute détection d'une masse rénale doit s'accompagner d'une demande de consultation en urologie. L'investigation initiale que l'on doit réaliser en médecine générale est présentée à l'encadré 2.

Aux personnes chez qui des masses rénales sont repérées à l'imagerie et chez qui l'on soupçonne un hypernéphrome, les urologues offrent généralement une biopsie percutanée afin de confirmer le diagnostic histologique, ce qui est recommandé en cas de masses rénales de toute taille^{5,6}. La biopsie ne convient toutefois pas à tout le monde; par exemple, si un traitement effractif ne peut être envisagé, une biopsie pourrait ne pas être indiquée, ses résultats ne modifiant pas la prise en charge⁵.

La stadification de l'hypernéphrome se fait selon la nomenclature standard : tumeur, nœud lymphatique, métastase (TNM; tableau 1)⁷. L'hypernéphrome métastatique est ensuite divisé en 3 groupes pronostiques en fonction de 6 facteurs de risque décrits au tableau 2, selon le modèle des données internationales du Consortium hypernéphrome métastatique (International Metastatic RCC Database Consortium — IMDC)⁸.

Encadré 2 : Investigation initiale nécessaire lorsqu'une masse rénale est détectée^{5,6}

Imagerie

- TDM à produit de contraste multiphasique ou IRM à base de gadolinium de l'abdomen et du pelvis
- TDM thoracique (option privilégiée) ou radiographie pulmonaire
- Selon l'indication clinique :
 - Scintigraphie osseuse pour les personnes présentant des douleurs osseuses, ou lorsque les conclusions d'imagerie suggèrent des métastases osseuses
 - IRM cérébrale pour les personnes présentant des symptômes et des signes neurologiques

Analyses sériques

- FSC avec décompte différentiel, créatinine, électrolytes, glucose, calcium et albumine
- En cas de douleurs osseuses ou de métastases osseuses : phosphatase alcaline, lactico-déshydrogénase
- En cas de métastases au foie : test de fonction hépatique

Analyses d'urine

- Analyse urinaire
- En cas de masse rénale centrale : cytologie urinaire

Remarque : FSC = formule sanguine complète, IRM = imagerie par résonance magnétique, TDM = tomodensitométrie.

Quelles sont les options thérapeutiques de l'hypernéphrome localisé?

Les personnes présentant des masses rénales de petite taille (≤ 4 cm, maladie de stade clinique T1a) peuvent être candidates à la chirurgie (néphrectomie partielle ou radicale), à l'ablation, à la surveillance active ou à l'observation. Aucune étude de grande qualité ne compare les 3 options mentionnées ici. Il faut donc personnaliser le traitement et tenir compte des facteurs individuels et des caractéristiques de la tumeur, ainsi que des valeurs et préférences de la personne touchée⁵. Pour les carcinomes à cellules rénales de stade I à III, la néphrectomie partielle ou radicale est privilégiée chez les personnes admissibles⁶.

Prise en charge chirurgicale

Les options thérapeutiques comprennent la néphrectomie radicale (ablation du rein et du fascia de Gerota) et la néphrectomie partielle (ablation de la tumeur et d'une marge de tissu sain)⁹. Le choix de l'approche chirurgicale dépend de la faisabilité d'une néphrectomie partielle — la taille et l'emplacement de la tumeur pouvant écarter cette option. Si une néphrectomie partielle est possible, elle sera privilégiée en raison du risque moindre de dysfonctionnement rénal à long terme qui lui est associé, l'intervention épargnant au moins une partie des néphrons. La conservation des néphrons est particulièrement importante chez les personnes atteintes de maladies présentant un risque pour le rein, comme le diabète. Même si la néphrectomie partielle préserve la fonction rénale, elle comporte un risque accru de complications, notamment des saignements — une hémorragie grave se produisant dans environ 3% des cas — ou une fistule urinaire^{10,11}. Ces interventions peuvent être réalisées par approche ouverte, laparoscopique ou robotique¹², en fonction de facteurs relatifs à la personne touchée, aux caractéristiques de la tumeur, et à l'expertise de l'urologue.

Les caractéristiques cliniques et pathologiques (tableau 1) déterminent le risque de récurrence et la stratégie de surveillance. Après une résection chirurgicale, l'hypernéphrome peut réapparaître dans 20%–40% des cas, le risque atteignant son paroxysme dans les 5 premières années suivant la néphrectomie¹³. L'hypernéphrome peut créer des métastases dans pratiquement n'importe quel tissu mou, mais touche plus fréquemment les poumons, puis les os, le foie, le cerveau et la zone entourant le site opéré¹³.

