UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Facteurs pronostiques chez les patients traités par Nivolumab dans le cancer du rein métastatique : étude multicentrique rétrospective

Présentée et soutenue publiquement le 26 mai 2021 à 18h00
au Pôle Recherche
par Apolline BELLOUARD

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Arnauld VILLERS
Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL
Madame le Docteur Alexandra FORESTIER
Madame le Docteur Claire CHEYMOL

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Claire CHEYMOL

Avertissement

La faculté n’entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sommaire

Liste des abréviations …….. p.12

Introduction …… p.14

1. Epidémiologie …… p.14
2. Présentation clinique …… p.14
3. Histologie …… p.15
4. Pronostic ……. p.15
5. Prise en charge thérapeutique …… p.16
    a. Avant 2006 ……. p.16
    b. Thérapies ciblées …….. p.16
    c. Inhibiteurs des points de contrôle immunitaire ……. p.18
    d. Association anti-angiogénique et inhibiteur des points de contrôle immunitaire ……. p.21
    e. Néphrectomie …… p.22
    f. Traitement localisé des métastases ……... p.23
    g. Stratégie thérapeutique ……. p.23

Objectifs …… p.25

Matériels et méthodes …… p.26

1. Méthodologie ……. p.26
2. Critères d'éligibilité …… p.26
3. Critères d'évaluation ……. p.26
4. Recueil des données cliniques …… p.28
5. Méthodologie statistique …….. p.30
6. Démarches administratives ……. p.32

Résultats ……. p.33

1. Caractéristiques de la population …… p.33
2. Efficacité …….. p.40
    a. Survie ……... p.40
    b. Survie selon le groupe pronostique d'après le modèle de l'IMDC . p.43
    c. Taux de réponse tumorale ……... p.44
3. Facteurs pronostiques …….. p.45
    a. Survie globale …… p.45
    b. Survie sans progression …….. p.47
4. Tolérance ……... p.48

Discussion …….. p.51

Conclusion ……. p.67

Bibliographie …….. p.68

Liste des abréviations

VHL : Von Hippel Lindau

HIF : hypoxia-inductible factor

VEGF : vascular endothelial growth factor

MSKCC : Memorial Sloan Kettering Cancer Center

LDH : lactate déshydrogénase

IMDC : International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium

mTOR : mammalian target of rapamycin

AMM : autorisation de mise sur le marché

PD-1 : Programmed cell death protein 1

CTLA-4 : Cytotoxic T lymphocyte antigen 4

IPCI : inhibiteurs de point de contrôle immunitaire

GHICL : Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille

CHU : centre hospitalo-universitaire

OMS (ou PS) : performans status

RNL : ratio neutrophiles/lymphocytes

CRP : protéine C-réactive

IMC : indice de masse corporelle

HTA : hypertension artérielle

IDM : infarctus du myocarde

AVC : accident vasculaire cérébral

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs

INF-α : interféron alpha

SG : survie globale

SSP : survie sans progression

CCF : Cleveland Clinic Foundation

IKCWG : International Kidney Cancer Working Group

INTRODUCTION

1. Epidémiologie

Le cancer du rein représente en France moins de 5% de l'ensemble des cancers incidents avec 15 323 nouveaux cas et 5 589 décès en 2018. Son incidence est en augmentation chez l'homme et la femme. Cependant, la mortalité est globalement stable. Il s'agit de la 6ème cause de décès par cancer. Parmi les cancers urologiques, il se situe en 3ème position en termes d'incidence chez l'homme après le cancer de la prostate et le cancer de la vessie et en 1ère position chez la femme (1,2).

2. Présentation clinique

Le cancer du rein survient à un âge moyen de 66 ans chez l'homme et 70 ans chez la femme avec une prédominance masculine (sexe ratio 3/1).
Les trois facteurs de risques principaux de cancer du rein sont l'âge, le tabac et l'obésité. D'autres facteurs de risques ont été identifiés comme l'hypertension artérielle ou la présence d'une insuffisance rénale chronique. Les patients dialysés ou ayant eu une transplantation rénale sont également plus à risque de développer un cancer du rein. Les formes héréditaires sont rares mais existent dans 2 à 3% des cas. La forme la plus fréquente est le syndrome de Von Hippel Lindau. D'autres sont plus rares comme le carcinome papillaire héréditaire et le syndrome de Birt-Hogg-Dubé (2,3).

La majorité des cancers du rein sont découvert de manière fortuite. Les symptômes amenant au diagnostic sont les douleurs lombaires, l'hématurie ou la palpation d'une masse du flanc. On peut également observer des syndromes paranéoplasiques tels qu'une fièvre inexpliquée, une hypercalcémie, une polyglobulie ou le syndrome de Stauffer (cholestase) (2,3).

Parmi l'ensemble des cancers du rein, 20 à 30% sont d'emblée métastatiques au diagnostic et 30 à 40% des stades localisés deviendront métastatiques. Les rechutes ont principalement lieu dans les 2 premières années. Les sites métastatiques du cancer du rein sont par ordre de fréquence : pulmonaire, ganglionnaire, osseux, hépatique, surrénalien, rénal et cérébral (2,3).

3. Histologie

D'un point de vue histologique, 70 à 80% des cancers du rein sont des carcinomes à cellules claires. Son développement se fait à partir des cellules du tubule proximal par activation des voies de l'hypoxie, dont une des voies moléculaires les plus importantes est la voie VHL-HIF-VEGF. L'oncogène majeur est le gène VHL qui est impliqué dans la maladie de Von Hippel Lindau mais également dans 60 à 80% des formes sporadiques. Son inactivation aboutit à l'expression constitutive de la protéine HIF ce qui a pour conséquence une surexpression des gènes pro-angiogéniques avec notamment la sécrétion de VEGF, aboutissant à la prolifération tumorale (2).

Les autres sous-types histologiques les plus fréquents sont les carcinomes papillaires, de type 1 et 2 dans 10 à 15% des cas. Les carcinomes chromophobes sont rares (<5%) mais de mauvais pronostic (2,3).

4. Pronostic

20 à 30 % des cancers du rein sont diagnostiqués à un stade métastatique. Les médianes de survie sont très différentes selon le pronostic et varie entre 8 et 43 mois (2,3).

Deux modèles pronostiques ont été développés pour le cancer du rein métastatique à l'ère des thérapies ciblées. Le premier est le modèle du MSKCC qui prend en compte

l'index de Karnofsky, le délai entre le diagnostic et l'introduction d'un traitement systémique, le taux d'hémoglobine, la calcémie corrigée et le taux de LDH (4). Le second est le modèle de l'IMDC ou de Heng qui regroupe l'index de Karnofsky, l'intervalle de temps entre le diagnostic et l'introduction d'un traitement systémique, le taux d'hémoglobine, la calcémie corrigée, le taux de plaquettes et le taux de leucocytes (5). Selon ces critères, les patients sont classés en trois catégories : bon pronostic (0 critère présent), pronostic intermédiaire (1 ou 2 critères) et pronostic défavorable (≥ 3 critères). Ce modèle est également applicable après la 1ère ligne de traitement et pour les carcinomes rénaux non à cellules claires.

5. Prise en charge thérapeutique

a) Avant 2006

Il faut tout d'abord noter que le cancer du rein est chimio-résistant. Avant 2006, les seules options thérapeutiques dans la prise en charge du cancer du rein métastatique étaient l'interféron alpha et l'interleukine-2. En effet, l'utilisation de cytokines immuno-stimulantes a été le premier traitement approuvé du cancer du rein métastatique. Cependant, l'efficacité était modeste au prix d'une toxicité importante. Les médianes de survie restaient faibles, allant de 5 à 30 mois (6,7).

b) Thérapies ciblées

A partir de 2006, grâce à l'amélioration des connaissances de la cancérogénèse, et notamment celle du cancer du rein, de nouvelles thérapeutiques ciblant des caractéristiques précises de la cellule tumorale ont été développées. Cette connaissance de la cancérogénèse a permis d'augmenter les cibles thérapeutiques (8).

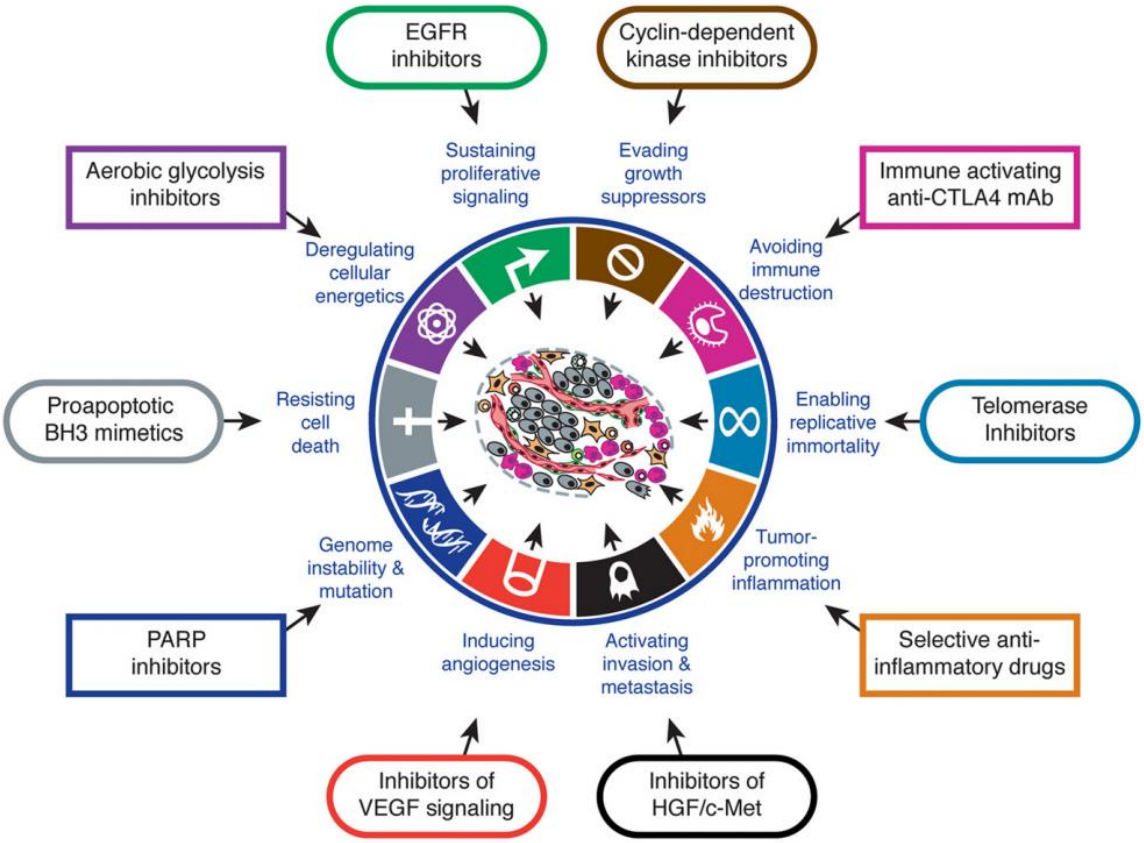

Figure 1 : Ciblage thérapeutique selon les caractéristiques des cellules cancéreuses, d'après Douglas Hanahan et Robert A. Weinberg, 2011 (8).

L'utilisation des thérapies ciblées a révolutionné la prise en charge. Ces molécules ont différentes actions :

- soit l'inhibition directe de l'action du VEGF ou de son récepteur (VEGFR),
- soit l'inhibition de la voie PI3K/AKT/mTOR dans la cellule tumorale.

Le sunitinib est le premier à avoir montré une efficacité supérieure à l'INF-α, avec une augmentation du taux de survie sans progression (11 versus 5 mois) et du taux de réponse objective (31% versus 6%) (9). Celui-ci obtient alors une AMM en 2006 en 2ème ligne puis en 2007 en 1ère ligne. Quatre autres inhibiteurs des tyrosines kinases sont disponibles et remboursés en France dans la prise en charge du cancer du rein

métastatique (le sorafenib, le pazopanib, l'axitinib et le cabozantinib) ainsi que deux inhibiteurs de mTOR (le temsirolimus et l'évérolimus) (2).

c) Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire

En 2015, la stratégie thérapeutique a été à nouveau modifiée avec l'arrivée du nivolumab, un inhibiteur de point de contrôle immunitaire.

L'immunothérapie est une nouvelle arme thérapeutique qui a une action très différente de la chimiothérapie. En effet, elle ne cible plus directement les cellules tumorales mais le système immunitaire afin de restaurer une immunité anti-tumorale efficace. Elle a pour but de stimuler la réponse immunitaire et de lever l'inhibition du système immunitaire qui permet la croissance tumorale.

Le système immunitaire a une fonction défensive. La réponse immunitaire est composée de deux types de réponse : innée et adaptative. La réponse immunitaire innée est la 1ère ligne de défense. Elle a une spécificité limitée mais assure une protection naturelle et immédiate. L'immunité adaptative est plus tardive mais plus efficace et a une très grande spécificité. Elle comprend les réponses immunitaires humorale et cellulaire. La réponse cellulaire est décrite comme la voie majeure de l'immunité anti-tumorale. Elle est médiée par les lymphocytes T (10).

La capacité de reconnaissance et d'élimination des cellules tumorales par le système immunitaire est appelé immunosurveillance (11). Cependant, les cellules tumorales ont la capacité d'échapper au système immunitaire. Il s'agit d'un des mécanismes fondamentaux de la cancérogenèse (8). Cela correspond à la théorie d'immunoédition : l'évolution se fait en 3 phases successives, une phase d'immuno-surveillance, suivi d'une phase d'équilibre puis d'une phase d'échappement tumoral au système immunitaire (11,12).

La réponse immunitaire est régulée par un équilibre entre signaux de co-stimulation et d'inhibition. Les points de contrôle immunitaire ont pour rôle de maintenir la tolérance de soi ; soit de prévenir l'auto-immunité. Ils permettent de moduler la durée et l'amplitude des réponses immunitaires physiologiques dans les tissus périphériques afin de minimiser les dommages collatéraux dans les tissus. Les cellules tumorales utilisent ces points de contrôle comme mécanisme de résistance. On dit qu'elles « freinent » le système immunitaire. Un des principaux points de contrôle identifiés est PD-1. Il permet la régulation de l'activité des cellules T effectrices dans les tissus et la tumeur. Il a 2 ligands principaux : PD-L1 et PD-L2. En cas de liaison avec ces ligands, il agit comme un régulateur négatif sur les cellules T. L'objectif est d'inhiber ce freinage immunitaire via des anticorps monoclonaux qui vont bloquer le ligand ou le récepteur et réactiver les lymphocytes T et leur activité anti-tumorale. La liaison de la protéine PD-L1, présente sur les cellules tumorales, au récepteur PD-1 sur les lymphocytes T rend la cellule tumorale invisible au système immunitaire en désactivant le lymphocyte T. En cas de blocage du récepteur PD-1 ou de la protéine PD-L1, l'inactivation des lymphocytes T est levée et ils vont alors être en mesure de s'attaquer aux cellules tumorales (13).

