



HAL
open science

Radiothérapie des oligométastases : interactions/séquences avec thérapies systémiques, exemple du cancer du rein

M. Wespiser, M. Goujon, T. Nguyen Tan Hon, T. Maurina, F. Kleinclauss, G.
Créange, A. Thiery-Vuillemin

► To cite this version:

M. Wespiser, M. Goujon, T. Nguyen Tan Hon, T. Maurina, F. Kleinclauss, et al.. Radiothérapie des oligométastases: interactions/séquences avec thérapies systémiques, exemple du cancer du rein. *Cancer/Radiothérapie*, 2019, 23, pp.896 - 903. 10.1016/j.canrad.2019.08.007 . hal-03488993

HAL Id: hal-03488993

<https://hal.science/hal-03488993>

Submitted on 21 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Radiothérapie des oligométastases : interactions/séquences avec thérapies systémiques, exemple du cancer du rein *

Radiotherapy of oligometastases: sequences and interactions with systemic therapies, example of kidney cancer

Mylène WESPISER ^{1*}, Morgan GOUJON ¹, Thierry NGUYEN TAN HON ¹, Tristan MAURINA ¹, François KLEINCLAUSS ^{2,3,4}, Gilles CRÉHANGE ⁵, Antoine THIÉRY-VUILLEMIN ^{1,2,3}

¹ Service d'oncologie médicale, centre hospitalier régional universitaire Jean-Minjoz, 3, boulevard Fleming, 25030 Besançon cedex, France

² Université de Franche-Comté, 25000 Besançon, France

³ Inserm UMR 1098, 25000 Besançon, France

⁴ Service d'urologie–androgologie et transplantation rénale, centre hospitalier régional universitaire Jean-Minjoz, 25030 Besançon cedex, France

⁵ Département de radiothérapie oncologique, institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75005 Paris

* Auteur correspondant : Mylène Wespiser ; e-mail : mylene.wespiser@gmail.com ; tél. : +33 3 81 47 99 99

* Cet article a fait l'objet d'une conférence lors du congrès de la Société française de radiothérapie oncologique le mercredi 09 octobre 2019 (session d'ouverture : radiothérapie des oligométastases, quel cible pour quel objectif ?).

Résumé

Cet article est une revue de la littérature qui a pour objectif de clarifier la place des traitements systémiques et des traitements locorégionaux, en particulier la radiothérapie et la chirurgie, dans la prise en charge des patients atteints de cancer du rein oligométastatiques. Nous avons sélectionné des articles d'intérêts publiés dans des revues référencées dans la base de données Medline. Nous avons aussi analysé les recommandations en lien, du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)

2019, de l'European Association of Urology (EAU) de 2019, de l'European Society of Medical Oncology (ESMO) de 2019, de l'Association française d'urologie (Afu) de 2018, ainsi que certains résumés de congrès internationaux. Les principaux traitements évalués étaient la chirurgie et la radiothérapie. Nous avons défini les différents scénarii classiquement rencontrés en pratique clinique. L'évolution des thérapies systémiques (augmentation de la survie globale et du taux de réponse) accroîtra probablement le nombre de patients potentiellement accessibles à des traitements locorégionaux. L'analyse complète de la littérature souligne la place des traitements locorégionaux quels que soient les scénarii évoqués. Les données concernant la radiothérapie stéréotaxique retrouvaient un taux de contrôle local systématiquement au-delà de 70% dans l'ensemble des études, avec une réponse qui se maintenait à distance avec un impact positif sur la survie globale et la survie sans progression. L'amélioration de la survie globale par l'enchaînement séquentiel des diverses classes thérapeutiques, confirme la nécessité d'une optimisation des traitements locorégionaux dans le modèle du cancer du rein oligométastatique. Le dogme de radiorésistance doit définitivement être mis de côté avec les techniques d'irradiation actuelles.

Mots clés

cancer du rein; radiothérapie stéréotaxique; métastasectomie; cancer oligométastatique.

