

PRISE EN CHARGE DU CANCER DU REIN EN 2025

WICK M (1), DENIS C (1), FRÈRES P (1), SAUTOIS B (1), WALTREGNY D (2), GENNIGENS C (1)

RÉSUMÉ : L'incidence du cancer du rein est en augmentation. Il s'agit du 7^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et du 10^{ème} chez la femme. Le diagnostic repose sur l'imagerie (scanner thoraco-abdomino-pelvien +/- résonance magnétique abdominale) et l'anatomopathologie. Le carcinome à cellules claires est le sous-type histologique le plus fréquemment observé. La prise en charge du cancer du rein localisé repose sur la chirurgie ou les traitements ablatifs. Une surveillance active est indiquée pour les situations oligométastatiques indolentes avec un traitement local proposé en cas de progression localisée. En dehors de cette situation spécifique, deux stratégies thérapeutiques sont recommandées en première ligne métastatique : un doublet d'immunothérapie ou l'association d'une immunothérapie et d'un anti-angiogénique inhibiteur de tyrosine kinase. Ces deux combinaisons ont démontré leur supériorité en termes de survie par rapport au sunitinib, l'ancien standard de traitement jusqu'en 2019. Le choix thérapeutique doit être individualisé, en tenant compte des caractéristiques de la maladie (histologie, charge tumorale, localisation et degré de menace des métastases, vitesse de progression), des effets secondaires potentiels des traitements, de l'état général du patient, de ses comorbidités et de ses préférences.

MOTS-CLÉS : *Carcinome à cellules rénales - Immunothérapie - Inhibiteur de la tyrosine kinase - Survie*

RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF KIDNEY CANCER IN 2025

SUMMARY : The incidence of kidney cancer is rising. It is the 7th most common cancer in men and the 10th most common in women. Diagnosis is based on imaging (thoraco-abdominopelvic computed tomography scan +/- abdominal magnetic resonance) and histopathology. Clear cell carcinoma is the most frequently observed histological subtype. Management of localized kidney cancer involves surgery or ablative treatments. Active surveillance is indicated in the indolent oligometastatic setting with local treatment in case of localized progression. Apart from this specific situation, two first-line therapeutic strategies are recommended in the metastatic setting : a dual immunotherapy regimen or the combination of immunotherapy with an antiangiogenic tyrosine kinase inhibitor. Both combinations have demonstrated superior survival outcomes compared to sunitinib, the previous standard of care until 2019. Treatment selection should be individualized, considering the characteristics of the disease (histology, tumour burden, location of metastases and if they are threatening, speed of progression), potential side effects of the treatments, the patient's general health, comorbidities and preferences.

KEYWORDS : *Renal cell carcinoma - Immunotherapy - Tyrosine kinase inhibitor - Survival outcome*

INTRODUCTION

Le cancer du rein (CR) représente 3 % de tous les cancers. En Belgique, 2.076 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2022, représentant le septième cancer le plus fréquent chez l'homme et le dixième chez la femme, avec un ratio homme/femme de 2:1. L'âge médian au diagnostic est de 67 ans (1). Son incidence est en majoration depuis ces vingt dernières années, liée essentiellement à la multiplication des examens d'imagerie menant à des diagnostics fortuits ainsi qu'à une augmentation des facteurs de risque comme le surpoids, le tabagisme ou l'hypertension artérielle. La mortalité est, quant à elle, en diminution dans les pays développés (2).

Les trois sous-types histologiques les plus fréquents sont : à cellules claires (CRcc)

(70-80 %), papillaire (10-15 %) et chromophobe (4-5 %), pouvant ou non être associés à une différenciation sarcomatoïde reflétant une maladie généralement plus agressive (3). La dernière classification de l'Organisation Mondiale de la Santé en 2022 décrit également d'autres catégories histologiques et moléculaires représentant < 5 % de l'ensemble des CR (4). Dans cet article, nous nous intéresserons essentiellement au sous-type le plus répandu, à savoir le CRcc.