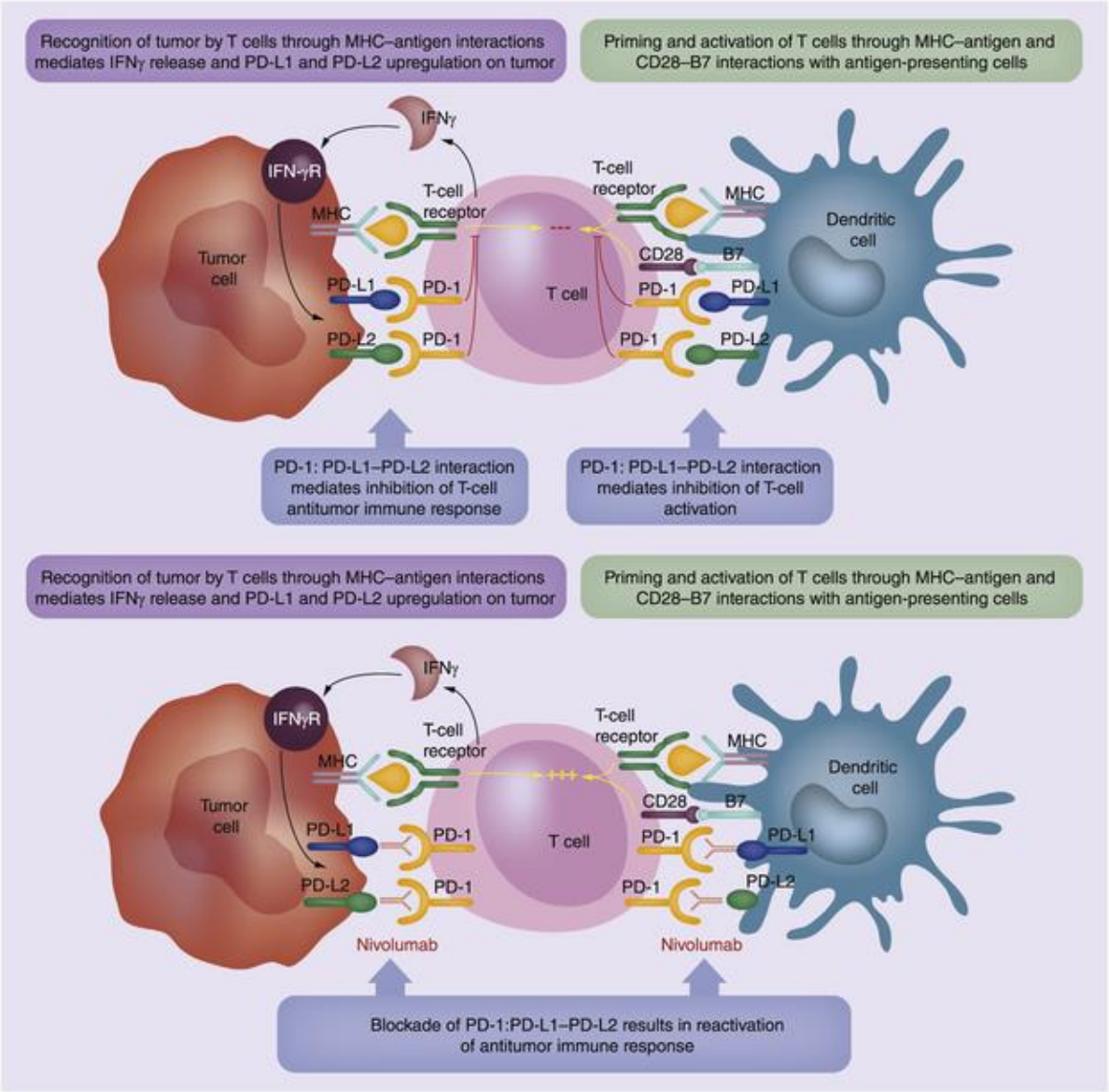

Figure 2 : Restauration de la réponse immunitaire anti-tumorale par le blocage du récepteur PD-1 par le nivolumab, d'après Brahmer et al, 2015 (14)

Dans le cancer du rein, le 1er anticorps monoclonal à avoir eu son AMM est le nivolumab. Il s'agit d'une immunoglobuline de type G4, ciblant PD-1.

Il a obtenu son AMM en 2016 en monothérapie dans le traitement des patients adultes, atteints d'un cancer du rein à cellules claires avancé, après un traitement antérieur par anti-angiogénique, suite aux données de l'étude CheckMate 025. Dans cette étude, le

nivolumab était comparé à l'évérolimus, chez des patients atteints d'un carcinome à cellules rénales avec contingent à cellules claires, métastatique et ayant déjà été traité par une ou deux lignes d'inhibiteurs de tyrosine kinase au préalable. La survie globale était significativement augmentée chez les patients recevant le nivolumab (25 versus 19,6 mois). Ce bénéfice était retrouvé quel que soit le groupe pronostic selon le modèle du MSKCC (15).

Le 2ème anticorps monoclonal à avoir montré son efficacité dans le cancer du rein est l'ipilimumab en association au nivolumab. L'ipilimumab est un anticorps monoclonal ciblant le point de contrôle CTLA-4. La protéine CTLA-4 est exprimée à la surface des lymphocytes T infiltrants la tumeur. Il joue un rôle dans la régulation de la réponse immunitaire en se liant à la cellule présentatrice d'antigène par son ligand B7. En bloquant la liaison CTLA-4 avec son ligand, le lymphocyte T retrouve son activité anti-tumorale et peut alors s'attaquer aux cellules tumorales. Dans l'étude CheckMate 214, l'association nivolumab + ipilimumab, comparé au sunitinib, en 1ère ligne, retrouvait une amélioration de la survie globale (non atteinte vs 26,6 mois) et du taux de réponse (42% vs 29%) chez les patients atteints d'un cancer du rein de pronostiques intermédiaires et défavorables (16).

d) Association anti-angiogénique + inhibiteur de point de contrôle immunitaire

Récemment, plusieurs études ont montré l'intérêt de l'association anti-angiogénique et IPCI. Chez les patients atteints d'un carcinome rénal métastatique, naïfs de traitement, quel que soit le stade pronostique, un bénéfice sur la survie sans progression et la survie globale a été montré avec l'association pembrolizumab + axitinib, comparé au sunitinib dans l'étude KEYNOTE – 426 (17). L'étude JAVELIN-

Renal 101, qui comparait l'association avelumab + axitinib au sunitinib, retrouvait une survie sans progression augmentée (13,8 versus 11,1 mois) chez les patients avec une tumeur exprimant PD-L1. Le bénéfice sur la survie sans progression et le taux de réponse était aussi retrouvé avec l'association avelumab + axitinib dans la population globale (18). L'étude de phase III, CheckMate-9ER, évaluait le cabozantinib en combinaison avec le nivolumab en comparaison avec le sunitinib chez des patients atteints d'un carcinome rénal avancé ou métastatique en première ligne. Cette étude était positive avec augmentation de la survie sans progression avec l'association cabozantinib + nivolumab. La survie globale et le taux de réponse étaient également augmentés avec l'association (19).

e) Néphrectomie

Jusqu'à présent, la néphrectomie était recommandée lors du diagnostic chez les patients métastatiques en bon état général. En effet, deux grandes études avaient montré un gain en survie après chirurgie de la tumeur primitive, avant traitement par INF-α, chez les patients en bon état général (20,21). Récemment, l'étude CARMENA a démontré la non infériorité du traitement par sunitinib seul par rapport à la néphrectomie associé au sunitinib, chez les patients avec un pronostic intermédiaire ou défavorable (22). Les recommandations ont donc évolué. Pour les patients en bon état général avec un faible volume tumoral, de risque favorable ou intermédiaire, on peut proposer une néphrectomie de cytoréduction. Chez les patients avec un pronostic défavorable, la néphrectomie avant l'initiation d'un traitement systémique n'est pas recommandée (2,3).

f) Traitement localisé des métastases

Dans le cas d'une maladie oligo-métastatique, le traitement local des métastases est recommandé en complément de la néphrectomie si elle est réalisable et permet d'obtenir une rémission complète (2,3). Différentes études rétrospectives ont montré que la chirurgie des métastases permettait d'obtenir un gain de survie et de retarder l'introduction d'un traitement systémique (23–25). Après métastasectomie, aucun traitement adjuvant n'est recommandé (2).

En dehors de la chirurgie, d'autres traitements focaux peuvent être utilisés : la radiothérapie, la cryoablation ou la radiofréquence. Il existe moins de données sur ces traitements, cependant, ils permettent une amélioration du contrôle local (26–29).

g) Stratégie thérapeutique

Selon les recommandations, la stratégie thérapeutique est liée aux facteurs pronostiques selon le modèle de l'IMDC. Jusqu'en 2018, les traitements recommandés en 1ère ligne, en cas de pronostic favorable ou intermédiaire étaient le sunitinib, le pazopanib ou l'association bevacizumab/interféron α. Chez les patients en situation de mauvais pronostic, le traitement recommandé était le temsirolimus. En 2ème ligne, la prise en charge dépendait du traitement reçu en première ligne. Les traitements recommandés étaient le nivolumab, le cabozantinib, l'axitinib, l'évérolimus. Ces recommandations ont été actualisées en 2018 suite à l'AMM en 1ère ligne de l'association nivolumab + ipilimumab pour les patients atteints d'un cancer du rein à cellules claires ou avec contingent de cellules claires, de pronostic intermédiaire ou de mauvais pronostic. Depuis 2020, celles-ci ont à nouveau été modifiées. En cas de bon pronostic, les associations pembrolizumab – axitinib ou nivolumab - cabozantinib sont recommandées en 1ère ligne. Chez les patients avec un pronostic intermédiaire ou

défavorable, les associations nivolumab - ipilimumab ou pembrolizumab – axitinib ou nivolumab - cabozantinib sont recommandées. Le sunitinib et le pazopanib reste des options en traitement de 1ère ligne en cas de contre-indication à l'immunothérapie, ainsi que le cabozantinib en cas de pronostic intermédiaire ou défavorable. En cas d'utilisation d'un traitement anti-angiogénique seul en première ligne, un traitement par nivolumab ou par cabozantinib est recommandé en deuxième ligne. Il n'y a pas de donnée sur la séquence thérapeutique après une double immunothérapie ou après l'association IPCI – anti-angiogénique. Un traitement anti-VEGFR est recommandé (2,3,31).

Objectifs

La prise en charge du cancer du rein métastatique a évolué ces dernières années, notamment avec l'arrivée de nouvelles immunothérapies. Les modèles pronostiques du MSKCC et de l'IMDC jouent actuellement un rôle dans la stratégie thérapeutique. Ils ont, cependant, été validés avant le développement des IPCI.

L'objectif principal de ce travail était d'identifier des facteurs pronostiques chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique traités par nivolumab, afin d'identifier quels patients bénéficieraient le plus du nivolumab.

Les objectifs secondaires étaient :

- de décrire la population des patients atteints d'un cancer du rein métastatique traités par nivolumab, en vie réelle,
- d'estimer la survie globale,
- d'estimer la survie sans progression,
- d'estimer le taux de réponse tumorale au traitement,
- d'évaluer la tolérance du nivolumab.

MATERIELS ET METHODES

1. Méthodologie

Il s'agit d'une étude non interventionnelle, rétrospective, multicentrique, conduite au Centre Oscar Lambret à Lille, à l'hôpital Saint Vincent de Paul à Lille (GHICL) et au centre hospitalo-universitaire (CHU) d'Amiens.

2. Critères d'éligibilité

    a. Modalités d'identification des patients

Les patients ont été identifiés à partir du logiciel CHIMIO.

    b. Critères d'inclusion et d'exclusion

Ont été inclus les patients :

- âgés de plus de 18 ans,
- atteints d'un cancer du rein métastatique,
- traités par immunothérapie de type NIVOLUMAB entre janvier 2016 et décembre 2019.

Ont été exclus les patients s'étant opposé à l'utilisation de leurs données médicales.

3. Critères d'évaluation

Le critère d'évaluation principal était l'identification de facteurs pronostiques chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique traités par nivolumab. Ceux-ci ont été déterminés par analyse du lien entre chaque facteur étudié et la survie globale et la survie sans progression.

Les facteurs pronostiques ont été recherchés parmi :

- Des facteurs liés au cancer :
    - l'intervalle de temps entre le diagnostic et l'initiation d'un traitement systémique à visée métastatique < 1 an,
    - le nombre de sites métastatiques ≥ 2,
    - la présence de sites métastatiques autres que pulmonaire,
    - le nombre de lignes antérieures au nivolumab,
    - la réalisation d'une néphrectomie antérieure.
- Des facteurs cliniques :
    - l'état général (PS ≥ 2),
    - l'âge (≥ 65 ans et ≥ 75 ans),
    - le sexe,
    - le statut tabagique,
    - la dénutrition définie par une perte de poids ≥ 5 % en 1 mois ou ≥ 10 % en 6 mois ou ≥ 10 % par rapport au poids habituel et/ou un IMC < 18,5 kg/m2.
- Des facteurs biologiques :
    - un syndrome inflammatoire biologique : hyperleucocytose, rapport neutrophiles/lymphocytes (RNL) élevé, thrombocytose, CRP élevée,
    - une anémie,
    - une hypoabuminémie,
    - une diminution de la pré-albumine,
    - une hypercalcémie,
    - un taux de LDH supérieur à 1,5 fois la normale.

- Autre facteur :
    - la prise d'une antibiothérapie dans le mois précédent le traitement ou dans les 2 mois suivants la 1ère injection.

Les critères d'évaluation secondaires étaient :

- la description de la population des patients atteints d'un cancer du rein métastatique traités par nivolumab,
- l'estimation de la survie globale,
- l'estimation de la survie sans progression,
- l'estimation du taux de réponse tumorale au traitement,
- l'évaluation de la tolérance du traitement.

La survie globale a été définie comme l'intervalle entre la 1ère cure de nivolumab et la date du décès du patient (toutes causes confondues). La survie sans progression a été définie comme le délai entre la 1ère cure de nivolumab et la date de progression de la maladie ou de décès (toutes causes confondues).

Le taux de réponse objective était défini par la proportion de patients ayant eu une réponse partielle ou complète au cours du traitement. Le taux de contrôle de la maladie était défini par la proportion de patients ayant eu une réponse partielle ou complète, ou une stabilité sous nivolumab. La réponse tumorale a été évaluée sur les examens d'imagerie, selon les critères RECIST 1.1.

L'évaluation des effets secondaires a été réalisée selon l'échelle CTCAE lors de chaque venue en hôpital de jour.

4. Recueil des données cliniques

Les données des patients ont été recueillies à partir du logiciel CHIMIO, des logiciels SICOL et DxCare du centre Oscar Lambret, du logiciel TrakCare à l'hôpital Saint Vincent, du logiciel DxCare au CHU d'Amiens.

Pour chaque patient, les données suivantes ont été collectées :

- Les caractéristiques des patients : la date de naissance, l'âge au diagnostic, le sexe, l'IMC au diagnostic, le statut tabagique, la présence d'antécédents cardio-vasculaires (HTA, IDM, AVC, AOMI), la fonction rénale au diagnostic (clairance selon Cockcroft), si les patients étaient dialysés ou non, les patients transplantés rénaux ou non, les antécédents familiaux de cancer du rein, l'état général (PS ≤ ou > 2) et l'état nutritionnel (perte de poids) avant introduction du nivolumab.
- L'histologie : carcinome rénal à cellules claires, carcinomes papillaires (type 1 et 2), carcinomes chromophobes ou autres.
- La présence de métastases au diagnostic.
- L'intervalle de temps entre le diagnostic et l'instauration d'un traitement systémique.
- Le nombre de sites métastatiques et la localisation des métastases : ganglionnaire, pulmonaire, osseux, hépatique, cérébral, ou autres.
- La réalisation d'une néphrectomie initiale au diagnostic.
- Le nombre de lignes antérieures au nivolumab et le(s) traitement(s) antérieur(s) reçu(s) : sunitinib, pazopanib, cabozantinib, évérolimus, temsirolimus, bevacizumab + INF α ou autres.
- Le traitement des métastases : chirurgie et/ou radiothérapie à visée antalgique, décompressive, post-opératoire, encéphalique, hémostatique, ablative.
- Sur le plan biologique, avant le début du traitement par nivolumab : le taux d'hémoglobine, le taux de leucocytes incluant le taux de neutrophiles et

lymphocytes, le taux de plaquettes, la CRP, la calcémie, le taux de LDH, l'albumine et la pré-albumine.