Abstract

This article is a review of the literature that aims to clarify the place of systemic and locoregional treatments, with a focus on radiotherapy and surgery in the management of patients with oligometastatic kidney cancer. We have selected articles of interest published in Medline indexed journals. We have also analysed the related guidelines: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019, European Association of Urology (EAU) 2019, European Society of Medical Oncology (ESMO) 2019, Association française d'urologie (Afu) 2018 as well as some abstracts of international congresses. The main treatments evaluated were surgery and radiotherapy. We defined the different scenarios conventionally encountered in clinical practice. The evolution of systemic therapies (increased overall survival and response rate) is likely to increase the number of patients potentially accessible to locoregional treatments. The complete analysis of the literature underlines the place of locoregional treatments whatever the scenarios mentioned. Data on stereotactic radiotherapy found a local control rate consistently above 70% in all studies with a maintained response and positive impact on overall survival and progression-free survival. The improvement of overall survival by sequential use of the various therapeutic classes confirms the need for optimization of locoregional

treatments in the model of oligometastatic kidney cancer. The dogma of radioresistance must definitely be set aside with current irradiation techniques.

Keywords

renal cell carcinoma; stereotactic radiotherapy; metastasectomy; oligometastatic cancer.

1. Introduction

Les données en survie globale de l'étude de phase II randomisée Comprehensive Treatment of Oligometastatic Tumors (COMET) publiée en 2019, se positionnent en faveur d'un traitement à visée curative des sites métastatiques (jusqu'au nombre de cinq) et confirment l'importance de la question de la prise en charge des patients atteints de cancer oligométastatique [1]. Le cancer du rein est un bon modèle tumoral pour illustrer la prise en charge des oligométastases : à la fois de par la pluralité des thérapies systémiques, mais aussi de par l'ancienneté de la question pour cette localisation [2].

Toutefois, dans la population de cette étude ayant inclus 99 patients, il n'est pas précisé s'il y avait des patients atteints de cancer du rein. Pourtant, le cancer du rein est le septième cancer en termes d'incidence et de mortalité, avec environ 14 000 nouveaux cas et 4 600 décès estimés en 2017 [3]. Il est plus fréquent chez l'homme, avec un âge moyen au moment du diagnostic de 65 ans [4]. Environ un tiers des patients sont atteints d'une maladie localement évoluée ou métastatique au moment du diagnostic, qui dans 20 à 40% des cas récidive après un traitement à visée curative. Les localisations plus courantes de sites métastatiques sont : poumon, ganglion, foie, os, glande surrénale et cerveau. Depuis longtemps, la stratégie de traitement par métastasectomie a été conseillée selon les recommandations américaines et européennes pour les cancers mono- ou oligométastatiques. L'un des articles clé est celui de *Dabestani et al*, se basant sur la chirurgie des métastases localisées dans des sites typiques [5]. Certains facteurs pronostiques semblent ressortir : le nombre de sites métastatiques, le caractère synchrone ou métachrone, le nombre d'organes atteints, le type de site métastatique, l'état général, la qualité de la résection en cas de chirurgie et la présence de composante sarcomatoïde.

Le carcinome rénal dans sa variante la plus fréquente à cellules claires, a vu sa prise en charge systémique profondément modifiée ces dernières années. L'évolution rapide des traitements, avec dans les années 2000 l'arrivée des thérapies ciblées antiangiogéniques (inhibiteur de tyrosine kinase), puis plus récemment l'apport des immunothérapies par inhibiteurs des *checkpoints* immunitaires et aujourd'hui des combinaisons, nous démontrent à quel point la recherche y est active. Les conséquences à cela sont notamment les possibilités d'enchaînement des séquences thérapeutiques, l'amélioration du taux de réponse et du pronostic global [6]. Cela impacte aussi sur les stratégies

d'optimisation des traitements locorégionaux avec la possibilité d'envisager des prises en charge plus agressives à ce niveau-là qu'il y a quelques années. Cette revue de la littérature a pour but de clarifier la place des traitements systémiques et locorégionaux dans la prise en charge du cancer du rein, en particulier la radiothérapie et la chirurgie.

2. Traitements systémiques : mise au point

Il est essentiel de prendre en compte l'évolution des stratégies de thérapies systémiques dans la prise en charge du cancer du rein qui ont particulièrement évolué ces dernières années. En effet, des traitements plus efficaces pour les patients en deuxième ligne et plus (patients prétraités par inhibiteurs de tyrosine kinase) avec le cabozantinib (étude METEOR) et le nivolumab (étude CheckMate 025) sont arrivés [7,8]. Ces deux études ont permis une amélioration du taux de réponse par rapport au traitement standard (évérolimus), avec une vingtaine de pourcents en taux de réponse objective ; ainsi qu'un bénéfice en termes de survie globale.

