

Carcinome rénal métastatique, retour vers le futur...

Drs FILIPE MARTINS^a et DOMINIK BERTHOLD^a

Rev Med Suisse 2016; 12: 994-8

Le carcinome rénal (CR) regroupe différentes entités histopathologiques. Plus de 1000 cas sont diagnostiqués en Suisse chaque année, dont un tiers à un stade avancé. Les chimiothérapies n'ont pas eu d'impact sur son pronostic global. Dès le milieu des années 2000, la prise en charge des patients atteints d'une forme métastatique s'est vue transformée par l'arrivée des thérapies ciblées. Au début des années 90, l'administration d'interleukine 2 (IL-2) à haute dose obtint des premiers cas de réponses complètes. Plus de vingt ans après ses débuts, son immunothérapie connaît une nouvelle avancée, grâce au nivolumab, un anticorps monoclonal anti-PD1 récemment approuvé chez les patients ayant progressé sous thérapie(s) ciblée(s). Cet article retrace les progrès réalisés dans la compréhension et le traitement de cette pathologie.

Metastatic renal cell carcinoma, back to the future...

Renal cell carcinoma (RCC) is composed of several histopathological entities. There are more than 1,000 new cases in Switzerland every year, one third of which are diagnosed at an advanced stage. The development of chemotherapy had no impact on its overall prognosis. Since the mid-2000s, treatment of metastatic RCC was transformed by the arrival of targeted therapies. In the early 90s, high dose interleukine-2 (IL-2) allowed first cases of complete response, demonstrating the immunogenicity of RCC. More than twenty years after its first steps, immunotherapy progressed due to the recently approved nivolumab (an anti-PD1 monoclonal antibody) in second line of treatment. This review outlines the progress that has been made in the understanding and treatment of this pathology.

INTRODUCTION

L'incidence du carcinome rénal (CR) est en augmentation. Elle est la plus élevée en Europe, aux Etats-Unis et en Australie, suggérant une possible influence environnementale, sans écarter une composante substantielle de la fréquence diagnostique sur ces disparités.¹ Le nombre de cas annuels a récemment dépassé les 1000 en Suisse. Il est chiffré à plus de 270000 nouveaux cas par an dans le monde.¹⁻³ Au cours de leur suivi, environ 20% des patients diagnostiqués à un stade localisé, traités chirurgicalement, développeront une récurrence à distance. Ce risque est fonction du stade tumoral et nodal initial. Jusqu'à présent, aucun traitement adjuvant n'a permis de le réduire. Près d'un tiers des cas se présentent sous une forme métastatique d'emblée, atteignant principalement le poumon, l'os, le foie et le système nerveux central (SNC).

Les facteurs de risque identifiés comprennent une conjonction d'éléments environnementaux (tabagisme, hydrocarbures halogénés, irradiation) et intrinsèques (hypertension artérielle, diabète, obésité, maladies rénales kystiques acquises). Moins de 5% des cas sont à transmission héréditaire. Ils s'inscrivent dans le cadre des syndromes de Von Hippel Lindau (VHL), de Birt-Hogg-Dubé, du CR papillaire héréditaire, de la léiomyomatose familiale, et de la sclérose tubéreuse de Bourneville, tous à transmission autosomique dominante. Des gènes de susceptibilité ont été identifiés dans des études d'associations génomiques. Ils offrent une explication à certaines tendances familiales. Un conseil génétique devrait être considéré chez les patients diagnostiqués à un jeune âge (<45 ans), présentant des formes multifocales/bilatérales, une histoire familiale suggestive, ou un tableau clinique syndromique.

Le CR regroupe différents sous-types histologiques. Ils dérivent de la carcinogenèse de différents segments de l'épithélium du néphron. La variante à cellules claires (CRCC) est la plus fréquente (85% des cas), suivie des formes papillaires (10-15%), à cellules chromophobes (5%) et des tubes collecteurs (Bellini; <1%).⁴