Prise en charge non chirurgicale

Il existe, pour les personnes atteintes d'un hypernéphrome localisé, de nombreuses approches non opératoires dont le degré d'effraction et l'efficacité oncologique varient. Par exemple, chez certains individus très fragiles ou présentant une tumeur de moins de 2 cm, le risque de progression de la maladie peut être inférieur aux risques du traitement, et une surveillance active pourrait se révéler l'option la plus indiquée¹⁴. En cas de hausse du risque oncologique ou de nécessité, le suivi longitudinal se transforme pour intégrer une thérapie à visée curative^{5,14}. Cela se produit souvent lorsque le taux de croissance globale de la tumeur est de plus de 0,5 cm par année ou lorsqu'elle atteint une

Tableau 1 : Stadification de l'hypernéphrome⁷

Catégorie		Description		
T — tumeur primitive				
T1	Tumeur ≤ 7 cm à son plus grand, limitée au rein			
	T1a	Tumeur ≤ 4 cm		
	T1b	Tumeur > 4 cm, mais ≤ 7 cm		
T2	Tumeur > 7 cm à son plus grand, limitée au rein			
	T2a	Tumeur > 7 cm, mais ≤ 10 cm		
	T2b	Tumeur > 10 cm, mais limitée au rein		
T3	Tumeur s'étendant aux veines majeures ou aux tissus périrénaux, mais pas à la glande surrénale ipsilatérale et pas au-delà du fascia de Gerota			
	T3a	Tumeur s'étendant à la veine rénale ou à certains de ses segments ou envahissant le système pyélocaliciel ou périrénal ou masse adipeuse sinusale rénale		
	T3b	Tumeur s'étendant largement à la veine cave sous le diaphragme		
	T3c	Tumeur s'étendant largement dans la veine cave au-dessus du diaphragme ou à la paroi de la veine cave		
T4	Tumeur s'étendant au-delà du fascia de Gerota (y compris l'extension contiguë à la glande surrénale ipsilatérale)			
N — Nœud lymphatique régional				
N0	Aucune métastase à un nœud lymphatique régional			
N1	Métastase à un nœud lymphatique régional			
M — Métastase distante				
M0	Aucune métastase distante			
M1	Métastase distante			
Stadification selon les critères TNM				
Stade I	T1	N0	M0	
Stade II	T2	N0	M0	
Stade III	T3	N0	M0	
	T1, T2 ou T3	N1	M0	
Stade IV	T4	Tout N	M0	
	Tout T	Tout N	M1	
Remarque : TNM = tumeur, nœud lymphatique, métastase.				

taille de plus de 4 cm¹⁴, le risque de maladie métastatique augmentant proportionnellement. Selon le guide de l'Association des urologues du Canada, la patientèle faisant l'objet d'une surveillance active doit subir un examen d'imagerie abdominale tous les 3–6 mois pendant la première année, puis tous les 6–12 mois par la suite. La TDM avec produit de contraste multiphasique et l'échographie peuvent être utilisées en alternance pour réduire l'exposition aux radiations⁵. Une imagerie thoracique doit être réalisée jusqu'à une fois par année pour évaluer la présence de métastases aux poumons⁵.

L'ablation des tumeurs rénales peut se faire par différentes méthodes : par radiofréquences, cryoablation ou radiothérapie stéréotaxique d'ablation (RSA). Ces méthodes proposent de nombreux avantages pour les personnes fragiles ou qui refusent une intervention chirurgicale pour d'autres raisons. Elles réduisent la morbidité périopératoire, permettent d'éviter

l'hospitalisation et offrent un temps de rétablissement plus court. Elles présentent un excellent contrôle local, pouvant atteindre plus de 90 % pour les tumeurs de 4 cm ou moins¹⁵. Jusqu'à maintenant, aucune étude randomisée n'a comparé les techniques d'ablation aux techniques chirurgicales¹⁵.