- La date de début du traitement par nivolumab, soit la date de la première injection, le nombre d'injections de nivolumab administrées et la date d'arrêt, soit la date de la dernière cure et la raison d'arrêt du traitement : inefficacité, toxicité ou autre.
- La meilleure réponse tumorale obtenue, selon les critères RECIST 1.1 : réponse complète, réponse partielle, stabilité tumorale, progression tumorale, réponse dissociée.
- Si les patients avaient reçu un traitement par antibiothérapie dans le mois précédent le traitement ou dans les 2 mois suivants la 1ère injection.
- La survenue d'effets secondaires parmi : asthénie, cutanés, digestifs (colite), hépatiques, endocriniens (dysthyroïdie, hypophysite, diabète, insuffisance surrénalienne), pulmonaires (pneumopathie interstitielle diffuse), rénaux (néphrite interstitielle aigue), rhumatologiques, neurologiques, cardiaques, autres.
- Le(s) traitement(s) reçu(s) à la rechute : cabozantinib, axitinib, évérolimus, autres, ou l'absence de traitement reçu.
- La date des dernières nouvelles.
- Le statut vital aux dernières nouvelles et en cas de décès, la date du décès.

5. Méthodologie statistique

    a. Nombre de sujets :

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique. Tous les patients répondant aux critères d'inclusions entre janvier 2016 et décembre 2019 ont été inclus.

b. Plan d’analyse statistique

Une analyse descriptive des données a été réalisée : moyennes, écart-types, médianes, quartiles, minima et maxima ont été calculés pour les variables quantitatives. Les effectifs et fréquences ont été calculés pour les variables qualitatives.

Une analyse de survie a ensuite été mise en place. Des courbes de Kaplan-Meier ont été tracées pour la survie globale et la survie sans progression. Des courbes de survie globale et de survie sans progression ont été également tracées en fonction du groupe pronostique selon l’IMDC. Les médianes de survie ainsi que leurs intervalles de confiance à 95% ont été calculés lorsque cela était possible.

La survie globale et la survie sans progression ont été ensuite été analysées de manière plus poussée. Pour chacun de ces deux évènements, il a été réalisé une analyse de Cox bivariée, étudiant le lien entre l’évènement et chacun des facteurs pronostiques d’intérêt listés. Les rapports des risques (hazard ratio) ont été estimés, ainsi que leurs intervalles de confiance à 95%.

Puis, a été mis en œuvre une régression de Cox multivariée, expliquant la survie globale, et intégrant en variables explicatives celles ayant obtenu une p-valeur < 0.2 dans l’analyse bivariée (= modèle complet). Les hazard ratio et intervalles de confiance à 95% du modèle réduit ont été interprétés. L’analyse multivariée n’a pas été possible pour la survie sans progression. En effet, un trop grand nombre de variables explicatives est ressorti de l’analyse bivariée relativement au nombre d’évènements dans l’échantillon.

Un seuil de significativité de 5% a été considéré pour toutes les analyses. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R (version 3.6.1). L'analyse statistique a été réalisée par la cellule biostatistique de la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation du GHICL.

6. Démarches administratives

Le protocole a été soumis à l'évaluation du Comité Interne d'Ethique de la Recherche du GHICL le mercredi 27 mai 2020.

Chaque patient inclus a été informé par une lettre d'information, accompagnée d'un formulaire d'opposition, qui était renvoyé en cas de refus.

RESULTATS

1. Caractéristiques cliniques

Au centre Oscar Lambret, 54 patients répondaient aux critères d'inclusion. 9 patients ont été inclus à l'hôpital Saint Vincent à Lille et 29 au CHU d'Amiens.

Au total, 92 patients atteints d'un cancer du rein métastatique, traité par nivolumab entre janvier 2016 et décembre 2019 ont été inclus. Aucun patient ne s'est opposé l'utilisation de ses données personnelles.

L'âge moyen des patients au diagnostic était de 60 ans (valeurs extrêmes : 32 – 86). Parmi les 92 patients inclus ; 64 (69,6%) étaient de sexe masculin et 28 (30,4%) étaient de sexe féminin.

53 patients (57,6 %) présentaient des antécédents cardio-vasculaires au diagnostic. L'IMC moyen au diagnostic était de 27. 10 patients (10,9%) présentaient une insuffisance rénale au diagnostic. Aucun patient n'était dialysé. 5 patients (7,2%) rapportaient des antécédents familiaux de cancer du rein, parmi lesquels a été évoqué un syndrome de Birt-Hogg-Dubé pour un patient.

a. Histologie

Concernant l'histologie, il s'agissait d'un carcinome à cellules claires pour la majorité des patients (89,1%). Pour 3 et 2 patients, l'examen anatomopathologique retrouvait respectivement, un carcinome papillaire de type 1 et de type 2. Pour 5 patients, il s'agissait d'autres histologies plus rares : carcinome sarcomatoïde, carcinome à cellules éosinophiles, carcinome à translocation TFE 3.

b. Stade au diagnostic

La moitié des patients (51,1%) présentaient des métastases au diagnostic. Les sites métastatiques les plus fréquents étaient : pulmonaire (79,3%), ganglionnaire (75%), osseux (54,3%), hépatique (35,9%), surrénalien (18,4%), cérébral (14,1%), pancréatique (12%).

L'intervalle de temps entre le diagnostic et l'introduction d'un traitement systémique était ≥ à 1 an dans 41,3% des cas.

D'après le modèle pronostic de l'IMDC, 27,1% des patients avaient un pronostic favorable, 60% un pronostic intermédiaire et 12,9% un pronostic défavorable.

c. Traitements antérieurs reçus

73,9% des patients ont reçu une seule ligne de traitement avant le nivolumab, 17,4% ont reçu 2 lignes et 8,7% ont reçu 3 lignes ou plus. Le maximum de lignes reçues antérieures au nivolumab étaient de 5.

La majorité des patients ont reçu un traitement par sunitinib (94,6%). Les autres traitements antérieurs reçus étaient l'évérolimus (17,4%), l'axitinib (8,7%), le sorafenib (4,3%), le pazopanib (4,3%), le cabozantinib (5,4%), le temsirolimus (2,2%), l'association bevacizumab + INF α (2,2%).

68 patients (73,9%) des patients ont bénéficié d'une néphrectomie au diagnostic.

d. Traitements localisés des métastases

29,3 % des patients ont bénéficié d'une chirurgie de leurs lésions secondaires.

62% des patients ont eu un traitement par radiothérapie au niveau des métastases : 37% à visée antalgique, 17,4% au niveau cérébral, 16% à visée ablative, 14,1% en post-opératoire, 8,6% à visée décompressive, 3,2% à visée hémostatique.

e. Traitement par nivolumab

Les patients ont reçu en moyenne 12 cures de nivolumab, avec une moyenne de 7,7 mois entre la première et la dernière cure.

Le nivolumab était administré à la dose de 3mg/kg jusqu'en mai 2018 puis à une dose fixe de 240 mg tous les 15 jours. Il pouvait être ensuite administré, selon le souhait du patient, à la dose de 480 mg, toutes les 4 semaines.

A l'introduction du nivolumab, 77,2% des patients avaient un état général conservé avec un OMS 0 ou 1 et 22,8% avaient un OMS ≥ 2. 23,9% des patients présentaient une dénutrition. 18,7% ont reçu une antibiothérapie dans le mois précédent la 1ère injection ou dans les 2 mois suivants celle-ci.

Concernant leurs paramètres biologiques : 60,9% présentaient une anémie, 14,1% une hyperleucocytose, 22,5% un RNL > 5, 16,3% une thrombocytose, 80,5% une CRP élevée, 11,7% une hypercalcémie, 38,8% une hypoalbuminémie, 72,4% une pré-albumine diminuée et 15,4% un taux de LDH > 1,5 fois la normale.

f. Traitements reçus à la rechute :

60 patients (69,8%) ont présenté une rechute sous nivolumab. Parmi ceux-ci, 58,3% des patients ont reçu un traitement à la rechute : 71,4% ont reçu du cabozantinib, 28,6% de l'everolimus, 14,3% de l'axitinib, 5,7% du pazopanib, 5,7% un traitement associant le cabozantinib et une reprise du nivolumab, 2,8% du sunitinib, 2,8% du tivozanib dans le cadre d'un essai thérapeutique.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population – variables qualitatives (n = 92)			
Tableau 1a : Caractéristiques cliniques			
		Valeurs manquantes	**Effectif (%)**
Données démographiques			
Centre	*Saint Vincent*	0	9 (9.8%)
	Centre Oscar Lambret		54 (58.7%)
	CHU Amiens		29 (31.5%)
Sexe	*Masculin*	0	64 (69.6%)
	Féminin		28 (30.4%)
Données cliniques			
Age ≥ 65 ans au moment du diagnostic		0	35 (38%)
Age ≥ 75 ans au moment du diagnostic		0	9 (9.8%)
Tabagisme	*Non-fumeur*	12	37 (46.2%)
	Actif et/ou sevré (≥ 20 PA)		43 (53.8%)
ATCD cardiovasculaires		0	53 (57.6%)
Insuffisance rénale au diagnostic		0	10 (10.9%)
Patient dialysé		0	0 (0%)
ATCD familiaux de cancer du rein		23	5 (7.2%)
Présence de métastase(s) au moment du diagnostic		0	47 (51.1%)
Intervalle de temps entre le diagnostic et l'introduction d'un traitement systémique	*≥1 an*	0	38 (41.3%)
	<1 an		54 (58.7%)
Score IMDC	*Pronostic favorable*	7	23 (27.1%)
	Pronostic intermédiaire		51 (60%)
	Pronostic défavorable		11 (12.9%)

Tableau 1b : Caractéristiques tumorales			
Histologie	*Carcinome à cellules claires*	0	82 (89.1%)
	Carcinome papillaire type 1		3 (3.3%)
	Carcinome papillaire type 2		2 (2.2%)
	Carcinome chromophobe		0 (0%)
	Autres		5 (5.4%)
Sites métastatiques à l'introduction du nivolumab	*Pulmonaire*	0	73 (79.3%)
	Ganglionnaire	0	69 (75%)
	Hépatique	0	33 (35.9%)
	Osseux	0	50 (54.3%)
	Cérébral	0	13 (14.1%)
	Péritonéal	0	14 (15%)
	Rénal	0	3 (3.2%)
	Surrénalien	0	17 (18.4%)
	Pancréatique	0	11 (12%)
	Gastrique	0	2 (2.17%)
	Loge de néphrectomie	0	2 (2.17%)
	Paroi abdominale	0	1 (1.08%)
	Splénique	0	3 (3.2%)
	Pleural	0	9 (9.7%)
	Cutané	0	5 (5.4%)
	Musculaire	0	3 (3.2%)
	Péricardique	0	2 (2.17%)
	Thyroïdien	0	1 (1.08%)
	Vaginal	0	1 (1.08%)

	Ethmoïdal	0	1 (1.08%)
	Péri-orbitaire	0	1 (1.08%)
	Région canthale	0	1 (1.08%)
Nombre de sites métastatiques ≥2		0	86 (93.5%)
Sites métastatiques autres que pulmonaires		0	92 (100%)

Tableau 1c : Données cliniques à l'introduction du Nivolumab			
Perte de poids ≥ 5 % en 1 mois, ≥ 10 % en 6 mois, ≥ 10 % par rapport au poids habituel et/ou IMC < 18,5 kg/m2		0	22 (23.9%)
Performance status	<2	0	71 (77.2%)
	≥2		21 (22.8%)
Prise d'antibiotiques dans le mois précédant la 1ère injection de nivolumab ou dans les 2 mois suivant l'injection		1	17 (18.7%)

Tableau 1d : Données biologiques à l'introduction du Nivolumab			
Anémie		0	56 (60.9%)
Hyperleucocytose		0	13 (14.1%)
RNL > 5		3	20 (22.5%)
Thrombocytose		0	15 (16.3%)
CRP > normale		51	33 (80.5%)
Hypercalcémie		15	9 (11.7%)
Albumine diminuée <35g/L		25	26 (38.8%)
Pré-albumine diminuée <0.20g/L		63	21 (72.4%)
Taux de LDH > 1,5N		40	8 (15.4%)

Tableau 1e : Traitements			
Néphrectomie initiale		0	68 (73.9%)
Traitements médicaux antérieurs	*Sunitinib*	0	87 (94.6%)
	Pazopanib	0	4 (4.3%)
	Cabozantinib	0	5 (5.4%)
	Evérolimus	0	16 (17.4%)
	Axitinib	0	8 (8.7%)
	Sorafenib	0	4 (4.3%)
	Temsirolimus	0	2 (2.2%)
	Bevacizumab + INF α	0	2 (2.2%)
	Bevacizumab seul	0	1 (1.08%)
Nombre de lignes antérieures au Nivolumab	1	0	68 (73.9%)
	2		16 (17.4%)
	≥ 3		8 (8.7%)
Chirurgie des métastases		0	27 (29.3%)
Radiothérapie des métastases		0	57 (62%)
Type de radiothérapie	Radiothérapie antalgique	0	34 (60%)
	Radiothérapie post-opératoire	0	13 (23%)
	Radiothérapie cérébrale	0	16 (28%)
	Radiothérapie ablative	0	15 (26%)
	Radiothérapie décompressive	0	8 (14%)
	Radiothérapie hémostatique	0	3 (5.2%)
Nivolumab			
Arrêt du Nivolumab		0	81 (88%)
Si oui, raison	*Inefficacité*	1	53 (66.2%)
	Toxicité		10 (12.5%)
	Décès avant réévaluation		13 (16.2%)
	Arrêt à deux ans de traitement		4 (5%)
Rechute		6	60 (69.8%)
Si oui, traitement reçu à la rechute		0	35 (58.3%)
Si oui, traitement reçu*	*Cabozantinib*	0	25 (71.4%)
	Axitinib	0	5 (14.3%)

	Evérolimus	0	10 (28.6%)
	Pazopanib	0	2 (5.7%)
	Sunitinib	0	1 (2.8%)
	Tivozanib (EC)	0	1 (2.8%)
	Association cabozantinib + nivolumab	0	2 (5.7%)

Tableau 1f : Caractéristiques de la population – variables quantitatives (n = 92)				
	Valeurs manquantes	**Moy +/- ET**	**Méd [Q1-Q3]**	**Min - Max**
Age au moment du diagnostic (années)	0	60.3 +/- 11.3	62 [53 ; 67]	32 - 86
IMC au diagnostic	5	27.8 +/- 6.2	27 [23.9 ; 30.2]	17.4 - 53
Nombre de lignes antérieures au Nivolumab	0	1.4 +/- 0.8	1 [1 ; 2]	1 - 5
Nombre de cures de Nivolumab	0	12.2 +/- 12.6	8.5 [4 ; 17]	1 - 70
Durée de suivi (première cure-décès si décès, première cure-date des dernières nouvelles sinon)	1	14.1 +/- 11.3	12 [5.4 ; 20.7]	0.7 - 42.1
Si >1 cure, délai entre la première et la dernière cure de Nivolumab (mois)	0	7.7 +/- 7.6	4.6 [2 ; 10.1]	0.5 - 35.3
Si décès, délai entre la première cure de Nivolumab et le décès (mois)	1	8.3 +/- 7.3	5.9 [2.7 ; 12.1]	0.7 - 28.9

2. Efficacité

a. survie

Le suivi médian était de 12 mois (valeurs extrêmes : 0.7 - 42.1 mois).

La médiane de survie globale était de 13,2 mois (IC95% = [9.2 ; 22.4]). A 12 mois, 53,8% des patients étaient vivants. Aux dernières nouvelles, 38% des patients étaient vivants.

Il faut noter qu'un patient décédé n'a pas pu être analysé car sa date de décès était inconnue.

La médiane de survie sans progression était de 4,2 mois (IC95% = [3.5 ; 5.8]).