PHYSIOPATHOLOGIE DU CARCINOME RÉNAL

Le CR est une tumeur hautement vascularisée. Il s'agit d'un élément-clé dans la compréhension du mode d'action des thérapies ciblées et de sa pathogenèse. Le syndrome VHL est une phacomatose caractérisée par l'association d'hémangioblastomes du SNC, de paragangliomes, de tumeurs neuroendocrines (classiquement pancréatiques), et d'une haute pénétrance de carcinomes rénaux à cellules claires (CRCC) sur fond de polykystose. L'identification du gène suppresseur de tumeur responsable de cette phacomatose a permis une importante avancée dans la compréhension des mécanismes intracellulaires du CRCC. Des anomalies du gène *VHL* sont retrouvées dans plus de 60% des formes sporadiques.⁵ La perte d'expression d'un transcrite fonctionnel du gène *VHL* entraîne une accumulation du facteur de transcription *HIF1α* (*hypoxia-inducible factor 1 alpha*) sous sa forme hydroxylée (figure 1). En conditions physiologiques, son niveau d'hydroxylation est fonction de la tension en O₂. La protéine *VHL* est responsable de l'ubiquitination de l'*HIF1α* hydroxylée qui mène à sa dégradation par le protéasome. Privées de ce transcrite fonctionnel, les cellules tumorales se comportent comme si elles étaient en condition d'hypoxie chronique, induisant l'expression de gènes oxygène-dépendants. Parmi ceux-ci, il faut relever la production de facteurs comprenant l'érythropoïétine (EPO), le TGF-β, le PDGF (*platelet-derived growth factor*) et le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) dont le

^aService d'oncologie médicale, Département d'oncologie, CHUV, 1011 Lausanne
filipe.martins@chuv.ch | dominik.berthold@chuv.ch

rôle essentiel dans la prolifération et l'angiogénèse tumorale a permis de servir de cible thérapeutique.⁶ La liaison à leurs récepteurs respectifs mène à l'activation des voies de signalisation intracellulaires Ras-Raf-MAPK et Pi3K-AKT-mTOR (figure 1). L'importance pronostique des lymphocytes T CD8+ infiltrant le stroma tumoral (*Tumor Infiltrating Lymphocytes*, TIL) ne fut démontrée qu'en 2001 par l'équipe de Nakano, près d'une décennie après la constatation d'une certaine efficacité de l'immunothérapie.⁷

PLUS DE DEUX DÉCENNIES D'AVANCÉES DANS LE TRAITEMENT DU CARCINOME RÉNAL MÉTASTATIQUE

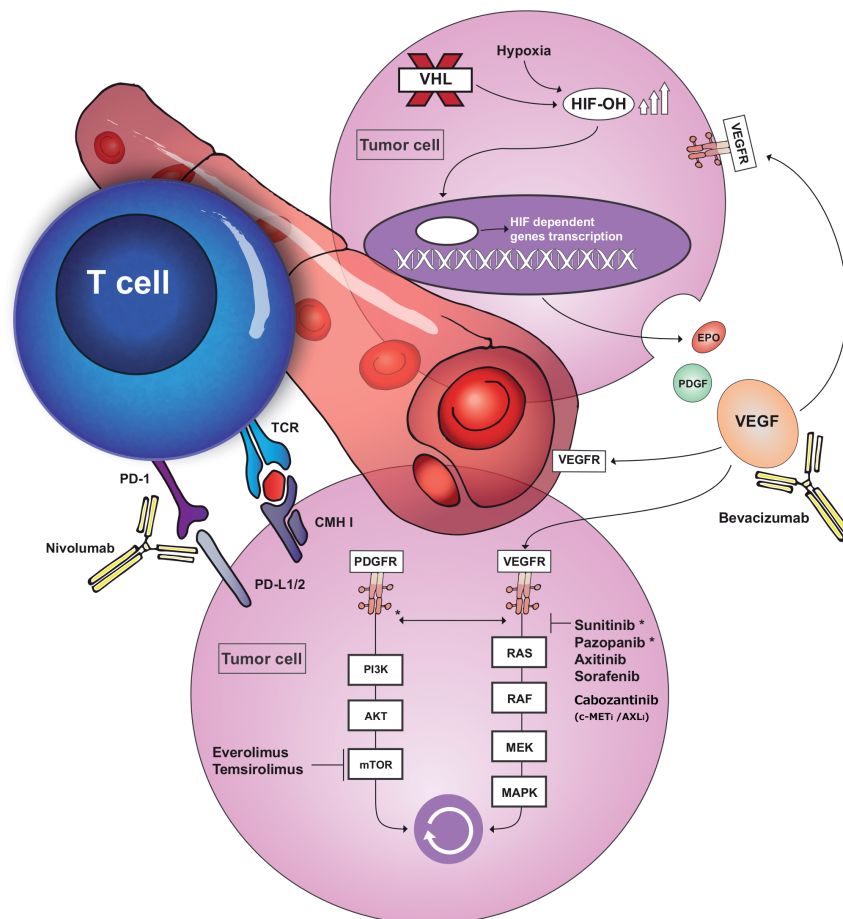
La prise en charge du carcinome rénal métastatique (CRM) a connu un enrichissement significatif des options thérapeutiques disponibles sur les deux dernières décennies.