Sur les traitements de première ligne chez les patients atteints de cancer métastatique, les combinaisons à base d'immunothérapie ont supplanté le standard qui était un inhibiteur de tyrosine kinase en monothérapie (le sunitinib était le bras comparateur pour ces études d'enregistrement). Il y a eu trois études de phase III positives sur leur objectif primaire avec un enregistrement de la Food and Drug Administration (FDA) : l'étude de JAVELIN 101 (bras expérimental associant l'axitinib et l'avélumab) ; l'étude CheckMate 214 (bras expérimental associant l'ipilimumab et le nivolumab) ; étude Keynote 426 (bras expérimental associant l'axitinib et le pembrolizumab) [9–11]. En Europe, seule la combinaison d'ipilimumab et de nivolumab a obtenu une autorisation de mise sur le marché. Ces études ont permis une amélioration à la fois du taux de réponse objective (dans certains cas au-delà de 50%), mais aussi de la survie probabilité de globale, et pour certaines, de celle de survie sans progression. Ces différentes études sont résumées dans le **tableau 1** [9–11]. L'impact de ces progrès dans la prise en charge systémique du cancer du rein est essentiel et a bouleversé l'histoire naturelle de la maladie métastatique : en effet certains patients qui n'étaient pas accessibles à un traitement locorégional, peuvent le devenir du fait de l'augmentation du taux de réponse objective.

L'allongement de la survie globale avec l'enchaînement séquentiel des diverses classes thérapeutiques (antiangiogénique par inhibiteur de tyrosine kinase de première ou de deuxième génération, immunothérapie par anti-PD-1 ou anti-PD-L1 ou anti-CTLA4, combinaisons, inhibiteurs de mTOR) confirme la nécessité d'une optimisation des traitements locorégionaux.

3. Patient oligométastatique : différents scénarii

Pour le cancer du rein, la définition de la maladie oligométastatique n'est pas réellement codifiée au sein des recommandations dédiées, du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) 2019, de l'European Association of Urology (EAU) de 2019, de l'European Society of Medical Oncology

(ESMO) de 2019, de l'Association française d'urologie (Afu) de 2018. Toutefois elle est plus simple que pour d'autres localisations comme le cancer de prostate. En effet pour ce dernier, la définition d'oligométastases est lourdement influencée par le type d'imagerie : à savoir conventionnelle (scanographie ou scintigraphie osseuse) ou métabolique (tomographie par émission de positrons [TEP] à la choline ou au *prostate-specific membrane antigen* [PSMA]). Dans un contexte de cancer du rein, le bilan d'extension repose sur des imageries classiques, principalement la scanographie avec injection de produit de contraste. La scintigraphie osseuse est parfois réalisée tout comme l'IRM. La TEP au fluorodésoxyglucose (FDG) n'est pas recommandée en première intention pour le cancer du rein classique variante à cellules claires (cf. recommandations décrites antérieurement). Ainsi, l'analyse de la littérature tend à définir les patients en situation « oligométastatique » d'un cancer du rein, lorsqu'ils ont : entre une et cinq métastases.

La prise en charge spécifique des métastases dépend alors du moment où se situe le patient par rapport à l'historique de prise en charge de son cancer avec diverses possibilités (**figure 1**).

3.1. Scénario 1 : cancer d'emblée métastatique avec des oligométastases

Un exemple d'imagerie de cette situation clinique est proposé en **figure 2**. La question posée est d'évaluer s'il est accessible, sans avoir recours à un traitement systémique, à une prise en charge radicale de sa tumeur primitive et des sites métastatiques. Dans ce cas, il faudra adapter les traitements locorégionaux afin de cibler la réponse macroscopique complète en imagerie. Les différents traitements locorégionaux peuvent être associés les uns aux autres : chirurgie, radiothérapie (ou non en conditions stéréotaxiques), radiologie interventionnelle.