Il existe un syndrome familial prédisposant au CR, lié à une mutation germinale du gène suppresseur de tumeur Von Hippel-Lindau (VHL). Cette mutation déstabilise l'activité des facteurs de transcription inducibles par l'hypoxie HIF-1 et HIF-2 («Hypoxia-Inducible Factors») menant à des mécanismes d'angiogenèse et de tumorigénése (5, 6). Outre le CR, cette entité est également associée à un risque d'hémangioblastome du système nerveux central et de la rétine, de polykystoses rénale ou pancréatique et de tumeurs neuroendocrines telles que le phéochromocytome ou le paragangliome (7). Une perte d'activation somatique du gène VHL est observée dans 85 % des CRcc sporadiques (6).

(1) Service d'Oncologie Médicale, CHU Liège, Belgique.

(2) Service d'Urologie, CHU Liège, Belgique.

DIAGNOSTIC ET MISE AU POINT

Près de deux-tiers des CR sont découverts fortuitement en imagerie dont 87% des stades Ia et 36% des stades III-IV, respectivement. Les patients présentant une maladie symptomatique au diagnostic (hématurie, douleurs, perte pondérale, asthénie, fièvre, ...) ont, en général, un pronostic plus sombre (8).

En cas de suspicion de CR, le bilan d'extension est réalisé par scanner thoraco-abdominopelvien (CT-TAP) injecté permettant d'évaluer à la fois l'envahissement local et ganglionnaire, mais aussi la présence de métastases à distance selon la classification CTNM 2017. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) abdominale peut être indiquée afin de préciser l'envahissement locorégional dont la présence d'un thrombus veineux, en particulier dans les cancers localisés redevables d'une sanction chirurgicale. Le bilan n'est complété par une IRM cérébrale qu'en cas de maladie métastatique ou chez les patients présentant une symptomatologie neurologique. Le PET-scan au 18F-fluorodésoxyglucose (FDG) n'est pas recommandé en raison d'une sensibilité et d'une spécificité médiocres liées à la faible avidité du CRcc pour le FDG et à l'excrétion rénale du traceur. Le PET-scan au PSMA (anticorps membranaire spécifique de la prostate) a, par contre, démontré une spécificité supérieure au CT-TAP pour la détection de métastases à distance et de rechute précoce du CRcc. Son utilisation en routine nécessite, cependant, d'être évaluée dans des essais cliniques prospectifs (9, 10).

Le diagnostic anatomopathologique repose sur l'examen de la pièce de néphrectomie en cas de CR localisé et opérable. En cas de CR disséminé, la biopsie d'une lésion métastatique est à privilégier. La biopsie rénale percutanée n'est recommandée que pour confirmer le diagnostic avant une thérapie ablative locale ou lorsqu'aucune métastase à distance n'est aisément accessible (9, 11).

Le pronostic de la maladie dépend du stade pTNM, du sous-type histologique, du grade cytonucléaire ISUP («International Society of Uro-Pathology»), de la présence d'une différenciation sarcomatoïde ou rhabdoïde, de nécrose ou d'invasion microvasculaire et du score de risque IMDC («International Metastatic RCC Database Consortium») en cas de CR métastatique (voir ci-après). Le score de Leibovich, associant la plupart des critères ci-dessus, ainsi que la taille de la tumeur, évalue le risque de

récidive métastatique après néphrectomie totale en cas de maladie localisée (9).

PRISE EN CHARGE

CRcc LOCALISÉ

Les tumeurs ≤ 4 cm (stade cT1a) sont le plus souvent traitées par néphrectomie partielle chirurgicale ou traitement ablatif (radiofréquence, cryothérapie ou radiothérapie stéréotaxique). Il n'existe pas d'étude randomisée comparant les deux méthodes, mais les études rétrospectives tendent à montrer un meilleur contrôle local avec la néphrectomie partielle au prix d'un taux de complications légèrement plus important. Une surveillance active peut être proposée pour les tumeurs < 2 cm (11, 12).

