Progrès en urologie (2015) **26**, 16—23

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Article du mois

ARTICLE ORIGINAL

Étude des facteurs pronostiques pour le carcinome rénal métastatique traité par une deuxième ligne de thérapies ciblées

Prognostic factors for metastatic renal cell carcinoma treated with second-line targeted therapies

J.D. Rebibo[a], C. Pfister[a,b], A. Giwerc[a], G. Defortescu[a], S. Gouerant[c,d], F. Di Fiore[b,c,d,1], F.-X. Nouhaud[a,*,b,c,1]

[a] *Service d'urologie et transplantation, centre hospitalier et universitaire de Rouen, 1, rue de Germont, 76031 Rouen cedex, France*
[b] *Équipe de recherche d'oncologie normande (IRON), centre hospitalier et universitaire de Rouen, 1, rue de Germont, 76031 Rouen cedex, France*
[c] *Unité d'oncologie urologique et digestive, centre hospitalier et universitaire de Rouen, 1, rue de Germont, 76031 Rouen cedex, France*
[d] *Service d'oncologie médicale, centre Henri-Becquerel, rue d'Amiens, 76000 Rouen, France*

Reçu le 18 mai 2015 ; accepté le 4 septembre 2015
Disponible sur Internet le 9 octobre 2015

MOTS CLÉS
Facteurs pronostiques ;
Cancer du rein métastatique ;
Thérapies ciblées ;
Survie ;
Toxicité induite

Résumé
Objectif. — Évaluer l'intérêt pronostique des variables clinico-biologiques chez les patients traités en deuxième ligne de thérapie ciblée (TC) pour un cancer du rein métastatique (CRM).
Matériel et méthodes. — Une étude rétrospective a été réalisée chez 60 patients traités en deuxième ligne de TC entre 2006 et 2013. Les variables clinico-biologiques ont été incluses, notamment la toxicité induite, le score de Heng, le MSKCC et la fonction rénale. La survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) ont été étudiées en analyses univariée et multivariée.
Résultats. — L'âge médian était de 61 ans [39—81]. Les scores du MSKCC et de Heng étaient significativement pronostiques pour la SG et la SSP ($p < 0,05$). Une hypoalbuminémie, une anémie et la présence de métastases cérébrales étaient associées à une SG et une SSP inférieures

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : fx_nouhaud@hotmail.fr (F.-X. Nouhaud).
[1] équivalente de ces auteurs à ce travail.

http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2015.09.007
1166-7087/© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

($p < 0,05$). Une toxicité sévère avait un impact pronostique avec une meilleure SG (26 mois vs 10 mois, $p = 0,003$) et une meilleure SSP (5 mois vs 4 mois, $p = 0,047$). De même, une fonction rénale altérée à l'initiation de la 2e ligne était associée à une meilleure survie (SG = 24 mois vs 9 mois, $p = 0,035$ et SSP = 7 mois vs 4 mois, $p = 0,043$). En analyse multivariée, la toxicité induite était retrouvée comme un facteur indépendant de bon pronostic pour la SG (HR = 0,36 ; $p = 0,01$).
Conclusion. — Nos résultats suggéraient qu'une altération de la fonction rénale et une toxicité induite en 2e ligne de TC auraient un potentiel intérêt pronostique, comme cela a déjà été rapporté pour la première ligne de traitement.
Niveau de preuve.— 5.
© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS
Prognostic factors;
Metastatic renal cell carcinoma;
Targeted therapies;
Survival;
Induced toxicity