L'ablation thermique est le type d'ablation le plus répandu au Canada et comprend l'ablation par radiofréquences et la cryoablation. Ces 2 interventions sont réalisées par voie percutanée ou par une intervention ouverte mineure sous anesthésie locale. L'ablation thermique est réalisée en contexte ambulatoire et est généralement bien tolérée. Elle permet d'atteindre un contrôle local de plus de 90 %, et l'opération peut être répétée en cas d'échec³. Dans ce contexte, on définit le plus souvent le contrôle local par l'absence de mise en évidence de la tumeur à la TDM ou à l'IRM avec produit de contraste³. Les effets indésirables fréquents de l'ablation thermique incluent une douleur au site

Tableau 2 : Critères de stratification des facteurs de risque de maladie métastatique selon les données internationales du Consortium hypernéphrome métastatique (International Metastatic RCC Database Consortium — IMDC)⁸

Critère du modèle de l'IMDC	
<ul style="list-style-type: none"> • Taux d'hémoglobine < LIN • Taux plaquettaire > LSN • Taux de neutrophiles > LSN • Taux de calcium corrigé > LSN • Indice de performance de Karnofsky < 80 % • Intervalle entre le diagnostic et le traitement systémique < 1 an 	
Groupe de risque selon le modèle de l'IMDC	Cote
À faible risque	0
À risque intermédiaire	1–2
À risque élevé	3–6
Remarque : IMDC = données internationales du Consortium hypernéphrome métastatique (International Metastatic RCC Database Consortium), LIN : limite inférieure de la normale; LSN : limite supérieure de la normale.	

d'incision, de la fièvre, des nausées, et une petite réduction du débit de filtration glomérulaire estimé; les effets peu fréquents comprennent les saignements et l'infection. Les petites tumeurs exophytiques (tumeur dépassant de la surface du rein) de moins de 3 cm se prêtent bien à l'ablation thermique; les tumeurs de plus grande taille ou plus centrales ont quant à elles un taux de contrôle inférieur³. L'ablation thermique est généralement recommandée dans les cas d'hypernéphrome de stade T1a⁶.

La RSA est une forme de radiothérapie externe dans laquelle un faisceau de radiation ciblé est émis vers la tumeur pendant 1–5 séances en contexte ambulatoire, ce qui permet l'ablation de la tumeur. Les effets indésirables fréquents de cette intervention comprennent la fatigue, les nausées et une petite réduction du débit de filtration glomérulaire estimé¹⁶; les risques peu fréquents incluent des dommages aux intestins à proximité et une fracture des côtes. Il existe peu de données comparant directement la RSA et les autres traitements locaux. Une récente méta-analyse portant sur 190 personnes traitées par RSA a révélé que 94,5 % d'entre elles avaient atteint un contrôle local à 5 ans pour les tumeurs de 7 cm et moins¹⁷. Si on la compare à l'ablation thermique, la RSA est moins effractive et moins limitée par la taille et l'emplacement de la tumeur. On peut l'envisager chez les personnes présentant un hypernéphrome de stade I et possiblement un hypernéphrome localisé de stade II ou III qui ne sont pas candidates à une résection chirurgicale, mais les spécialistes ne s'entendent pas tous sur cette question⁶. Il manque encore de données à long terme sur la RSA, puisque des signalements initiaux ont indiqué la présence de cellules tumorales viables dans les biopsies post traitement¹⁸. Malgré tout, la réponse objective pourrait survenir plusieurs mois ou même des années après le traitement, en raison de la sénescence retardée des cellules tumorales¹⁹.

Rôle de la thérapie systémique postopératoire

Le pembrolizumab, un anticorps anti-récepteur de mort cellulaire programmée 1 (anti-PD-1), est approuvé par Santé Canada comme traitement adjuvant des patients à risque accru de récurrence de la maladie après une néphrectomie, selon les conclusions pathologiques, y compris une tumeur pT4, une atteinte ganglionnaire, un grade élevé et la présence de caractéristiques sarcomatoïdes. Le pembrolizumab présente un avantage au regard de la survie sans récurrence par rapport au placebo²⁰, et une récente analyse mise à jour a confirmé un avantage au regard de la survie globale (durée médiane de survie globale non atteinte; rapport de risque 0,62; intervalle de confiance à 95 % 0,44–0,87; $p = 0,0024$) après un suivi médian de 57 mois²¹. D'autres essais menés sur des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire n'ont pas réussi à répliquer les bienfaits constatés avec le pembrolizumab. Des différences importantes dans la population atteinte d'hypernéphrome, ainsi que dans le type et la durée de la thérapie pourraient être en cause^{22–25}.

Un récent énoncé consensuel émanant du forum de l'organisme Cancer du rein Canada indique que les personnes à risque accru de récurrence de la maladie doivent être avisées du rôle de la thérapie adjuvante, des incertitudes entourant l'avantage au regard de la survie et du risque d'effets toxiques liés au système immunitaire, qui, dans de rares cas, peuvent causer une morbidité à vie²⁶.

