

Prise en charge du cancer du rein de stade avancé : Mise à jour de 2021 de l'énoncé consensuel du Réseau de recherche sur le cancer du rein du Canada (RRCRC)

Christina Canil, M. D., FRCPC¹; Anil Kapoor, M. D., FRCSC²; Naveen S. Basappa, M. D., FRCPC³; Georg Bjarnason, M. D., FRCPC⁴; Dominick Bossé, M. D., FRCPC¹; Shaan Dudani, M. D., FRCPC⁵; Jeffrey Graham, M. D., FRCPC⁶; Samantha Gray, M. D., FRCPC⁷; Aaron R. Hansen, M. D., FRCPC⁸; Daniel Y.C. Heng, M. D., FRCPC, M. Sc.⁹; Pierre I. Karakiewicz, M. D., FRCSC, M. S. P.¹⁰; Christian Kollmannsberger, M. D., FRCPC¹¹; Aly-Khan A. Lalani, M. D., FRCPC¹²; Scott A. North, M. D., FRCPC, MHPE³; François Patenaude, M. D., FRCPC¹³; Denis Soulières, M. D., FRCPC, M. Sc.¹⁴; Myuran Thana, M. D., FRCPC¹⁵; Eric Winquist, M. D., FRCPC, M. Sc.¹⁶; Lori A. Wood, M. D., FRCPC¹⁵; M. Neil Reaume, M. D., FRCPC, M. Sc.¹; Ranjena Maloni¹⁷; Sebastien J. Hotte, M. D., FRCPC, M. Sc.¹²; au nom du Réseau de recherche sur le cancer du rein du Canada.

¹Division d'oncologie médicale, Centre de cancérologie de l'Hôpital d'Ottawa et Université d'Ottawa, Ottawa (Ont.) Canada; ²Division d'urologie, Université McMaster, Hamilton (Ont.) Canada; ³Département d'oncologie, Université de l'Alberta, Cross Cancer Institute, Edmonton (Alb.) Canada; ⁴Division d'oncologie médicale/hématologie, Sunnybrook Odette Cancer Centre, Université de Toronto, Toronto (Ont.) Canada; ⁵William Osler Health System, Brampton (Ont.) Canada; ⁶Cancer Care Manitoba, Winnipeg (Man.) Canada; ⁷Département d'oncologie, Université Dalhousie, Hôpital régional de Saint John, St. John, N.-B., Canada; ⁸Département d'oncologie, Princess Margaret Cancer Centre, Toronto (Ont.) Canada; ⁹Département d'oncologie médicale, Université de Calgary et Tom Baker Cancer Centre, Calgary (Alb.) Canada; ¹⁰Département de chirurgie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Qc) Canada; ¹¹Division d'oncologie médicale, British Columbia Cancer Agency-Vancouver Cancer Centre et Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (C.-B.) Canada; ¹²Juravinski Cancer Centre et Université McMaster, Hamilton (Ont.) Canada; ¹³Département de médecine, Service d'hématologie et Département d'oncologie, Hôpital Sir Mortimer B. Davis/Hôpital général juif et Université McGill, Montréal (Qc) Canada; ¹⁴Division d'oncologie médicale/hématologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Qc) Canada; ¹⁵Centre des sciences de la santé Queen Elizabeth II, Halifax (N.-É.) Canada; ¹⁶London Health Sciences Centre, London (Ont.) Canada; ¹⁷Département d'oncologie chirurgicale, Princess Margaret Cancer Centre, Toronto (Ont.) Canada.

Citer comme suit à l'origine: Canil C, Kapoor A, Basappa NS *et al.* Management of advanced kidney cancer: Kidney Cancer Research Network of Canada (KCRNC) consensus update 2021. *Can Urol Assoc J* 2021;15(4):84-97. <http://dx.doi.org/10.5489/auaj.7245>

Le présent document est un rapport consensuel du Réseau de recherche sur le cancer du rein du Canada (RRCRC), mis à jour lors du 11^e Forum canadien sur le cancer du rein, qui s'est tenu virtuellement le 16 octobre 2020, et discuté et à nouveau mis à jour après le Symposium sur les cancers génito-urinaires de l'ASCO, tenu en février 2021.

Introduction

Depuis plus d'une décennie, les traitements ciblés par voie générale constituent la norme de soins pour le carcinome rénal métastatique (CRm) et leur utilisation s'est affinée au fil du temps, avec l'évolution de l'expérience clinique¹⁻⁶. L'énoncé consensuel de 2019 du Réseau de recherche sur le cancer du rein du Canada (RRCRC) a défini le rôle de l'immunothérapie en tant que traitement par voie générale de première intention du CRm, soit en doublet, soit en association avec un inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (ITK-

VEGFR), à partir d'études de phase III ayant montré une amélioration de la survie par rapport à un ITK-VEGFR en monothérapie (sunitinib)⁷⁻⁹. Des mises à jour de deux des importantes études de phase III rapportées précédemment (CheckMate 214 et KEYNOTE 426) ont ensuite renforcé les résultats^{10,11}. De plus, deux nouvelles études de phase III (CLEAR et CheckMate 9ER) sur l'association d'une immunothérapie + un ITK-VEGFR ont aussi montré un bienfait en matière de survie par rapport à un ITK-VEGFR seul^{12,13}. Plus précisément, l'étude CLEAR a montré une amélioration de la survie sans progression (SSP), mais pas de la survie globale (SG), en lien avec l'association ITK-VEGFR + inhibiteur de la cible mammalienne de la rapamycine (mTOR) par rapport à un ITK-VEGFR seul. Ces études et mises à jour ont été incluses dans le présent rapport¹³.

Le présent énoncé consensuel repose sur les délibérations et les conclusions des principaux leaders d'opinion canadiens en matière de prise en charge du carcinome rénal de stade avancé qui se sont réunis lors du 11^e Forum canadien sur le cancer du rein, tenu virtuellement le 16 octobre 2020. Au cours de cette séance, les auteurs ont examiné les précédents énoncés consensuels sur la prise en charge du cancer de stade avancé, publiés en 2019⁷, ont discuté des

récentes données probantes pertinentes et sont parvenus à un consensus sur les énoncés révisés publiés ci-dessous.

Comme indiqué dans la section de discussion du présent rapport, l'unanimité n'a pas été atteinte pour toutes les options de traitement. Les recommandations formulées reflètent la position majoritaire.

Les auteurs reconnaissent que le domaine du traitement par voie générale du carcinome rénal de stade avancé évolue rapidement et rappellent aux lecteurs que les recommandations formulées ici reflètent les données probantes publiées au moment où les participants à la conférence consensuelle ont tiré leurs conclusions (16 octobre 2020). Deux exceptions sont les études CLEAR et PAMMET, dont les résultats ont été présentés au Symposium de l'ASCO sur les cancers génito-urinaires le 13 février 2021 et publiés simultanément¹³⁻¹⁶. Les résultats de ces essais ont été examinés par tous les auteurs et il a été convenu de les inclure ici afin de garantir un document et des recommandations aussi actualisés que possible. Au fur et à mesure que de nouvelles données seront publiées, les options de traitement changeront inévitablement, et les membres du RRCRC ont l'intention de mettre à jour leurs recommandations à intervalles réguliers.

1. Prise en charge du cancer du rein localement avancé

1.1. Traitement néoadjuvant

- **Le traitement néoadjuvant n'est jamais indiqué avant la résection chirurgicale prévue de la tumeur primitive, excepté dans les essais cliniques.**

Si on estime que la tumeur est résécable au moment du diagnostic et que le ou la patient(e) est médicalement apte, il faut opérer sans tarder. À l'heure actuelle, il n'y a pas assez de données probantes pour appuyer une recommandation générale concernant le traitement néoadjuvant.

De nombreuses petites études ont montré un bienfait potentiel des traitements néoadjuvants par voie générale (principalement les ITK-VEGFR), notamment une réduction modeste de la taille de la tumeur et une possible facilitation de la résection de la tumeur localement avancée et de la néphrectomie partielle complexe¹⁷⁻³⁰. Cependant, aucun essai contrôlé avec randomisation n'appuie le recours à un traitement néoadjuvant.

Des études portant sur l'utilité des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (IPCI), des ITK-VEGFR ou de leur association en traitement néoadjuvant sont actuellement en cours³¹⁻³⁶. Une étude a également été publiée portant sur l'utilisation d'un vaccin néoadjuvant contre le CRm³⁷.

En résumé, il n'y a pas suffisamment de données probantes pour appuyer une recommandation particulière visant l'utilisation systématique d'un traitement néoadjuvant

en dehors des essais cliniques. Cela dit, certains patients présentant une tumeur locale avancée et jugée non résécable sur le plan médical ou chirurgical au moment du diagnostic peuvent présenter une réponse radiologique et/ou clinique à un traitement par voie générale. Une équipe multidisciplinaire doit réévaluer ces cas dès qu'on soupçonne qu'ils soient devenus résécables et susceptibles de bénéficier d'une néphrectomie, comme il est discuté à la section 2.4 (« Néphrectomie cytoréductrice »).

1.2. Traitement adjuvant

- **En dehors des essais cliniques, le traitement adjuvant n'est pas recommandé à l'heure actuelle après une néphrectomie pour traiter un carcinome rénal non métastatique.**

Le traitement adjuvant par cytokines (interféron alpha) n'améliore pas la SG après une néphrectomie³⁸ et cinq essais prospectifs avec randomisation sur les ITK-VEGFR n'ont pas montré de bienfait en matière de SG pour le sunitinib, le sorafénib, le pazopanib et l'axitinib³⁹⁻⁴⁴.

L'essai de phase III S-TRAC, contrôlé par placebo, avec randomisation et deux groupes portant sur la prise de sunitinib ou d'un placebo pendant un an chez des patients à haut risque de récurrence a montré une amélioration liée à la durée du traitement de la survie sans maladie (SSM), critère d'évaluation principal, avec le sunitinib en traitement adjuvant⁴⁰. Dans le cas de la SG, critère d'évaluation secondaire, la dernière mise à jour publiée de l'étude S-TRAC a indiqué que la médiane n'avait pas encore été atteinte dans les deux groupes, sans différence significative entre le sunitinib et le placebo (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,92; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,66-1,28; $p = 0,6$)⁴⁰. Les résultats en matière de qualité de vie montrent que sur la plupart des sous-échelles du questionnaire QLQ-C30, les patients du groupe sunitinib ont obtenu des scores plus faibles que ceux du groupe placebo⁴⁰. Aux États-Unis, le sunitinib en traitement adjuvant a été approuvé en grande partie sur la base des résultats de cette étude⁴⁵. Le sunitinib n'est pas approuvé dans cette indication au Canada.

Comme c'est le cas avec le traitement néoadjuvant, un certain nombre d'études en cours sur le traitement adjuvant cherchent à établir le rôle et la durée d'autres traitements ciblant une molécule (évérolimus⁴⁶) ou par IPCI (atézolizumab⁴⁷, ipilimumab + nivolumab⁴⁸, pembrolizumab⁴⁹, durvalumab ± trémélimumab⁵⁰).

En résumé, à ce jour, aucun essai clinique n'a montré de bienfait quant à la SG avec un traitement adjuvant ciblé chez les patients atteints de CR après une résection curative de la tumeur primitive. Dans l'attente de données supplémentaires issues des essais en cours sur les traitements adjuvants, il ne faut pas proposer systématiquement un traitement adjuvant par voie générale aux patients atteints de tumeurs à haut

risque ayant subi une résection complète, et il faut encourager ces patients à participer à des essais cliniques autant que possible.

2. Cancer du rein de stade avancé ou métastatique

Avant de recommander un traitement par voie générale pour un CR de stade avancé ou métastatique, plusieurs facteurs importants doivent être pris en compte. Les patients sont mieux servis si le médecin prescripteur est un oncologue qui connaît bien la maladie, les médicaments et leurs effets toxiques aigus et à long terme, les interactions médicamenteuses et la surveillance du traitement et de la réponse. Les patients doivent être pris en charge dans un centre multidisciplinaire doté des ressources adéquates, y compris la radio-oncologie, l'oncologie chirurgicale, les soins infirmiers, les soins diététiques et le soutien pharmaceutique.