Lors du recueil, on notait un arrêt du nivolumab pour 81 patients (88%) et donc une poursuite pour 11 patients (12%). Celui-ci a été stoppé en raison d'une inefficacité chez 53 patients (66,2%) et d'une toxicité chez 10 patients (12,5%). Pour 4 patients (5%), il a été arrêté après 2 ans de traitement. 13 patients ont présenté une altération rapide de l'état général et sont décédés avant la réalisation du premier bilan de réévaluation.

On observe des réponses prolongées et une survie globale augmentée pour les patients ayant arrêté le nivolumab en raison d'une toxicité. La médiane de survie globale pour ces patients était de 20,6 mois (intervalle de confiance non calculable en raison du trop faible effectif). Cependant, la médiane de survie globale pour les patients ayant présenté une toxicité grade 3 est de 6,1 mois (intervalle de confiance non calculable en raison du trop faible effectif).

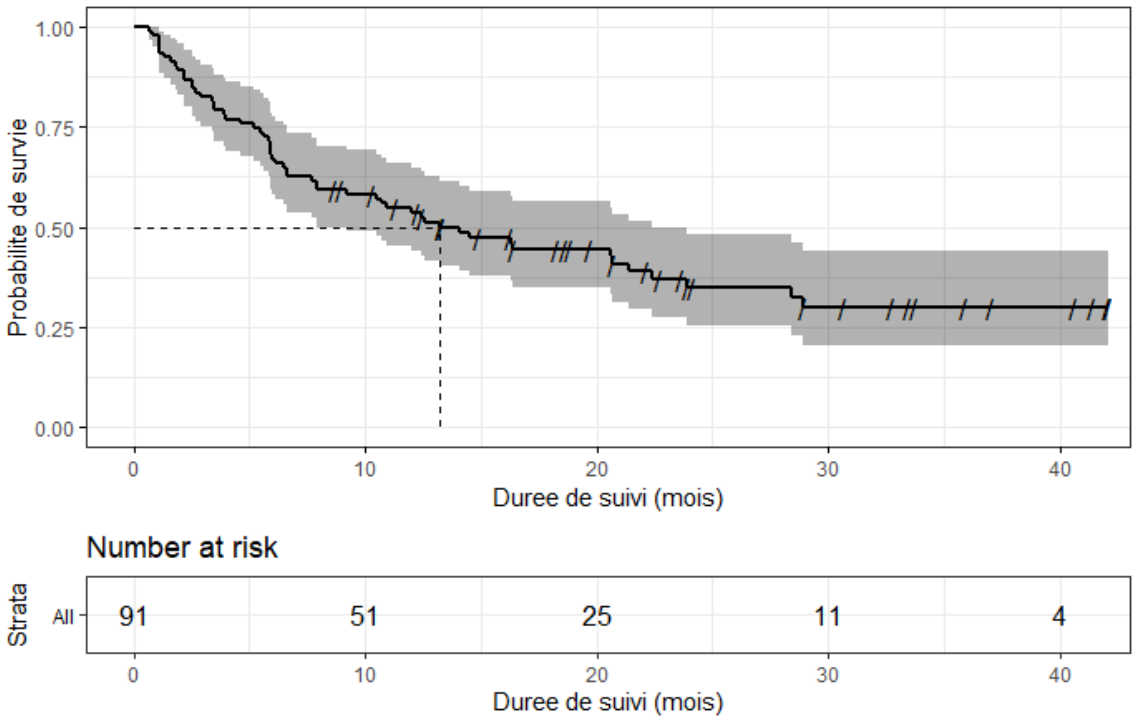

Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (n = 91*)*

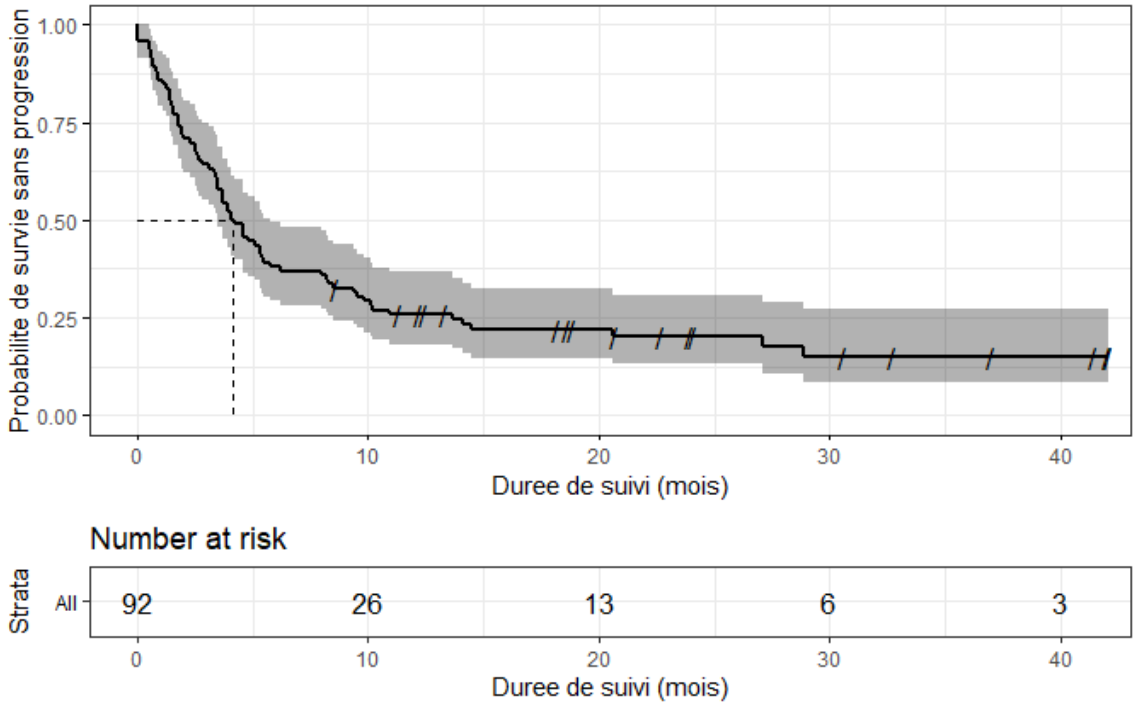

Figure 4 ; Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (n = 92)

b. Survie selon les groupes pronostiques selon le modèle de l'IMDC

Les médianes de survie différaient selon les groupes pronostiques IMDC : respectivement 7,7 mois (IC95% non calculable en raison du trop faible effectif), 13.2 mois (IC95% = [5.9 ; 28.9]) et 20.7 mois (IC95% non calculable) pour les patients avec un pronostic défavorable, intermédiaire ou bon.

La médiane de survie sans progression était de 2.3 mois (IC95% non calculable) pour les patients avec pronostic défavorable, de 3.7 mois (IC95% = [2.8 ; 9.4]) pour les patients avec pronostic intermédiaire, et de 5.8 mois (IC95% = [4.6 ; 14.5]) pour les patients avec pronostic favorable.

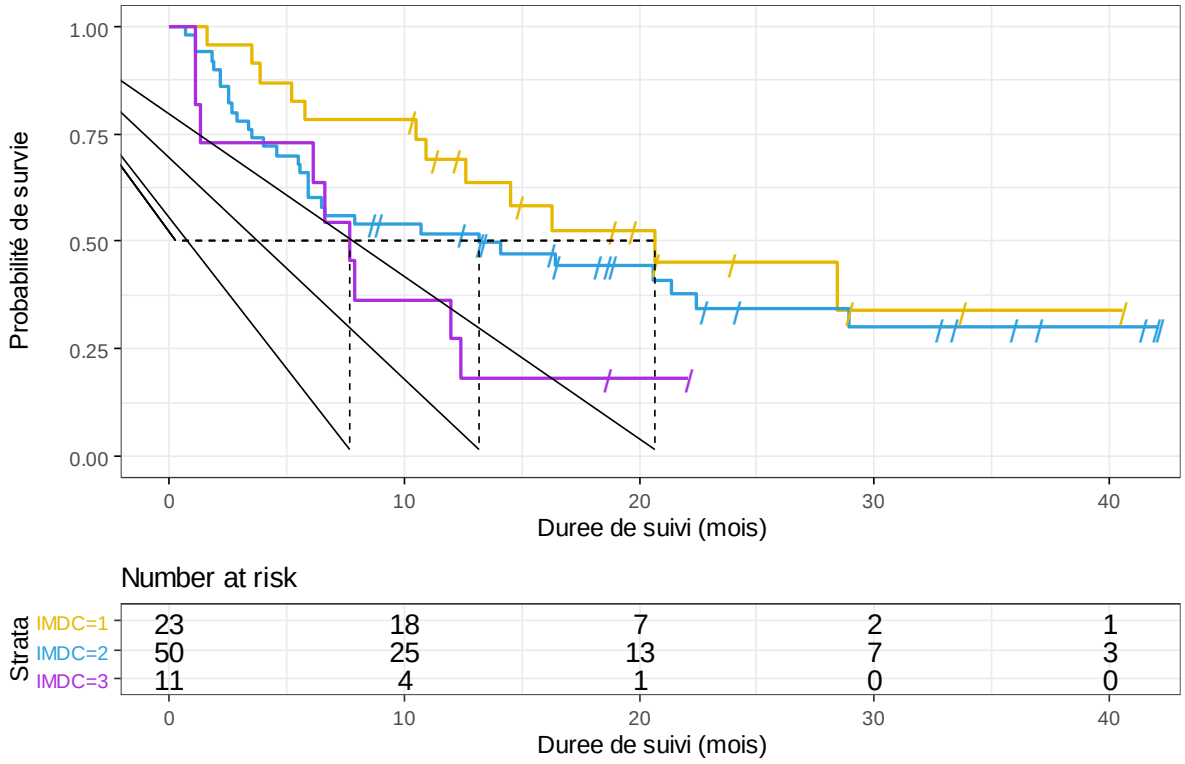

Figure 5 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale en fonction du stade IMDC (n = 84)

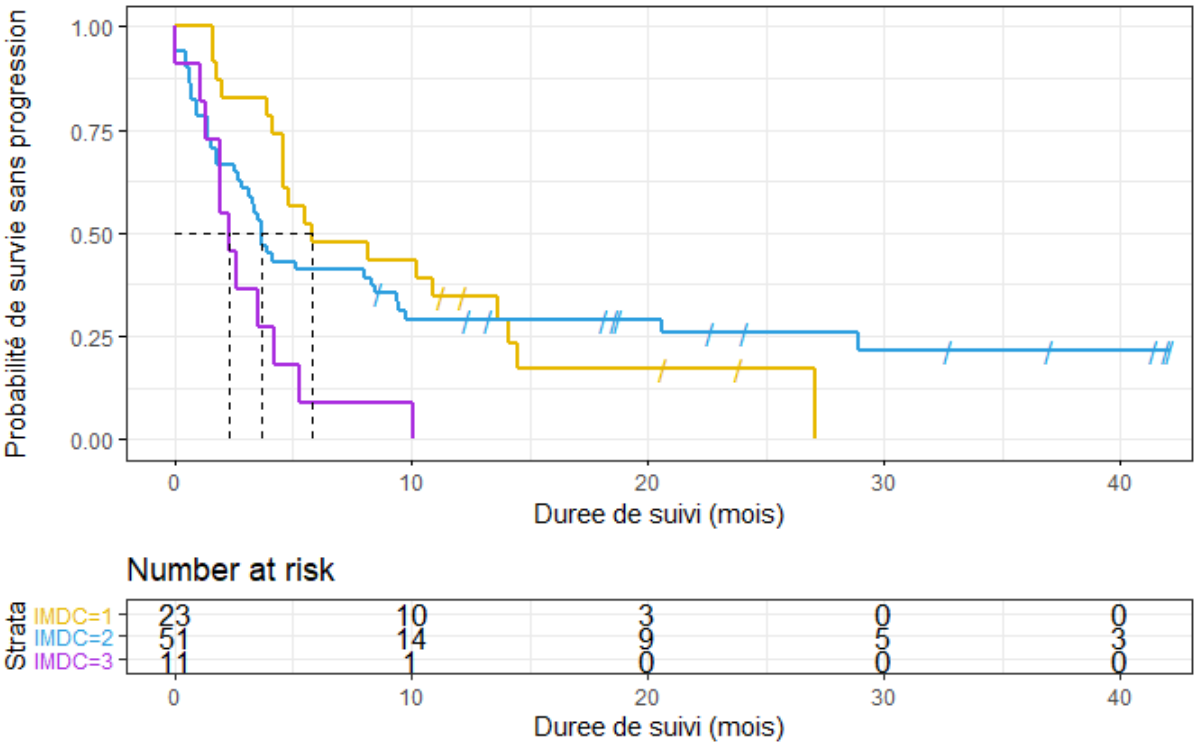

Figure 6 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression en fonction du score IMDC (n = 85)

c. Taux de réponse tumorale

Le taux de réponse objective était de 25% et le taux de contrôle de la maladie de 47,5%. 2,5% des patients ont eu une réponse complète, 22,5% une réponse partielle, 22,5% une stabilité, 45% une progression. La réponse était dissociée pour 7,5% des patients.

Concernant les patients avec une réponse ou une stabilité, la médiane de durée de contrôle étaient de 12,9 mois (valeurs extrêmes 2,3 – 42,1).

Tableau 2 : Réponse tumorale (n = 92)			
		Valeurs manquantes	**Effectif (%)**
Meilleure réponse tumorale selon les critères RECIST	*Réponse complète*	12	2 (2.5%)
	Réponse partielle		18 (22.5%)
	Stabilité		18 (22.5%)
	Progression		36 (45%)
	Réponse dissociée		6(7.5%)

3. Facteurs pronostiques

a. Survie globale

L'analyse de Cox bivariée mettait en évidence un lien significatif entre la survie globale et 6 variables explicatives. Un intervalle de temps entre le diagnostic et l'introduction d'un traitement systémique < 1 an, une dénutrition, une hypoalbuminémie, une hyperleucocytose, un RNL > 5 et une hypercalcémie étaient associée à un risque de décès plus important.

Tableau 3 : Résultats des modèles de Cox bivariés expliquant la survie globale					
	n	**Coef.**	**HR [IC95%]**	**Stat. de Wald**	**p-valeur**
PS ≥ 2	91	0.13	1.1 [0.61 ; 2.1]	0.17	0.68
Intervalle de temps entre le diagnostic et l'introduction d'un traitement systémique < 1 an	91	0.68	2.0 [1.1 ; 3.5]	5.8	**0.016**
Nombre de sites métastatiques ≥ 2	91	0.17	1.2 [0.37 ; 3.8]	0.08	0.78
Sites métastatiques autres que pulmonaires	/	/	/	/	/
Nombre de lignes antérieures	91	0.027	1.0 [0.77 ; 1.4]	0.03	0.86
Néphrectomie initiale	91	-0.24	0.78 [0.43 ; 1.4]	0.64	0.42
Age ≥ 65 ans	91	-0.26	0.77 [0.44 ; 1.3]	0.85	0.36
Age ≥ 75 ans	91	0.14	1.2 [0.49 ; 2.7]	0.1	0.75
Sexe féminin	91	0.32	1.4 [0.79 ; 2.4]	1.3	0.26
Tabagisme : fumeur actif/sevré	79	-0.32	0.72 [0.42 ; 1.3]	1.3	0.26
Dénutrition	91	0.98	2.7 [1.5 ; 4.8]	11	**0.00086**
Albumine diminuée	67	1.8	5.8 [3.0 ; 11.3]	27	**< 0.0001**
Pré-albumine diminuée	29	0.5	1.7 [0.65 ; 4.2]	1.1	0.29
Hyperleucocytose	91	0.85	2.3 [1.2 ; 4.5]	6.6	**0.01**
RNL > 5	88	0.67	2.0 [1.1 ; 3.6]	4.8	**0.029**
Thrombocytose	91	0.6	1.8 [0.97 ; 3.4]	3.5	0.061
CRP > normale	41	1.1	3.0 [0.89 ; 9.9]	3.2	0.076
Anémie	91	0.3	1.4 [0.77 ; 2.4]	1.1	0.29
Hypercalcémie	76	1.5	4.6 [2.2 ; 9.8]	15	**< 0.0001**
Taux de LDH > 1,5 N	52	0.3	1.3 [0.55 ; 3.3]	0.43	0.51
Prise d'antibiotiques dans le mois précédent la 1ère injection ou dans les 2 mois suivants	90	0.48	1.6 [0.87 ; 3.0]	2.3	0.13

Une analyse multivariée a ensuite été réalisée, intégrant les variables ayant obtenues une p-valeur < 0,2 aux analyses bivariées. En raison d'un trop grand nombre de valeurs manquantes, plusieurs variables ont été retirées du modèle. 3 variables ont été étudiées : l'intervalle de temps entre le diagnostic et l'introduction d'un traitement systémique < 1 an, la dénutrition et un RNL > 5.