Summary
Objective. — To assess the prognostic value of clinical and biological features in patients treated with second-line targeted therapies (TT) for a metastatic renal cell carcinoma (mRCC).
Material and methods. — A retrospective study was performed including 60 patients treated with second-line TT from 2006 to 2013. Clinical and biological features were collected, including TT-induced toxicities, Heng and MSKCC prognostic scores, and renal function. Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were assessed using univariate and multivariate analysis.
Results. — The median age was 61 years [39—81]. MSKCC and Heng scores were significantly prognostic for OS and PFS ($P < 0.05$). Hypo-albuminemia, anemia and brain metastasis were associated with poorer OS and PFS ($P < 0.05$). Severe induced toxicities had a prognostic impact with higher OS (26 months vs 10 months, $P = 0.003$) and PFS (5 months vs 4 months, $P = 0.047$). Renal function impairment at the initiation of the second line was also associated with higher survival (OS = 24 months vs 9 months, $P = 0.035$ and PFS = 7 months vs 4 months, $P = 0.043$). On multivariate analysis, induced toxicity was found as an independent factor of good prognosis for OS (HR = 0.36; $P = 0.01$).
Conclusion. — Our results suggested that renal function impairment and TT-induced toxicities in the second line of treatment for mRCC have a potential prognostic interest as it had previously been reported for the first line of TT.
Level of evidence.— 5.
© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le stade métastatique concerne près d'un patient sur deux, traité pour un cancer du rein. En effet, près d'un tiers sont métastatiques dès le diagnostic et un tiers des patients traités pour une tumeur localisée évoluent vers ce stade lors de la surveillance [1,2]. La prise en charge médicale des patients présentant un cancer du rein métastatique (CRM) repose sur l'utilisation des thérapies ciblées (TC) regroupant les molécules anti-angiogéniques et les inhibiteurs de mTOR. À l'heure actuelle, si les séquences optimales restent à définir, la stratégie thérapeutique est dite multi-lignes, avec un choix de première intention qui repose principalement sur les caractéristiques de la maladie ou le score pronostique du MSKCC [2].

Si aucun test prédictif de sensibilité ou de résistance des TC n'est encore disponible, des facteurs pronostiques ont été récemment rapportés en première et deuxième lignes de traitement [3,4]. Parmi les facteurs identifiés, le score du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) a montré sont intérêt dans de nombreuses études dont la plupart ont été réalisées sur des populations sélectionnées pour des essais cliniques chez des patients traités par immunothérapie [5—8]. Récemment, Ko et al. ont mis en évidence que les critères validés par Heng en première ligne de TC par anti-VEGF auraient également un intérêt pronostique en 2e ligne de traitement [3]. Par ailleurs, plusieurs travaux récents ont rapporté des résultats prometteurs concernant l'association entre la survenue des principales toxicités induites par les TC et l'efficacité du traitement en première ligne [9—11]. À notre connaissance, l'impact pronostique de la toxicité en deuxième ligne de traitement n'a pas été rapporté. L'objectif de ce travail était d'évaluer l'impact pronostique des variables clinico-biologiques comme le score MSKCC, celui de Heng, ainsi que la toxicité induite chez les patients traités pour un CRM en deuxième ligne de traitement par TC.

Matériel et méthodes

Population de l'étude

L'ensemble des patients traités dans notre centre par une deuxième ligne de TC pour un CRM entre janvier 2006 et janvier 2013 ont été inclus dans cette étude. Les patients pouvaient avoir eu un traitement antérieur par immunothérapie mais cette dernière n'était pas considérée comme une première ligne de TC. Pour l'ensemble des patients inclus, les données démographiques et clinico-biologiques ont été recueillies rétrospectivement, notamment les variables des scores pronostiques du MSKCC [8] et de Heng [12] et les variables biologiques à l'initiation de la deuxième ligne de TC (hémoglobine, plaquettes, polynucléaires neutrophiles, albumine, calcium corrigé, lactate déshydrogénase). La fonction rénale a également été renseignée après calcul du débit de filtration glomérulaire (DFG) selon la formule MDRD (Modification Diet in Renal Disease). Un DFG < 60 mL/min a été retenu comme seuil pour définir une insuffisance rénale. Les toxicités induites par la deuxième ligne de TC ont également été colligées selon la classification du Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0. et réparties en deux catégories : toxicité faible (≤ grade 2) et toxicité sévère (grade 3—4).

Le traitement par TC reposait sur le sunitinib, délivré par cycles de 6 semaines (4 semaines de traitement quotidien administré per os à la dose de 50 mg, suivi de 2 semaines de pause), le sorafénib, utilisé à la dose de 800 mg par jour en continu, l'évérolimus, délivré à la dose de 10 mg par jour en continu et le temsirolimus, utilisé à la dose de 25 mg en perfusions intraveineuses hebdomadaires. Ces posologies étaient adaptées à la discrétion de l'oncologue médical, soit à l'initiation, soit au cours du suivi selon la tolérance du traitement.

Le suivi au cours du traitement reposait sur une consultation d'oncologie au 15e et au 30e jours après l'initiation de la 2e ligne de TC, puis au minimum tous les mois selon le type et la tolérance du traitement. Le suivi de l'efficacité du traitement était effectué par un scanner thoraco-abdomino-pelvien tous les 3 mois pour la surveillance des volumes cibles.