Les tumeurs > 4 cm (stade cT1b et au-delà) ou ≤ 4 cm non accessibles à une néphrectomie partielle sont traitées par néphrectomie totale par voie ouverte, laparoscopique ou robot-assistée. Un curage ganglionnaire n'est recommandé qu'en cas de présence d'adénopathies au bilan d'extension, aucun bénéfice de survie n'ayant été démontré dans les maladies N0 (13).

De nombreuses études sont en cours afin d'évaluer la place d'un traitement systémique néoadjuvant en cas de CR localisé. Ce dernier n'est pas recommandé à l'heure actuelle, mais peut néanmoins être envisagé en cas de tumeurs jugées inopérables en raison de leur extension loco-régionale, notamment en présence d'un thrombus veineux extensif (12).

Compte tenu d'un taux de récidive locale ou métastatique d'environ 30 % malgré la néphrectomie, une surveillance par scanner thoraco-abdominal et biologie complète est recommandée tous les 3 à 6 mois pendant 5 à 10 ans. Cette surveillance est adaptée au score de Leibovich (9).

Sur base de l'étude de phase 3 KEYNOTE-564, un traitement adjuvant par pembrolizumab, un anticorps monoclonal inhibiteur de point de contrôle immunitaire ciblant le «Program Cell Death 1» (PD-1), est indiqué pour une durée d'un an chez les patients à haut risque de récidive après néphrectomie : les stades pT2N0M0 avec différenciation sarcomatoïde ou ISUP 4, les stades pT3 et pT4N0M0 de tout grade, tout stade N1M0 ou les stades M1 avec métastasectomie complète. Cette étude a montré un bénéfice en survie globale (hasard ratio (HR) à 0,62; intervalle de confiance [IC] à 95 % 0,44-0,87) et en survie sans récidive

(HR à 0,72; IC 95 % 0,59-0,87) par rapport à un placebo (14). Le pembrolizumab est remboursé en Belgique depuis le 1^{er} avril 2025 pour cette indication.

CRcc MÉTASTASIQUE

Le score IMDC (**Tableau I**) est utilisé comme outil prédictif de la survie des patients métastatiques en les classifiant en trois catégories (favorable, intermédiaire ou défavorable) sur base de six critères : le taux d'hémoglobine, de plaquettes et de neutrophiles, la calcémie, l'indice de Karnofsky reflétant l'état général du patient et le délai entre le diagnostic et le début du traitement systémique (15). Il est important de souligner que ce score a été développé à l'ère des thérapies ciblées antiangiogéniques. Ces données ont, cependant, pu être confirmées avec les thérapies combinées actuelles (16). Cette classification est utilisée dans le choix du traitement systémique de première ligne.

CAS PARTICULIER : SITUATION OLIGOMÉTASTATIQUE

Les CR oligométastatiques sont définis par un nombre de métastases inférieur ou égal à 5 au diagnostic. Dans ce cas particulier, deux stratégies thérapeutiques peuvent être envisagées dans le but de retarder l'introduction d'un traitement systémique et ses potentiels effets secondaires. La première consiste en une surveillance active, recommandée en cas de maladie asymptomatique à faible charge tumorale.

La seconde repose sur l'utilisation de traitements ablatifs locaux en présence de lésions symptomatiques, tels que la métastasectomie chirurgicale, la radiothérapie stéréotaxique ou la radiofréquence (17, 18). Cette dernière approche peut également avoir un objectif curatif en association à une néphrectomie, à condition qu'une résection complète soit réalisable tant au niveau du primitif que des lésions secondaires. Une amélioration de 30 % de la survie à deux ans (84 % versus 54 %, p < 0,001) a été démontrée en cas d'absence de maladie résiduelle après résection complète (19). Cette catégorie de patients est, par ailleurs, éligible au pembrolizumab adjuvant (cfr ci-dessus).

Un traitement systémique est initié en cas de croissance accélérée des métastases existantes, de l'apparition de nouvelles lésions ou d'une maladie symptomatique (cfr chapitre suivant).