Une association significative est retrouvée pour 2 facteurs : l'intervalle de temps entre le diagnostic et l'introduction d'un traitement systémique < 1 an et la dénutrition. La 3ème variable est juste au-dessus du seuil de significativité (RNL > 5) ; on peut parler de tendance à un effet délétère sur la survie lorsque le RNL > 5.

Tableau 4 : Modèle de Cox multivarié expliquant la survie globale (n = 79)				
	Coef.	**SE**	**HR [IC95%]**	**p-valeur**
Intervalle de temps entre le diagnostic et l'introduction d'un traitement systémique < 1 an	0.67	0.31	1.96 [1.07 ; 3.61]	**0.03**
Dénutrition	0.8	0.35	2.23 [1.13 ; 4.39]	**0.02**
RNL > 5	0.63	0.33	1.88 [0.98 ; 3.61]	0.058
Concordance = 0.67 ; AIC = 348.95 ; P-valeur test Score = 0.004				

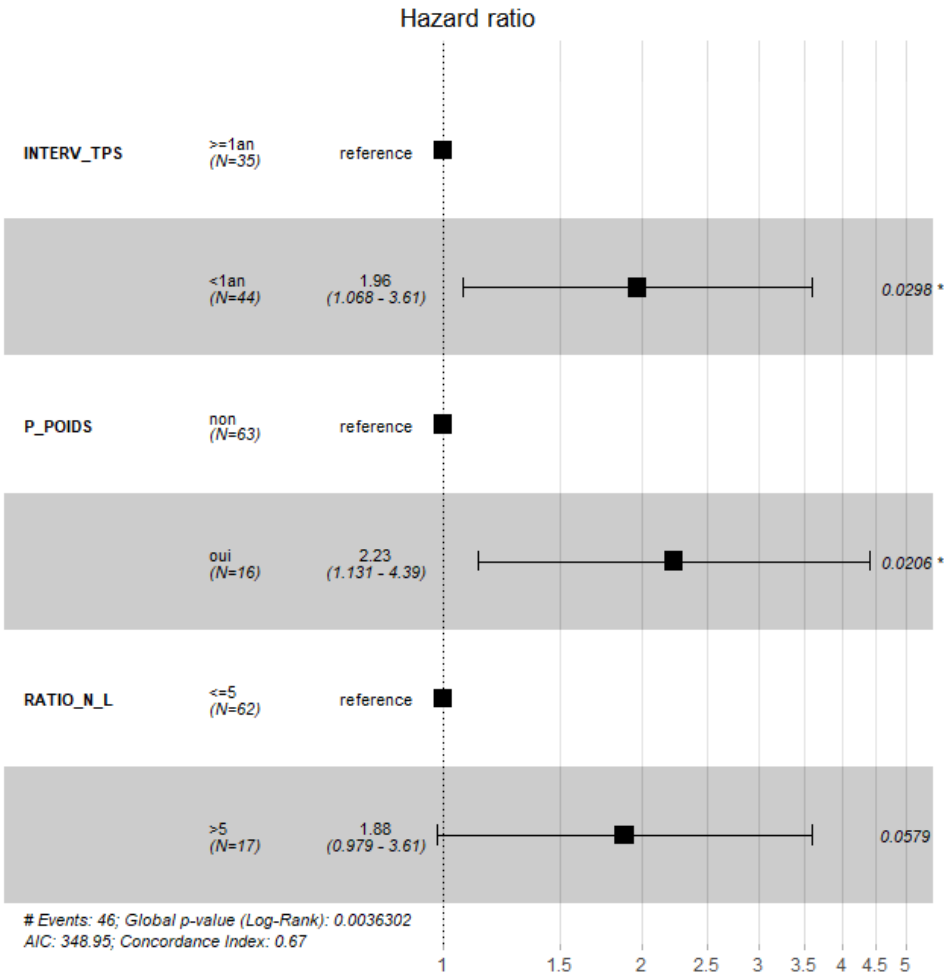

Figure 7 : Forest plot du modèle réduit expliquant la survie globale

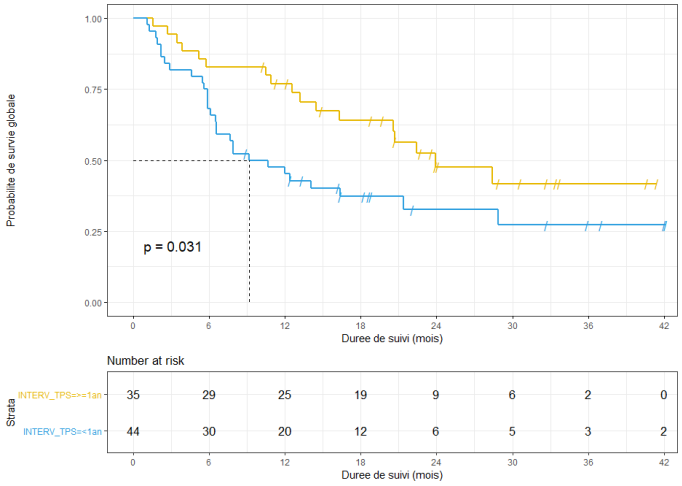

Figure 8 : Courbes de survie en fonction de l'intervalle de temps entre le diagnostic et l'apparition des métastases (variable binaire) (n = 79)

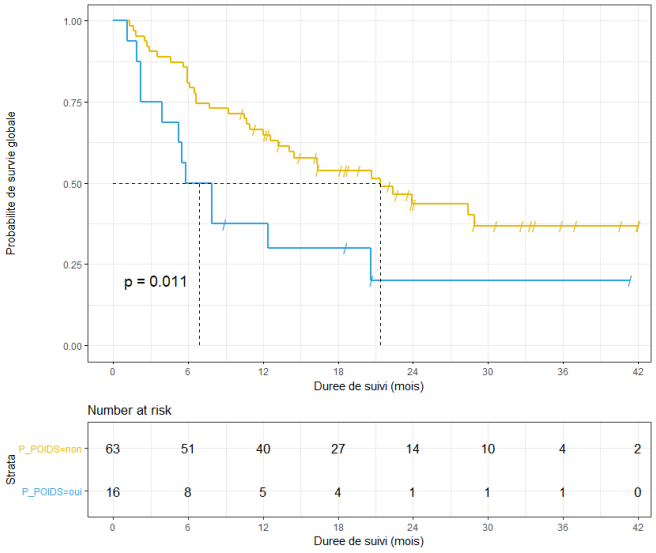

Figure 9 : Courbes de survie en fonction de la perte de poids (variable binaire) (n = 79)

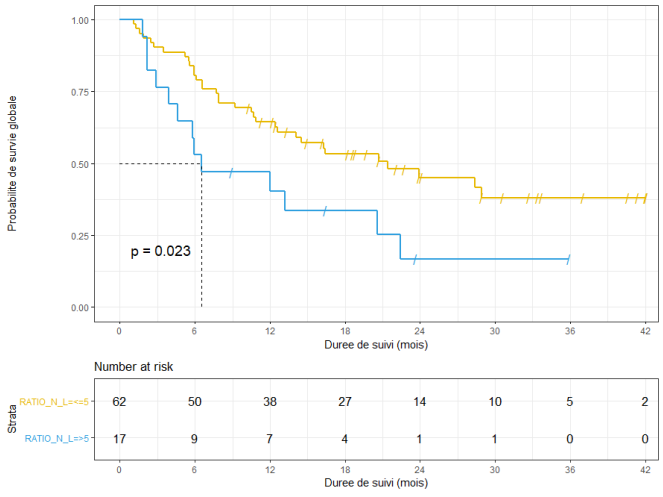

Figure 10 : Courbes de survie en fonction du ratio neutrophiles/lymphocytes (variable binaire) (n = 79)

b. Survie sans progression

En analyse bivariée, 4 facteurs étaient associés à la survie sans progression. La dénutrition, l'hypoalbuminémie, le RNL > 5 et l'hypercalcémie sont associés à une diminution de la survie sans progression.

L'analyse multivariée n'a pas pu être réalisée en raison d'un trop grand nombre de valeurs manquantes.

Tableau 5 : Résultats des modèles de Cox bivariés expliquant la survie sans progression

	n	**Coef.**	**HR [IC95%]**	**Stat. de Wald**	**p-valeur**
PS ≥ 2	92	-0.011	0.99 [0.57 ; 1.7]	0	0.97
Intervalle de temps entre le diagnostic et l'introduction d'un traitement systémique < 1 an	92	0.38	1.5 [0.92 ; 2.3]	2.6	0.11
Nombre de sites métastatiques ≥ 2	92	0.64	1.9 [0.60 ; 6.1]	1.2	0.28
Sites métastatiques autres que pulmonaires	/	/	/	/	/
Nombre de lignes antérieures	92	-0.06	0.94 [0.71 ; 1.3]	0.16	0.68
Néphrectomie initiale	92	-0.3	0.74 [0.45 ; 1.2]	1.4	0.24
Age ≥ 65 ans	92	-0.24	0.79 [0.49 ; 1.3]	0.94	0.33
Age ≥ 75 ans	92	-0.072	0.93 [0.43 ; 2.03]	0.03	0.86
Sexe féminin	92	0.45	1.6 [0.97 ; 2.6]	3.4	0.066
Tabagisme : fumeur actif/sevré	80	-0.45	0.64 [0.39 ; 1.1]	3.1	0.077
Dénutrition	92	0.74	2.1 [1.2 ; 3.5]	7.7	**0.0055**
Albumine diminuée	67	1.5	4.4 [2.5 ; 7.8]	26	**<0.0001**
Pré-albumine diminuée	29	0.062	1.1 [0.46 ; 2.5]	0.02	0.88
Hyperleucocytose	92	0.51	1.7 [0.89 ; 3.1]	2.5	0.11
RNL >5	89	0.73	2.1 [1.2 ; 3.5]	7.4	**0.0066**
Thrombocytose	92	0.32	1.4 [0.77 ; 2.5]	1.1	0.29
CRP > normale	41	0.87	2.4 [0.91 ; 6.2]	3.1	0.077
Anémie	92	0.027	1.0 [0.64 ; 1.6]	0.01	0.91
Hypercalcémie	77	1.7	5.5 [2.4 ; 12.1]	18	**<0.0001**
Taux de LDH > 1,5 N	52	-0.011	0.99 [0.42 ; 2.4]	0	0.98
Prise d'antibiotiques dans le mois précédent le traitement ou dans les 2 mois suivants la 1ère injection	91	0.42	1.5 [0.86 ; 2.7]	2.1	0.15

4. Tolérance du traitement

70,3% des patients ont présenté des effets secondaires, dont 4,3 % des effets secondaires ≥ grade 3. Les effets secondaires les plus fréquents étaient : une asthénie pour 80 % des patients, cutané (40%), thyroïdien (17%), endocrinien autre que thyroïdien (6,4%), digestif (17,2%), rhumatologique (14%), hépatique (3,1%), pulmonaire (3,1%), rénal (1,6%), neurologique (1,6%). Concernant les effets secondaires rares, on notait une hyperéosinophilie, un syndrome de Raynaud, un syndrome sec, tous de grade 1. Deux patients ont présenté des réactions allergiques (une de grade 1 et une de grade 2).

Quatre patients ont présenté une toxicité de grade 3 : pour 2 patients, il s'agissait d'une colite aigue, pour 1 patient une toxicité hépatique et pour 1 patient une thrombopénie.

Le traitement a dû être arrêté en raison d'une toxicité pour 12,5% des patients.

La survenue d'effets secondaires était associée à la survie globale et la survie sans progression. Les patients ayant présentés des effets secondaires avaient une survie globale et une survie sans progression augmentées.

Tableau 6 : Résultats des modèles de Cox bivariés recherchant le lien entre la survenue d'effets secondaires et la survie globale et la survie sans progression					
Survie globale	90	-0.95	0.39 [0.22 ; 0.68]	11	**0.00094**
Survie sans progression	91	-0.72	0.49 [0.30 ; 0.80]	8	**0.0047**

Tableau 7 : Effets secondaires du Nivolumab (n = 92)			
		Valeurs manquantes	**Effectif (%)**
Effets secondaires		1	64 (70.3%)
Asthénie		0	51 (79.7%)
Si asthénie, grade CTCAE	*1*	0	42 (82.4%)
	2		9 (17.6%)
Toxicité cutanée		0	25 (39.1%)
Si toxicité cutanée, grade CTCAE	*1*	0	22 (88%)
	2		3 (12%)
Toxicité digestive		0	11 (17.2%)
Si toxicité digestive, grade CTCAE	*1*	0	9 (81.8%)
	3		2 (18.2%)
Toxicité hépatique		0	2 (3.1%)
Si toxicité hépatique, grade CTCAE	*2*	0	1 (50%)
	3		1 (50%)
Dysthyroïdie		0	11 (17.2%)
Si dysthyroïdie, grade	*1*	0	11 (100%)
Effets secondaires endocriniens (autres que thyroïdiens)		0	4 (6.2%)
Si effets secondaires endocriniens, grade CTCAE	*1*	0	1 (25%)
	2		3 (75%)
Toxicité pulmonaire		0	2 (3.1%)
Si toxicité pulmonaire, grade CTCAE	*1*	0	1 (50%)
	2		1 (50%)
Toxicité rénale		0	1 (1.6%)
Si toxicité rénale, grade CTCAE	*2*	0	1 (100%)
Effets secondaires rhumatologiques		0	9 (14.1%)
	1	0	8 (88.9%)

Si effets secondaires rhumatologiques, grade CTCAE	*2*		1 (11.1%)
Toxicité neurologique		0	1 (1.6%)
Si toxicité neurologique, grade CTCAE	*2*	0	1 (100%)
Toxicité cardiaques		0	0 (0%)
Autres effets secondaires		0	8 (12.5%)
Si autres effets secondaires, grade CTCAE	*1*	0	6 (75%)
	2		1 (12.5%)
	3		1 (12.5%)

DISCUSSION

1. Comparaison de nos résultats à ceux des grands essais cliniques

    a. Caractéristiques cliniques des patients

La population de notre étude semble représentative des patients traités pour un cancer du rein métastatique. Elle n'est pas la même que celle des grands essais cliniques. Les patients inclus dans les grands essais cliniques sont sélectionnés et les patients âgés ou en moins bon état général en sont exclus. Or, l'âge et l'état général sont des facteurs essentiels de décisions thérapeutiques. Dans notre étude, un quart des patients avait un état général altéré avec un PS ≥ 2 et/ou était dénutri, alors que dans l'étude princeps CheckMate 025, les patients avaient tous un état général conservé avec un indice de Karnofsky > 70% (15). De plus, la moitié des patients dans notre étude étaient métastatiques au diagnostic et 73% des patients avaient selon la classification IMDC, un pronostic intermédiaire ou mauvais. Dans l'étude CheckMate 025, 64% des patients avaient un pronostic intermédiaire ou mauvais. 14,1% des patients de notre étude avaient des métastases cérébrales, ce qui est classiquement un facteur de moins bon pronostic. Ces patients étaient exclus de l'étude CheckMate 025. En revanche, dans l'étude NIVOREN GETUG AFU 26, qui est une étude prospective menée en vie réelle chez des patients atteints d'un cancer du rein métastatique, traités par nivolumab, 15% des patients avaient un état général altéré PS 2 et 12,3% avaient des métastases cérébrales asymptomatiques, ce qui semble représentatif de la population générale (32).

    b. Données de survie

La médiane de survie dans notre cohorte était de 13,2 mois, soit plus faible que dans l'étude princeps CheckMate 025 (25 mois) (15). Cette différence peut s'expliquer par

les caractéristiques différentes des patients de notre étude : état général altéré et dénutrition pour un quart d'entre eux, présence de métastases cérébrales pour 14,1% d'entre eux. De plus, dans l'étude Checkmate 025, les patients avaient reçu 1 ou 2 lignes de traitement avant le nivolumab. Dans notre étude, 8,7% des patients avaient reçu 3 lignes ou plus de traitements avant l'introduction du nivolumab.