3.2. Scénario 2 : patient atteint d'un cancer du rein primitif opéré et en situation d'oligométastase

Ce cas est proche du scénario 1, l'objectif étant l'épargne des traitements systémiques avec une maximisation des traitements locorégionaux. Un exemple d'imagerie de cette situation clinique est proposé en **figure 3**.

3.3. Scénario 3 : cancer plurimétastatique, le patient va recevoir un traitement systémique avec une excellente réponse

La question posée alors, est d'avoir une consolidation, avec les traitements locorégionaux sur les sites répondeurs, afin de tenter d'obtenir la réponse macroscopique complète. Un exemple d'imagerie de cette situation clinique est proposé en figure 4.

3.4. Scénario 4 : cancer plurimétastatique, le patient reçoit un traitement systémique avec une tolérance qui est satisfaisante et avec un bénéfice clinique maintenu dans le temps

Un exemple d'imagerie de cette situation clinique est proposé en **figure 5**. Sur le bilan d'évaluation, le patient est en situation d'oligoprogression. Dans ce cas, la prise en charge de l'oligoprogression a pour

but de retarder le changement du traitement systémique. Le raisonnement vise à optimiser les diverses séquences de traitement afin de jouer sur la durée de contrôle de la maladie. A titre d'exemple, les bénéfices absolus en termes de survie sans progression ou de survie globale pour les études mentionnées auparavant oscillent entre 4 et 5 mois (**tableau 1**). Ainsi, même à visée non curative, une prise en charge de cette oligoprogression (par radiothérapie stéréotaxique par exemple, permettant un gain de quatre à six mois de contrôle de la maladie), serait intéressante dans l'enchaînement des séquences pour le patient. Elle permettrait de retarder le changement de ligne de traitement systémique.

4. Stratégie de prise en charge : place de la radiothérapie

Initialement, le cancer du rein était considéré comme une tumeur radiorésistante, d'où la pauvreté d'utilisation de la radiothérapie en dehors des situations palliatives. Les tumeurs rénales sont effectivement le siège d'une néovascularisation importante, à l'origine d'une hypoxie tumorale chronique. Le microenvironnement est caractérisé par l'hypoxie, un pH bas et une pression interstitielle élevée, source de résistance aux rayonnements ionisants. Cependant, il semblerait que ce paradigme de radiorésistance tende à une profonde remise en question au regard des progrès techniques majeurs faits en radiothérapie de haute précision. En effet, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques permettant d'appliquer des doses élevées par fraction, conduit à un effet biologique différent de celui observé pour une radiothérapie classique, avec une amélioration significative des taux de contrôle local [13]. Il y a donc eu une multiplication d'études publiées : études de cohorte principalement, puis études prospectives. L'analyse des données retrouve soit des études dédiées au cancer du rein auquel cas il faut être vigilant quant au type d'histologie (le pronostic global et la sensibilité aux traitements systémiques peut varier grandement), soit des études pan-cancer avec un pourcentage de patients atteints de cancer du rein.

Dans le champ des études multitumeurs récentes, deux sont à retenir : l'une par son caractère prospectif de phase II (n= 147 patients) et l'autre rétrospective, par la taille de son effectif (n = 358 patients) [14]. Dans les deux cas, des patients atteints d'un cancer du rein ont pu être inclus, respectivement 8 (5,4%) et 11 (3,1%) patients. Les taux de contrôle local et de survie sans progression étaient satisfaisants : la probabilité de survie sans progression locale était de 74% et à distance de 17% à 5 ans pour la première, de 79% et 21% à 24 mois pour la deuxième. Des analyses complémentaires retrouvaient comme facteurs de pronostic favorable : les sites métastatiques ganglionnaires ou pulmonaires, le nombre de sites métastatiques (moins de trois) ; et comme facteurs de pronostic défavorable : un âge élevé, la présence d'autres sites métastatiques que celui irradié, un état général altéré. Les taux de toxicité aiguë et tardive de grade 3 étaient respectivement de 2% et 1,4% [15]. Une autre étude pan-tumeur de 2018 ayant inclus 361 patients dont 25 (7%) atteints de cancer du rein, a retrouvé une probabilité de survie sans progression de 24 % et de contrôle des métastases traitées de

72% à 3 ans. Des analyses complémentaires distinguent cinq groupes pronostiques de patients, le fait d'avoir un cancer du rein ressortait comme étant un groupe à pronostic favorable en termes de survie sans progression et de survie globale (**Tableau 2**) [16].