La néphrectomie cytoréductrice et la prise en charge chirurgicale des patients oligométastatiques restent, à l'heure actuelle, des approches standards à intégrer dans une stratégie multimodale. Elles sont à considérer chez les patients dont l'état général le permet.

En 1992, l'immunothérapie par IL-2 fut admise pour le traitement du CRM.⁸ Seule une proportion restreinte de patients

ont présenté une rémission complète (et parfois durable), et ce, au prix d'une toxicité importante. Le mécanisme d'action de l'IL-2 est complexe. Il découle d'une stimulation proliférative et antiapoptotique des lymphocytes T auxiliaires (CD4) et cytotoxiques (CD8). L'exposition à cette cytokine pro-inflammatoire servirait à amplifier une réponse immunitaire acquise, face à certains antigènes tumoraux immunogènes.⁹ En revanche, elle élève le nombre de lymphocytes T régulateurs (Treg) circulants chez les patients exposés.³ Ils reviennent à un taux normal chez les patients répondeurs dans les quatre semaines qui suivent le traitement, et restent élevés chez ceux qui lui échappent. Un taux élevé de Treg circulants a été démontré comme un facteur de mauvais pronostic, du fait de leur activité inhibitrice sur l'immunité cellulaire. Un taux de réponses de 14-25% (dont 5% de rémissions complètes) traduit une efficacité confinée à une population restreinte de patients. Malgré un effort conséquent pour identifier des facteurs prédictifs de réponse, il n'existe toujours pas de biomarqueurs utilisables en clinique pour mieux sélectionner les patients éligibles. Une charge tumorale faible était associée à une plus haute probabilité de survie chez les patients traités par cytokines.^{10,11} La nécessité d'un centre spécialisé et la proportion des effets indésirables liés à l'IL-2 à haute dose ont limité son utilisation. Ces derniers comportent des états fébriles, des hypotensions, et parfois des *capillary leak syndrome*, pouvant aller jusqu'à l'état de choc circulatoire. L'application

FIG 1 Pathogénèse du carcinome rénal à cellules claires et cibles thérapeutiques actuelles



en Suisse, et de manière générale en Europe, de l'IL-2 à haute dose ne fut que très restreinte, voire inexistante.

La nécessité de son administration chez des patients capables de supporter une thérapie intensive intrahospitalière (c'est-à-dire, jeunes, sans comorbidités significatives et avec de bons indices de performance) ne permettait pas son utilisation comme bras contrôle dans des études de phase III. L'interféron-alpha (IFN α) ayant montré un avantage modeste de survie, en comparaison à différentes chimiothérapies et thérapies hormonales, a servi d'étalon dans la majorité des études cliniques portant sur les thérapies ciblées. Son administration sur un mode ambulatoire et un meilleur profil de toxicité en étaient les raisons principales.

THÉRAPIES CIBLÉES DU CARCINOME RÉNAL MÉTASTATIQUE

Il s'agit de traitements aux propriétés antiprolifératives et anti-angiogéniques ciblant des facteurs de croissance tumoraux, leurs récepteurs, et les voies de signalisation intracellulaires (mTOR, MAPK/ERK, c-MET) qui leur sont couplées.