Comment prendre en charge les personnes présentant une maladie métastatique?

Une revue a révélé que de 20 %–40 % des personnes atteintes d'un hypernéphrome présentent une forme métastatique de la maladie au moment du diagnostic initial^{27,28}. Le traitement de la maladie métastatique est surtout de nature palliative, visant à réduire les symptômes, à améliorer la qualité de vie et à allonger la durée de vie. Les personnes atteintes d'une maladie métastatique sont d'abord réparties selon leur groupe (à faible risque, à risque intermédiaire ou à risque élevé) défini par l'IMDC, qui se fonde sur les critères cliniques et de laboratoire et oriente le pronostic et les approches thérapeutiques⁸ (tableau 2).

Thérapie systémique

L'éventail des traitements contre l'hypernéphrome métastatique à cellules claires a largement évolué dans les 20 dernières années, passant des immunothérapies de première génération, comme les interférons et l'interleukine-2, aux traitements systémiques ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), puis aux inhibiteurs du point de contrôle immunitaire dans la plupart des cas d'hypernéphrome métastatique. Dans le système immunitaire, les points de contrôle régulent l'ampleur et la qualité de la réaction immunitaire et préviennent les réactions auto-immunes²⁹. En temps normal, le système immunitaire reconnaît les cellules cancéreuses comme « étrangères », mais ces dernières trouvent parfois des moyens de lui échapper. L'antigène-4 associé au lymphocyte-T cytotoxique (CTLA-4) et le récepteur PD-1 sont des éléments du point de contrôle qui peuvent être inhibés, ce qui active ensuite le système immunitaire contre les cellules cancéreuses³⁰.

De nombreux schémas de traitement fondés sur des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire ont amélioré les résultats pour les personnes atteintes d'un hypernéphrome métastatique comparativement au traitement de référence antérieur, le sunitinib, un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), et sont maintenant approuvés en première intention (annexe 1, accessible en anglais au www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.230356/tab-related-content). La probabilité de réponse complète avec le sunitinib était de l'ordre de 1%; elle s'établit plutôt à 10% ou plus avec le traitement d'association par un inhibiteur du point de contrôle immunitaire (annexe 1). Les schémas thérapeutiques approuvés comprennent les traitements doubles par inhibiteurs du point de contrôle immunitaire, comme l'ipilimumab (anticorps anti-CTLA-4) en association avec le nivolumab (anticorps anti-PD-1), ou l'association d'un inhibiteur du point de contrôle immunitaire et d'un ITK ciblant le VEGF, comme le pembrolizumab et l'axitinib, le pembrolizumab et le lenvatinib, ou le nivolumab et le cabozantinib. Avec près de 8 ans de suivi dans le cadre d'essais cliniques pivots, la survie médiane à l'hypernéphrome métastatique approche de 47-55 mois^{4,31-34}. Chez les personnes du groupe à risque intermédiaire ou à risque élevé selon le modèle de l'IMDC, la survie s'est améliorée pour s'établir à 47 mois, alors qu'elle est de 27 mois avec le sunitinib⁴.

Les personnes qui reçoivent un traitement à base d'inhibiteurs du point de contrôle immunitaire présentent un risque élevé d'incidents thérapeutiques immunitaires, qui peuvent toucher n'importe quel appareil organique, mais comprennent surtout éruptions cutanées, prurit, diarrhée et hypothyroïdie³⁵. Ces incidents peuvent apparaître plus de 1 an après la fin du traitement³⁶. Parmi les personnes traitées par l'ipilimumab et le nivolumab, jusqu'à 35% ont besoin d'un corticostéroïde à forte dose pour réduire les effets toxiques³⁵. La plupart des personnes ayant connu un incident thérapeutique immunitaire ont besoin de corticostéroïdes systémiques, comme la prednisone à 0,5 ou 1 mg/kg administrée par voie orale, qui doit être prescrite en consultation avec l'oncologue au dossier. Chez les personnes réfractaires aux stéroïdes, il est souvent nécessaire de consulter d'autres spécialistes et d'amorcer un agent immunosuppresseur différent³⁶.