PREMIÈRE LIGNE MÉTASTATIQUE

Le CR possède un microenvironnement tumoral hypoxique et pro-angiogénique influencé par la voie VHL/HIF/VEGF. Cet environnement génère une résistance aux traitements de chimiothérapie par réduction de l'activité métabolique cellulaire (croissance tumorale lente), inactivation de l'apoptose via la voie de survie phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Akt/mammalian target of rapamycin (mTOR) et stimulation des mécanismes de réparation de l'ADN (20).

Tableau I. Calcul du score de risque IMDC et évaluation de la survie à 18 mois. Adapté de (16)

Calcul du score IMDC		1 point par item		
Hémoglobine		> VN		
Plaquettes		> VN		
Neutrophiles		> VN		
Calcémie corrigée		> VN		
IK		< 80 %		
Délai entre le diagnostic et le début du traitement		< 12 mois		
TOTAL / 6 points				
Score IMDC		Survie à 18 mois		
Catégorie de risque		IO+IO	IO+TKI	TKI mono
0	Favorable	90 %	93 %	84 %
1-2	Intermédiaire	78 %	83 %	64 %
3-6	Défavorable	50 %	74 %	28 %

IK, index de Karnofsky. IMDC, International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. IO, immunothérapie. Mono, monothérapie. TKI, inhibiteur de tyrosine kinase anti récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire. VN, valeurs normales du laboratoire.

En raison de cette faible chimiosensibilité, le traitement systémique du CR métastatique a évolué vers les thérapies ciblées antiangiogéniques depuis 2005 et vers l'immunothérapie (IO) depuis 2015.

Actuellement, quatre grandes études prospectives de phase 3 ont démontré la supériorité de combinaisons incluant soit deux molécules d'immunothérapie (IO+IO) soit une molécule d'immunothérapie (IO) et un inhibiteur de tyrosine kinase (TKI) ciblant le récepteur du facteur de croissance endothéial vasculaire (VEGFR) et ceci, par rapport à la monothérapie antiangiogénique par sunitinib, l'ancien standard de traitement jusqu'en 2019.

La «double» immunothérapie (IO+IO) associe le nivolumab et l'ipilimumab, des anticorps monoclonaux inhibant, respectivement, le point de contrôle immunitaire PD-1 et le «Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4» (CTLA-4). Dans l'étude CheckMate-214, cette association a montré un bénéfice de survie par rapport au sunitinib dans les sous-groupes IMDC intermédiaire et défavorable (HR à 0,69 en survie globale) (**Tableau II**). Le taux de réponse global (ORR : «Overall Response Rate») était de l'ordre de 40 % dans la population en intention de traiter (ITT) dont 12 % de réponse complète. Chez les patients répondreurs, on observe des

réponses de longue durée, avec une médiane de 76 mois et 83 mois en ITT et dans la population intermédiaire/défavorable, respectivement (21).

Les études KEYNOTE-426 (pembrolizumab et axitinib), CheckMate-9ER (nivolumab et cabozantinib) et CLEAR (pembrolizumab et lenvatinib) ont, quant à elles, démontré la supériorité des combinaisons IO+TKI par rapport au sunitinib en ITT (HR à 0,73, 0,77 et 0,79 en survie globale, respectivement dans les trois études) (**Tableau II**). La supériorité en survie globale n'a pas été démontrée dans le sous-groupe favorable sous sunitinib malgré une meilleure survie sans progression. Le taux de réponse global de IO+TKI semble supérieur à IO+IO dans les trois sous-groupes IMDC, au prix d'une durée de réponse médiane plus courte (de l'ordre de deux ans en ITT). Dans l'étude CLEAR, l'association pembrolizumab et lenvatinib a montré un impressionnant taux de réponse complète de 18,3 % en ITT. Contrairement aux autres associations d'IO+TKI, le traitement par pembrolizumab et lenvatinib n'est remboursé en Belgique que pour les catégories IMDC intermédiaire et défavorable (22-24).

En l'absence de biomarqueurs moléculaires prédictifs ou d'études prospectives comparant ces différentes associations, le choix des

Tableau II. Résumé des quatre études de phase III ayant mené à l'approbation des traitements combinés. Adapté des dernières données des études CheckMate-214, KEYNOTE-426, CheckMate-9ER et CLEAR présentées à l'ASCO 2024. Les résultats favorables sont représentés en vert et les résultats défavorables en rouge.