Il faut évaluer souvent les patients pour assurer la prise en charge appropriée de tout effet toxique. Patients et soignants doivent recevoir de l'information sur les effets secondaires potentiels, leur prévention et leur prise en charge. La participation à des essais cliniques est fortement encouragée.

2.1. Carcinome à cellules claires (tableau 1)

2.1.1. Patients n'ayant jamais été traités

- **Le choix du traitement par voie générale initial repose en partie sur le niveau de risque selon l'International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC).**
- **Pour les patients à faible risque selon l'IMDC, une association immunothérapie + ITK-VEGFR est le traitement de première intention à privilégier, en raison des améliorations de la SSP notées dans ce sous-groupe par rapport au sunitinib en monothérapie. Bien qu'aucune des études n'ait encore montré d'amélioration statistiquement significative de la SG, les événements ont été peu nombreux et un suivi supplémentaire est requis. On peut envisager les traitements ciblés comme solution de rechange, surtout chez les patients présentant une contre-indication à l'immunothérapie.**
- **Une surveillance active peut également être envisagée chez certains patients présentant un risque faible/intermédiaire avec un facteur de risque, car certains patients présentent une tumeur asymptomatique, à croissance lente et/ou à faible volume ou des comorbidités importantes.**
- **Pour les patients à risque intermédiaire ou élevé selon l'IMDC, l'association ipilimumab + nivolumab OU immunothérapie + ITK-VEGFR sont les traitements de première intention à privilégier. Le traitement ciblé reste une autre option possible, surtout chez les patients qui présentent une contre-indication**

à l'immunothérapie ou une possible intolérance à un traitement d'association.

2.1.1.1. Stratification des risques

La stratification du risque est une première étape essentielle dans le choix du traitement chez les patients atteints de CRm. À partir des données de l'ère du traitement ciblé, Heng et ses collègues ont publié un score de stratification du risque basé sur des données obtenues de l'IMDC⁵¹. Bien que le CRm soit entré dans l'ère des IPCI, l'ensemble des six critères de l'IMDC (hémoglobine < LIN [limite inférieure de la normale], calcium corrigé > LSN [limite supérieure de la normale], nombre de plaquettes > LSN, nombre de neutrophiles > LSN, indice fonctionnel de Karnofsky < 80 % et délai entre le diagnostic et le traitement inférieur à un an) demeure l'outil recommandé pour conseiller les patients, sélectionner le traitement (p. ex. observation initiale, traitement par voie générale, néphrectomie cytoréductrice) et orienter les études à venir. Ces critères de l'IMDC permettent la stratification des patients en trois groupes de risque selon le score : risque faible (0), intermédiaire (1 ou 2) ou élevé (3 à 6). Il convient de souligner que la classification de l'IMDC est de nature pronostique et non prédictive. À ce jour, il n'existe aucun biomarqueur prédictif fiable ou utile permettant de sélectionner le traitement optimal.

2.1.1.2. Faible risque selon l'IMDC

2.1.1.2.1. Traitements à privilégier

2.1.1.2.1.1. Pembrolizumab + axitinib

L'étude KEYNOTE-426 est une étude de phase III en mode ouvert avec randomisation qui a évalué l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab (200 mg toutes les trois semaines par voie i.v. pendant un maximum de 35 cycles) + axitinib (5 mg 2 f.p.j. par voie orale) par rapport au sunitinib (50 mg/jour par voie orale, quatre semaines par cycle de six semaines) en tant que traitement de première intention du CRm⁹. Les 861 patients (risque faible : 30 %, intermédiaire : 56 %; élevé : 13 %) de cette étude présentaient un CRm à cellules claires et n'avaient jamais reçu de traitement par voie générale pour ce cancer. Les patients ont été randomisés dans un rapport de 1:1 pour recevoir soit l'association pembrolizumab + axitinib (n = 432) ou le sunitinib (n = 429) et ont ensuite été stratifiés en fonction de leur score de risque selon l'IMDC. Les deux critères d'évaluation principaux étaient la SG et la SSP dans l'ensemble de la population, tandis que le taux de réponse objective (TRO) était le critère d'évaluation secondaire le plus important.

Une mise à jour des résultats du suivi prolongé a été publiée récemment¹¹. Pour la population en intention de traiter (ITT), après un suivi médian de 30,6 mois, le pembrolizumab

Tableau 1. Options thérapeutiques pour le CR à cellules claires de stade avancé
La participation aux essais cliniques est fortement encouragée, peu importe l'intention de traitement

Intention	Patients	À privilégier	Autres options
Première	Faible risque (IMDC)	Pembrolizumab + axitinib Nivolumab + cabozantinib* Lenvatinib + Pembrolizumab*	Sunitinib Pazopanib Axitinib + avélumab* Surveillance active
	Risque intermédiaire/élevé (IMDC)	Ipilimumab + nivolumab Pembrolizumab + axitinib Nivolumab + cabozantinib* Lenvatinib + pembrolizumab*	Sunitinib Pazopanib Cabozantinib Axitinib + avélumab* Surveillance active
Deuxième ligne et au-delà	Traitement antérieur par ITK-VEGF	Nivolumab Cabozantinib	Lenvatinib + évérolimus Axitinib Évérolimus
	Options		
	IPCI antérieur		Axitinib Cabozantinib* Lenvatinib + évérolimus* Pazopanib Sunitinib
ITK-VEGF et IPCI antérieurs [#]		Axitinib Cabozantinib Lenvatinib + évérolimus Pazopanib Sunitinib	

Les options « à privilégier » proviennent d'études qui ont montré une amélioration de la SG. Les « autres options » ont généralement montré un bienfait en matière de SSP mais pas nécessairement en matière de SG. *Pas encore approuvé au Canada pour cette indication. [#]Si non utilisé précédemment. CR : carcinome rénal; IMDC : International Metastatic RCC Database Consortium; ITK : inhibiteur de la tyrosine kinase; VEGF : facteur de croissance endothélial vasculaire.

+ axitinib a significativement amélioré la SSP par rapport au sunitinib, avec des médianes de 15,4 mois et 11,1 mois, respectivement (RRI : 0,71; IC à 95 % : 0,60-0,84; $p < 0,0001$). L'amélioration de la SG a été confirmée, la SG médiane n'ayant pas été atteinte dans le cas du pembrolizumab + axitinib, tandis que la survie médiane avec le sunitinib était de 35,7 mois (RRI : 0,68; IC à 95 % : 0,55-0,85; $p = 0,0003$). L'association pembrolizumab + axitinib a amené une amélioration du TRO (60 % contre 40 %; $p < 0,0001$). Le taux de réponse complète (RC) pour cette association était de 9 %.

Dans une analyse préspecifiée par sous-groupes, une tendance à l'amélioration de la SSP et de la SG avec le pembrolizumab + axitinib a été observée chez les patients présentant un faible risque selon l'IMDC ($n = 269$), mais elle n'était pas statistiquement significative (RRI : 0,79; IC à 95 % : 0,57-1,09; et RRI : 1,06; IC à 95 % : 0,60-1,86, respectivement). Dans l'analyse *a posteriori*, le TRO était de 70 % avec le pembrolizumab + axitinib contre 50 % avec le sunitinib. Comme l'ont noté les auteurs de l'étude, le CRm est plus souvent de nature indolente sur le plan biologique dans ce sous-groupe, et le nombre d'événements à ce jour est faible. En outre, l'étude n'a pas été conçue ni n'était suffisamment puissante pour détecter des différences entre les catégories de risque selon l'IMDC.

2.1.1.2.1.2. Nivolumab + cabozantinib

L'étude CheckMate 9ER était une étude de phase III en mode ouvert avec randomisation évaluant l'efficacité et l'innocuité du nivolumab + cabozantinib (un inhibiteur double de VEGFR/MET et d'AXL) par rapport au sunitinib en tant que traitement de première intention du CRm¹². Les 651 patients (risque faible : 22 %; intermédiaire : 58 %; élevé : 20 %) de l'étude présentaient un CR à cellules claires (y compris des caractéristiques sarcomatoïdes), n'avaient jamais reçu de traitement par voie générale pour le CRm et appartenaient à n'importe quel groupe de risque selon l'IMDC. Les patients ont été randomisés dans un rapport de 1:1 pour recevoir du nivolumab (240 mg par voie i.v. toutes les deux semaines pendant un maximum de deux ans) + cabozantinib (40 mg/jour par voie orale) ($n = 323$) ou du sunitinib ($n = 328$). La randomisation a été suivie d'une stratification en fonction du risque selon l'IMDC, de l'expression tumorale de PD-L1 et de la région géographique. Les principaux critères d'évaluation étaient la SSP selon l'examen central indépendant à l'insu (ECII) dans l'ensemble de la population, tandis que la SG, le TRO selon l'ECII et l'innocuité étaient les principaux critères d'évaluation secondaires. Les résultats de l'étude ont récemment été publiés, après un suivi médian de la SG sur 18,1 mois. La SSP était de 16,6 mois pour le nivolumab + cabozantinib et de 8,3 mois pour le sunitinib (RRI : 0,51; IC à 95 % : 0,41-0,64; $p < 0,0001$) dans la population en ITT. La SG médiane n'a été atteinte dans aucun des deux

groupes, mais le RRI était de 0,60 (IC à 99 % : 0,40-0,89; $p = 0,0010$) dans la population en ITT. Le TRO selon l'ECII était de 55,7 % avec le nivolumab + cabozantinib contre 27,1 % avec le sunitinib ($p < 0,0001$). Les améliorations de la SSP, de la SG et du TRO observées avec le nivolumab + cabozantinib étaient cohérentes dans tous les sous-groupes, y compris ceux définis selon le niveau de risque (IMDC), l'expression tumorale de PD-L1 et la présence de métastases osseuses. Dans le groupe à faible risque selon l'IMDC, le RRI pour la SSP calculé par l'ECII et pour la SG était respectivement de 0,62 (0,38-1,01) et de 0,84 (0,35-1,97). Le taux de RC avec l'association nivolumab + cabozantinib était de 8 %.

2.1.1.2.1.3. Lenvatinib + pembrolizumab

L'étude CLEAR était une étude de phase III en mode ouvert et avec randomisation évaluant l'efficacité et l'innocuité des associations lenvatinib + pembrolizumab et lenvatinib + évérolimus (inhibiteur de mTOR) par rapport au sunitinib dans le traitement du CR de stade avancé^{13,14}. Les 1 069 patients (risque faible : 33 %; intermédiaire : 55; élevé : 10 %) inscrits dans cette étude présentaient un CRm à cellules claires (y compris des caractéristiques sarcomatoïdes), n'avaient jamais reçu de traitement par voie générale pour le CR et appartenaient à n'importe quel groupe de risque selon l'IMDC. Les patients ont été randomisés (1:1:1) pour recevoir soit du lenvatinib (20 mg/jour par voie orale) + pembrolizumab (200 mg par voie i.v. toutes les trois semaines pour un maximum de 35 cycles) ($n = 355$), soit du lenvatinib (18 mg/jour par voie orale) + évérolimus (5 mg/jour par voie orale) ($n = 357$), soit du sunitinib ($n = 357$). Le critère d'évaluation principal de l'étude était la SSP évaluée par un comité d'examen indépendant. La SG, le TRO évalué par un comité d'examen indépendant, l'innocuité et la SSP évaluée par les chercheurs étaient les critères d'évaluation secondaires.