Analyse statistique

Une analyse de survie a été réalisée en considérant la survie globale (SG), définie comme le délai entre le début de la deuxième ligne de traitement et le décès du patient, quelle qu'en soit la cause, ainsi que la survie sans progression (SSP), définie par le délai entre le début de la deuxième ligne de traitement et la mise en évidence d'une progression selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumor) ou le décès du patient, en l'absence de progression objectivée. En analyse univariée, les courbes de survies ont été calculées selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du *log-rank*. Les résultats étaient considérés comme statistiquement significatifs pour une valeur de $p \leq 0{,}05$. Le modèle de Cox a été utilisé en analyse multivariée pour identifier d'éventuels facteurs pronostiques indépendants en incluant les facteurs statistiquement significatifs ($p < 0{,}05$) en analyse univariée. Les analyses statistiques ont été réalisées par l'intermédiaire du logiciel Medcalc® Version 12.0.3.0, Medcalc Software bvba, Ostend, Belgique.

Résultats

Caractéristiques des patients

Parmi les 102 patients traités par TC au cours de la période étudiée, 60 (58,8 %) ont initié une deuxième ligne de traitement. L'âge médian en début de 2e ligne était de 61 ans [39—81] et le suivi médian était de 30 mois [1—84]. Les caractéristiques clinico-biologiques des patients en début de deuxième ligne de TC sont résumées dans le Tableau 1. Cinq patients (8 %) présentaient une localisation secondaire cérébrale, 15 patients (25 %) avaient un Karnofsky Performance Status < 80 %. Pour les patients débutant une deuxième ligne de TC, selon les critères de Heng : 16 patients (27 %) étaient de bon pronostic contre respectivement, 55 et 18 % pour les groupes de pronostic intermédiaire et de mauvais pronostic ; cette distribution était proche pour la classification MSKCC.

Caractéristique des thérapies ciblées

Les caractéristiques des traitements de deuxième ligne sont décrites dans le Tableau 2.

L'évérolimus était la molécule la plus employée avec 26 patients traités, devant le sunitinib (20), le sorafénib (10) et le temsirolimus (4). Le traitement était responsable de toxicités induites sévères (grades 3, 4) pour 28 patients (47 %) et grades 0, 1, 2 pour 32 patients (53 %), entraînant une réduction de dose pour 48 % des patients et un arrêt de cette 2e ligne de TC pour 28 %. Les toxicités les plus fréquemment rencontrées, tous grades confondus, étaient cutanées (48 %) et digestives (43 %) et une hypertension artérielle observée pour 11 patients (18 %) (Tableau 2). Par ailleurs, l'arrêt du traitement était secondaire à une progression tumorale pour 72 % des patients.

Étude de survie

Analyse univariée

La survie globale en 2e ligne de TC était de 13 mois, et la SSP de 4 mois. Les principaux facteurs pronostiques cliniques et biologiques connus en première ligne de traitement avaient également un impact pronostique en 2e ligne (Tableau 3). Le score MSKCC ainsi que celui de Heng étaient significativement liés à la SG et la SSP ($p < 0{,}05$). Une hypoalbuminémie était un facteur péjoratif concernant la SG ($p < 0{,}0005$) et la SSP ($p < 0{,}0075$), tout comme une hémoglobine inférieure à la normale (SG : $p < 0{,}0005$; SSP : $p < 0{,}045$) et la présence d'une métastase cérébrale (SG : $p < 0{,}0002$; SSP : $p < 0{,}0004$). La toxicité induite et l'altération de la fonction rénale ont également été identifiées comme ayant un impact pronostique en 2e ligne. Ainsi, les patients ayant un DFG < 60 mL/min à l'initiation de la 2e ligne avaient une meilleure SG (24 mois vs 9 mois, $p = 0{,}035$) et une meilleure SSP (7 mois vs 4 mois, $p = 0{,}043$) (Fig. 1). De même, les patients ayant une toxicité sévère induite par la 2e ligne avaient une meilleure SG (26 mois vs 10 mois, $p = 0{,}003$) et une meilleure SSP (5 mois vs 4 mois, $p = 0{,}047$) (Fig. 2). Il n'a pas été retrouvé d'impact pronostique selon le type de

Tableau 1 Caractéristique des patients à l'initiation de la deuxième ligne de TC.