La place charnière du VEGF et des voies de signalisation s'y rattachant a mené aux premiers essais précliniques du sorafénib, publiés en 2004. Cet inhibiteur multikinase a démontré, dans l'étude TARGET publiée en 2007, un avantage de survie sans progression (SSP) en comparaison au placebo, chez des patients ayant progressé sous thérapie cytokinique.¹² Cet avantage n'a pas été retrouvé en première ligne.¹³

Le sunitinib a rapidement supplanté le sorafénib, en démontrant un avantage de survie globale en comparaison à l'IFN α , chez les patients non prétraités.^{14,15} En 2007, nous obtenions enfin un traitement capable d'influencer l'histoire naturelle du CRm. Cet avantage était de six mois, portant ainsi la médiane de survie sans progression à onze mois. La survie médiane était de 26,4 mois dans le bras traité par sunitinib versus 21,8 mois dans le bras contrôle. Bien que démontrant un bénéfice modeste, il s'agissait là d'une première option thérapeutique valable face à une maladie cancéreuse à l'issue fatale. Outre ses effets antiangiogéniques et antiprolifératifs, l'efficacité du sunitinib serait également liée à une propriété immunomodulatrice. Elle proviendrait d'une diminution du taux de lymphocytes Treg à la fois circulants et dans le microenvironnement tumoral.¹⁶ L'étude de son association à l'immunothérapie est actuellement en cours (NCT01472081).

En 2009, le pazopanib (un agent de deuxième génération) a été accepté comme alternative au sunitinib, au vu d'un profil d'efficacité similaire.¹⁷ L'étude randomisée PISCES, publiée en 2014, compara, en double aveugle, la préférence des patients à l'égard d'un traitement de pazopanib ou de sunitinib. 70% des patients ont préféré le pazopanib, décrivant notamment une moindre fatigue et une meilleure qualité de vie.¹⁸

Le bévacicumab (anticorps monoclonal anti-VEGF-A) fut approuvé à la même époque comme une tierce alternative en traitement de première ligne, ceci en combinaison à un traitement d'IFN α , à la suite des résultats de l'étude de phase III AVOREN.¹⁹

L'impact de ces trois dernières thérapies fut une prolongation de la SSP des patients, passant de 4-5 mois dans les bras contrôles, à 9-11 mois pour les cohortes traitées par ces agents.

Dans le registre des inhibiteurs de mTOR, le temsirolimus a démontré un bénéfice de survie globale de trois mois en comparaison à l'IFN α dans une étude de phase III (7,3 contre 10,9 mois). Il s'agissait d'une étude incluant des patients atteints de CRm à haut risque, dont 20% étaient d'histologie non à cellules claires (nCRCC).²⁰

L'axitinib fait partie des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de seconde génération, définis par la propriété pharmacodynamique d'une inhibition 50 à 420 fois plus puissante des kinases cibles (VEGFR1-3 et PDGFR). L'étude AXIS, publiée en 2011, a comparé son efficacité au sorafénib en deuxième ligne, avec un avantage de SSP de deux mois et un meilleur profil de toxicité.²¹

En deuxième ligne, l'évérolimus a montré un modeste avantage en comparaison au placebo.²² Il occupe toujours une place à considérer chez les patients aux comorbidités cardiovasculaires.

Le cabozantinib a récemment prouvé son efficacité en matière de SSP, au prix d'une toxicité plus importante que l'évérolimus. Deux tiers des patients traités par cet ITK ont nécessité un ajustement de son dosage pour intolérance.²³

Les patients atteints d'une variante histologique non à cellules claires (nCRCC) ont une survie inférieure à celle des CRCC traités par IL-2/IFN α et thérapies ciblées. Ces dernières ont, malgré tout, amélioré leur pronostic, comme attesté dans une étude évaluant le temsirolimus chez les patients à haut risque, avec des SSP et des survies globales comparables entre les deux variantes.²⁰ Dès lors, une habitude dans la prescription des inhibiteurs de mTOR s'est installée pour le traitement des nCRCC métastatiques. Des données précliniques et issues d'études rétrospectives appuient cette pratique, chez les patients avec une histologie à cellules chromophobes. Les particularités biologiques des tumeurs nCRCC devront être considérées, si l'on veut espérer une amélioration de leur pronostic à l'avenir. Des essais cliniques avec des inhibiteurs de c-MET sont en cours. Une mutation activatrice de cette tyrosine kinase est retrouvée dans les cas héréditaires et certaines formes sporadiques de carcinomes papillaires.