Le taux de réponse objective était de 25% dans notre étude et la médiane de survie sans progression était de 4,2 mois. Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés dans l'étude princeps CheckMate 025 : taux de réponse objective de 25% et médiane de survie sans progression de 4,6 mois. Dans l'étude NIVOREN GETUG AFU 26, on note une médiane de survie sans progression similaire de 3,2 mois et un taux de réponse objective à 20,8%, comparables à notre étude (32). Cependant, la médiane de survie est plus élevée que dans notre étude : 24,5 mois, comparable à celle de l'étude CheckMate 025.

Tableau 8 : comparaison des données de survie de notre étude à celles des grands essais cliniques

	Nombre de patients	SG médiane (mois)	SSP médiane (mois)	Taux de réponse objective (%)
CheckMate 025	821	25	4,6	25%
NIVOREN GETUG AFU 26	720	24,5	3,2	20,8%
Notre étude	92	13,2	4,2	25%

c. Effets secondaires

Les effets secondaires observés sous IPCI sont différents de ceux que l'on connait avec la chimiothérapie. Les IPCI sont capables d'induire des mécanismes de dysimmunité par inhibition de la réponse régulatrice. Les effets secondaires peuvent

toucher tous les organes et surviennent plutôt en début de traitement mais peuvent se voir à tout moment. Les plus fréquents sont les atteintes cutanées, digestives et endocriennes avec les dysthyroïdies. Le traitement repose généralement sur la corticothérapie.

Dans notre étude, 70,3% des patients ont présenté des effets secondaires, tous grades confondus. Il s'agissait d'effets secondaires connus et observés dans la littérature. Le plus fréquent était l'asthénie pour 79,7% des patients. Celle-ci est souvent multifactorielle : liée au cancer, au traitement, à la dénutrition. Puis, les autres effets secondaires, les plus fréquents étaient, par ordre de fréquence : cutanés, digestifs (diarrhées et colites), thyroïdiens et rhumatologiques. Ces résultats sont comparables à ceux de l'étude CheckMate 025 où les effets secondaires les plus fréquents étaient l'asthénie, l'atteinte cutanée (prurit ; rash cutané), les diarrhées (15). Quatre patients de notre étude ont présenté des effets secondaires de grade 3, aucun de grade 4. Ces chiffres sont nettement inférieurs à ceux retrouvés dans les études CheckMate 025 et NIVOREN GETUG AFU 26 : 19 et 17,8% des patients, respectivement, ont présenté des effets secondaires ≥ 3 (15,32). Cette différence peut s'expliquer par un biais de recueil des toxicités dans les dossiers médicaux. Les effets secondaires de grade ≥ 3 survenaient précocement : dans les 2 premiers mois de traitement par nivolumab dans notre étude ce qui est comparable à l'étude NIVOREN GETUG AFU 26 (médiane de survenue de 3,3 mois) (32). Dans notre étude, 12,5% des patients ont arrêté le nivolumab en raison d'effets secondaires. Ce chiffre est comparable à celui des études CheckMate 025 et NIVOREN GETUG AFU 26 : 8 et 8,9% respectivement (15,32).

L'association entre effets secondaires et efficacité des IPCI a d'abord été mise en évidence dans le mélanome. En effet, l'apparition d'un vitiligo sous IPCI est associée une augmentation du taux de réponse et de la survie (33,34). Cette corrélation a été également observée dans le cancer bronchique non à petites cellules (35,36).

Dans notre étude, l'apparition d'effets secondaires, tous grades confondus, est associée à une augmentation de la survie globale et de la survie sans progression. Par ailleurs, les patients pour qui le nivolumab a été arrêté en raison d'une toxicité, ont une médiane de survie augmentée à 20,6 mois.

Dans la littérature, de nombreuses études mettent en évidence un lien entre effets secondaires et efficacité des IPCI. Cette association était retrouvée par Ishihara et al. dans le cancer du rein avec une augmentation de la survie sans progression, de la survie globale et une réponse tumorale plus importante en cas d'effets secondaires (37). Martini et al. rapportaient également des réponses durables après arrêt de l'IPCI en raison d'effets secondaires dans le cancer du rein, avec un bénéfice clinique chez 68% des patients après 6 mois d'arrêt de l'immunothérapie et une médiane de temps entre l'arrêt du traitement et progression de 18,4 mois (38). L'association entre effets secondaires de grade 3 ou 4 et une survie sans progression plus longue a également été mise en évidence dans l'étude NIVOREN GETUG AFU 26 (32).

2. Facteurs pronostiques

    a. Facteurs pronostiques cliniques

<u>Age</u>

Le cancer du rein survient à un âge moyen de 66 ans chez l'homme, 70 ans chez la femme et dans 25% des cas, le diagnostic est fait après 75 ans. Le système immunitaire se modifie progressivement avec l'âge. Ce processus est appelé

immunosénescence. Avec l'âge, on observe une diminution de la capacité de reconnaissance des cellules tumorales par le système immunitaire ainsi qu'une diminution de sa capacité d'activation pour éliminer les cellules tumorales. Par ailleurs, les personnes âgées présentent un état inflammatoire chronique, ce qui les rend plus susceptible aux cancers ou aux maladies auto-immunes (39). L'hypothèse est alors celle d'une efficacité et d'une tolérance différente des IPCI chez les patients âgés.

Dans notre étude, l'âge n'est pas associé à la survie globale ni à la survie sans progression. Cependant, les patients ayant ≥ 75 ans étaient peu nombreux (9,8%), entrainant un manque de puissance.

Les résultats sont discordants dans la littérature. Les patients âgés sont peu représentés dans les essais cliniques, en raison de leur âge mais aussi de leurs comorbidités. Dans la méta-analyse de Elias et al. qui évaluait une immunothérapie par IPCI chez les patients âgés, on retrouvait un bénéfice de survie similaire pour les patients âgés de ≥ 65 ans et de < 65 ans (40). Cependant, seulement 10% des patients avaient > 75 ans, ce qui ne nous permet pas de conclure dans cette population. Dans la cohorte italienne du Nivolumab EAP (Expanded Access Program), l'efficacité du nivolumab était similaire chez les personnes âgées. Le taux de réponse était de 23% pour l'ensemble des patients et de 28% chez les ≥ 75 ans. Le taux de survie à 1 an était de 64,1% pour l'ensemble des patients et de 77,7% chez les ≥ 75 ans. La tolérance était comparable. Les patients âgés ne présentaient pas plus d'effets secondaires de grade ≥ 3 (41). Par opposition, dans l'étude CheckMate 025, on observe un bénéfice moindre sur la survie chez les patients âgés de > 75 ans : HR 0,78 (IC : 0,60 – 1,01) chez les patients de < 65 ans, HR 0,64 (IC : 0,45 – 0,91) entre 65 et 75 ans et HR 1,23 (IC 0,66 – 3,31) chez les plus de 75 ans (15).

Sexe

La réponse immunitaire est différente selon le sexe. En effet, les femmes présentent une réponse immunitaire innée et adaptative plus forte, une réponse à la vaccination plus importante ainsi qu'une élimination plus rapide de l'agent pathogène en cas d'infection. De plus, l'incidence des maladies auto-immunes est plus élevée chez la femme (42,43). Par ailleurs, on sait que la prévalence et la mortalité par cancer diffèrent selon le sexe (44). Ces différences peuvent être liées au sexe, au statut hormonal ainsi qu'aux facteurs environnementaux. Les hormones sexuelles, œstrogènes, progestérone et testostérone régulent une variété de fonctions cellulaires et une grande partie des cellules immunitaires expriment des récepteurs pour ces hormones. Celles-ci joueraient un rôle dans la régulation de l'expression de PD-1 et de PD-L1, entrainant ainsi une différence d'efficacité des IPCI (45,46).

Dans notre étude, il n'est pas retrouvé de différence selon le sexe : celui-ci n'impacte ni la survie globale ni la survie sans progression.

Dans la littérature, les résultats sont discordants. Deux grandes méta-analyses ont étudiées le lien entre le sexe et l'efficacité des IPCI. Tout d'abord, Conforti et al. mettaient en évidence un bénéfice significatif en faveur de l'immunothérapie plus important pour les hommes que pour les femmes (47). Cette méta-analyse incluait 20 études randomisées et les deux types de cancer les plus représentés étaient le mélanome et le cancer bronchique non à petites cellules. Les femmes étaient sous représentées car elles constituaient seulement un tiers des patients. De plus, les essais étudiants des anti-PD-L1 étaient exclus. Par opposition, la méta-analyse de Wallis et al. ne retrouvait pas de différence significative en terme d'efficacité, selon le sexe (48). Concernant les patients traités par IPCI pour un cancer du rein, aucune différence d'efficacité selon le sexe n'est mis en évidence (15,49,50).

Performans status

Dans notre étude, un PS ≥ 2 n'est pas associé à la survie globale ni à la survie sans progression.

Les modèles pronostiques du MSKCC et de l'IMDC comprennent tous deux l'indice de Karnofsky. Un indice de Karnofsky < 80% était associé à un diminution de la survie (4,5).

Dans la littérature, on retrouve des résultats contradictoires. Il faut souligner que les patients avec un PS ≥ 2 étaient fréquemment exclus des grands essais cliniques. En effet, les patients avec un indice de Karnofsky < 70 % étaient exclus de l'étude CheckMate 025 (15). Dans la cohorte italienne du Nivolumab EAP, le PS était associé à la survie globale mais seulement 6,4% des patients avaient un PS ≥ 2 (50). Dans le mélanome, chez les patients traités par IPCI, un PS ≥ 2 est associé à une diminution de la survie globale (51). De même, dans le cancer bronchique non à petites cellules, un PS ≥ 2 est un facteur pronostic et est associé à une diminution de la survie (52,53). Deux méta-analyses évaluaient le lien entre le PS et la survie chez des patients traités par IPCI : celui-ci n'était pas associé à la survie (54,55).

Tabagisme

Nous savons que le tabagisme est un facteur de risque de cancer du rein. Dans notre étude, 53,8% des patients étaient fumeurs. Il a été montré que l'exposition au tabac était liée à une charge mutationnelle plus élevée et à une sensibilité accrue aux IPCI (56). Chez les patients traités par IPCI pour un cancer bronchique non à petites cellules, un lien était retrouvé entre le statut tabagique et la réponse tumorale (53,57,58). Dans le cancer du rein, José et al. ne retrouvent pas de différence de survie selon le statut tabagique (59). Cependant, à travers la littérature, peu d'études traitent

du lien entre tabagisme et survie chez les patients atteints d'un cancer du rein traités par IPCI. Dans notre étude, il n'est pas retrouvé d'association entre tabagisme et survie.

Perte de poids

La dénutrition est définie par l'HAS par une perte de poids ≥ 5% en 1 mois, ou ≥ 10% en 6 mois, ou ≥ 10% par rapport au poids habituel, et/ou un IMC < 18,5 kg/m2, et/ou une sarcopénie (60). Elle est peut-être évaluée par des marqueurs biologiques tels que l'albumine et la pré-albumine.

La dénutrition est fréquente chez les patients atteints de cancer (61,62). Une dénutrition exogène par anorexie est souvent associée à une dénutrition endogène liée à l'inflammation. Celle-ci est liée à une diminution de la survie et une altération de la qualité de vie (63–65). L'hypoalbuminémie a été identifiée par plusieurs auteurs comme étant un facteur pronostique indépendant chez les patients traités par anti-angiogéniques pour un cancer du rein métastatique (66,67). Cai et al. suggèrent que la pré-albumine serait également un facteur pronostique indépendant chez les patients traités par anti-angiogéniques en 1ère ligne (68).

Dans notre étude, la perte de poids et/ou l'hypoalbuminémie étaient associées à une diminution de la survie globale et de la survie sans progression. L'association de la perte de poids avec la survie globale est également retrouvée en analyse multivariée. Il n'y avait pas de lien entre la diminution de la pré-albumine et la survie. Cependant, de nombreuses données étaient manquantes pour cette dernière.

L'état nutritionnel a un impact sur la réponse immunitaire, et notamment sur la réponse anti-tumorale (69,70). Ainsi, l'hypothèse est celle d'une diminution de l'efficacité des IPCI en cas de dénutrition. Plusieurs auteurs suggèrent que la dénutrition serait

associée à une moins bonne réponse aux IPCI, et par opposition l'obésité à une meilleure réponse (71,72). Dans le cancer bronchique non à petites cellules, chez les patients traités par IPCI, une association était mise en évidence entre sarcopénie et diminution de la survie globale, de la survie sans progression et du taux de réponse (73,74). La dénutrition a peu été étudiée chez les patients atteints d'un cancer du rein traités par IPCI. Deux études retrouvaient une association entre l'hypoalbuminémie et la survie chez des patients traités par nivolumab pour un cancer du rein (75,76). Il s'agit cependant de petites études rétrospectives.

Intervalle de temps entre le diagnostic et l'introduction d'un traitement systémique < 1 an

Dans notre étude, l'intervalle de temps entre le diagnostic et l'introduction d'un traitement systémique < 1 an est un facteur pronostic impactant la survie globale mais non la survie sans progression. En comparaison avec la littérature, cela est concordant. En effet, Motzer et al. ainsi que Heng et al. retrouvaient que l'intervalle de temps entre le diagnostic et l'introduction d'un traitement systémique < 1 an était un facteur pronostic (4,5). Patil et al. retrouvaient des résultats similaires avec un lien entre l'intervalle de temps entre le diagnostic et l'introduction d'un traitement systémique < 1 an et la survie globale chez les patients traités par sunitinib et INF-α (77).

Nombre de sites métastatiques ≥ 2

La présence de ≥ 2 sites métastatiques n'est pas associée à la survie globale ni à la survie sans progression dans notre étude. Yildiz et al. retrouvaient un lien entre la présence de > 2 sites métastatiques et la survie globale et la survie sans progression chez les patients traités par sunitinib (67). De même, Patil et al. mettaient en évidence

un lien entre un nombre de sites métastatiques ≥ 2 et la survie sans progression chez les patients traités par sunitinib et INF-α (77). Dans l'étude CheckMate 025, le bénéfice du nivolumab est retrouvé quel que soit le nombre de sites métastatiques (15).

Nombres de lignes antérieures

Le nombre de lignes de traitement antérieur au nivolumab n'est pas associé à la survie globale ni à la survie sans progression dans notre étude.

Les résultats sont discordants dans la littérature. Dans l'étude CheckMate 025, le bénéfice du nivolumab est retrouvé en 2nde et en 3ème ligne, sans différence significative (15). Des résultats similaires étaient mis en évidence avec l'absence d'association entre le nombre de lignes antérieures au nivolumab et la survie globale et la survie sans progression (59,78,79). Par opposition, dans la cohorte italienne du Nivolumab EAP, un nombre de lignes antérieures > 1 était associé à une diminution de la survie (50).