Variables	Patients	
	n	%
Âge médian au début de la ligne 2	61	
Extrêmes	39—81	
Sexe		
Homme	40	67
Femme	20	33
Âge ≥ 70 ans	17	28
Métastase cérébrale	5	8
Karnofsky Performance Status < 80 %	15	25
Biologie		
Albuminémie < LNI	22	37
Hémoglobine < LNI	15	25
Plaquettes > LNS	7	12
Polynucléaires neutrophiles > LNS	11	18
Calcémie corrigée > LNS	1	2
LDH > 1,5 LNS	8	13
DFG <60 mL/min/1,73m^2	21	35
Groupe pronostique du MSKCC		
Bon pronostic	17	28
Pronostic intermédiaire	31	52
Mauvais pronostic	12	20
Groupe pronostique de Heng		
Bon pronostic	16	27
Pronostic intermédiaire	33	55
Mauvais pronostic	11	18
Type histologique		
Carcinome rénal à cellule claire	51	85
Autre	9	15
Stade pT (n = 59)		
T 1—2	28	47
T 3—4	31	53
Ganglions positifs (N +) (n = 59)	8	14
Fuhrman ≥ 3 (n = 59)	45	76
Néphrectomie	59	98

LNS : limite normale supérieure ; LNI : limite normale inférieure ; DFG : débit de filtration glomérulaire.

Tableau 2 Caractéristique de la deuxième ligne de traitement.

Variables	Patients	
	n	%
Molécule de deuxième ligne		
Sunitinib	20	33
Sorafénib	10	17
Évérolimus	26	43
Temsirolimus	4	7
Molécule de première ligne		
Sunitinib	38	63
Sorafénib	19	32
ImTOR	3	5
Survie globale médiane (mois)	13	
Survie sans progression médiane (mois)	4	
Toxicité induite par les TC		
Grades 0, 1, 2	32	53
Grades 3, 4	28	47
Toxicité grades 3, 4 selon les molécules de TC		
Évérolimus (*n* = 26)	14	54
Sunitinib (*n* = 20)	8	40
Sorafénib (*n* = 10)	6	60
Temsirolimus (*n* = 4)	0	0
Principales toxicités induites		
Cutanée/muqueuse	29	48
Digestive	26	43
Hypertension artérielle	11	18
Cause d'arrêt de la deuxième ligne (n = 57)		
Progression	41	72
Toxicité	16	28
Cause d'arrêt de la première ligne		
Progression	44	73
Toxicité	16	27
Ajustement de la dose liée à la toxicité	29	48
Troisième ligne de TC après la deuxième	34	57

molécule utilisée en deuxième ligne de thérapie ciblée pour la SG et la SSP.

Analyse multivariée

En analyse multivariée, la toxicité induite était retrouvée comme un facteur indépendant de bon pronostic pour la SG (HR = 0,36 [0,16—0,78], *p* = 0,01). De même, l'existence d'une métastase cérébrale est apparue comme un facteur indépendant de mauvais pronostic pour la SG (HR = 4,72 [1,43—15,6], *p* = 0,011) et pour la SSP (HR = 3,93 [1,41—10,94], *p* = 0,009) (Tableau 4).

Discussion

Depuis l'autorisation de mise sur le marché des TC, la prise en charge du CRM a été considérablement modifiée, reposant désormais sur une utilisation séquentielle de ces molécules [4]. Actuellement, l'utilisation multi-lignes des

Tableau 3 Analyse univariée de la survie globale et sans progression en deuxième de ligne de TC.

Variables	SG		SSP	
	Médiane	*p*	Médiane	*p*
Âge				
≥ 70	21	0,62	6	0,34
< 70	12		4	
Karnofsky Performance Status				
≥ 80 %	22	0,086	6	0,018
< 80 %	9		3	
Métastase cérébrale				
Oui	5	0,0002	1	0,0004
Non	21		5	
Molécule de première ligne de TC				
Sunitinib	25	0,22	4	0,33
Sorafénib	26		5,5	
Évérolimus	12		4	
Temsirolimus	9		3	
Hémoglobine < LNI				
Oui	5	0,0005	3	0,047
Non	22		5	
Plaquettes < LNI				
Oui	7	0,044	4	0,17
Non	21		4	
Polynucléaires neutrophiles > LNS				
Oui	10	0,34	4	0,38
Non	21		5	
Albumine < LNI				
Oui	8	0,0005	3	0,0075
Non	26		6	
Calcémie corrigée > LNS				
Oui	14	0,76	4	0,64
Non	12		4	
LDH > 1,5 LNS				
Oui	6	0,033	3,5	0,24
Non	14		5	
Débit de filtration glomérulaire < 60 mL/min				
< 60 mL/min	24	0,035	7	0,043
≥ 60 mL/min	9		4	
Type histologique				
CCRcc	12	0,68	4	0,29
Autre	19,5		7	
Groupe pronostique du MSKCC				
Bon	26	0,0037	7	0,015
Intermédiaire	12		5	
Mauvais	6		3	
Groupe pronostique de Heng				
Bon	26	0,0077	10	0,014
Intermédiaire	12		4	
Mauvais	6		3	
Toxicité induite				
Grades 0—2	10	0,003	4	0,047
Grades 3—4	26		5	