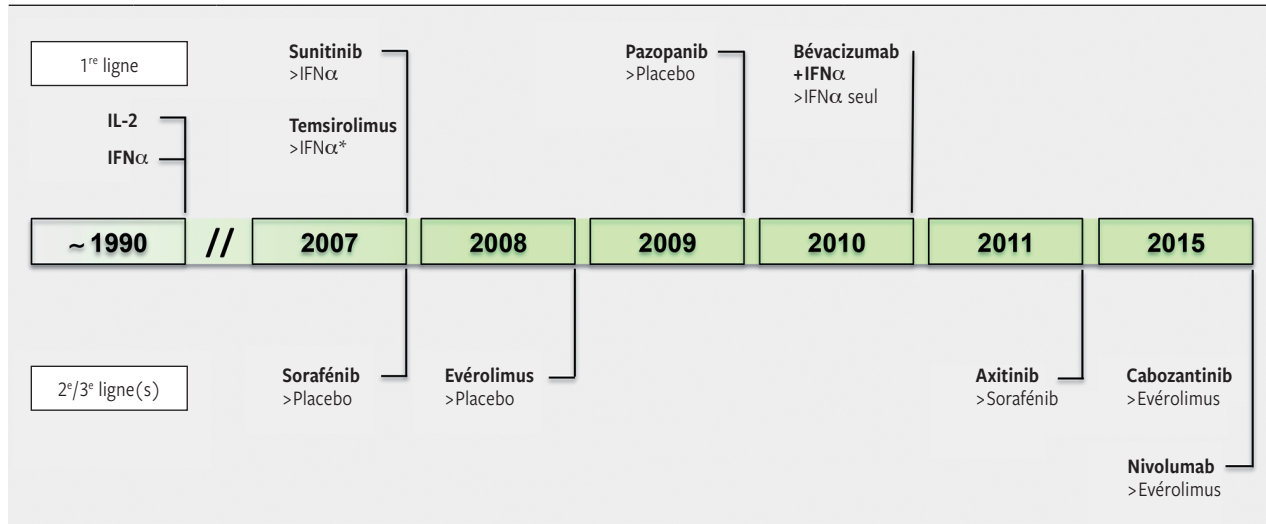
Le passage à l'ère des thérapies ciblées n'aurait que peu, voire pas amélioré la survie des patients âgés de plus de 75 ans, comme le laisserait suspecter une analyse de la base de données SEER (*Surveillance, epidemiology and end results*) publiée en 2013.²⁴ Ce constat est d'autant plus dramatique, qu'environ 50% des patients se trouvent dans cette catégorie. La **figure 2** résume la chronologie de parution des études relatives aux thérapies mentionnées dans ce chapitre, et le **tableau 1** leurs toxicités.

IMMUNOTHÉRAPIE DU CARCINOME RÉNAL MÉTASTATIQUE

Les réponses complètes sous IL-2 conjointement à des cas isolés de rémissions spontanées de CRm ont, de longue date, témoigné de son caractère immunogène. L'analyse histologi-

FIG 2 Chronologie des traitements du carcinome rénal métastatique

(En lien avec les dates de publications des études respectives).
> = bras contrôle. *: ± temsirolimus.



que du stroma tumoral révèle couramment une infiltration par des lymphocytes T, des cellules NK, des macrophages et des cellules dendritiques. Cette réponse de l'immunité ne suffit cependant pas, chez la majorité des patients, à contenir sa progression.²⁵ Le raisonnement justifiant de contrecarrer cette tolérance immune par des thérapies a mené à l'arrivée en clinique des inhibiteurs de *checkpoint* dont fait partie le nivolumab, un anticorps humanisé anti-PD1. Le PD-1 est un récepteur présent à la surface des lymphocytes T dont la liaison aux ligands PD-L1/2 aboutit à l'anergie. Cette régulation, permettant d'éviter (en conditions physiologiques) des réactions auto-immunitaires, constitue un mécanisme d'évitement des cellules tumorales qui expriment PD-L1/2 à leurs surfaces. Le nivolumab (figure 1) a récemment prouvé un bénéfice de survie en deuxième ligne de traitement, dans une étude de phase III publiée en 2015.²⁶ La survie globale était de 25 mois dans le bras nivolumab versus 19,6 mois dans le bras contrôle traité par évérolimus, ceci dans une cohorte comprenant des histologies uniquement à cellules claires. Il est important de relever l'absence de bénéfice en termes de SSP entre les deux groupes. La SSP étant par conséquent un mauvais substitut de la survie globale, elle rend l'évaluation de l'efficacité de