Le choix de la thérapie systémique initiale se fonde sur différents facteurs, y compris le groupe de risque selon l'IMDC, la présence de maladies concomitantes et les préférences de la personne traitée. La participation à un essai clinique est fortement encouragée, quel que soit le contexte de traitement, puisqu'il pourrait s'agir d'un moyen d'accéder à des traitements prometteurs faisant toujours l'objet d'études. L'association de l'ipilimumab et du nivolumab n'est approuvée par Santé Canada que pour les groupes à risque intermédiaire ou à risque élevé, alors que le traitement d'association par inhibiteur du point de contrôle immunitaire et ITK ciblant le VEGF est approuvé quel que soit le groupe de risque. Chez les personnes atteintes d'une maladie métastatique volumineuse causant un inconfort, l'association d'un inhibiteur du point de contrôle immunitaire et d'un ITK ciblant le VEGF pourrait être préférable en raison d'un taux de réponse objec-

tif supérieur³⁷. Pour les personnes présentant de multiples comorbidités, particulièrement s'il y a des contre-indications à l'immunothérapie, un agent unique ITK ciblant le VEGF (sunitinib ou paxopanib) peut être envisagé en traitement de première intention³⁸. La surveillance active et aussi une option envisageable en présence d'un fardeau métastatique faible et d'une maladie asymptomatique³⁸. Il existe peu de données provenant d'essais randomisés sur l'approche à adopter après une progression de la maladie pendant un traitement de première intention par un inhibiteur du point de contrôle immunitaire ou en cas d'intolérance à un tel traitement, et la thérapie subséquente doit être choisie en fonction des comorbidités de la personne, des thérapies systémiques antérieures et de l'accès aux médicaments selon la couverture d'assurance maladie provinciale ou par un programme de soutien aux patients³⁹.

Malgré les grandes percées dans le traitement de l'hypernéphrome métastatique, la plupart des personnes qui en sont atteintes développeront une résistance au traitement, ce qui augmente les taux de morbidité et de mortalité associés au cancer. L'utilisation de biomarqueurs prédictifs pour optimiser la sélection d'un traitement individualisé fait actuellement l'objet d'études.

Traitements ciblés pour les personnes atteintes d'une maladie métastatique

La néphrectomie cytoréductrice désigne le retrait chirurgical du rein et de la tumeur primitive, même en présence d'une maladie métastatique connue. Dans le passé, la néphrectomie cytoréductrice était le traitement de référence sur la base des données provenant d'essais randomisés démontrant qu'elle améliorait la survie chez les personnes traitées par interféron⁴⁰. Cette pratique s'est poursuivie après que les inhibiteurs de tyrosine kinase soient devenus le traitement systémique de référence sur la base de plusieurs importantes études rétrospectives menées sur des bases de données populationnelles qui ont montré une survie améliorée^{41,42}. Néanmoins, en 2018, l'essai CARMENA (Cancer du Rein Métastatique, Néphrectomie et Antiangiogéniques) a montré la non-infériorité du sunitinib seul comparativement à l'utilisation de la néphrectomie cytoréductrice et du sunitinib pour les personnes des groupes à risque intermédiaire ou à risque élevé selon le modèle de l'IMDC⁴³. La néphrectomie cytoréductrice n'a pas été comparée au traitement de référence actuel, soit l'immunothérapie, et demeure donc une option controversée pour l'instant; malgré tout, elle reste toujours envisagée dans certains cas de maladie métastatique. Par ailleurs, l'étude CARMENA indique qu'environ 1 personne sur 5 qui ne subit pas de néphrectomie cytoréductrice aura besoin d'une néphrectomie palliative en raison de douleurs ou de saignements. Des essais cliniques en cours tentent de mieux définir le rôle de la néphrectomie cytoréductrice dans les cas d'hypernéphrome métastatique, puisque certains sous-groupes de personnes touchées tireront avantage de cette intervention; par exemple, celles qui sont autrement en bonne forme et présentent une maladie oligométastatique (≤ 5 métastases). La Société américaine d'oncologie clinique (American Society of Clinical Oncology)

recommande présentement de ne proposer la néphrectomie cytoréductrice qu'à certaines personnes présentant aucun ou qu'un facteur de risque selon le modèle de l'IMDC, qui pourraient voir la majorité de leur fardeau tumoral éliminé par l'opération⁴⁴.

Les traitements définitifs ciblant les métastases, qui comprennent la résection chirurgicale ou la RSA à tous les sites de la maladie, sont recommandés pour les personnes atteintes d'une maladie oligométastatique^{5,44}. Les traitements ciblant les métastases sont associés à de faibles taux d'effets toxiques et à un excellent contrôle local (> 90%), qui allonge la durée du traitement systémique actuel d'environ 9 mois et entraîne une meilleure survie sans progression, qui va de 8 à 15 mois⁴⁵. Une étude de faisabilité à 1 seul groupe a révélé que les personnes présentant une maladie peu volumineuse (≤ 5 lésions métastatiques) traitées par RSA à tous les sites métastatiques avaient une survie sans progression de 22,7 mois⁴⁶, et 82 % des patients étaient toujours vivants et ne recevaient aucun traitement systémique à 1 an. Des essais cliniques sont en cours pour déterminer s'il y a un avantage au regard de la survie globale⁴⁷.