SG : survie globale ; SSP : survie sans progression ; LNS (I) : limite normale supérieure (inférieure).

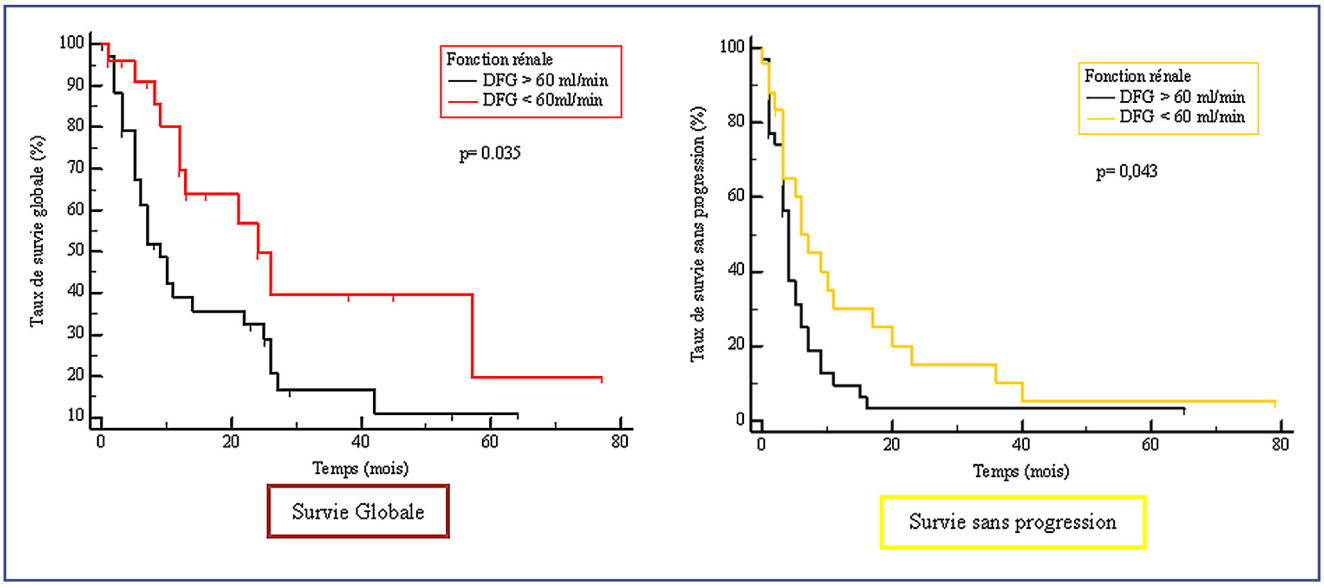

Figure 1. Courbe de survie globale et sans progression selon la fonction rénale en 2e de ligne de TC.