l'immunothérapie par les critères radiologiques classiques difficile. La population étudiée était majoritairement constituée de patients à risque favorable/intermédiaire selon le MSKCC (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Score*). Une analyse de sous-groupe montre que cet avantage est également présent chez les patients à haut risque. Les effets indésirables du nivolumab rapportés dans cette étude étaient une fatigue (33%), un prurit (14%), ainsi que des troubles digestifs sous forme de nausées (14%) et des diarrhées (12%). Des cas de pneumonies médicamenteuses ont été signalés. Sa tolérance globale était meilleure que celle des patients traités par évérolimus. Les effets indésirables de grades 3-4 étaient près de deux fois moins fréquents et la qualité de vie significativement meilleure dans le bras nivolumab. Un risque de dysthyroïdies, hypophysites, insuffisances surrénaliennes et réactions cutanées est inhérent à ce type d'immunothérapie. Des cas d'hépatites auto-immunes, parfois sévères, ont également été rapportés. Ces effets indésirables surviennent généralement huit à douze semaines après le début du traitement, mais parfois plus tardivement. Une surveillance clinique et biologique étroite des patients sous immunothérapie est nécessaire.

TABEAU 1 Principales toxicités des traitements du carcinome rénal métastatique

La fréquence de ces effets indésirables varie en fonction du médicament. *: toxicité particulière.
Les valeurs entre parenthèses correspondent à la fréquence des toxicités de grades 3-4 dans les études de phase III respectives.

	Effets indésirables potentiels
Inhibiteurs de tyrosine kinase (sunitinib, pazopanib*, axitinib, cabozantinib, sorafénib)	Fatigue, nausées, diarrhées, syndrome main-pied, hypertension, œdèmes, rash cutané, augmentation du risque thromboembolique veineux/artériel, dysthyroïdie, dysfonction cardiaque, hépatites (12%)*, allongement du QT*
Inhibiteurs de mTOR (évérolimus, temsirolimus)	Hyperglycémie, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, augmentation du risque thromboembolique veineux, lymphocytopenie, xérose/rash cutané, toxicité pulmonaire (1%)
Bévacizumab	Risque de perforation gastro-intestinale, difficultés de cicatrisation, hémorragies, augmentation du risque thromboembolique, hypertension, syndrome néphrotique, leucoencéphalopathie postérieure réversible
Interféron α	Fatigue, neutropénies, fièvre, frissons, céphalées, hépatites, troubles dépressifs, décompensations psychiatriques
Nivolumab	Fatigue, nausées, prurit, rash, atteintes auto-immunes

Les inhibiteurs de CTLA4, dont le représentant principal est l'ipilimumab, constituent à l'heure actuelle un standard dans le traitement du mélanome métastatique. Les données issues d'une étude de phase II ont démontré une réponse partielle chez des patients souffrant d'un CRm.²⁷ Aux effets indésirables précédemment cités, dont la fréquence est plus importante, vient s'ajouter un risque plus important de colite auto-immune. L'identification de ces toxicités et leur gestion efficace par l'administration de thérapies immunosuppressives systémiques permettent une issue favorable dans la grande majorité des cas. L'étude Checkmate 214, dont le recrutement est actuellement en cours, évaluera l'efficacité de la combinaison nivolumab/ipilimumab en première ligne de traitement du CRm en comparaison au sunitinib. Les résultats finaux de cette étude seront disponibles en 2019. Les données concernant sa sécurité révèlent, néanmoins, un taux de toxicité de grades 3-4 avoisinant les 30%, un taux comparable à celui relevé dans l'étude de cette même combinaison chez des patients souffrant d'un mélanome métastatique. La combinaison d'anti-PDL1/PD1 avec le bévazumab ou l'axitinib, en comparaison au sunitinib, est actuellement en cours d'études de phase III. Leurs résultats sont également plus qu'attendus.