Après un suivi médian de 26,6 mois, la SSP selon le comité d'examen indépendant était plus longue avec le lenvatinib + pembrolizumab (23,9 mois) par rapport au sunitinib (9,2 mois) (RRI : 0,39; IC à 95 % : 0,32-0,49; $p < 0,001$) et s'est également améliorée avec l'association lenvatinib + évérolimus (14,7 mois) par rapport au sunitinib (9,2 mois) (RRI : 0,65; IC à 95 % : 0,53-0,80; $p < 0,001$) dans la population en ITT. La SSP calculée par le chercheur était également plus longue dans les groupes sous lenvatinib + pembrolizumab (22 mois contre 9,5 mois; RRI : 0,47) et sous lenvatinib + évérolimus (14,6 mois contre 9,5 mois; RRI : 0,7) par rapport au sunitinib. La SG médiane n'a été atteinte dans aucun des trois groupes; cependant, le RRI (0,66) n'était statistiquement significatif que pour le groupe sous lenvatinib + pembrolizumab (IC à 95 % : 0,49-0,9; $p < 0,001$) par rapport au sunitinib. Le TRO et le taux de RC étaient respectivement de 71,0 % et 16,1 % dans le groupe sous lenvatinib + pembrolizumab, de 53,5 % et 9,8 % dans

le groupe sous lenvatinib + évérolimus, et de 36,1 % et 4,2 % dans le groupe sous le sunitinib.

Lors de l'analyse par sous-groupes, la SSP et la SG avec l'association lenvatinib + pembrolizumab ont été améliorées dans tous les sous-groupes de risque (IMDC), à l'exception de la SG pour le groupe à faible risque.

2.1.1.2.2. Autres options : sunitinib, pazopanib ou observation initiale

Lors d'un essai pivot de phase III, le sunitinib par voie orale a produit des taux de réponse plus élevés, a amélioré la qualité de vie et a mené à une SSP et une SG plus longues par rapport à l'interféron alpha chez les patients atteints de CRm à cellules claires^{52,53}.

La dose et le calendrier d'administration du sunitinib doivent être individualisés afin d'en tirer un bienfait optimal⁵⁴. Il est toujours recommandé de commencer par la posologie standard indiquée dans la monographie, soit quatre semaines à 50 mg/jour par cycle de six semaines. Après évaluation du type et du moment d'apparition des effets toxiques, il peut être nécessaire d'ajuster le calendrier et/ou la dose. Bjarnason et ses collègues ont publié une revue rétrospective, menée dans un seul établissement, de patients traités par une dose et un calendrier différents de ceux préconisés dans la monographie du sunitinib; ils ont noté une amélioration de la SSP et de la SG par rapport au groupe recevant la posologie standard⁵⁴. Un essai clinique prospectif mené au Canada a examiné le même type d'ajustement posologique individualisé chez 117 patients atteints de CRm à cellules claires⁵⁵. Les sujets de l'étude ont d'abord reçu 50 mg/jour de sunitinib; le traitement devait durer 28 jours. Les intervalles sans traitement standard de 14 jours ont été ramenés à sept jours. La dose de sunitinib et le nombre de jours de traitement ont été individualisés en fonction des effets toxiques (visant des effets toxiques de grade 2 ou moins avec augmentation de la dose chez les patients présentant des effets toxiques minimaux). Le traitement individualisé s'est révélé une méthode sûre et efficace pour prendre en charge les effets toxiques du sunitinib, affichant aussi l'une des plus grandes efficacités observées avec les ITK-VEGFR par voie orale contre le CRm; aucun déclin des scores de qualité de vie n'a été noté pendant le traitement. La SSP médiane observée dans cette étude était de 12,5 mois, ce qui dépassait largement les 8,5 mois prévus d'après une autre étude avec des critères d'inclusion similaires⁵⁵. De plus, le taux d'effets toxiques était considérablement moindre par rapport au schéma standard de 50 mg/jour, quatre semaines de traitement et deux semaines de repos.

D'après les données de l'essai de phase III, le pazopanib par voie orale produit une amélioration de la SSP par rapport au placebo chez les patients jamais traités par cytokines et les cas réfractaires⁵⁶. En traitement de première intention, le pazopanib (800 mg/jour par voie orale) s'est également

révélé non inférieur au sunitinib en ce qui concerne la SSP dans l'essai clinique de phase III COMPARZ⁵⁷. Les profils de toxicité étaient différents, les patients traités par le sunitinib présentant davantage de fatigue, de syndrome main-pied et de thrombocytopénie, tandis que les patients traités par le pazopanib présentaient davantage d'élévations des transaminases hépatiques⁵⁷.

Une analyse *a posteriori* de l'essai COMPARZ a révélé que pour les patients n'ayant pas eu de réduction de dose liée à une manifestation indésirable (MI) par rapport aux patients ayant eu une réduction de dose liée à une MI, la SSP médiane, la SG médiane et le TRO étaient respectivement de 7,3 contre 12,5 mois, de 21,7 contre 36,8 mois et de 22 % contre 42 % ($p < 0,0001$ dans tous les cas) pour le pazopanib, et de 5,5 contre 13,8 mois, de 18,1 contre 38,0 mois et de 16 % contre 34 % ($p < 0,0001$ dans tous les cas) pour le sunitinib. L'amélioration des résultats était similaire pour les patients ayant besoin d'une interruption de la dose en raison d'effets toxiques. Les réductions ou les interruptions de doses, lorsqu'elles étaient nécessaires en raison de MI, étaient associées à une meilleure efficacité, ce qui porte à croire que les MI pourraient servir de marqueur substitutif d'une posologie adéquate chez les patients sur le plan individuel, tant pour le sunitinib que pour le pazopanib⁵⁸.

Comme indiqué ci-dessus, les résultats de l'étude CLEAR ont montré une amélioration de la SSP, tant à l'examen indépendant qu'à l'examen par le chercheur, pour le lenvatinib + évérolimus par rapport au sunitinib. Cependant, aucun bienfait en matière de SG n'a encore été observé après 26,6 mois de suivi (RRI : 1,15; IC à 95 % : 0,88-1,50; $p = 0,30$). La plupart des chercheurs ont estimé que les données devaient atteindre une plus grande maturité avant qu'on puisse envisager de recommander ce traitement en première intention; à l'heure actuelle, l'association lenvatinib + évérolimus ne peut être recommandée comme option de première intention^{13,14}.

De l'avis des participants à la réunion consensuelle, une période initiale d'observation (surveillance active) reste également une option raisonnable chez certains patients, étant donné que tous les traitements offerts peuvent être associés à des effets secondaires et que certains patients peuvent connaître une évolution clinique indolente avec des métastases stables ou à croissance lente, de faible volume et/ou asymptomatiques et que d'autres patients présentent des risques concurrents en raison d'autres comorbidités. Cette option est étayée par des données prospectives et observationnelles présentées par Rini et ses collègues⁵⁹. (Voir la section 2.5 concernant la prise en charge des oligométastases).

L'interleukine (IL) 2 à dose élevée est encore utilisée au Québec en raison de sa capacité à amener des rémissions durables chez un petit sous-groupe de patients atteints de CR de stade avancé⁶⁰. L'IL-2 à dose élevée ne doit être utilisée que par des médecins expérimentés dans des centres

disposant des ressources requises pour prendre en charge les effets toxiques graves et aigus. Règle générale, cette approche d'immunothérapie a été remplacée par l'utilisation de nouveaux IPCI.

2.1.1.3. Risque intermédiaire ou élevé selon l'IMDC

2.1.1.3.1. Traitements à privilégier

2.1.1.3.1.1. Ipilimumab + nivolumab

L'étude CheckMate 214 était un essai de phase III mené en mode ouvert, avec randomisation et portant sur l'ipilimumab (3 mg/kg par voie i.v. toutes les trois semaines pendant quatre cycles) + nivolumab (1 mg/kg par voie i.v. toutes les trois semaines pendant quatre cycles) suivi du nivolumab en monothérapie (3 mg/kg par voie i.v. toutes les deux semaines) par rapport au sunitinib⁸. Les 1096 sujets recrutés étaient âgés de ≥ 18 ans et présentaient un CR avancé non traité précédemment avec une composante à cellules claires. Ils ont été randomisés pour recevoir soit l'association ipilimumab + nivolumab ($n = 550$), soit le sunitinib ($n = 546$). Conformément aux critères d'inclusion, la plupart des patients inscrits présentaient un risque intermédiaire ($n = 425$) ou élevé ($n = 422$) selon l'IMDC. Les principaux critères d'évaluation étaient la SG, le TRO et la SSP chez les patients à risque intermédiaire ou élevé. Les mêmes critères d'évaluation ont été utilisés pour la cohorte exploratoire de patients à faible risque⁶¹.

Une mise à jour de cet essai a été présentée à l'ESMO 2020 et le groupe sous ipilimumab + nivolumab continue de montrer une amélioration des trois critères d'évaluation principaux après quatre ans de suivi^{10,62}. Dans le groupe à risque intermédiaire ou élevé, la SG médiane était de 48,1 mois pour le groupe ipilimumab + nivolumab, contre 26,6 mois pour le groupe sunitinib (RRI : 0,65; IC à 95 % : 0,54-0,78). La SSP médiane était de 11,2 mois pour l'ipilimumab + nivolumab par rapport à 8,3 mois pour le sunitinib (RRI : 0,74; IC à 95 % : 0,62-0,88). Les courbes de SSP semblent avoir atteint un plateau après 30 mois, avec un taux de SSP d'environ 35 % à cinq ans après le traitement par ipilimumab + nivolumab. Le taux de RC était de 10,4 % avec l'ipilimumab + nivolumab. Chez les patients à faible risque, aucune différence significative n'a été notée entre les groupes de traitement en ce qui concerne la SG ou la SSP (RRI : 0,93 et 1,84, respectivement). La durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte chez les patients ayant répondu à l'ipilimumab + nivolumab, et environ 45 % des patients ayant répondu au traitement restent en rémission sans aucun traitement actif.

2.1.1.3.1.2. Pembrolizumab + axitinib

L'étude de phase III KEYNOTE-426 a mesuré la SG et la SSP (critères d'évaluation principaux) dans la population

globale non sélectionnée, y compris des patients à faible risque ($n = 269$) et à risque intermédiaire/élevé ($n = 592$)^{9,11}. Les données globales sont présentées ci-dessus. En ce qui concerne les groupes de risque selon l'IMDC, après un suivi médian de 30,6 mois, une analyse par sous-groupes précisée a montré que le pembrolizumab + axitinib était associé à une amélioration de la SG et de la SSP dans les cas à risque intermédiaire ou élevé (RRI : 0,63; IC à 95 % : 0,50-0,81; $p = 0,0001$; et RRI : 0,69; IC à 95 % : 0,56-0,84; $p = 0,0002$). La durée médiane de la réponse a été atteinte, avec 23,5 mois dans le groupe pembrolizumab + axitinib contre 15,9 mois dans le groupe sunitinib.

2.1.1.3.1.3. Nivolumab + cabozantinib

La SSP selon l'ECII était le critère d'évaluation principal de l'essai clinique de phase III CheckMate 9ER, tandis que la SG était un critère d'évaluation secondaire¹². La population non sélectionnée comprenait des patients présentant une maladie à risque faible ($n = 146$), intermédiaire ($n = 376$) et élevé ($n = 129$). Les données globales sont présentées ci-dessus. On a constaté une amélioration de la SSP et de la SG dans le groupe sous nivolumab + cabozantinib pour les patients à risque intermédiaire (RRI : 0,54 et 0,70) et à risque élevé (RRI : 0,37 et 0,37), respectivement. La durée médiane de la réponse était de 20,2 mois avec le nivolumab + cabozantinib contre 11,5 mois avec le sunitinib.

2.1.1.3.1.4. Pembrolizumab + lenvatinib

Le critère d'évaluation principal de l'étude de phase III CLEAR était la SSP, selon un comité d'examen indépendant. La SG était un critère d'évaluation secondaire. La population non sélectionnée comprenait des patients présentant une maladie à risque faible ($n = 291$), intermédiaire ($n = 682$) et élevé ($n = 96$). Les données globales sont rapportées ci-dessus^{13,14}.