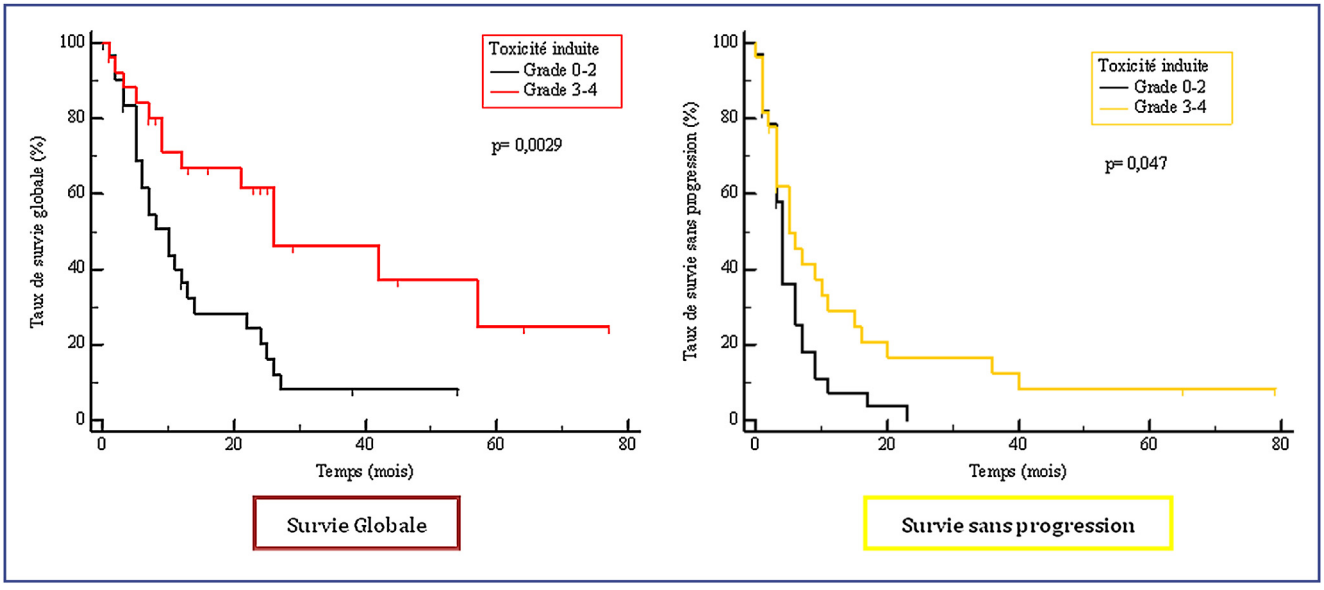

Figure 2. Courbe de survie globale et sans progression selon la toxicité induite en 2e de ligne de TC.

Tableau 4 Résultats de l'analyse multivariée pour la SG et la SSP en deuxième ligne de TC.

Variables	Survie globale			Survie sans progression		
	HR	IC 95 %	*p*	HR	IC 95 %	*p*
Albuminémie < LNI	2,11	0,97—4,58	0,061	1,62	0,83—3,14	0,16
DFG < 60 mL/min	0,83	0,38—1,80	0,63	0,69	0,37—1,27	0,23
Hémoglobinémie < LNI	1,86	0,63—5,46	0,26	1,18	0,56—2,47	0,66
Métastase cérébrale	4,72	1,43—15,60	0,011	3,93	1,41—10,94	0,009
Karnosfky PS < 80 %	—	—	—	1,62	0,73—3,6	0,24
Plaquettes > LNS	1,21	0,41—3,61	0,73	—	—	—
LDH > 1,5 LNS	2,19	0,73—6,55	0,16	—	—	—
Toxicité sévère (grades 3—4)	0,36	0,162—0,78	0,01	0,62	0,33—1,14	0,13

TC permet une survie globale proche de 26 mois contrastant avec l'évolution naturelle du CRM dont la survie est inférieure à dix mois [4]. Cependant, il semblerait qu'une optimisation de ces séquences puisse permettre d'améliorer encore ce pronostic. Néanmoins, l'absence d'outil pronostique pertinent ne permet pas d'orienter de façon optimale le choix de la molécule à chaque ligne de traitement. Peu d'études ont été effectuées concernant les facteurs pronostiques de 2e ligne de TC. Parmi elles, Ko et al. ont rapporté, dans une étude rétrospective portant sur 1021 patients traités par 2e ligne TC pour un CRM, que le score de Heng aurait également un intérêt pronostique à l'initiation de la 2e ligne. Ils ont en effet retrouvé des survies globales de 35, 16 et 5,4 mois pour les patients ayant un pronostic respectivement favorable, intermédiaire et mauvais ($p < 0,05$) [3]. Par ailleurs, Levy et al. ont également rapporté, dans une étude portant sur 131 patients traités par une 2e ligne de TC pour un CRM, que le score MSKCC serait un facteur prédictif pouvant aider à sélectionner les patients éligibles à une 2e ligne de TC [13]. Enfin, Wong et al. ont quant à eux rapporté, parmi 220 patients traités en 2e ligne de TC par évérolimus pour un CRM, que l'index de Karnofsky < 80 %, la présence d'une métastase hépatique et une histologie de type carcinome à cellule claire étaient des facteurs statistiquement péjoratifs concernant la SG [14]. Ces différents résultats sont concordants avec ceux de notre étude présentés ci-dessus. En effet, nous avons également retrouvé l'impact pronostique sur la SG et la SSP du score de Heng et du score du MSKCC avec médianes de SG à 26, 12 et 6 mois selon les mêmes groupes pronostiques ($p < 0,05$). Par ailleurs, nous avons également rapporté l'intérêt pronostique de l'index de Karnofsky et l'impact péjoratif de la présence d'une métastase cérébrale en deuxième ligne de traitement. En revanche, à notre connaissance, aucune étude n'a porté sur l'impact pronostique de la toxicité induite en 2e ligne de TC alors que l'intérêt de ce paramètre a été rapporté pour la première ligne [15]. Dans ce contexte, notre travail a permis de retrouver que la moitié des patients ont eu une toxicité sévère (grade 3—4), responsable de près d'un tiers des arrêts de la 2e ligne de traitement. Nous avons également mis en évidence un impact pronostique significatif de la toxicité sévère sur la SG mais également la SSP. De plus, nous avons identifié cette toxicité sévère comme un facteur indépendant de bon pronostic en analyse multivariée pour la SG.