		ITT	IMDC					
			DDRM (mois)	Favorable			Intermédiaire / défavorable	
				mOS (mois)	mPFS (mois)	ORR (%)	mOS (mois)	mPFS (mois)
CheckMate 214 *	Nivo/ipy vs sunitinib	76,2 vs 25,1	77,9 vs 66,7 HR 0,82	12,4 vs 28,9 HR 1,60	29,6 vs 51,6	46,7 vs 26,0 HR 0,69	12,4 vs 8,5 HR 0,73	42,4 vs 27,5
KEYNOTE 426 **	Pembro/axi vs sunitinib	23,6 vs 15,3	47,0 vs NA HR 1,17	20,7 vs 17,8 HR 0,76	68,8 vs 50,4	43,0 vs 29,0 HR 0,64	13,8 vs 8,2 HR 0,67	56,5 vs 34,9
CheckMate 9ER £	Nivo/cabo vs sunitinib	22,0 vs 15,2	52,9 vs 58,9 HR 1,10	21,4 vs 12,8 HR 0,69	66,2 vs 44,4	43,9 vs 29,3 HR 0,73	15,4 vs 7,1 HR 0,56	52,6 vs 23,0
CLEAR ££	Pembro/lenva vs sunitinib	26,7 vs 14,7	NA vs 59,9 HR 0,94	28,6 vs 12,9 HR 0,50	68,2 vs 50,8	47,3 vs 34,3 HR 0,74	22,1 vs 5,9 HR 0,43	74,2 vs 28,8

Nivo, nivolumab. Ipi, ipilimumab. Pembro, pembrolizumab. Axi, axitinib. Cabo, cabozantinib. Lenva, lenvatinib. NA, non atteint. DDRM, durée de réponse médiane chez les patients répondreurs. mOS, survie globale médiane. mPFS, survie médiane sans progression. ORR, taux de réponse global. ITT, intention de traiter. IMDC, international metastatic RCC database consortium. HR, hazard ratio.

Suivi médian : * 99 mois, ** 43 mois, £ 55 mois, ££ 50 mois.

molécules doit prendre en compte l'agressivité de la maladie, l'histologie, la localisation des métastases et leur degré de menace (métastase médiastinale, risque d'épidurite ou fracturaire, ...), les effets secondaires attendus, l'état général et les comorbidités du patient (25) (**Tableau III**). Le taux d'expression de Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) a un rôle prédictif incertain dans la réponse aux traitements actuels (26).

Outre les données de survie, il est important de prendre en compte le profil de toxicité des traitements ainsi que leurs caractéristiques propres. L'association IO+IO est responsable de 94 % d'effets secondaires immuno-induits, dont 48 % de grades 3-4, et est donc contre-indiquée en cas de maladie auto-immune sous-jacente. La gestion des toxicités immunologiques nécessite l'administration de corticostéroïdes à proscrire chez les patients chez qui ces traitements sont contre-indiqués (diabète déséquilibré, par exemple). L'association IO+IO montre, par ailleurs, une efficacité remarquable en cas de différenciation sarcomatoïde, avec un ORR de l'ordre de 60 % dont 19 % de réponse complète (21).

Les TKI anti-VEGFR sont, quant à eux, déconseillés chez les patients à risque cardiovasculaire ou de perforation gastro-intestinale. Par contre, ils sont à privilégier en cas de métastases glandulaires (thyroïde, pancréas, surrénales) en raison du profil moléculaire hautement angiogénique de celles-ci. Enfin, le cabozantinib, inhibiteur de VEGFR et MET (récepteur du facteur de croissance hépatocytaire de nature protéique), a montré une efficacité marquée dans le traitement des métastases cérébrales (ORR d'environ 50 % au niveau cérébral) en

raison d'une forte expression cérébrale de MET et de sa capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique (27).