L'analyse par sous-groupes a révélé une amélioration de la SSP et de la SG dans le groupe lenvatinib + pembrolizumab pour les patients à risque intermédiaire (RRI : 0,44 et 0,72) et élevé (RRI : 0,18 et 0,30) selon l'IMDC, respectivement, par rapport au sunitinib¹³.

2.1.1.3.2. Autres options

La recommandation selon laquelle le sunitinib ou le pazopanib sont des options possibles mais non à privilégier en traitement initial pour les patients à risque intermédiaire ou élevé provient des mêmes ensembles de données que ceux décrits ci-dessus avec les patients à faible risque; les patients à risque intermédiaire et élevé ont également été traités par ITK-VEGFR dans les essais pivots. Le consensus était que le sunitinib et le pazopanib seraient toujours utilisés en premier chez les patients présentant des contre-indications à l'immunothérapie ou chez ceux qu'on croit incapables de tolérer un traitement d'association.

Dans l'étude CLEAR¹³, on a noté une amélioration de la SSP chez les patients à risque intermédiaire (RRI : 0,67) et élevé (RRI : 0,73) selon l'IMDC du groupe sous lenvatinib + évérolimus. Cependant, aucune amélioration de la SG n'a été observée pour aucun des sous-groupes de score IMDC. Comme indiqué précédemment, une plus grande maturité des données est requise et cette association médicamenteuse n'est pas actuellement recommandée pour un traitement de première intention.

2.1.1.3.2.1. Avélumab + axitinib

L'essai JAVELIN Renal 101 était une étude de phase III menée en mode ouvert, avec randomisation, comparant l'avélumab (10 mg/kg par voie i.v. toutes les deux semaines) + axitinib (5 mg par voie orale 2 f.p.j.) au sunitinib chez 886 patients atteints de CR à cellules claires de stade avancé n'ayant jamais reçu de traitement par voie générale⁶³. Tous les groupes de risque pronostique ont été inclus. Les principaux critères d'évaluation étaient la SSP et la SG chez les patients porteurs de tumeurs exprimant PD-L1 ($n = 560$), définies par une coloration positive de ≥ 1 % des cellules immunitaires dans la zone tumorale de l'échantillon de tissu, selon le test SP263 (Ventana). Les critères d'évaluation secondaires étaient la SG et la SSP dans l'ensemble de la population. Les résultats actualisés après un suivi minimum de 13 mois ont été publiés⁶⁴. Dans le groupe PD-L1+, la SSP médiane était de 13,8 mois avec l'avélumab + axitinib contre 7,0 mois avec le sunitinib (RRI : 0,62; IC à 95 % : 0,490-0,7777; p unilatéral $< 0,001$). Dans la population en ITT, la SSP médiane était de 13,3 mois avec l'avélumab + axitinib contre 8,0 mois avec le sunitinib (RRI : 0,69; IC à 95 % : 0,574-0,825; p unilatéral $< 0,001$). Les données sur la SG de cette étude étaient immatures au moment de la fin de la collecte des données, et pointent vers un bienfait avec l'avélumab + axitinib, mais sans signification statistique à ce jour (population PD-L1+ : RRI de 0,828; IC à 95 % de 0,596-1,151, $p = 0,1301$; et population globale : RRI de 0,796; IC à 95 % de 0,616-1,027; $p = 0,0392$). À ce stade-ci, la majorité des participants à la réunion consensuelle de 2020 ont recommandé de garder l'avélumab + axitinib dans la section des « autres options » de traitement de première intention en attendant l'analyse finale de la SG. Il a été noté que d'autres associations d'ITK-VEGFR + immunothérapie ont affiché un bienfait en matière de survie et sont, par conséquent, des options à privilégier.

L'axitinib n'est actuellement approuvé au Canada qu'en monothérapie après l'échec d'un traitement antérieur par voie générale, par une cytokine ou le sunitinib, ou en association avec le pembrolizumab comme traitement de première intention du CRm. L'avélumab n'est pas actuellement approuvé au Canada pour le traitement du CRm (bien qu'il soit indiqué pour le traitement d'autres cancers).

2.1.1.3.2.2. Cabozantinib

L'essai de phase II CABOSUN avec randomisation a comparé le cabozantinib (60 mg/jour par voie orale) au sunitinib en première intention⁶⁵. Cet essai de petite taille (n = 157), mené à l'initiative des chercheurs, comptait 81 % de patients à risque intermédiaire et 19 % de patients à risque élevé et a démontré une amélioration significative de la SSP en faveur du cabozantinib. Dans des analyses non planifiées, on a montré une activité particulièrement prometteuse chez les patients présentant des métastases osseuses, bien qu'il s'agisse d'un très petit sous-groupe de patients. Il convient de noter que la SSP médiane du groupe sunitinib était significativement plus courte que prévu, en partie parce que la réponse n'était pas évaluable chez 23 % des patients de ce groupe, contre 8 % des patients du groupe cabozantinib.

Santé Canada a approuvé l'utilisation du cabozantinib comme traitement de première intention chez les patients atteints de CR de stade avancé à risque intermédiaire ou élevé. Bien qu'aucun consensus n'ait été atteint, certains des participants à la réunion consensuelle de 2020 ont estimé que le cabozantinib pouvait être une option pour les patients à risque intermédiaire/élevé à qui l'immunothérapie ne convient pas.

2.1.2. Options thérapeutiques de deuxième intention et ultérieures

2.1.2.1. Progression de la maladie ou intolérance à un traitement de première intention à base d'IPCI

- **Pour les patients dont la maladie progresse ou qui ne tolèrent pas les IPCI en première intention, il n'existe pas de données provenant d'essais de phase III prospectifs avec randomisation permettant de déterminer l'option de traitement à privilégier; les options pour les patients dans cette situation comprennent le sunitinib, le pazopanib, l'axitinib, le cabozantinib ou l'association lenvatinib + évérolimus.**

Pour les patients dont la maladie progresse avec un schéma incluant un IPCI, on ne dispose pas encore de données permettant de guider le choix du traitement ultérieur. Plusieurs analyses rétrospectives montrent que les ITK-VEGFR exercent une activité après l'immunothérapie.

La seule étude prospective dans ce contexte a montré que l'axitinib exerce une activité après une immunothérapie; l'axitinib pourrait donc être une option à privilégier à la progression de la maladie après une immunothérapie⁶⁶. Soixante-quatorze pour cent des patients avaient reçu deux traitements ou plus avant l'axitinib. Dans cette étude, l'axitinib (dose initiale de 5 mg 2 f.p.j. par voie orale) a été administré selon un calendrier individualisé, avec une variation interindividuelle significative de la dose et du calendrier optimaux, comme il a été montré pour le sunitinib. Les auteurs laissent entendre qu'il faut envisager une posologie

individualisée de l'axitinib, administrée en association avec une immunothérapie.

D'après une analyse par sous-groupes de l'étude METEOR, le cabozantinib est également une option à privilégier à la progression de la maladie après immunothérapie, en particulier après l'association ITK-VEGFR + immunothérapie⁶⁷.

Nous attendons les résultats d'autres études prospectives sur le traitement après immunothérapie avant de fournir des renseignements sur les meilleures pratiques dans ces cas.

À l'heure actuelle, la sélection d'un traitement ciblé par ITK-VEGFR faisant partie des options recommandées en première intention (c'est-à-dire sunitinib, pazopanib) est un choix raisonnable. Sur la base des preuves de leur activité en première ou deuxième intention, d'autres options incluent l'axitinib, le cabozantinib et l'association lenvatinib + évérolimus.

2.1.2.2. Progression de la maladie ou intolérance au sunitinib ou au pazopanib en première intention.

- **Pour les patients qui ne tolèrent pas le sunitinib ou le pazopanib, le passage à l'autre ITK-VEGFR est un choix raisonnable.**
- **Pour les patients dont la maladie progresse sous sunitinib ou pazopanib en première intention, les options à privilégier sont le nivolumab ou le cabozantinib.**
- **Les autres options fondées sur des données probantes sont le lenvatinib + évérolimus (d'après une petite étude de phase II montrant un bienfait en matière de SSP par rapport à l'évérolimus en monothérapie) ou l'évérolimus en monothérapie (bien qu'il se soit révélé inférieur à d'autres options, telles que le nivolumab et le cabozantinib).**

2.1.2.2.1. Intolérance au traitement de première intention par ITK-VEGFR

Si les patients abandonnent le traitement de première intention en raison d'effets toxiques et non d'une progression de la maladie, il est très raisonnable d'essayer un autre traitement de première intention. Les données de l'IMDC semblent indiquer que les résultats obtenus après substitution d'un traitement en raison d'effets toxiques et non de la progression de la maladie sont supérieurs à ceux que l'on obtiendrait avec un traitement de deuxième intention après progression de la maladie⁶⁸.

2.1.2.2.2. Progression de la maladie sous traitement de première intention par ITK-VEGFR : options à privilégier

2.1.2.2.2.1. Nivolumab

Dans l'essai de phase III CheckMate 025, le nivolumab par voie i.v. (3 mg/kg toutes les deux semaines) a produit de meilleurs taux de réponse et une SG significativement plus

longue que l'évérolimus par voie orale (10 mg/jour) chez les patients ayant subi un échec thérapeutique à une ou deux intentions précédentes de traitement par voie générale, indépendamment du score pronostique du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) ou du nombre de traitements antiangiogéniques précédents⁶⁹. Le bienfait a été observé indépendamment de l'expression de PD-L1. De plus, les MI de grade 3 ou 4 liées au traitement et les MI menant à l'arrêt du traitement étaient moins fréquentes avec le nivolumab qu'avec l'évérolimus. Les résultats en matière de qualité de vie ont augmenté au fil du temps dans le groupe sous nivolumab et étaient significativement supérieurs à ceux du groupe évérolimus à chaque point d'évaluation.

Il existe également des données appuyant l'utilisation du nivolumab en troisième intention. Dans l'essai CheckMate 025, 28 % des sujets randomisés avaient reçu deux traitements antérieurs par ITK-VEGFR⁶⁹. Les résultats concernant la SG semblent pointer vers un bienfait du nivolumab par rapport à l'évérolimus dans ce contexte.

La pseudoprogression et les réponses retardées aux agents immuno-oncologiques peuvent rendre le suivi de l'efficacité difficile, mais il faut noter que cela ne se produit que chez une petite minorité de patients^{70,71}. Ainsi, au-delà de la progression de la maladie, le traitement doit être limité aux patients présentant un bienfait clinique, une maladie stable ou une réponse mixte.

2.1.2.2.2. Cabozantinib

L'essai de phase III METEOR avec randomisation a comparé le cabozantinib à l'évérolimus chez des patients ayant déjà reçu un ou plusieurs ITK-VEGFR⁶⁷. Une petite minorité de patients avait également reçu un IPCI en plus d'un ou deux ITK. Le cabozantinib a montré une amélioration significative de la SSP (critère principal), du TRO et de la SG dans l'ensemble de la population⁶⁷. Environ 30 % des patients avaient reçu au moins deux traitements antérieurs par ITK-VEGFR; même dans ce sous-ensemble, des bienfaits notables en matière de SSP et de SG ont été observés chez les patients sous cabozantinib par rapport à ceux recevant l'évérolimus. Un autre traitement antérieur par IPCI n'a pas semblé avoir d'impact sur le bienfait, et les améliorations significatives des résultats ont été maintenues dans cette petite population de patients.