Une altération de la fonction rénale est fréquente chez les patients traités pour un CRM, la littérature rapportant une incidence variant entre 37 et 50 % [16,17]. Au sein de notre population, ce taux était de 41 %. Malgré cette incidence importante, l'impact de la fonction rénale chez les patients traités par TC pour un CRM n'est pas clairement établi. En effet, les essais de phase III concernant les différentes molécules de TC n'ont inclus que des patients ayant une fonction rénale « adéquate », tandis que la plupart des études, s'étant intéressées aux facteurs pronostiques, n'ont pas inclus l'analyse de la fonction rénale [18,19]. Parmi les rares études sur le sujet, Macfarlane et al. ont rapporté leurs résultats concernant la fonction rénale au sein d'une étude rétrospective incluant 529 patients, ceci uniquement pour une 1re ligne de TC [17]. En se basant sur une définition de l'insuffisance rénale identique à celle retenue dans notre travail, les auteurs rapportaient une meilleure survie globale pour les patients ayant un DFG < 60 mL/min en analyse univariée (HR = 0,71, $p = 0,006$). En revanche, ils n'ont pas mis en évidence de lien avec la SSP. Sur un effectif plus modeste de 102 patients traités, nous avons également récemment mis en évidence que la fonction rénale avait un impact pronostique potentiel en première ligne de TC [20]. Nos résultats concernant les patients traités en deuxième ligne ont montré que la mesure de la fonction rénale à l'initiation de la deuxième TC restait potentiellement pertinente en étant associée à la SG et la SSP en analyse univariée. Notre principale hypothèse pour expliquer cet impact de la fonction rénale serait une biodisponibilité supérieure des TC chez les patients ayant une insuffisance rénale. Bien que le métabolisme et l'élimination des TC soient essentiellement assurés par voie hépatobiliaire via le CYP3A4, les reins assurent tout de même 16 % de l'élimination pour le sunitinib, 19 % pour le sorafénib et 5 % pour l'évérolimus.

Ces résultats suggèrent la nécessité de mieux comprendre les liens existant entre toxicité, survie et fonction rénale. Il semblerait qu'il y ait un intérêt à développer des mesures préventives et symptomatiques afin de pouvoir maintenir le traitement chez les patients développant une toxicité et limiter ainsi le recours aux réductions de doses. De même, cela suggère également d'étudier l'intérêt d'une escalade de dose pour les patients ne présentant pas de toxicités induites par les traitements aux posologies usuelles.

Cependant, ces résultats doivent être interprétés en considérant les limites de cette étude. Il s'agissait en effet d'une étude rétrospective incluant un effectif relativement faible. Par ailleurs, l'inclusion de patients traités consécutivement par TC a permis d'étudier une population proche de celle rencontrée en pratique clinique. Néanmoins, cette méthode de sélection est à l'origine d'une population hétérogène regroupant différentes molécules de TC en deuxième ligne et plusieurs types histologiques de tumeur primitive. De plus, du fait d'une large période d'étude, les molécules disponibles sur le marché étaient différentes selon la date de début de traitement, influençant le choix des molécules. En plus du caractère rétrospectif de l'étude, ce point limitait la possibilité dévaluer les séquences de traitement et notamment l'impact de la première ligne de TC sur le pronostic de la 2e qui n'a pas été étudiée ici mais pourrait être un facteur pronostique potentiel.