Nouvelles thérapies de la maladie métastatique

Même si certaines personnes peuvent bénéficier d'une réponse durable aux traitements à base d'inhibiteur du point de contrôle immunitaire, la maladie finit par progresser chez la majorité des personnes traitées. Les différentes stratégies d'association avec des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire et plusieurs nouvelles thérapies qui permettent d'outrepasser une résistance acquise et de moduler la réaction immunitaire sont étudiées activement⁴⁸. Des cibles thérapeutiques potentiellement prometteuses qui sont toujours à l'étude comprennent l'association d'inhibiteurs du facteur 2- α induit par l'hypoxie, la métabolomique, une thérapie par lymphocytes T porteurs de récepteurs antigéniques chimériques et la modulation du microbiome de l'intestin⁴⁸.

Conclusion

Les options de traitement de l'hypernéphrome se sont fortement diversifiées dans les 2 dernières décennies, allant de la chirurgie minimalement effractive aux options d'ablation, en passant par la surveillance active dans les cas de maladie localisée pour aboutir aux traitements à base d'inhibiteurs du point de contrôle immunitaire, qui sont devenus le traitement de référence pour les personnes atteintes d'une maladie métastatique. La thérapie systémique est maintenant utilisée à des stades précoces de la maladie, et des efforts continus seront nécessaires pour mieux stratifier les risques des patients qui profiteraient d'une thérapie adjuvante. Les thérapies à base d'inhibiteurs du point de contrôle immunitaire ont changé le traitement de la maladie métastatique, un sous-ensemble de personnes traitées profitant d'une réponse à long terme. Avec l'arrivée de nouvelles thérapies, l'identification des biomarqueurs pour orienter la sélection du traitement deviendra essentielle. Les questions à aborder lors de futures recherches sont indiquées à l'encadré 3.

Encadré 3 : Questions pour des études futures

- Est-ce que l'ajout d'une thérapie ciblant les métastases (chirurgie ou radiothérapie ablative) pour les personnes présentant une maladie oligométastatique (5 sites de métastases distantes) améliore la survie comparativement à la thérapie systémique seule?
- Les biomarqueurs peuvent-ils prédire la réponse au traitement, favoriser une meilleure sélection des thérapies de première intention et orienter le traitement subséquent après l'échec des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire?

Références

1. Brenner DR, Poirier A, Woods RR, et al. Projected estimates of cancer in Canada in 2022. *CMAJ* 2022;194:E601-7.
2. Bukavina L, Bensalah K, Bray F, et al. Epidemiology of renal cell carcinoma: 2022 update. *Eur Urol* 2022;82:529-42.
3. Wah TM, Irving HC, Gregory W, et al. Radiofrequency ablation (RFA) of renal cell carcinoma (RCC): experience in 200 tumours. *BJU Int* 2014;113:416-28.
4. Motzer RJ, McDermott DF, Escudier B, et al. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2022;128:2085-97.
5. Richard PO, Violette PD, Bhandi B, et al. Canadian Urological Association guideline: Management of small renal masses: full text. *Can Urol Assoc J* 2022;16:E61-75.
6. Kidney cancer v1.2024. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2024. Accessible ici : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf (consulté le 2 oct. 2023). Connexion requise pour accéder au contenu.
7. Amin MB, Edge SB, Greene FL. *AJCC cancer staging manual. 8th edition*. Springer; 2017.
8. 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.
9. Kalapara AA, Frydenberg M. The role of open radical nephrectomy in contemporary management of renal cell carcinoma. *Transl Androl Urol* 2020;9:3123-39.
10. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2007;51:1606-15.
11. Lesage K, Joniau S, Fransis K, et al. Comparison between open partial and radical nephrectomy for renal tumours: perioperative outcome and health-related quality of life. *Eur Urol* 2007;51:614-20.
12. Rendon RA, Kapoor A, Breaux R, et al. Surgical management of renal cell carcinoma: Canadian Kidney Cancer Forum Consensus. *Can Urol Assoc J* 2014;8:E398-412.
13. Chin AI, Lam JS, Figlin RA, et al. Surveillance strategies for renal cell carcinoma patients following nephrectomy. *Rev Urol* 2006;8:1-7.
14. Gordetsky J, Eich ML, Garapati M, et al. Active surveillance of small renal masses. *Urology* 2019;123:157-66.
15. Prins FM, Kerkmeijer LGW, Pronk AA, et al. Renal cell carcinoma: alternative nephron-sparing treatment options for small renal masses, a systematic review. *J Endourol* 2017;31:963-75.
16. Siva S, Jackson P, Kron T, et al. Impact of stereotactic radiotherapy on kidney function in primary renal cell carcinoma: establishing a dose-response relationship. *Radiother Oncol* 2016;118:540-6.
17. Siva S, Ali M, Correa RJM, et al. 5-year outcomes after stereotactic ablative body radiotherapy for primary renal cell carcinoma: an individual patient data meta-analysis from IROCK (the International Radiosurgery Consortium of the Kidney). *Lancet Oncol* 2022;23:1508-16.
18. Hoogenes J, Swaminath A, Mironov O, et al. A prospective randomized parallel-controlled pilot trial of stereotactic body radiation therapy versus radiofrequency ablation for the management of small renal masses. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl 6):363.
19. Hannan R, McLaughlin MF, Pop LM, et al. Phase 2 trial of stereotactic ablative radiotherapy for patients with primary renal cancer. *Eur Urol* 2023;84:275-86.
20. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Pembrolizumab as post nephrectomy adjuvant therapy for patients with renal cell carcinoma: results from 30-month follow-up of KEYNOTE-564. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl 6):290.

21. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Overall survival results from the phase 3 KEYNOTE-564 study of adjuvant pembrolizumab versus placebo for the treatment of clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). *J Clin Oncol* 2024;42(4_suppl):LBA359-LBA.
22. Pal SK, Uzzo R, Karam JA, et al. Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2022;400:1103-16.
23. Motzer RJ, Russo P, Gruenewald V, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) vs placebo (PBO) for localized renal cell carcinoma (RCC) at high risk of relapse after nephrectomy: results from the randomized, phase III CheckMate 914 trial. *Ann Oncol* 2022;(Suppl 7):1430.
24. Allaf M, Kim SE, Harshman LC, et al. Phase III randomized study comparing peri-operative nivolumab (nivo) versus observation in patients (Pts) with renal cell carcinoma (RCC) undergoing nephrectomy (PROSPER, ECOG-ACRIN EA8143), a National Clinical Trials Network trial. *Ann Oncol* 2022;(Suppl 7):S1432-S1433.
25. Dibajnia P, Cardenas LM, Lalani AA. The emerging landscape of neo/adjuvant immunotherapy in renal cell carcinoma. *Hum Vaccin Immunother* 2023;19:2178217. doi: 10.1080/21645515.2023.2178217.
26. Lalani AA, Kapoor A, Basappa NS, et al. Adjuvant therapy for renal cell carcinoma: 2023 Canadian Kidney Cancer Forum consensus statement. *Can Urol Assoc J* 2023;17:E154-63.
27. Tran J, Ornstein MC. Clinical review on the management of metastatic renal cell carcinoma. *JCO Oncol Pract* 2022;18:187-96.
28. Takahiro Osawa, Ario Takeuchi, Takahiro Kojima, et al. Overview of current and future systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2019;49:395-403.
29. Mondlane ER, Abreu-Mendes P, Martins D, et al. The role of immunotherapy in advanced renal cell carcinoma [revue]. *Int Braz J Urol* 2021;47:1228-42.
30. Deleuze A, Saout J, Dugay F, et al. Immunotherapy in renal cell carcinoma: the future is now. *Int J Mol Sci* 2020;21:25-32.
31. Motzer RJ, Porta C, Eto M, et al. Final prespecified overall survival (OS) analysis of CLEAR: 4-year follow-up of lenvatinib plus pembrolizumab (L+P) vs sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl 16):4502.
32. Plimack ER, Stus V, Gafanov R, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma: 5-year analysis of KEYNOTE-426. *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl 17):LBA4501.
33. Burotto M, Powles T, Escudier B, et al. Nivolumab plus cabozantinib vs sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC): 3-year follow-up from the phase 3 CheckMate 9ER trial. *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl 6):603.
34. Tannir NM, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) vs sunitinib (SUN) for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC): long-term follow-up data from the phase 3 CheckMate 214 trial. *J Clin Oncol* 2024;42(4_suppl):363.
35. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378:1277-90.
36. Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:38.
37. Porta CG, Eto M, Motzer RJ, et al. 1449MO updated efficacy of lenvatinib (LEN) + pembrolizumab (PEMBRO) vs sunitinib (SUN) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC) in the CLEAR study. *Ann Oncol* 2022;33:S1205-6.
38. Canil C, Kapoor A, Basappa NS, et al. Management of advanced kidney cancer: Kidney Cancer Research Network of Canada (KCRNC) consensus update 2021. *Can Urol Assoc J* 2021;15:84-97.
39. Provisional Funding Algorithm. Indication: renal cell carcinoma. Ottawa: The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2023. Accessible ici : <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/PH0019-Adjuvant%20RCC-CAPCA%20Endorsement.pdf> (consulté le 30 juill. 2023).
40. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171:1071-6.
41. 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.
42. Hanna N, Sun M, Meyer CP, et al. Survival analyses of patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: a national cancer data base study. *J Clin Oncol* 2016;34:3267-75.
43. 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.
44. Rathmell WK, Rumble RB, Van Veldhuizen PJ, et al. Management of metastatic clear cell renal cell carcinoma: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2022;40:2957-95.
45. Le Guevelou J, Sargos P, Siva S, et al. The emerging role of extracranial stereotactic ablative radiotherapy for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review. *Eur Urol Focus* 2023;9:114-24.
46. Tang C, Msaouel P, Hara K, et al. Definitive radiotherapy in lieu of systemic therapy for oligometastatic renal cell carcinoma: a single-arm, single-centre, feasibility, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:1732-9.
47. Hsieh PY, Hung SC, Li JR, et al. The effect of metastasectomy on overall survival in metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol* 2021;39:422-30.
48. Cardenas LM, Deluce JE, Khan S, et al. Next wave of targets in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Curr Oncol* 2022;29:5426-41.