2.1.2.2.3. Progression sous traitement de première intention par ITK-VEGFR : autres options

2.1.2.2.3.1. Axitinib

L'axitinib figure parmi les « autres options » dans les populations traitées par ITK-VEGFR, en grande partie sur la base des données de l'étude de phase III AXIS, dans laquelle l'axitinib a produit une amélioration de la SSP, mais aucun bienfait en matière de SG par rapport au sorafénib en deuxième intention chez les

patients dont la maladie avait progressé après un traitement de première intention par sunitinib⁷². Cependant, dans cette étude, l'axitinib était comparé à un agent probablement plus actif, le sorafénib, contrairement aux études CheckMate 025 et METEOR, où il était comparé à l'évérolimus, moins actif. De plus, certains patients des études CheckMate 025 et METEOR ont reçu de l'axitinib après le nivolumab ou le cabozantinib, respectivement. Des analyses rétrospectives portent à croire que les patients tirent des bienfaits des ITK-VEGFR en troisième intention, y compris l'axitinib^{73,74}.

2.1.2.2.3.2. Lenvatinib + évérolimus

Un petit essai de phase II, à trois groupes, avec randomisation, portant sur le lenvatinib par voie orale, l'évérolimus par voie orale et une association des deux, a montré une amélioration de la SSP dans le groupe recevant le traitement d'association par rapport à l'évérolimus seul (médiane de 14,6 mois contre 5,5 mois; RRI : 0,40; IC à 95 % : 0,24-0,68; $p = 0,0005$)⁷⁵. L'étude comptait 153 patients dont la maladie avait progressé sous ITK-VEGFR qui ont été randomisés selon un rapport de 1:1:1 pour recevoir du lenvatinib seul (24 mg/jour), de l'évérolimus seul (10 mg/jour) ou l'association lenvatinib (18 mg/jour) + évérolimus (5 mg/jour).

2.1.2.2.3.3. Évérolimus

Dans l'essai de phase III RECORD-1, l'évérolimus par voie orale (inhibiteur de mTOR) a produit une SSP significativement plus longue que le placebo, avec un profil de toxicité acceptable, chez les patients qui avaient subi un échec thérapeutique avec le sunitinib ou le sorafénib ou les deux⁷⁶. Dans cet essai, 25 % des sujets randomisés avaient reçu deux traitements par ITK-VEGFR et une amélioration significative de la SSP a été observée dans le groupe évérolimus par rapport au groupe placebo. Il convient toutefois de noter que l'évérolimus s'est révélé inférieur à plusieurs autres traitements dans des essais ultérieurs avec randomisation, notamment les essais de phase III CheckMate 025 (nivolumab) et METEOR (cabozantinib), et l'étude de phase II le comparant à l'association lenvatinib + évérolimus^{67,69,75}.

2.1.2.3. Progression de la maladie ou intolérance à un ITK-VEGFR antérieur ET à un IPCI antérieur

- **Pour les patients dont la maladie a progressé ou qui n'ont pas toléré à la fois un ITK-VEGFR et un IPCI antérieurs, il existe peu de données probantes permettant d'établir l'option thérapeutique à privilégier; les options pour les patients dans cette situation comprennent toutes celles qui n'ont pas été essayées précédemment parmi : sunitinib, pazopanib, axitinib, cabozantinib ou association lenvatinib + évérolimus.**

Les données sur lesquelles appuyer les décisions thérapeutiques dans ces cas sont très limitées. En l'absence de

recommandations fondées sur des données probantes, les options thérapeutiques comprennent n'importe lequel des traitements mentionnés dans la section ci-dessus appuyés par des données probantes en première intention ou en intention ultérieure qui n'ont pas encore été utilisés chez un(e) patient(e) donné(e). Le cabozantinib peut être une option à privilégier dans cette situation si on se fie aux résultats de l'étude METEOR.

2.2. Tumeurs non à cellules claires

- **Il n'existe pas de traitement standard pour le CR avancé non à cellules claires et l'inscription à un essai clinique est la meilleure option. Il est généralement admis que les cas non à cellules claires doivent être traités de la même manière que les cas à cellules claires. Les essais cliniques soutiennent l'utilisation de l'immunothérapie dans ce contexte (ipilimumab + nivolumab; pembrolizumab + axitinib; pembrolizumab en monothérapie), et du cabozantinib ou du sunitinib.**

Chez les patients atteints d'un CR métastatique ou de stade avancé non à cellules claires, l'inscription à des essais cliniques doit être encouragée dans la mesure du possible.

Deux essais de phase II ont randomisé les patients pour recevoir l'évérolimus ou le sunitinib en tant que traitement de première intention pour des tumeurs non à cellules claires, la permutation étant autorisée en cas de progression de la maladie. L'analyse de futilité de l'essai ESPN a entraîné son arrêt prématuré en raison d'une SSP et d'une SG inférieures pour l'évérolimus⁷⁷. L'essai ASPEN a montré que le sunitinib était supérieur à l'évérolimus sur le plan de la SSP⁷⁸.

Les résultats de l'étude de phase II KEYNOTE 427 portant sur le pembrolizumab en monothérapie de première intention (200 mg par voie i.v. toutes les trois semaines) dans le traitement du CR non à cellules claires (cohorte B) ont été présentés sous forme de résumé⁷⁹. (Après 18 mois, la SSP était de 18,9 mois [écart : 9,9-26,0 mois] et le taux de SG, de 67 %. Le TRG était de 26 % [IC à 95 % : 19,5-33,5]; 10 RC, 33 réponses partielles [RP]).

L'étude ouverte de phase II PAPMET a été conçue pour évaluer le rôle des inhibiteurs de la tyrosine kinase de MET par rapport au sunitinib (traitement de référence) chez les patients atteints de CR papillaire de stade avancé. Ces données ont été présentées lors du symposium de l'ASCO 2021 sur les cancers génito-urinaires et publiées simultanément^{15,16}. La SSP était le critère d'évaluation principal. Initialement, les patients ont été randomisés dans l'un de quatre groupes : cabozantinib, crizotinib, savolitinib ou sunitinib. On a mis fin aux groupes savolitinib (n = 29) et crizotinib (n = 28) après une analyse de futilité préséparée, alors que les groupes cabozantinib (n = 44) et sunitinib (n = 46) ont complété l'étude comme prévu. La SSP était plus

longue dans le groupe cabozantinib (9,0 mois) que dans le groupe sunitinib (5,6 mois), avec un RRI de 0,60 (0,37-0,97; *p* unilatéral = 0,019). Il n'y a pas eu d'amélioration de la SSP avec le savolitinib ou le crizotinib par rapport au sunitinib. On n'a pas non plus noté de différence dans la SG entre les quatre groupes de traitement. Le taux de réponse pour le cabozantinib était de 23 % contre 4 % pour le sunitinib (*p* bilatéral = 0,010)¹⁶.

2.3. Variante sarcomatoïde ou CR peu différencié (tableau 2)

Chez les patients présentant un CR sarcomatoïde ou peu différencié de stade avancé ou métastatique, l'immunothérapie est clairement à privilégier. Chez les patients à qui l'immunothérapie ne convient pas, le sunitinib peut être envisagé.

Une analyse *a posteriori* des patients atteints de CRm sarcomatoïde randomisés pour recevoir l'association ipilimumab + nivolumab ou le sunitinib dans l'étude CheckMate 214 semble indiquer une efficacité significative de la première par rapport au deuxième⁸⁰. Le TRO était de 56,7 % avec l'association ipilimumab + nivolumab contre 19,2 % avec le sunitinib, avec des taux de RC de 18,3 % contre 0 %. La SG médiane était de 31,2 mois contre 13,6 mois, ce qui favorisait encore une fois l'association ipilimumab + nivolumab (RRI : 0,55; IC à 95 % : 0,33-0,90; *p* < 0,0155). Rini et ses collègues ont également présenté une analyse

Tableau 2. Options pour les patients présentant un CR à composante sarcomatoïde ou peu différencié métastatique ou de stade avancé

La participation à des essais cliniques est fortement encouragée

Traitement	Justification
Ipilimumab + nivolumab ⁸⁰ (à privilégier)	Basé sur une analyse par sous-groupes de patients atteints de CR sarcomatoïde dans l'étude CheckMate 214 montrant un taux de RC de 18 % et une SGm de 31 mois par rapport au sunitinib (RC : 0 % et SGm : 13,6 mois)
Axitinib + pembrolizumab ⁸¹ (à privilégier)	Basé sur une analyse par sous-groupes de patients atteints de CR sarcomatoïde dans l'étude KEYNOTE 426 montrant un taux de RC de 12 % et une amélioration de la SGm (non atteinte) par rapport au sunitinib (RC : 0 %)
Nivolumab et cabozantinib ⁸² (à privilégier)	Basé sur une analyse par sous-groupes de patients atteints de CR sarcomatoïde dans l'étude Checkmate 9ER montrant une amélioration de la SSP (10,9 mois et SGm non atteinte) par rapport au sunitinib (SSP : 4,2 mois et SGm : 19,7 mois)
Sunitinib	Basé sur des données d'essais prospectifs sans randomisation du programme d'accès élargi

CR : carcinome rénal; RC : réponse complète; SGm : survie globale médiane; SSP : survie sans progression

a *posteriori* de patients similaires qui a montré un TRO de 59 % contre 31,5 % avec l'association pembrolizumab + axitinib par rapport au sunitinib⁸¹. Le taux de RC était de 12 % pour l'association et de 0 % pour le sunitinib. Il y a également eu amélioration de la SSP et de la SG.

L'étude de phase III CheckMate 9ER portant sur le traitement de première intention du CR de stade avancé comptait 75 patients (11,5 %) présentant des caractéristiques sarcomatoïdes et traités soit par nivolumab + cabozantinib (n = 34), soit par sunitinib (n = 41). Les résultats du suivi à 18,1 mois, présentés lors du Symposium sur les cancers génito-urinaires de l'ASCO 2021, ont montré une amélioration de la SSP et de la SG avec le nivolumab + cabozantinib par rapport au sunitinib (10,9 mois contre 4,2 mois; RRI : 0,39 [IC à 95 % : 0,22-0,70]; et non atteint contre 19,7 mois; RRI : 0,36 [IC à 95 % : 0,16-0,82]). Le TRO obtenu avec le nivolumab + cabozantinib était de 55,9 % contre 22,0 % avec le sunitinib⁸². D'autres données seront rapportées avec un suivi supplémentaire.

Les patients présentant des caractéristiques sarcomatoïdes étaient admissibles à l'étude CLEAR (n = 73, 7 %), mais aucune analyse séparée de ce groupe n'a été présentée^{13,14}.

2.4. Rôle de la néphrectomie cytoréductrice

- **La néphrectomie cytoréductrice peut être envisagée chez des patients sélectionnés de manière appropriée et présentant un CRm *de novo*, idéalement après une discussion avec l'équipe multidisciplinaire. Ce qui suit repose sur un consensus d'experts faisant partie de ce groupe d'auteurs.**
 - o **Les patients présentant un bon indice fonctionnel (IF ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group] ≤ 1 ou IF de Karnofsky [KPS] ≥ 80 %), des symptômes minimes liés aux métastases, une tumeur primitive résécable et une charge métastatique limitée doivent se voir proposer une néphrectomie cytoréductrice d'emblée, suivie d'un traitement dirigé contre les métastases, d'une période de surveillance ou d'un traitement par voie générale.**
 - o **Les patients présentant des symptômes généraux importants dus à un cancer métastatique, des métastases actives touchant le système nerveux central, une charge tumorale limitée dans le rein par rapport au volume extrarénal cumulatif des métastases, une maladie à progression rapide, un mauvais indice fonctionnel (ECOG > 1 ou KPS < 80 %) et/ou une espérance de vie limitée ne doivent pas subir d'emblée une néphrectomie cytoréductrice.**
- **Les patients atteints de CRm qui n'entrent pas dans les deux catégories ci-dessus doivent se voir proposer un traitement initial par voie générale, en envisageant une néphrectomie cytoréductrice**

différée pour ceux qui présentent une réponse clinique significative et stable.