CONCLUSION

À l'heure où l'arsenal thérapeutique ne cesse de s'enrichir de nouveaux agents ciblés, l'espoir se porte à nouveau sur l'immunothérapie. Cette approche, grâce au nivolumab récemment approuvé, ouvre les portes d'une nouvelle ère dans le traitement du CRm. Elle apporte la nécessité de modifier notre manière d'évaluer son efficacité, étant donné que la SSP est une mauvaise représentante de la survie globale des patients traités. Elle demande la recherche de biomarqueurs prédictifs d'une réponse au traitement, ainsi que leur validation dans

des études prospectives. Le profil des toxicités de ces anticorps monoclonaux demande l'apprentissage d'une gestion adaptée, et parfois multidisciplinaire, impliquant endocrinologues, gastroentérologues, dermatologues et pneumologues.

Des avancées significatives apportées par les inhibiteurs de *checkpoint* et leur combinaison sont très attendues et viendront, sans nul doute, révolutionner le traitement du CRm à l'horizon 2020.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'incidence du carcinome rénal (CR) est en augmentation en Europe, notamment en Suisse, où elle vient de dépasser les 1000 nouveaux cas annuels
- Le traitement du CR ne cesse d'évoluer grâce aux thérapies ciblées et à l'arrivée des inhibiteurs de *checkpoint*
- L'immunothérapie occupera une place de première importance dans le traitement du CR métastatique, pour lequel de nombreuses études de phase III en cours viendront transformer sa prise en charge dans un futur proche
- La gestion des effets indésirables de ces nouvelles thérapies, et surtout leur combinaison, implique une surveillance clinique et biologique étroite
- L'évaluation de la réponse aux traitements d'immunothérapie demande une nouvelle approche, en comparaison aux agents de chimiothérapies classiques

1 Ljungberg B, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60:615-21.

2 Ridge CA, Pua BB, Madoff DC. Epidemiology and staging of renal cell carcinoma. *Semin Intervent Radiol* 2014;31:3-8.

3 Cesana GC, et al. Characterization of CD4+CD25+ regulatory T cells in patients treated with high-dose interleukin-2 for metastatic melanoma or renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:1169-77.

4 * Ljungberg B, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol* 2015;67:913-24.

5 Gnarr JR, et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet* 1994;7:85-90.

6 * Su D, et al. Renal cell carcinoma: Molecular biology and targeted therapy. *Curr Opin Oncol* 2014;26:321-7.

7 Nakano O, et al. Proliferative activity of intratumoral CD8(+) T-lymphocytes as a prognostic factor in human renal cell carcinoma: Clinicopathologic demonstration of antitumor immunity. *Cancer Res* 2001;61:5132-6.

8 Rosenberg SA, et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. *JAMA* 1994;271:907-13.

9 Muhitch JB, Schwaab T. High-dose IL-2 for metastatic renal cell carcinoma: Can the first antitumor immunotherapy be reinvented? *Immunotherapy* 2014;6:955-8.

10 Clement JM, McDermott DF. The high-dose aldesleukin (IL-2) «select» trial: A trial designed to prospectively validate predictive models of response to high-dose IL-2 treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2009;7:E7-9.

11 McDermott DF, et al. The high-dose aldesleukin «select» trial: A trial to prospectively validate predictive models of response to treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2015;21:561-8.

12 Escudier B, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-34.

13 Ratain MJ, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:2505-12.

14 * Motzer RJ, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-24.

15 Motzer RJ, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*

2006;295:2516-24.

16 Finke JH, et al. Sunitinib reverses type-1 immune suppression and decreases T-regulatory cells in renal cell carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 2008;14:6674-82.

17 Sternberg CN, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061-8.

18 Escudier B, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol* 2014;32:1412-8.

19 Escudier B, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): Final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010;28:2144-50.

20 Hudes G, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-81.

21 Rini BI, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): A randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931-9.

22 Motzer RJ, et al. Efficacy of everolimus

in advanced renal cell carcinoma: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-56.

23 Choueiri TK, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1814-23.

24 Nelson RA, Vogelzang N, Pal SK. A gap in disease-specific survival between younger and older adults with de novo metastatic renal cell carcinoma: Results of a SEER database analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11:303-10.

25 Murphy KA, et al. Exploiting natural anti-tumor immunity for metastatic renal cell carcinoma. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:1612-20.

26 ** Motzer RJ, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-13.

27 Yang JC, et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *J Immunother* 2007;30:825-30.

* à lire

** à lire absolutement