Néphrectomie initiale

La réalisation d'une néphrectomie initiale lors du diagnostic d'un cancer du rein d'emblée métastatique était le traitement de référence. En effet, Motzer et al. avaient mis en évidence un lien entre l'absence de chirurgie et une diminution de la survie identifiant la réalisation d'une néphrectomie initiale comme facteur pronostic (80). Deux études randomisées retrouvaient également un bénéfice en terme de survie à la réalisation d'une néphrectomie suivi d'un traitement par INF-α comparé à un traitement par INF-α seul (20,21). Puis la prise en charge thérapeutique a évolué avec l'arrivée des anti-angiogéniques. Dans l'étude SURTIME, on retrouvait une survie sans progression semblable en cas de chirurgie première suivie d'un traitement par sunitinib ou d'un traitement par sunitinib seul. Mais la survie était augmentée dans le bras

sunitinib seul (81). L'étude CARMENA mettait en évidence une non infériorité du traitement par sunitinib seul pour les patients avec un pronostic intermédiaire ou défavorable (22).

La question se pose à nouveau avec l'arrivée en 1ère ligne des combinaisons d'IPCI et IPCI - anti-angiogénique. Dans une large étude rétrospective, Singla et al. retrouvaient un bénéfice sur la survie chez les patients traités par IPCI et ayant eu une néphrectomie, en comparaison à un traitement par IPCI seul. Cependant, les patients opérés étaient sélectionnés, ils étaient plus jeunes et avaient moins de comorbidités (82).

En comparaison à notre cohorte de patients, la réalisation d'une néphrectomie initiale au diagnostic n'avait pas d'impact sur la survie globale ni sur la survie sans progression.

b. Facteurs pronostiques biologiques

Syndrome inflammatoire biologique

Il est bien connu maintenant que l'inflammation est un mécanisme d'immuno-résistance chez les patients atteints de cancer. L'inflammation contribue à l'activation de voies de signalisation oncogénique, favorisant la croissance et la dissémination tumorale (8).

Dans notre étude, la présence d'un RNL augmenté est liée à une diminution de la survie globale et de la survie sans progression. L'hyperleucocytose est liée à une diminution de la survie globale. L'anémie, la thrombocytose et l'élévation de la CRP ne sont pas significativement liée à la survie. Cependant, il existe un manque de données important pour la CRP.

La présence d'un syndrome inflammatoire biologique avec une hyperleucocytose, un RNL augmenté, une CRP élevée, une anémie et une thrombocytose est suggéré dans de nombreuses études comme étant un facteur de mauvais pronostic. D'après Heng et al, l'anémie, l'hyperleucocytose et la thrombocytose, qui sont des signes d'inflammation, sont des facteurs de mauvais pronostiques dans le cancer du rein métastatique (5). Plusieurs études mettaient en évidence un lien entre un RNL élevé et/ou une élévation de la CRP et une survie diminuée chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique traités par nivolumab (78,83–85). Il s'agit essentiellement de petites études rétrospectives. Cependant, des résultats semblables sont retrouvés chez les patients traités par IPCI chez les patients avec un cancer bronchique non à petites cellules (86,87). Dans le mélanome, il est suggéré un lien entre une CRP basse et une meilleure réponse aux IPCI (88). De même chez les patients traités pour un cancer bronchique non à petites cellules, une CRP élevée à l'introduction du nivolumab serait liée à une diminution de la survie (53).

Hypercalcémie

L'hypercalcémie est fréquente chez les patients atteints d'un cancer du rein. Elle peut être liée à un syndrome paranéoplasique ou à des métastases osseuses.

Dans notre étude, l'hypercalcémie était associée à une augmentation du risque de décès et du risque de progression. Cela est concordant avec la littérature. En effet, Motzer el al. et Heng et al. mettaient en évidence une association entre hypercalcémie et diminution de la survie (4,5). Deux autres modèles retrouvaient aussi cette association : le modèle du CCF (Cleveland Clinic Foundation) et de l'IKCWG (International Kidney Cancer Working Group) (89). Le lien entre hypercalcémie et survie n'a pas été spécifiquement étudié chez les patients traités par IPCI dans le cancer du rein.

Taux de LDH > 1,5N

Dans notre étude, il n'est pas retrouvé de lien entre le taux de LDH et la survie. Cependant, de nombreuses données étaient manquantes.

Chez les patients traités par IPCI pour un mélanome, le taux de LDH à l'introduction de l'IPCI était associé à la survie et à la réponse au traitement dans plusieurs études rétrospectives (90–92). Diem et al. retrouvaient un lien entre la survie et l'évolution du taux de LDH en cours de traitement. En cas d'élévation du taux de LDH, la survie était diminuée. En cas de diminution, celle-ci était augmentée (90). De même chez les patients atteints d'un cancer de poumon, traités par IPCI, un taux de LDH élevé à l'introduction était associé à une moins bonne survie (53).

Dans le cancer du rein métastatique, Motzer et al. avaient identifié le taux de LDH comme facteur pronostic (4). Chez les patients traités par nivolumab, à travers la littérature, on retrouve des résultats en faveur d'une association entre le taux de LDH à l'introduction du traitement et la survie (83,93). Il s'agit cependant de petites études rétrospectives.

c. Autre

Antibiothérapie

Dans notre étude, 18,6% des patients ont reçu une antibiothérapie dans le mois précédant ou dans les deux mois suivant la première injection de nivolumab. L'administration d'antibiotique n'est pas associée à la survie globale ni à la survie sans progression.

Le microbiote intestinal est composé d'une population dynamique de micro-organismes qui ont la capacité de moduler la réponse inflammatoire locale et

systémique. Sa composition a alors un impact sur la réponse immunitaire anti-tumorale. Or, nous savons que les antibiotiques altèrent celui-ci. A travers la littérature, on observe que l'altération du microbiote intestinal est associée à une résistance aux IPCI (94–96). Différentes études rétrospectives ont montré que la prise d'une antibiothérapie avant ou à l'introduction du traitement par IPCI avait un impact négatif sur la survie sans progression et sur la survie globale chez les patients atteints d'un cancer du rein ou d'un carcinome bronchique non à petites cellules (97–99). De plus, dans une méta-analyse de Wilson et al., on observe une survie globale et une survie sans progression plus longues chez les patients ne recevant pas d'antibiothérapie. Lorsque l'antibiotique est administré 42 jours avant le début de l'immunothérapie, il semble alors délétère (100). Des résultats similaires sont retrouvés dans la méta-analyse de Huang et al. (101).

3. Limites de l'étude

Notre étude rencontre des limites. Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective, ce qui implique que nous étions dépendants de la tenue des dossiers. Certains items n'étaient pas systématiquement décrits et les effets secondaires non systématiquement gradés. Des données étaient manquantes, surtout concernant les données biologiques.

De plus, l'effectif de notre cohorte reste restreint, ce qui pouvait entrainer un manque de puissance dans les analyses.

Concernant les facteurs pronostiques, les résultats des analyses bivariés restent exploratoires. Seul 2 facteurs pronostiques ont été mis en évidence en analyse

multivariée. Cependant l'analyse multivariée n'a pas pu être réalisée pour de nombreuses variables en raison d'un manque de données.

4. Forces de l'étude

La principale force est qu'il s'agit d'une étude en vie réelle, incluant des patients non sélectionnés et reflétant la pratique quotidienne.

De plus, il s'agit d'une étude multicentrique. Elle regroupait des patients pris en charge dans 3 centres différents, répartis sur 2 départements, permettant un reflet de la population globale.

5. Perspectives

Nous avons pu mettre en évidence un certain nombre de facteurs associés à la survie globale et la survie sans progression en analyse bivariée, ainsi que 2 facteurs en analyse multivariée. Cependant, cela ne nous permet pas de conclure sur leur valeur prédictive de réponse au nivolumab.

La stratégie thérapeutique a rapidement évolué ces dernières années avec les associations anti-angiogénique – IPCI et l'association nivolumab + ipilimumab qui sont maintenant recommandées en 1re ligne. Cependant, certains patients présentent une progression tumorale rapide sous IPCI. Il est donc essentiel de mettre en évidence des marqueurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie qui permettraient une meilleure sélection des patients qui en bénéficient.

La dénutrition est associée à la survie globale et à la survie sans progression dans notre étude. On sait que celle-ci a une valeur pronostique chez les patients atteints de

cancer. Sa valeur prédictive en réponse à l'immunothérapie n'est pas connue. Cela serait utile afin de proposer aux patients une prise en charge nutritionnelle adaptée, plus ou moins agressive.

L'apparition d'effets secondaires est liée à la survie globale et la survie sans progression dans notre étude. Cela est concordant avec la littérature. La prise en charge des effets secondaires immuno-médiés est alors essentielle. Dans l'objectif de mettre en évidence le rôle de l'éducation thérapeutique chez les patients traités par IPCI, l'étude EDHITO a été mise place évaluant l'impact de l'éducation thérapeutique sur la survenue de toxicités ≥ 3.

CONCLUSION

Dans notre étude, nous avons pu observer des patients atteints d'un cancer du rein métastatique traités par nivolumab en vie réelle. Nous avons mis en évidence plusieurs facteurs pronostiques : l'intervalle de temps entre le diagnostic et l'introduction d'un traitement systémique < 1 an, une dénutrition, une hypoalbuminémie, une hyperleucocytose, un RNL > 5, une hypercalcémie étaient associés à une diminution de la survie globale ; la dénutrition, l'hypoalbuminémie, le RNL > 5, l'hypercalcémie étaient associés à une diminution de la survie sans progression. Ces résultats ne permettent pas de conclure sur leurs valeurs prédictives de réponse aux IPCI mais ils peuvent permettre une meilleure identification des patients qui vont bénéficier d'un traitement par IPCI et d'adapter ainsi leur prise en charge et leur suivi.

BIBLIOGRAPHIE

1. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 6 janv 2021]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud

2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. mai 2019;30(5):706-20.

3. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : prise en charge du cancer du rein | Urofrance [Internet]. [cité 10 févr 2021]. Disponible sur: https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-actualisation-14

4. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 janv 2002;20(1):289-96.

5. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 déc 2009;27(34):5794-9.

6. Amato R. Modest effect of interferon alfa on metastatic renal-cell carcinoma. Lancet Lond Engl. 2 janv 1999;353(9146):6-7.

7. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Lancet Lond Engl. 2 janv 1999;353(9146):14-7.

8. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell. 4 mars 2011;144(5):646-74.

9. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 11 janv 2007;356(2):115-24.

10. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. Nature. 21 déc 2011;480(7378):480-9.

11. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science. 25 mars 2011;331(6024):1565-70.

12. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. Nat Immunol. nov 2002;3(11):991-8.

13. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 22 mars 2012;12(4):252-64.

14. Brahmer JR, Hammers H, Lipson EJ. Nivolumab: targeting PD-1 to bolster antitumor immunity. Future Oncol. 23 mars 2015;11(9):1307-26.

15. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. N Engl J Med. 5 nov 2015;373(19):1803-13.

16. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 5 avr 2018;378(14):1277-90.

17. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 21 mars 2019;380(12):1116-27.

18. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 21 mars 2019;380(12):1103-15.

19. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 4 mars 2021;384(9):829-41.

20. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy Followed by Interferon Alfa-2b Compared with Interferon Alfa-2b Alone for Metastatic Renal-Cell Cancer. N Engl J Med. 6 déc 2001;345(23):1655-9.

21. Mickisch GHJ, Garin A, Poppel H van, Prijck L de, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. The Lancet. 22 sept 2001;358(9286):966-70.

22. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval J-B, Bensalah K, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2 août 2018;379(5):417-27.

23. Dabestani S, Marconi L, Hofmann F, Stewart F, Lam TBL, Canfield SE, et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. Lancet Oncol. nov 2014;15(12):e549-561.

24. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, Leibovich BC, Blute ML. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. Cancer. 2011;117(13):2873-82.

25. Kwak C, Park YH, Jeong CW, Lee SE, Ku JH. Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: Comparison with conservative treatment. Urol Int. sept 2007;79(2):145-51.

26. Ikushima H, Tokuuye K, Sumi M, Kagami Y, Murayama S, Ikeda H, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 déc 2000;48(5):1389-93.

27. Zelefsky MJ, Greco C, Motzer R, Magsanoc JM, Pei X, Lovelock M, et al. Tumor Control Outcomes Following Hypofractionated and Single-Dose Stereotactic Image-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy for Extracranial Metastases from Renal Cell Carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 avr 2012;82(5):1744-8.

28. Soga N, Yamakado K, Gohara H, Takaki H, Hiraki T, Yamada T, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for unresectable pulmonary metastases from renal cell carcinoma. BJU Int. sept 2009;104(6):790-4.

29. Shu Yan Huo A, Lawson Morris D, King J, Glenn D. Use of percutaneous radiofrequency ablation in pulmonary metastases from renal cell carcinoma. Ann Surg Oncol. nov 2009;16(11):3169-75.

30. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. :43.

31. Powles T. Recent eUpdate to the ESMO Clinical Practice Guidelines on renal cell carcinoma on cabozantinib and nivolumab for first-line clear cell renal cancer. Ann Oncol. mars 2021;32(3):422-3.

32. Albiges L, Negrier S, Dalban C, Chevreau C, Gravis G, Oudard S, et al. Safety and efficacy of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Final analysis from the NIVOREN GETUG AFU 26 study. J Clin Oncol. 26 févr 2019;37(7_suppl):542-542.

33. Hua C, Boussemart L, Mateus C, Routier E, Boutros C, Cazenave H, et al. Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. JAMA Dermatol. janv 2016;152(1):45-51.

34. Nakamura Y, Tanaka R, Asami Y, Teramoto Y, Imamura T, Sato S, et al. Correlation between vitiligo occurrence and clinical benefit in advanced melanoma patients treated with nivolumab: A multi-institutional retrospective study. J Dermatol. 2017;44(2):117-22.

35. Grangeon M, Tomasini P, Chaleat S, Jeanson A, Souquet-Bressand M, Khobta N, et al. Association Between Immune-related Adverse Events and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Non-small-cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer. 2019;20(3):201-7.

36. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, et al. Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non–Small-Cell Lung

Cancer. JAMA Oncol [Internet]. mars 2018 [cité 18 janv 2021];4(3). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6583041/

37. Ishihara H, Takagi T, Kondo T, Homma C, Tachibana H, Fukuda H, et al. Association between immune-related adverse events and prognosis in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with nivolumab. Urol Oncol. juin 2019;37(6):355.e21-355.e29.

38. Martini DJ, Hamieh L, McKay RR, Harshman LC, Brandao R, Norton CK, et al. Durable Clinical Benefit in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients Who Discontinue PD-1/PD-L1 Therapy for Immune-Related Adverse Events. Cancer Immunol Res. 1 avr 2018;6(4):402-8.

39. Fulop T, Larbi A, Kotb R, Angelis F de, Pawelec G. Aging, Immunity, and Cancer. Discov Med. 24 juin 2011;11(61):537-50.

40. Elias R, Giobbie-Hurder A, McCleary NJ, Ott P, Hodi FS, Rahma O. Efficacy of PD-1 & PD-L1 inhibitors in older adults: a meta-analysis. J Immunother Cancer. déc 2018;6(1):26.

41. Vitale MG, Scagliarini S, Galli L, Pignata S, Re GL, Berruti A, et al. Efficacy and safety data in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma included in the nivolumab Expanded Access Program (EAP) in Italy. PLOS ONE. 6 juill 2018;13(7):e0199642.

42. Quintero OL, Amador-Patarroyo MJ, Montoya-Ortiz G, Rojas-Villarraga A, Anaya J-M. Autoimmune disease and gender: plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity. J Autoimmun. mai 2012;38(2-3):J109-119.

43. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. Nat Rev Immunol. oct 2016;16(10):626-38.

44. Cook MB, Dawsey SM, Freedman ND, Inskip PD, Wichner SM, Quraishi SM, et al. Sex disparities in cancer incidence by time period and age. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. avr 2009;18(4):1174-82.