Les recommandations pour la néphrectomie cytoréductrice proviennent d'un récent énoncé de consensus du RRCRC par Mason et ses collègues⁸³. Ces recommandations ont été fondées en grande partie sur deux études contrôlées avec randomisation publiées en 2018, soit les essais CARMENA et SURTIME^{84,85}. Il convient de noter que ces données probantes importantes concernant la néphrectomie cytoréductrice et le traitement par voie générale datent tous deux de l'ère des ITK-VEGFR. La mesure dans laquelle ils sont applicables à l'ère de l'inhibition de point de contrôle immunitaire reste encore à élucider.

Selon la mise à jour de l'étude Checkmate 214 présentée à l'ESMO 2020 sur l'ipilimumab + nivolumab par rapport au sunitinib, dans un petit sous-groupe de patients atteints de tumeur rénale *in situ* (53 patients), le TRO noté avec l'ipilimumab + nivolumab était de 35 % avec la tumeur primitive. Cependant, la SG médiane était inférieure dans ce sous-groupe, tant pour le groupe ipilimumab + nivolumab (26,1 mois) que pour le groupe sunitinib (14,3 mois). Aucune RC n'a été observée chez les patients présentant une tumeur rénale primitive *in situ*⁶².

Une analyse exploratoire par sous-groupes des patients de l'essai KEYNOTE-426 en fonction d'une néphrectomie antérieure a été présentée au Symposium international 2020 sur le cancer du rein. Le pembrolizumab + axitinib a montré un bienfait en matière de SG, de SSP et de TRO par rapport au sunitinib en tant que traitement de première intention chez les patients atteints de CRm ayant subi une néphrectomie préalable (n = 718) ou non (n = 143)⁸⁶.

En ce qui concerne les autres formes de cytoréduction, l'essai CYTOSHRINK de phase II en cours avec randomisation (n = 78) évalue le rôle de la radiothérapie stéréotaxique cytoréductrice dirigée vers la tumeur rénale primitive plus l'association ipilimumab + nivolumab par rapport à l'ipilimumab + nivolumab seul chez les patients atteints de CRm *de novo* et de cancer à risque intermédiaire ou élevé selon l'IMDC⁸⁷.

2.5 Rôle de la thérapie locale dans les oligométastases

- **Chez certains patients présentant un nombre limité de foyers métastatiques et un état clinique stable, un traitement local, tel qu'une résection et/ou une SBRT, pour traiter tous les foyers métastatiques peut être une option raisonnable.**

2.5.1. Métastastomie

Il n'y a pas d'essais avec randomisation montrant le bienfait de la métastastomie dans le CR oligométastatique. Cela dit, parmi les patients présentant des métastases métachrones après

néphrectomie, environ un tiers sont admissibles à une métastastectomie et plusieurs grandes cohortes rapportent une survie après cinq ans de 50 % après résection complète des métastases^{88,89}. Sur la base des données d'observation publiées, les patients les plus susceptibles de bénéficier d'une métastastectomie sont ceux chez qui des métastases ont été diagnostiquées après une SSM d'au moins deux ans, ceux qui présentent des métastases isolées et ceux dont l'emplacement des métastases est propice à une intervention chirurgicale (par exemple, poumon, thyroïde et surrénale)⁹⁰. Une période d'observation est raisonnable pour confirmer que la maladie métastatique ne progresse pas rapidement. De plus, les patients sous traitement par voie générale doivent être réévalués au cours de l'évolution de la maladie afin de revoir l'option de la métastastectomie afin qu'ils ne présentent plus aucun signe de la maladie, soit en raison d'une réponse favorable ou d'une oligoprogression (voir section 2.6). Il n'y a pas de rôle défini pour un traitement par voie générale « pseudoadjuvant » après une métastastectomie si un patient ne présente plus aucun signe de maladie.

2.5.2. Radiothérapie stéréotaxique (SBRT)

La SBRT est une autre option de traitement des oligométastases. Contrairement à la radiothérapie classique, la SBRT implique l'administration d'un rayonnement ultra-hypofractionné très conforme en 1 à 5 fractions, l'objectif étant d'éradiquer la ou les tumeurs ou d'en assurer une maîtrise locale à long terme. Chez les patients présentant un CR de stade précoce médicalement inopérable, la SBRT dirigée vers la tumeur primitive permet d'obtenir des taux de maîtrise locale très élevés^{91,92}. Des taux de maîtrise locale élevés similaires d'environ 90 % sont observés lors de l'utilisation de la SBRT pour traiter les métastases du CR dans diverses régions de l'organisme (thorax, abdomen, tissus mous, os, cerveau)^{93,94}. Ces données réfutent l'idée précédemment admise que le CR est radio-résistant.

Ainsi, la SBRT peut être une solution de rechange à la métastastectomie chez les patients inopérables ou dont la ou les tumeurs ne sont pas facilement résécables sans morbidité. Elle peut également compléter la résection chirurgicale en cas de métastases multiples, où une approche combinée peut être envisagée pour éviter aux patients de multiples interventions chirurgicales.

2.6. Rôle du traitement local dans l'oligoprogression

– Un traitement local peut être envisagé en cas d'oligoprogression.

Aucun essai avec randomisation n'a porté sur la prise en charge des patients atteints de CRm avec des sites d'oligoprogression.

Un essai canadien de phase II sur l'utilisation de la SBRT chez 37 patients atteints de CRm présentant une oligopro-

gression sous sunitinib ou pazopanib a été présenté sous forme de résumé⁹⁵. Après un suivi médian de 11,6 mois (1,8-53,5), la SSP médiane depuis le début de l'étude était de 9,6 mois (IC à 95 % : 7,4-20,5), la plus grande partie de la progression se produisant en dehors des zones irradiées. Après deux ans, la maîtrise locale des tumeurs irradiées était de 96 %. La SG après deux ans était de 77 %. L'incidence cumulée de changement de traitement par voie générale était de 47 % après un an et de 75 % après deux ans, avec un délai médian de changement de traitement par voie générale de 12,6 mois, ce qui prolonge essentiellement la SSP avec l'ITK.

Un traitement local (chirurgie, SBRT, cryothérapie et/ou ablation par radiofréquence [ARF]) peut être envisagé, dans le but de retarder le début ou la modification d'un traitement par voie générale. Une telle approche a déjà été étudiée, surtout chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules métastatique ayant présenté une oligoprogression alors qu'ils étaient sous ITK⁹⁵.

2.7. Rôle de la radiothérapie dans la maîtrise des symptômes

– La radiothérapie peut être envisagée pour pallier les symptômes de la tumeur primitive ou des lésions métastatiques.

Le CR n'est pas radio-résistant et de nombreux patients peuvent obtenir une palliation des symptômes liés au cancer grâce à la radiothérapie (RT). De nouvelles techniques de radiothérapie, telles que la SBRT, peuvent améliorer les résultats par rapport à la RT externe classique; plusieurs essais sont en cours⁹⁶. Les essais cliniques sur la RT doivent être appuysés.

2.8. Rôle des agents modificateurs du métabolisme osseux chez les patients présentant des métastases squelettiques.

– Les agents modificateurs du métabolisme osseux peuvent être envisagés chez les patients présentant des métastases osseuses afin de réduire les complications squelettiques.

Environ un tiers des patients atteints de CRm présenteront des métastases osseuses, ce qui peut entraîner des complications squelettiques⁹⁷. Il a été démontré que les agents modificateurs du métabolisme osseux actuellement offerts réduisent les complications squelettiques dans cette population.

Dans un essai de phase III comparant l'acide zolédronique (AZ) à un placebo, une analyse d'un sous-ensemble de 74 patients atteints de CRm a montré que l'administration d'AZ par rapport au placebo avait entraîné une diminution significative des complications squelettiques dans le groupe AZ^{98,99}. L'administration mensuelle d'AZ est donc une option raisonnable. Une surveillance attentive de la fonction rénale est nécessaire.

Le denosumab est un inhibiteur du ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire kappa B (RANK). Dans un essai de phase III comparant le denosumab à l'AZ dans le traitement d'une tumeur maligne avec métastases osseuses (à l'exclusion des patients atteints d'un cancer du sein ou de la prostate), un sous-ensemble de patients inscrits dans cet essai étaient atteints d'un CRm¹⁰⁰. Cet essai a montré la non-infériorité du denosumab par rapport à l'AZ en matière de réduction des complications squelettiques pour l'ensemble du groupe, bien qu'aucune analyse de sous-groupe pour les patients atteints de CR n'ait été effectuée. Par conséquent, le denosumab pourrait également être une option raisonnable pour cette population de patients, en particulier ceux qui ne peuvent recevoir de bisphosphonates en raison d'une diminution de la fonction rénale.

Les patients recevant des agents modificateurs du métabolisme osseux sont à risque d'hypocalcémie, c'est pourquoi des suppléments de calcium et de vitamine D sont recommandés. Cependant, une hypercalcémie paranéoplasique peut également survenir en présence de CR, de sorte que la surveillance des taux sériques de calcium est importante dans tous les cas. Il faut bien connaître les antécédents dentaires des patients qui entreprennent un traitement ciblant les os et prescrire un examen dentaire avant le début le traitement, étant donné le risque d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM). Les patients doivent également être surveillés tout au long de leur traitement, car l'incidence d'ONM est plus élevée (10 %) avec les ITK-VEGFR¹⁰¹.

2.9. Questions relatives aux patients et aux soignants

- **Les patients doivent avoir accès à des soins multidisciplinaires, notamment à un spécialiste du cancer du rein et à des professionnels de la santé spécialisés dans les soins de soutien.**
- **Des renseignements doivent être fournis aux patients et aux soignants sur les ressources communautaires. Les patients et les soignants doivent être encouragés à contacter et/ou à adhérer à Cancer du rein Canada/Kidney Cancer Canada (www.kidneycancer.ca).**
- **La vérification du risque de cancer du rein héréditaire, y compris les tests génétiques appropriés, devrait être la norme de soins, comme le soulignent les lignes directrices canadiennes sur le dépistage génétique des cancers à cellules rénales héréditaires.**
- **Il est fortement recommandé d'inscrire les patients dans la base de données du système canadien d'information sur le cancer du rein (CKCis).**

La prise en charge du patient doit impliquer une équipe multidisciplinaire experte dans la prise en charge du CR, ce qui peut impliquer une communication avec et/ou une orientation vers un autre centre.

Tous les patients et les soignants devraient être orientés vers un bon groupe de soutien aux patients pour obtenir

renseignements et soutien, comme Cancer du rein Canada¹⁰² et la Société canadienne du cancer¹⁰³. Ces groupes fournissent des renseignements précis qui ont été examinés par des experts et sont présentés dans un format facile à comprendre pour les patients. Ils offrent également du soutien aux patients et aux soignants faisant face à un diagnostic de cancer. Lors des visites, il faut demander aux patients et aux soignants s'ils sont en contact avec un tel groupe de patients et s'ils disposent des renseignements et du soutien dont ils ont besoin.

Bien qu'une minorité de patients soit atteinte d'un CR héréditaire, chaque patient devrait être soumis à un dépistage du risque de CR héréditaire en suivant les lignes directrices canadiennes, qui incluent des facteurs de risque, tels qu'un parent du premier ou du second degré atteint d'une tumeur rénale, un jeune âge (< 45 ans), une maladie bilatérale, une histologie peu commune et des maladies héréditaires connexes¹⁰⁴.

Afin de faciliter la recherche clinique et fondamentale sur le cancer du rein au Canada, le registre national CKCis, sur Internet, a été créé en 2009. À ce jour, ce registre comprend 13 000 patients ayant reçu un diagnostic de cancer du rein provenant de 14 centres universitaires à travers le Canada. L'inscription volontaire des patients est fortement encouragée.

Résumé

Le traitement du cancer du rein avancé a connu de nombreuses percées au cours des dernières années, grâce à l'arrivée de nombreux nouveaux traitements. Les données récentes des études KEYNOTE 426 et CheckMate 214, et l'ajout des études CheckMate 9ER et CLEAR, ont imposé un réarrangement des algorithmes de traitement du CR à cellules claires de stade avancé grâce à l'utilisation de l'immunothérapie double ou de l'immunothérapie en association avec un ITK-VEGFR. Nous attendons maintenant à la fois l'expérience clinique, les essais cliniques prospectifs et la mise au point de biomarqueurs prédictifs pour orienter le choix optimal et la séquence des options de traitement actuellement offertes.