Conclusion

Cette étude nous a permis de mettre en évidence plusieurs facteurs d'intérêt pronostique dans le CRM traité par une 2e ligne de TC. Les résultats concernant l'étude des facteurs cliniques sont dominés par l'impact pronostique de la toxicité induite et de l'insuffisance rénale. Ainsi, de nouvelles études apparaissent nécessaires pour mieux déterminer la place de la toxicité dans la prise en charge des patients traités par TC pour un CRM en première comme en deuxième ligne de TC. En effet, au vu de ces résultats, il apparaît qu'une meilleure compréhension des rapports entre toxicité, survie et fonction rénale pourrait permettre de mieux prédire et prévenir les toxicités sévères sans

impacter la survie, dans le cadre d'une utilisation plus personnalisée des TC.

Remerciements

Travail réalisé grâce au soutien financier d'une bourse de recherche de l'Association française d'urologie.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

[1] Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. Cancer Treat Rev 2008;34(3):193—205.
[2] Méjean A, Lebret T. Prise en charge du cancer rénal métastatique. Prog Urol 2008;18:S298—308.
[3] Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee J-L, Rini BI, Knox JJ, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. Lancet Oncol 2015;16(3):293—300.
[4] Escudier B, Albiges L, Blesius A, Loriot Y, Massard C, Fizazi K. How to select targeted therapy in renal cell cancer. Ann Oncol 2010;21(S7):vii59—62.
[5] Sun M, Shariat SF, Cheng C, Ficarra V, Murai M, Oudard S, et al. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. Eur Urol 2011;60(4):644—61.
[6] Patard J-J, Baumert H, Corréas J-M, Escudier B, Lang H, Long J-A, et al. Recommendations onco-urology 2013: kidney cancer. Prog Urol 2013;23(Suppl. 2.):S177—204.
[7] Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. Eur Urol 2010;58(3):398—406.
[8] 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 2002;20(1):289—96.
[9] Di Fiore F, Rigal O, Ménager C, Michel P, Pfister C. Severe clinical toxicities are correlated with survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with sunitinib and sorafenib. Br J Cancer 2011;105(12):1811—3.
[10] Bono P, Rautiola J, Utriainen T, Joensuu H. Hypertension as predictor of sunitinib treatment outcome in metastatic renal cell carcinoma. Acta Oncol 2011;50(4):569—73.
[11] Poprach A, Pavlik T, Melichar B, Puzanov I, Dusek L, Bortlicek Z, et al. Skin toxicity and efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: a national registry-based study. Ann Oncol 2012;23(12):3137—43.
[12] 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 2009;27(34):5794—9.
[13] Levy A, Menard J, Albiges L, Loriot Y, Di Palma M, Fizazi K, et al. Second line treatment of metastatic renal cell carcinoma: the Institut Gustave-Roussy experience with targeted therapies in 251 consecutive patients. Eur J Cancer 2013;49(8):1898—904.
[14] Wong MK, Jonasch E, Pal SK, Signorovitch JE, Lin PL, Wang X, et al. Prognostic factors for survival following initiation of second-line treatment with everolimus for metastatic renal cell carcinoma: evidence from a nationwide sample of clinical practice in the United States. Expert Opin Pharmacother 2015;16(6):805—19.
[15] Nouhaud F-X, Rebibo J-D, Blanchard F, Sabourin J-C, Di Fiore F, Pfister C. Valeur pronostique de la toxicité induite par les thérapies ciblées dans le carcinome rénal métastatique. Prog Urol 2014;24(9):563—71.
[16] Josephs D, Hutson TE, Cowey CL, Pickering LM, Larkin JM, Gore ME, et al. Efficacy and toxicity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma with severe renal impairment or on haemodialysis. BJU Int 2011;108(8):1279—83.
[17] Macfarlane R, Heng DYC, Xie W, Knox JJ, McDermott DF, Rini BI, et al. The impact of kidney function on the outcome of metastatic renal cell carcinoma patients treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. Cancer 2012;118(2):365—70.
[18] 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 2007;356(2):115—24.
[19] Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet 2011;378(9807):1931—9.
[20] Nouhaud FX, Pfister C, Defortescu G, Giwerc A, Charbit D, Gouerant S, et al. Baseline chronic kidney disease is associated with toxicity and survival in patients treated with targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma. Anticancer Drugs 2015, http://dx.doi.org/10.1097/CAD0000000000000253 [in press].