Intérêts concurrents : Christopher Wallis a reçu des honoraires de services conseils des sociétés Janssen Oncology, Nanostics Inc., Precision Point Specialty LLC, Sesen Bio; des honoraires ou des frais de voyage des sociétés AbbVie, Astellas, AstraZeneca, Bayer, EMD Serono, Haymarket Media, Janssen, Knight Therapeutics, Merck, Science & Medicine Canada, TerSera Canada, Tolmar Pharmaceuticals Canada et de la Fondation Healing and Cancer Foundation; du financement de recherche de la part des sociétés Knight Therapeutics, Tolmar Pharmaceuticals et Bayer. Aly-Khan Lalani a reçu des honoraires ou des frais de service conseil des sociétés AbbVie, Astellas Pharma, Bayer, Bristol Myers Squibb, Eisai, Ipsen, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer, Roche/Genentech et TerSera, et du financement de recherche des sociétés Bristol Myers Squibb, BioCanRx, EMD Serono, Ipsen, Novartis et Roche. Anand Swaminath a reçu

des honoraires des sociétés Bristol Myers Squibb, Eisai, et AstraZeneca, et occupe un poste à titre bénévole au sein du conseil consultatif médical de l'Association canadienne du cancer du rein.

Cet article a été révisé par des pairs.

Affiliations : Département d'oncologie (Cardenas, Sigurdson, Lalani, Swaminath), Centre de cancérologie Juravinski, Université McMaster, Hamilton, Ont.; Division d'urologie, Département de chirurgie (Wallis), Université de Toronto; Division d'urologie, Département de chirurgie (Wallis), Hôpital Mont Sinai; Département de chirurgie oncologique (Wallis), Réseau universitaire de santé, Toronto, Ont.

Collaborateurs : Tous les auteurs ont substantiellement contribué à l'élaboration et à la conception de l'étude, ont rédigé le manuscrit et en ont révisé de façon critique le contenu intellectuel important. Ils ont donné leur

approbation finale pour la version destinée à être publiée, et assument l'entière responsabilité de tous les aspects du travail. Aly-Khan Lalani et Anand Swaminath partagent une contribution d'auteur principal égale.

Propriété intellectuelle du contenu : Il s'agit d'un article en libre accès distribué conformément aux modalités de la licence Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND 4,0), qui permet l'utilisation, la diffusion et la reproduction dans tout médium à la condition que la publication originale soit adéquatement citée, que l'utilisation se fasse à des fins non commerciales (c.-à-d., recherche ou éducation) et qu'aucune modification ni adaptation n'y soit apportée. Voir : <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

Correspondance : Anand Swaminath, swaminath@hhsc.ca; et Aly-Khan Lalani, lalania@hhsc.ca