En l'absence de comparaison directe entre les associations de traitement à l'heure actuelle, le traitement doit être individualisé en fonction du profil des patients et des caractéristiques de la maladie, et chaque agent choisi doit être optimisé pour obtenir les meilleurs résultats, la prise en charge multidisciplinaire étant primordiale pour obtenir un bienfait maximal pour les patients.

La participation continue à la recherche et aux essais cliniques pour approfondir nos connaissances dans ce domaine reste une priorité essentielle pour les professionnels de la santé qui s'intéressent au CR de stade avancé.

Conflits d'intérêts : La D^e Canil a participé à des conseils consultatifs pour le compte d'AstraZeneca, Bayer, BMS, Eisai, Ipsen, Janssen, Merck, Roche et Sanofi Genzyme; elle a été conférencière pour Bayer; elle a reçu des subventions de voyage d'Amgen, Sanofi Genzyme et Pfizer et des fonds de recherche de Janssen, et a participé à des essais cliniques appuyés par AstraZeneca, Eisai, Janssen et Roche. Le D^r Kapoor a participé à des conseils consultatifs pour le compte d'Amgen, BMS, Eisai, Ipsen, Merck, Novartis, Pfizer, Roche et Verity; il a reçu des subventions et/ou des honoraires d'Amgen, Novartis et Pfizer, et il a participé à des essais cliniques appuyés par Amgen, BMS, CCTG, Merck, Novartis et Pfizer. Le D^r Basappa a reçu des honoraires d'Astellas Pharma, Eisai, Ipsen, Janssen, Merck et Pfizer; il a agi à titre de consultant ou de conseiller auprès d'Astellas Pharma, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eisai, Ipsen, Janssen, Merck, Pfizer et Roche Canada; il a reçu des subventions couvrant déplacement, hébergement et dépenses de la part d'Eisai et Janssen. Le D^r Bjarnason a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Ipsen, MBS, Merck et Pfizer, il a reçu des honoraires de conférencier et a participé à des essais cliniques appuyés par ces mêmes sociétés; il possède des actions dans Abbott et Pfizer. Le D^r Bossé a reçu des honoraires d'Amgen, AstraZeneca, Ipsen et Janssen; il a agi à titre de consultant ou de conseiller auprès d'Abbvie, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Ipsen et Pfizer; il a reçu des subventions de recherche d'AstraZeneca. La D^e Gray a participé à des conseils consultatifs pour le compte de Bayer, Merck, Novartis et Roche; elle a reçu des honoraires de conférencière de Janssen et Sanofi, et elle a participé à des essais cliniques appuyés par Astellas et BMS. Le D^r Heng a été conseiller pour Astellas, BMS, Eisai, Ipsen, Janssen, Merck, Novartis et Pfizer; il a reçu des fonds de recherche de BMS, Exelixis, Ipsen, Novartis et Pfizer. Le D^r Kollmannsberger a participé à des conseils consultatifs pour le compte d'Astellas, BMS, Eisai, EMD Serono, Ipsen, Janssen, Merck, Pfizer et Roche; il a reçu des honoraires de conférencier de la part d'Astellas, BMS, Eisai, Ipsen, Janssen, Merck, Pfizer et Roche; il a participé à des essais cliniques appuyés par Astellas, BMS, Eisai, EMD Serono, Ipsen, Janssen, Merck, Pfizer et Roche. Le D^r Lalani a reçu des honoraires d'AbbVie, Astellas, BMS, Eisai, Ipsen, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer, Roche et TerSera, et des subventions de recherche d'EMD Serono, Ipsen, Novartis et Roche. Le D^r North a reçu des honoraires d'Astellas Pharma, Janssen-Ortho, Merck, Novartis, Pfizer, Roche Canada et Sanofi Canada; il a joué un rôle de consultant ou de conseiller auprès d'Astellas Pharma, AstraZeneca, Janssen Oncology, Merck, Novartis, Pfizer, Roche Canada et Sanofi Canada; il a reçu des subventions de recherche (remises à l'établissement de recherche dans tous les cas) d'Astellas Pharma, AstraZeneca, Janssen, Novartis Canada Pharmaceuticals Inc., Roche Canada et Sanofi Canada; et a reçu des subventions couvrant déplacement, hébergement et dépenses de la part d'AstraZeneca. Le D^r Soulières a été membre de conseils consultatifs pour le compte de Bayer, BMS, Merck et Novartis; il a reçu des honoraires de BMS, Merck et Pfizer; et il a participé à des essais cliniques appuyés par BMS, Merck, Novartis et Pfizer. Le D^r Winquist a reçu des subventions et des honoraires d'Amgen, Bayer, Eisai, Merck et Roche, et a participé à des essais cliniques appuyés par AstraZeneca, BMS, Eisai, Merck et Pfizer. La D^e Wood a reçu des subventions de recherche (remises à l'établissement de recherche dans tous les cas) d'Aragon Pharmaceuticals, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Exelixis, Merck, Novartis, Pfizer et Roche Canada. Le D^r Hotte a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Astellas, Bayer et Janssen; il a reçu des honoraires et a participé à des essais cliniques appuyés par ces mêmes sociétés. Les autres auteurs ne font état d'aucun conflit d'intérêts personnel ou financier en lien avec le présent rapport.

Remerciements : Les auteurs tiennent à remercier le D^r Michael Atkins, du Georgetown Lombardi Cancer Centre de Washington, DC, qui était conférencier au 11^e Forum canadien sur le cancer du rein et a participé à la réunion portant sur le présent consensus. Ils souhaitent également remercier le Réseau de recherche sur le cancer du rein du Canada (RRCRC).

Avant d'être publié, cet énoncé consensuel a été passé en revue et approuvé par le Comité des guides de pratique de l'AUC.

Références

- Canadian Kidney Cancer Forum. Management of kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum consensus statement. *Can Urol Assoc J* 2008;2:175-82. <https://doi.org/10.5489/auaj.567>
- Canadian Kidney Cancer Forum. Management of kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum consensus update. *Can Urol Assoc J* 2009;3:200-4. <https://doi.org/10.5489/auaj.1069>
- Jewett M, Finelli A, Kollmannsberger C, et al. Management of kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum consensus update 2011. *Can Urol Assoc J* 2012;6:16-22. <https://doi.org/10.5489/auaj.11273>
- North S, Basappa N, Bjarnason G, et al. Management of advanced kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum 2013 consensus update. *Can Urol Assoc J* 2013;7:238-43. <https://doi.org/10.5489/auaj.536>
- North SA, Basappa N, Basiuk J, et al. Management of advanced kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum consensus update. *Can Urol Assoc J* 2015;9:164-70. <https://doi.org/10.5489/auaj.2894>
- Reaume MN, Basappa NS, Wood L, et al. Management of advanced kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum (CKCF) consensus update 2017. *Can Urol Assoc J* 2017;11:310-20. <https://doi.org/10.5489/auaj.4769>
- Hotte SJ, Kapoor A, Basappa NS, et al. Management of advanced kidney cancer: Kidney Cancer Research Network of Canada (KCRNC) consensus update 2019. *Can Urol Assoc J* 2019;10:343-54. <https://doi.org/10.5489/auaj.6256>
- Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab vs. sunitinib in advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378:1277-90. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126>
- Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib vs. sunitinib for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1116-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816714>
- Albiges L, Tannir NM, Burrotto M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III Checkmate 214 trial. *ESMO Open* 2020;5:e001079. Doi: 10.1136/esmoopen-2020-001079.
- Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. Pembrolizumab plus axitinib vs. sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (Keynote-426): extended followup from a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21:1563-73. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30436-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30436-8)
- Choueiri TK, Powles T, Burrotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib vs. sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:829-41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026982>
- Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035716>
- Motzer RJ, Porta C, Eta Masatoshi, et al. Phase 3 trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) or everolimus (EVE) vs. sunitinib (SUN) monotherapy as a first-line treatment for patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC) (CLEAR Study). Abstract 269 ASCO Genitourinary Symposium 2021.
- Pal SK, Tangen C, Thompson IM, et al. Sunitinib vs. cabozantinib, crizotinib, or savolitinib in metastatic papillary renal cell carcinoma (pRCC): Results from the randomized phase 2 SWOG 1500 study. Abstract 270 ASCO Genitourinary Symposium 2021.
- Pal SK, Tangen C, Thompson IM, et al. A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: A randomized, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021;397:695-703. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00152-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00152-5)
- Thomas AA, Rini BI, Lane BR, et al. Response of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2009;181:518-23. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.10.001>
- Silberstein JL, Millard F, Mehrazin R, et al. Feasibility and efficacy of neoadjuvant sunitinib before nephron-sparing surgery. *BJU Int* 2010;106:1270-6. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09357.x>
- McDonald ML, Lane BR, Jimenez J, et al. Renal functional outcome of partial nephrectomy for complex R.E.N.A.L. score tumors with or without neoadjuvant sunitinib: A multicenter analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16:e289-95. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.09.007>
- Hellenthal NJ, Underwood W, Penetrante R, et al. Prospective clinical trial of preoperative sunitinib in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2010;184:859-64. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.05.041>
- Cowey CL, Amin C, Pruthi RS, et al. Neoadjuvant clinical trial with sorafenib for patients with stage II or higher renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2010;28:1502-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.7759>
- Karam J, Devine C, Urbauer D. Phase 2 trial of neoadjuvant axitinib in patients with locally advanced non-metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2014;66:874-80. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.01.035>
- Hatiboglu G, Hohenfellner M, Arslan A, et al. Effective downsizing but enhanced intratumoral heterogeneity following neoadjuvant sorafenib in patients with non-metastatic renal cell carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2017;402:637-44. <https://doi.org/10.1007/s00423-016-1543-8>
- Rini BI, Plimack ER, Tokagi T, et al. A phase 2 study of pazopanib in patients with localized renal cell carcinoma to optimize preservation of renal parenchyma. *J Urol* 2015;194:297-303. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.03.096>
- Lane BR, Derweesh IH, Kim HL, et al. Presurgical sunitinib reduces tumor size and may facilitate partial nephrectomy in patients with renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2015;33:e15-21. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.11.009>
- Lebacle C, Bensalah K, Bernhard JC, et al. Evaluation of axitinib to downstage cT2a renal tumors and allow partial nephrectomy: A phase 2 study. *BJU Int* 2019;123:804-10. <https://doi.org/10.1111/bju.14581>