La durée optimale de ces traitements de première ligne n'est pas encore formellement établie. Dans l'étude CheckMate-214, le nivolumab était poursuivi jusqu'à progression ou intolérance au traitement (21). L'immunothérapie était, par contre, stoppée après deux ans dans les études KEYNOTE-426, CheckMate-9ER et CLEAR. Les interruptions temporaires de TKI en raison de leur toxicité n'ont pas semblé avoir d'effet défavorable sur la survie (22-24). En pratique, les traitements sont, en général, arrêtés après 2 ans en cas de réponse complète.

En cas de contre-indication formelle à l'immunothérapie, une monothérapie par TKI anti-VEGFR (cabozantinib, pazopanib, sunitinib) peut être envisagée en première ligne (9).

DEUXIÈME LIGNE MÉTASTATIQUE ET LIGNES ULTÉRIEURES

Il existe peu de données randomisées quant au choix thérapeutique après échec d'une première ligne de traitement à base d'immunothérapie. De plus, les données disponibles doivent être interprétées avec prudence au vu de l'hétérogénéité de la population de ces études.

Une monothérapie par TKI anti-VEGFR non administrée préalablement offre un taux de réponse entre 20 et 40 % (25). Dans l'étude CONTACT-03, le bras contrôle étudiant le cabozantinib en seconde ligne après immunothérapie a démontré une réduction du ORR de 41 % ainsi qu'une survie sans progression médiane de 10,8 mois (28). Le cabozantinib doit donc être utilisé préférentiellement s'il n'a pas été administré préalablement.

Tableau III. Aide à la décision thérapeutique entre un traitement par IO+IO ou par IO+TKI.

	IO + IO	IO + TKI
IMDC	Intermédiaire et défavorable	Tout sous-groupe (sauf pembro + lenva non remboursé dans le sous-groupe favorable)
Histologie	Efficacité marquée en cas de différenciation sarcomatoïde	Efficacité marquée du cabozantinib en cas d'histologie papillaire
Localisation		Cerveau (cabozantinib)* Métastases glandulaires (thyroïde, pancréas, surrénales)
Contre-indication	Maladie auto-immune Greffé d'organe Diabète déséquilibré	Antécédents cardiovasculaires
Évolution	Lente	Rapide
Maladie menaçante	Non	Oui

* basé sur des études fondamentales et de phase 2. IMDC, international metastatic RCC database consortium.

L'évrérolimus, un inhibiteur de mTOR, peut être utilisé à partir de la troisième ligne (9).

Un traitement ciblé (radiothérapie, chirurgie, thermo-ablation) peut être discuté en cas de progression oligométastatique avec poursuite de la thérapie systémique en cours (25).

À ce stade, l'introduction d'un support palliatif doit être discuté.

Un suivi iconographique par scanner thoraco-abdomino-pelvien est recommandé tous les 3 mois pour réévaluation de la maladie ou préalablement en cas de toxicité liée au traitement. Un contrôle biologique est conseillé avant chaque nouveau cycle de traitement (9).

THÉRAPIES FUTURES

L'étude LITESPARK-005 a démontré la supériorité du belzutifan, un inhibiteur de HIF-2α, par rapport à l'évrérolimus chez les patients CRcc métastatiques préalablement traités par IO et TKI, avec une amélioration de la survie sans progression, du taux de réponse global et de la durée de réponse. Aucun bénéfice en termes de survie globale n'a, par contre, été démontré. Le belzutifan n'est pas encore remboursé en Belgique dans cette indication. En revanche, au vu d'un ORR de plus de 60 % dans la population présentant un syndrome de VHL (29), le belzutifan a été approuvé par l'EMA pour ces patients depuis le 13 décembre 2024 en vue de limiter le nombre d'interventions chirurgicales. La molécule sera prochainement disponible en programme médical d'urgence en Belgique.

L'étude de phase 3 COSMIC-313 étudie le triplet cabozantinib + nivolumab + ipilimumab en comparaison à l'association nivolumab + ipilimumab. Les résultats préliminaires suggèrent un bénéfice en survie sans progression et en ORR au prix d'une toxicité plus marquée (79 % d'effets indésirables de grade 3 et 4 contre 59 % dans le bras comparatif). Aucun bénéfice en survie globale n'a, par contre, été démontré actuellement sous réserve de données immatures. Les résultats définitifs de cette étude sont attendus afin d'évaluer la place de cette option thérapeutique au profil de toxicité préoccupant (30).