45. Polanczyk MJ, Hopke C, Vandenbark AA, Offner H. Estrogen-mediated immunomodulation involves reduced activation of effector T cells, potentiation of Treg cells, and enhanced expression of the PD-1 costimulatory pathway. J Neurosci Res. 1 août 2006;84(2):370-8.

46. Polanczyk MJ, Hopke C, Vandenbark AA, Offner H. Treg suppressive activity involves estrogen-dependent expression of programmed death-1 (PD-1). Int Immunol. 7 févr 2007;19(3):337-43.

47. Conforti F, Pala L, Bagnardi V, De Pas T, Martinetti M, Viale G, et al. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2018;19(6):737-46.

48. Wallis CJD, Butaney M, Satkunasivam R, Freedland SJ, Patel SP, Hamid O, et al. Association of Patient Sex With Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors and Overall Survival in Advanced Cancers. JAMA Oncol. avr 2019;5(4):529-36.

49. Hassler MR, Abufaraj M, Kimura S, Stangl-Kremser J, Gust K, Glybochko PV, et al. Impact of Patients' Gender on Efficacy of Immunotherapy in Patients With Metastatic Kidney Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Genitourin Cancer. 1 avr 2020;18(2):88-94.e2.

50. Giorgi UD, Cartenì G, Giannarelli D, Basso U, Galli L, Cortesi E, et al. Safety and efficacy of nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: real-world results from an expanded access programme. BJU Int. 2019;123(1):98-105.

51. Wong A, Williams M, Milne D, Morris K, Lau P, Spruyt O, et al. Clinical and palliative care outcomes for patients of poor performance status treated with antiprogrammed death-1 monoclonal antibodies for advanced melanoma. Asia Pac J Clin Oncol. déc 2017;13(6):385-90.

52. Dall'Olio FG, Maggio I, Massucci M, Mollica V, Fragomeno B, Ardizzoni A. ECOG performance status ≥2 as a prognostic factor in patients with advanced non small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors-A systematic review and meta-analysis of real world data. Lung Cancer Amst Neth. juill 2020;145:95-104.

53. Oya Y, Yoshida T, Kuroda H, Mikubo M, Kondo C, Shimizu J, et al. Predictive clinical parameters for the response of nivolumab in pretreated advanced non-small-cell lung cancer. Oncotarget. 7 oct 2017;8(61):103117-28.

54. Yang F, Markovic SN, Molina JR, Halfdanarson TR, Pagliaro LC, Chintakuntlawar AV, et al. Association of Sex, Age, and Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status With Survival Benefit of Cancer Immunotherapy in Randomized Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 7 août 2020;3(8):e2012534.

55. Bersanelli M, Brighenti M, Buti S, Barni S, Petrelli F. Patient performance status and cancer immunotherapy efficacy: a meta-analysis. Med Oncol. 20 août 2018;35(10):132.

56. Champiat S, Ferté C, Lebel-Binay S, Eggermont A, Soria JC. Exomics and immunogenics: Bridging mutational load and immune checkpoints efficacy. OncoImmunology. janv 2014;3(1):e27817.

57. Norum J, Nieder C. Tobacco smoking and cessation and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): a review of the literature. ESMO Open. 2018;3(6):e000406.

58. Li JJN, Karim K, Sung M, Le LW, Lau SCM, Sacher A, et al. Tobacco exposure and immunotherapy response in PD-L1 positive lung cancer patients. Lung Cancer Amst Neth. déc 2020;150:159-63.

59. José J-FM, Jose M, Silverio R, Federico V, Isabel C, Martin O-A, et al. Eastern Spanish experience with nivolumab in metastatic renal cell carcinoma. Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex. sept 2020;22(9):1517-23.

60. Haute Autorité de Santé - Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte [Internet]. [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3118872/fr/diagnostic-de-la-denutrition-de-l-enfant-et-de-l-adulte

61. Laviano A, Lazzaro LD, Koverech A. Nutrition support and clinical outcome in advanced cancer patients. Proc Nutr Soc. nov 2018;77(4):388-93.

62. Muscaritoli M, Lucia S, Farcomeni A, Lorusso V, Saracino V, Barone C, et al. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: the PreMiO study. Oncotarget. 10 août 2017;8(45):79884-96.

63. Meyerhardt JA, Kroenke CH, Prado CM, Kwan ML, Castillo A, Weltzien E, et al. Association of Weight Change after Colorectal Cancer Diagnosis and Outcomes in the Kaiser Permanente Northern California Population. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. janv 2017;26(1):30-7.

64. Kimura M, Naito T, Kenmotsu H, Taira T, Wakuda K, Oyakawa T, et al. Prognostic impact of cancer cachexia in patients with advanced non-small cell lung cancer. Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. juin 2015;23(6):1699-708.

65. Senesse P, Bachmann P, Bensadoun RJ, Besnard I, Bourdel-Marchasson I, Bouteloup C, et al. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : textes courts. Nutr Clin Métabolisme. déc 2012;26(4):151-8.

66. Stenman M, Laurell A, Lindskog M. Prognostic significance of serum albumin in patients with metastatic renal cell carcinoma. Med Oncol. 30 janv 2014;31(3):841.

67. Yildiz I, Sen F, Kilic L, Ekenel M, Ordu C, Kilicaslan I, et al. Prognostic factors associated with the response to sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. Curr Oncol. déc 2013;20(6):e546-53.

68. Cai W, Kong W, Dong B, Zhang J, Chen Y, Xue W, et al. Pretreatment Serum Prealbumin as an Independent Prognostic Indicator in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Using Tyrosine Kinase Inhibitors as First-Line Target Therapy. Clin Genitourin Cancer. juin 2017;15(3):e437-46.

69. Pae M, Meydani SN, Wu D. The Role of Nutrition in Enhancing Immunity in Aging. Aging Dis. 30 sept 2011;3(1):91-129.

70. Soldati L, Di Renzo L, Jirillo E, Ascierto PA, Marincola FM, De Lorenzo A. The influence of diet on anti-cancer immune responsiveness. J Transl Med. déc 2018;16(1):75.

71. Coss CC, Clinton SK, Phelps MA. Cachectic Cancer Patients: Immune to Check-point Inhibitor Therapy? Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 1 déc 2018;24(23):5787-9.

72. An Y, Wu Z, Wang N, Yang Z, Li Y, Xu B, et al. Association between body mass index and survival outcomes for cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. J Transl Med. déc 2020;18(1):235.

73. Lee C-S, Devoe CE, Zhu X, Fishbein JS, Seetharamu N. Pretreatment nutritional status and response to checkpoint inhibitors in lung cancer. Lung Cancer Manag. 24 avr 2020;9(2):LMT31.

74. Nishioka N, Uchino J, Hirai S, Katayama Y, Yoshimura A, Okura N, et al. Association of Sarcopenia with and Efficacy of Anti-PD-1/PD-L1 Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Med. avr 2019;8(4):450.

75. Takemura K, Yuasa T, Fujiwara R, Ito M, Suzuki H, Yonese J, et al. Prognostic Significance of the Controlling Nutritional Status (CONUT) Score in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Treated with Nivolumab after Failure of Prior Tyrosine Kinase Inhibitors. J Urol. déc 2020;204(6):1166-72.

76. Fujiwara R, Takemura K, Fujiwara M, Yuasa T, Yasuoka S, Komai Y, et al. Modified Glasgow Prognostic Score as a Predictor of Prognosis in Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Nivolumab. Clin Genitourin Cancer. 10 nov 2020;

77. Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Négrier S, Kim ST, et al. Prognostic factors for progression-free and overall survival with sunitinib targeted therapy and with cytokine as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. Ann Oncol. 1 févr 2011;22(2):295-300.

78. Zahoor H, Barata PC, Jia X, Martin A, Allman KD, Wood LS, et al. Patterns, predictors and subsequent outcomes of disease progression in metastatic renal cell carcinoma patients treated with nivolumab. J Immunother Cancer. déc 2018;6(1):107.

79. Ishihara H, Takagi T, Kondo T, Fukuda H, Tachibana H, Yoshida K, et al. Comparable efficacy and safety between second-line and later-line nivolumab therapy for metastatic renal cell carcinoma. Int J Clin Oncol. avr 2020;25(4):705-12.

80. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. août 1999;17(8):2530-40.

81. Bex A, Mulders P, Jewett M, Wagstaff J, van Thienen JV, Blank CU, et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib. JAMA Oncol. févr 2019;5(2):164-70.

82. Singla N, Hutchinson RC, Ghandour RA, Freifeld Y, Fang D, Sagalowsky AI, et al. Improved survival after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the contemporary immunotherapy era: An analysis of the National Cancer Database. Urol Oncol. juin 2020;38(6):604.e9-604.e17.

83. Suzuki K, Terakawa T, Furukawa J, Harada K, Hinata N, Nakano Y, et al. C-reactive protein and the neutrophil-to-lymphocyte ratio are prognostic biomarkers in metastatic renal cell carcinoma patients treated with nivolumab. Int J Clin Oncol. janv 2020;25(1):135-44.

84. Lalani A-KA, Xie W, Martini DJ, Steinharter JA, Norton CK, Krajewski KM, et al. Change in Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in response to immune checkpoint blockade for metastatic renal cell carcinoma. J Immunother Cancer [Internet]. 22 janv

2018 [cité 20 janv 2020];6. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5776777/

85. Jeyakumar G, Bumma N, Kim S, Landry C, Kim H, Silski C, et al. Neutrophil lymphocyte ratio (NLR) as a clinical biomarker predictive of outcomes with immune checkpoint inhibitor therapy in genitourinary cancers. J Clin Oncol. 20 févr 2017;35(6_suppl):453-453.

86. Bagley SJ, Kothari S, Aggarwal C, Bauml JM, Alley EW, Evans TL, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of outcomes in nivolumab-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. Lung Cancer Amst Neth. avr 2017;106:1-7.

87. Dusselier M, Deluche E, Delacourt N, Ballouhey J, Egenod T, Melloni B, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio evolution is an independent predictor of early progression of second-line nivolumab-treated patients with advanced non-small-cell lung cancers. PLOS ONE. 17 juill 2019;14(7):e0219060.

88. Marshall MA, Ribas A, Huang B. Evaluation of baseline serum C-reactive protein (CRP) and benefit from tremelimumab compared to chemotherapy in first-line melanoma. J Clin Oncol. 20 mai 2010;28(15_suppl):2609-2609.

89. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. févr 2013;14(2):141-8.

90. Diem S, Kasenda B, Spain L, Martin-Liberal J, Marconcini R, Gore M, et al. Serum lactate dehydrogenase as an early marker for outcome in patients treated with anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. Br J Cancer. 2 févr 2016;114(3):256-61.

91. Kelderman S, Heemskerk B, van Tinteren H, van den Brom RRH, Hospers GAP, van den Eertwegh AJM, et al. Lactate dehydrogenase as a selection criterion for ipilimumab treatment in metastatic melanoma. Cancer Immunol Immunother CII. mai 2014;63(5):449-58.

92. Martens A, Wistuba-Hamprecht K, Foppen MG, Yuan J, Postow MA, Wong P, et al. Baseline peripheral blood biomarkers associated with clinical outcome of advanced melanoma patients treated with ipilimumab. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 15 juin 2016;22(12):2908-18.

93. Shirotake S, Takamatsu K, Mizuno R, Kaneko GO, Nishimoto K, Oya M, et al. Serum Lactate Dehydrogenase Before Nivolumab Treatment Could Be a Therapeutic Prognostic Biomarker for Patients With Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Anticancer Res. août 2019;39(8):4371-7.

94. Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. Science. 27 nov 2015;350(6264):1079-84.

95. Routy B, Chatelier EL, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1–based immunotherapy against epithelial tumors. Science. 5 janv 2018;359(6371):91-7.

96. Dai Z, Zhang J, Wu Q, Fang H, Shi C, Li Z, et al. Intestinal microbiota: a new force in cancer immunotherapy. Cell Commun Signal. 10 juin 2020;18(1):90.

97. Tinsley N, Zhou C, Tan G, Rack S, Lorigan P, Blackhall F, et al. Cumulative Antibiotic Use Significantly Decreases Efficacy of Checkpoint Inhibitors in Patients with Advanced Cancer. The Oncologist. janv 2020;25(1):55-63.

98. Derosa L, Hellmann MD, Spaziano M, Halpenny D, Fidelle M, Rizvi H, et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 01 2018;29(6):1437-44.

99. Ueda K, Yonekura S, Ogasawara N, Matsunaga Y, Hoshino R, Kurose H, et al. The Impact of Antibiotics on Prognosis of Metastatic Renal Cell Carcinoma in Japanese Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. Anticancer Res. nov 2019;39(11):6265-71.

100. Wilson BE, Routy B, Nagrial A, Chin VT. The effect of antibiotics on clinical outcomes in immune-checkpoint blockade: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Cancer Immunol Immunother CII. 21 déc 2019;

101. Huang X-Z, Gao P, Song Y-X, Xu Y, Sun J-X, Chen X-W, et al. Antibiotic use and the efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: a pooled analysis of 2740 cancer patients. OncoImmunology. 2 déc 2019;8(12):e1665973.

AUTEUR : Nom : BELLOUARD **Prénom :** Apolline

Date de soutenance : 26/05/2021

Titre de la thèse : Facteurs pronostiques chez les patients traités par Nivolumab dans le cancer du rein métastatique : étude multicentrique rétrospective

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Oncologie

DES + spécialité : DES d'Oncologie médicale

Mots-clés : cancer du rein ; métastatique ; inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ; nivolumab ; facteurs pronostiques ; survie

Résumé :

Introduction : La prise en charge thérapeutique du cancer du rein métastatique a évolué ces dernières années avec l'arrivée des nouvelles immunothérapies. Le nivolumab a obtenu son AMM en 2016 dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du rein à cellules claires avancé après un traitement antérieur par anti-angiogénique suite aux données de l'étude CheckMate 025. Les modèles pronostiques du MSKCC et de l'IMDC jouent actuellement un rôle dans la stratégie thérapeutique. Ils ont cependant été validés avant le développement des nouvelles immunothérapies.
Objectif : Identifier des facteurs pronostiques chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique traités par nivolumab.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective et multicentrique chez des patients atteints d'un cancer du rein métastatique traité par nivolumab entre janvier 2016 et décembre 2019.

Résultats : 92 patients ont été inclus. La médiane de survie était de 13,2 mois (IC95%=[9.2;22.4]) et la médiane de survie sans progression de 4,2 mois (IC95%=[3.5;5.8]). 50% des patients ont présenté une réponse ou une stabilité sous nivolumab, parmi lesquels 25% ont eu une réponse objective. Les patients avec un intervalle de temps entre le diagnostic et l'introduction d'un traitement systémique <1 an, présentant une perte de poids, une hypoalbuminémie, une hyperleucocytose, un RNL>5, une hypercalcémie avaient une survie globale diminuée. Les patients présentant une perte du poids, une hypoalbuminémie, un RNL>5, une hypercalcémie présentaient une survie sans progression diminuée. L'apparition d'effets secondaires était associée à une survie globale et une survie sans progression augmentée. 70,3% des patients ont présenté des effets secondaires, dont 4,3% étaient ≥ grade 3. Il s'agissait d'effets secondaires connus.

Conclusion : Les facteurs pronostiques associés à la survie globale, chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique, traités par nivolumab, étaient : un intervalle de temps entre le diagnostic et l'introduction d'un traitement systémique <1 an, une dénutrition, une hypoalbuminémie, une hyperleucocytose, un RNL>5, une hypercalcémie. Ceux impactant la survie sans progression étaient une dénutrition, une hypoalbuminémie, un RNL>5, une hypercalcémie.

<u>Composition du Jury</u> :

Président : Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Arnauld VILLERS

Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL

Madame le Docteur Alexandra FORESTIER

Directeur de thèse : Madame le Docteur Claire CHEYMOL