27. Cost N, Delacroix S, Sleeper J, et al. The impact of targeted molecular therapies on the level of renal cell carcinoma vena caval tumor thrombus. *Eur Urol* 2011;59:912-8. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.02.032>
28. Bigot P, Fardoun T, Bernhard J, et al. Neoadjuvant targeted molecular therapies in patients undergoing nephrectomy and inferior vena cava thrombectomy: Is it useful? *World J Urol* 2014;32:109-14. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1088-1>
29. Zhang Y, Li Y, Deng J, et al. Sorafenib neoadjuvant therapy in the treatment of high-risk renal cell carcinoma. *PLoS ONE* 2015;10:e0115896. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115896>
30. Field CA, Cotta BH, Jimenez J, et al. Neoadjuvant sunitinib decreases inferior vena caval thrombus size and is associated with improved oncologic outcomes: A multicenter comparative analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17:e505-12. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2019.01.013>
31. Clinicaltrials.gov. A study evaluating the effect of pembrolizumab (MK-3475) in participants with renal cell cancer (MK-3475-031). NCT02212730.
32. Clinicaltrials.gov. Study of neoadjuvant nivolumab in patients with non-metastatic stage II–IV clear-cell renal cell carcinoma. NCT02575222.
33. Clinicaltrials.gov. Nivolumab in treating patients with high-risk, non-metastatic kidney cancer. NCT02595918.
34. Clinicaltrials.gov. A Phase 3 Randomized Study comparing PERioperative nivolumab vs. observation in patients with localized renal cell carcinoma undergoing nephrectomy (PROSPER RCC). NCT03055013.
35. Clinicaltrials.gov. A phase 1b trial of neoadjuvant durvalumab (MEDI4736) +/- tremelimumab in locally advanced renal cell carcinoma. NCT02762006.
36. Clinicaltrials.gov. Prior axitinib as a determinant of outcome of renal surgery (PADRES). NCT03438708.
37. Clinicaltrials.gov. Vaccine therapy before surgery in treating patients with localized kidney cancer. NCT02170389.
38. Messing EM, Manola J, Wilding G, et al. Phase 3 study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: An Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1214-22. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.02.005>
39. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): A double-blind, placebo-controlled, randomized, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:2008-16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00559-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00559-6)
40. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med* 2016;375:2246-54. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611406>
41. Motzer RJ, Ravaud A, Patard JJ, et al. Adjuvant sunitinib for high-risk renal cell carcinoma after nephrectomy: Subgroup analyses and updated overall survival results. *Eur Urol* 2018;73:62-8. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.09.008>
42. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, et al. Randomized phase 3 trial of adjuvant pazopanib vs. placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35:3916-23. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.5324>
43. Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, et al. Axitinib vs. placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: Results from the phase 3, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol* 2018;29:2371-8. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy454>
44. Eisen T, Frangou E, Oza B, et al. Adjuvant sorafenib for renal cell carcinoma at intermediate or high risk of relapse: Results from the SORCE randomized phase 3 intergroup trial. *J Clin Oncol* 2020;38:4064-75. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01800>
45. Gyawali B, Goldstein DA. The US Food and Drug Administration's approval of adjuvant sunitinib for renal cell cancer: A case of regulatory capture? *JAMA Oncol* 2018;4:623-4. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.5697>
46. ClinicalTrials.gov. EVEREST: EVERolimus for renal cancer ensuing surgical therapy, a phase 3 study. NCT01120249.
47. ClinicalTrials.gov. A phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study of atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) as adjuvant therapy in patients with renal cell carcinoma at high risk of developing metastasis following nephrectomy. NCT03024996.
48. ClinicalTrials.gov. A phase 3, randomized study comparing nivolumab and ipilimumab combination vs. placebo in participants with localized renal cell carcinoma who underwent radical or partial nephrectomy and who are at high risk of relapse. NCT03138512
49. ClinicalTrials.gov. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of pembrolizumab (MK-3475) as monotherapy in the adjuvant treatment of renal cell carcinoma post nephrectomy (KEYNOTE-564). NCT03142334.
50. ClinicalTrials.gov. An international, investigator-led, phase 3, multi-arm, multistage, multicenter, randomized controlled platform trial of adjuvant therapy in patients with resected primary renal cell carcinoma (RCC) at high or intermediate risk of relapse. NCT03288532
51. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: Results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27:5794-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4809>
52. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib vs. interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065044>
53. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584-90. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.1293>
54. Bjarnason GA. Can individualized sunitinib dose and schedule changes optimize outcomes for kidney cancer patients? *Can Urol Assoc J* 2016;10:S252-5. <https://doi.org/10.5489/auoj.4293>
55. Bjarnason GA, Knox JJ, Kollmannsberger CK, et al. The efficacy and safety of sunitinib given on an individualized schedule as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma: A phase 2 clinical trial. *Eur J Cancer* 2019;108:69-77. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.006>
56. Sternberg CN. Pazopanib in renal cell carcinoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010;8:232-3.
57. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib vs. sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303989>
58. Sternberg CN, Motzer RJ, Hutson TW. Comparz post-hoc analysis: Characterizing pazopanib responders with advanced renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17:425-35e4.
59. Rini BI, Doff TB, Elson P, et al. Active surveillance in metastatic renal cell carcinoma: A prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1317-24. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30196-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30196-6)
60. Fishman M, Dutcher JP, Clark JJ, et al. Overall survival by clinical risk category for high dose interleukin-2 (HD IL-2) treated patients with metastatic renal cell cancer (mRCC): Data from the PROCLAIMSM registry. *J Immunother Cancer* 2019;7:84. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0567-3>
61. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab vs. sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: Extended followup of efficacy and safety results from a randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1370-85. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30413-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30413-9)
62. Albiges L, Tannir N, Burotto M, et al. Nivolumab + ipilimumab (N+I) vs sunitinib (S) for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC) in CheckMate 214: 4 year followup and subgroup analysis of patients without nephrectomy. *Ann Oncol* 2020 31:S559-60 <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.783>
63. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus axitinib vs. sunitinib for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1103-15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816047>
64. Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI, et al. Updated efficacy results from the Javelin Renal 101 trial: First-line avelumab plus axitinib vs. sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2020;31:1030-9. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.010>
65. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib vs. sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:591-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.7398>
66. Ornstein MC, Pal SK, Wood LS, et al. Individualized axitinib regimen for patients with metastatic renal cell carcinoma after treatment with checkpoint inhibitors: A multicenter, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019;20:1386-94. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30513-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30513-3)
67. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib vs. everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): Final results from a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:917-27. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30107-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30107-3)
68. De Velasco G, Xie W, Donskov F, et al. Discontinuing VEGF-targeted therapy for progression vs. toxicity affects outcomes of second-line therapies in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:403-10. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.01.005>
69. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab vs. everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665>
70. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *J Clin Oncol* 2015;33:3541-3. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6870>
71. Weinstock C. FDA analysis of treatment beyond progressive disease (PD) in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with nivolumab vs. everolimus. *J Clin Oncol* 2016;34:(suppl;abstr 4508). https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.4508
72. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib vs. sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): A randomized phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61613-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61613-9)
73. Wells JC, Stukalin I, Norton C, et al. Third-line targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol* 2017;71:204-9. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.049>
74. Albiges L, Fay AP, Xie W, et al. Efficacy of targeted therapies after PD-1/PD-L1 blockade in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2015;51:2580-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.08.017>
75. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: A randomized, phase 2, open-label, multicenter trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1473-82. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00290-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00290-9)
76. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: A double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2008;372:449-56. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61039-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61039-9)

77. Tannir NM, Jonasch E, Albiges L, et al. Everolimus vs. sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ESPN): A randomized, multicenter, phase 2 trial. *Eur Urol* 2016;69:866-74. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.10.049>
78. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, et al. Everolimus vs. sunitinib for patients with metastatic non-clear-cell renal cell carcinoma (ASPEN): A multicenter, open-label, randomized, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:378-88. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00515-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00515-X)
79. Lee JL, Ziobro M, Gafanov R, et al. First-line pembrolizumab (pembro) monotherapy in advanced non-clear-cell renal cell carcinoma (nccRCC): Updated followup for keynote-427 cohort B 2020, 38 (15S):5034.
80. McDermott DF, Choueiri TK, Motzer RJ, et al. CheckMate 214 post-hoc analyses of nivolumab plus ipilimumab or sunitinib in IMDC intermediate/poor-risk patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma with sarcomatoid features. *J Clin Oncol* 2019;37:4513. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4513
81. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) vs. sunitinib as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Outcomes in the combined IMDC intermediate/poor risk and sarcomatoid subgroups of the phase 3 KEYNOTE-426 study. *J Clin Oncol* 2019;15:4500. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4500
82. Motzer RJ, Choueiri TK, Powles T, et al. Nivolumab + cabozantinib vs. sunitinib for advanced renal cell carcinoma (aRCC): Outcomes by sarcomatoid histology and updated trial results with extended followup of checkmate 9ER. ASCO Genitourinary Symposium 2021 Abstract 308.
83. Mason RJ, Wood L, Kapoor N, et al. Kidney Cancer Research Network of Canada (KCRNC) consensus statement on the role of cytoreductive nephrectomy for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Can Urol Assoc J* 2019;13:166-74. <https://doi.org/10.5489/cuaj.5786>
84. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:417-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803675>
85. Bex A, Mulders P, Jewett M, et al. Comparison of immediate vs. deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: The SURTIME randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5:164-70. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5543>
86. Soulières D, Rini BI, Plimack ER. Pembrolizumab plus axitinib vs. sunitinib as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma: Subgroup analysis from Keynote-426 by prior nephrectomy. IKCS: A virtual experience Nov 6-7, 2020.
87. Clinicaltrials.gov. SBRT with combination ipilimumab/nivolumab for metastatic kidney cancer. NCT04090710.
88. Eggener SE, Yossepowitch O, Pettus JA, et al. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: Predicting survival from time of recurrence. *J Clin Oncol* 2006;24:3101-6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.8280>
89. Breau RH, Blute ML. Surgery for renal cell carcinoma metastases. *Curr Opin Urol* 2010;20:375-81. <https://doi.org/10.1097/MOU.0b013e32833c7ada>
90. Kim DY, Karam JA, Wood CG. Role of metastasectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. *World J Urol* 2014;32:631-42. <https://doi.org/10.1007/s00345-014-1293-6>
91. Siva S, Pham D, Gill S, et al. A systematic review of stereotactic radiotherapy ablation for primary renal cell carcinoma. *BJU Int* 2012;110:E737-43. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11550.x>
92. Siva S, Pham D, Kron T, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy for inoperable primary kidney cancer: A prospective clinical trial. *BJU Int* 2017;120:623-30. <https://doi.org/10.1111/bju.13811>
93. Cheung P, Thibault I, Bjarnason GA. The emerging roles of stereotactic ablative radiotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Current Opin Support Palliat Care* 2014;8:258-64. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000074>
94. Kothari G, Foroudi F, Gill S, et al. Outcomes of stereotactic radiotherapy for cranial and extracranial metastatic renal cell carcinoma: a systematic review. *Acta Oncol* 2015;54:148-57. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2014.939298>
95. Cheung P, Patel S, North SA, et al. A phase 2 multicenter study of stereotactic radiotherapy (SRT) for oligoprogression in metastatic renal cell cancer (mRCC) patients receiving tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. *J Clin Oncol* 2020;38: Abstract 5065. ASCO 2020.
96. Clinicaltrials.gov. Stereotactic radiotherapy for metastatic kidney cancer being treated with sunitinib. NCT0209576.
97. Sahi C, Knox JJ, Clemons M, et al. Renal cell carcinoma bone metastases: Clinical advances. *Ther Adv Med Oncol* 2010;2:75-83. <https://doi.org/10.1177/1758834009358417>
98. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, et al. Zoledronic acid vs. placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: A phase 3, double-blind, randomized trial — the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:3150-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.105>
99. Lipton A, Colombo-Berra A, Bukowski RM, et al. Skeletal complications in patients with bone metastases from renal cell carcinoma and therapeutic benefits of zoledronic acid. *Clin Cancer Res* 2004;10:S6397-403. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-040030>
100. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab vs. zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:1125-32. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.3304>
101. Beuselink, Wolter P, Karadimou A, et al. Concomitant oral tyrosine kinase inhibitors and bisphosphonates in advanced renal cell carcinoma with bone mets. *Br J Cancer* 2012;107:1665-71/
102. Kidney Cancer Canada. Available at: <http://www.kidneycancer.ca>. Accessed Feb. 24, 2021.
103. Canadian Cancer Society. Available at: <http://www.cancer.ca>. Accessed Feb. 24, 2021.
104. Reaume MN, Graham GE, Tomiak E, et al. Canadian guideline on genetic screening for hereditary renal cell cancers. *Can Urol Assoc J* 2013;7:319-23. <https://doi.org/10.5489/cuaj.1496>

Correspondance : D^{re} Christina Canil, Centre de cancérologie de L'Hôpital d'Ottawa, Ottawa (Ont.) Canada; ccanil@toh.ca