Des thérapies combinées multimodales sont également en cours d'étude, associant d'autres inhibiteurs de point de contrôle (relatimab, inhibiteur de «T-cell immunoglobulin mucin-3») et d'autres thérapies ciblées (tivantinib, savolitinib, bemcentinib). Des thérapies cellulaires et géniques comme les «Chimeric Antigen Receptor T-cell» (CART-T) sont aussi en développement.

PLACE DE LA NÉPHRECTOMIE DE CYTORÉDUCTION

La néphrectomie de cytoréduction (NCR) a longtemps été la pierre angulaire de la prise en charge du CR métastatique. Les études CARMENA et SURTIME n'ont pas établi de bénéfice dans la population globale par rapport au sunitinib seul et la NCR n'est donc plus le standard depuis 2018 (31, 32). Certains patients peuvent cependant bénéficier d'une NCR d'emblée dans une optique curative (patients oligométastatiques en bon état général avec faible charge tumorale et possibilités thérapeutiques ablatives locales), d'une NCR retardée en cas de réponse quasi-complète au traitement systémique ou d'une NCR «de propreté» en cas de saignement ou de douleur locale (9, 12).

CONCLUSION

Ces dernières années, la prise en charge du cancer du rein a été considérablement améliorée grâce à une meilleure compréhension des mécanismes de carcinogenèse et au développement de thérapies innovantes. Ces avancées ont entraîné une amélioration spectaculaire de la survie globale en situation métastatique, passant de 13 mois avec les anciens traitements par interféron à plus de 4 ans avec les thérapies actuelles. Le choix thérapeutique est cependant rendu complexe par l'hétérogénéité tumorale et l'absence de biomarqueurs pertinents.

Le traitement des formes localisées repose sur la chirurgie ou les traitements ablatifs. Il est complété par une immunothérapie adjuvante chez les patients à haut risque de récidive.

Le développement de biomarqueurs prédictifs et la participation à des essais cliniques sont essentiels pour affiner notre prise en charge et évaluer de nouvelles thérapies plus efficaces et moins toxiques. La médecine de précision, en s'appuyant sur une meilleure compréhension des profils moléculaires tumoraux et des facteurs cliniques, représente la voie d'avenir pour améliorer les résultats thérapeutiques et la qualité de vie des patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kankerregister.org. Cancer Fact Sheet: Kidney Cancer 2022. Available from: https://kankerregister.org/sites/default/files/2024/Cancer_Fact_Sheet_Kidney%20Cancer_2202_0.pdf.
2. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, et al. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur Urol* 2015;67:519-30.

3. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE, editors. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 4th ed. Volume 8. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2016. Available from: <https://www.iarc.who.int/news-events/iarc-publications/who-classification-of-tumours-of-the-urinary-system-and-male-genital-organs/>
4. Moch H, Amin MB, Berney DM, et al. The 2022 World Health Organization classification of tumours of the urinary system and male genital organs—Part A: renal, penile and testicular tumours. *Eur Urol* 2022;**82**:458-68.
5. Maher ER. Genomics and epigenomics of renal cell carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2013;**23**:10-7.
6. Shenoy N, Pagliaro L. Sequential pathogenesis of metastatic VHL mutant clear cell renal cell carcinoma: putting it together with a translational perspective. *Ann Oncol* 2016;**27**:1685-95.
7. Mikhail MI, Singh AK. Von Hippel-Lindau Syndrome. [Updated 2023 Jan 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459242>
8. Vasudev NS, Wilson M, Stewart GD, et al. Challenges of early renal cancer detection: symptom patterns and incidental diagnosis rate in a multicentre prospective UK cohort of patients presenting with suspected renal cancer. *BMJ Open* 2020;**10**:e035938.
9. Powles T, Albiges L, Bex A, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2024;**35**:692-706.
10. Singhal T, Singh P, Parida GK, Agrawal K. Role of PSMA-targeted PET-CT in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nucl Med* 2024;**38**:176-87.
11. Talenfeld AD, Gennarelli RL, Elkin EB, et al. Percutaneous ablation versus partial and radical nephrectomy for t1a renal cancer: a population-based analysis. *Ann Intern Med* 2018;**169**:69-77.
12. Bensalah K, Albiges L, Bernhard J-C, et al. Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : prise en charge du cancer du rein. *Prog Urol* 2018;**28**:R5-R33.
13. Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM, et al; EORTC Genitourinary Tract Cancer Group. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 2009;**55**:28-34.
14. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Overall Survival with Adjuvant Pembrolizumab in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2024;**390**:1359-71.
15. 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**:5794-99.
16. Ernst MS, Navani V, Wells JC, et al. Outcomes for international metastatic renal cell carcinoma database consortium prognostic groups in contemporary first-line combination therapies for metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2023;**84**:109-16.
17. Dason S, Lacuna K, Hannan R, et al. State of the art: multidisciplinary management of oligometastatic renal cell carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2023;**43**:1-8.
18. Zarrabi KK, Lanade O, Geynisman DM. Determining Front-Line Therapeutic Strategy for Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2022;**14**:4607.
19. Lyon TD, Thompson RH, Shah PH, et al. Complete Surgical Metastasectomy of Renal Cell Carcinoma in the Post-Cytokine Era. *J Urol* 2020;**203**:275-82.
20. Makarov P, Joshi S, Ghatalia P, et al. Resistance to Systemic Therapies in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Mechanisms and Management Strategies. *Mol Cancer Ther* 2018;**17**:1355-64.
21. Tannir NM, Albigès L, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 8-year follow-up results of efficacy and safety from the phase III CheckMate 214 trial. *Ann Oncol* 2024;**35**:1026-38.
22. Bourlon MT, Escudier B, Burotto, M, et al. Nivolumab plus cabozantinib (N+C) vs sunitinib (S) for previously untreated advanced renal cell carcinoma (aRCC): results from 55-month follow-up of the CheckMate 9ER trial. *J Clin Oncol* 2024;**42**:362.
23. Motzer RJ, Porta C, Eto M, et al; CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib in first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: final prespecified overall survival analysis of CLEAR, a Phase III Study. *J Clin Oncol* 2024;**42**:1222-28.
24. Plimack ER, Powles T, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: 43-month follow-up of the Phase 3 KEYNOTE-426 Study. *Eur Urol* 2023;**84**:449-54.
25. Singer EA, Rumble RB, Van Velthuizen PJ. Management of metastatic clear cell renal cell carcinoma: ASCO Guideline Q&A. *JCO Oncol Pract* 2023;**19**:127-31.
26. Rosellini M, Marchetti A, Mollica V, et al. Prognostic and predictive biomarkers for immunotherapy in advanced renal cell carcinoma. *Nat Rev Urol* 2023;**20**:133-57.
27. Hirsch L, Martinez Chanza N, Farah S, et al. Clinical activity and safety of cabozantinib for brain metastases in patients with renal cell carcinoma. *JAMA Oncol* 2021;**7**:1815-23.
28. Pal SK, Albiges L, Tomczak P, et al. Atezolizumab plus cabozantinib versus cabozantinib monotherapy for patients with renal cell carcinoma after progression with previous immune checkpoint inhibitor treatment (CONTACT-03): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023;**402**:185-95.
29. Choueiri TK, Powles T, Peltola K, et al. Belzutifan versus everolimus for advanced renal-cell carcinoma: LITESPARK-005. *N Engl J Med* 2024;**391**:710-21.
30. Choueiri TK, Powles T, Albiges L, et al; COSMIC-313 Investigators. Cabozantinib plus nivolumab and ipilimumab in renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2023;**388**:1767-78.
31. 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.
32. 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.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Wick M, service d'Oncologie, CHU Liège, Belgique.
Email : Manon.wick@chuliege.be