Une méta-analyse de 2019 a évalué 265 études pour en inclure 28 [17]. Certaines études étaient antérieures à l'ère des thérapies ciblées. Il y avait 1602 patients mutuellement exclusifs (atteints de 679 sites métastatiques extracrâniens / 923 intracrâniens) et 3892 lésions (1159 sites métastatiques extracrâniens / 2733 intracrâniens). L'âge médian était de 62 ans. Les taux de survie à 1 an étaient respectivement de 86,8% (intervalle de confiance à 95 % [IC à 95%] : 62–99,8%) et de 49,7% (IC à 95%: 41,1–58,3%) respectivement pour les maladies extracrâniennes et intracrâniennes. L'incidence de toute toxicité de grade 3–4 était de 0,7% (IC à 95%: 0–2,1%) en cas de sites métastatiques extracrâniens et de 1,1% (IC à 95%: 0–7,4%) si intracrâniens.

Dans la situation de l'oligoprogression sous traitement systémiques, l'une des plus larges études publiées est française, avec une cohorte de 101 patients, datant de 2008 à 2015, atteints un cancer du rein en situation d'oligoprogression [18]. Le nombre de métastases devait être au plus de cinq. Tous les patients ont été irradiés en conditions stéréotaxiques. Parmi les 101 patients, 143 métastases ont été irradiées. La radiothérapie a été réalisée au cours de la première ligne du traitement systémique pour 57 patients (56%) et en cours de traitement par inhibiteur de tyrosine kinase pour 72 patients (71%). Les médianes de survie sans récurrence locale, de survie sans progression, de survie globale et du temps à nouveau traitement systémique étaient respectivement de 19,3 mois [95% CI : 12,9-29 mois], 8,6 mois [IC 95%: 6-11,4 mois], 23,2 mois [IC 95%: 16,5-34,3 mois] et 10,5 mois [95% CI: 8,5-16,6 mois]. Une toxicité sévère aiguë et tardive a été observée chez cinq patients (2,6%).

Les résultats d'une cohorte italienne de 55 patients, atteints d'un cancer du rein métastatique en situation d'oligoprogression irradié (45,5%) ou opéré (45,5%) ou autres techniques ablatives (9%) vont dans le même sens, avec des médianes de survie globale ou de survie sans progression après oligoprogression respectivement de 37 et 14 mois [19].

Une cohorte américaine s'est intéressée à cette question également, chez des patients en situation d'atteinte de la colonne vertébrale ou du système nerveux central, retrouvant 43 patients traités en conditions stéréotaxiques sans changement de traitement systémique [20]. Une majorité était sous inhibiteur de tyrosine kinase et 9% sous inhibiteur des *checkpoints* immunitaires. La durée médiane du traitement systémique après irradiation a été de 5,2 mois (IC 95% : 3,5 – 6,9 mois), pour une survie globale médiane de 24,2 mois (IC 95% : 8,8-39,6 mois).

Enfin, une petite cohorte française de sept patients a étudié la place de la radiothérapie de consolidation en cas de maladie résiduelle après thérapies ciblées [21]. Après un suivi médian de 34,1

mois, aucune rechute locale sur les sites irradiés n'a été observée. Seuls deux cancers avaient rechuté dans un autre site, avec un temps médian à la rechute de 9,3 mois [7,5-12,6 mois].

Du point de vue de la toxicité, l'utilisation concomitante de la radiothérapie chez des patients recevant une thérapie ciblée ou une immunothérapie reste complexe. Les labels des médicaments dédiés ne préconisent pas d'attitudes particulières hormis d'être vigilant (site web EMA accédé en août 2019), tout comme les recommandations (American Society for *Radiation* Oncology [ASTRO], European Society for Radiotherapy and Oncology [ESTRO], NCCN de 2019, EAU de 2019, Afu de 2019). L'examen de la littérature est plutôt rassurant en ce qui concerne l'irradiation chez les patients recevant une immunothérapie, avec une potentielle synergie antitumorale [22–25]. Pour les thérapies ciblées, les données semblent plutôt rassurantes également, toutefois il semble y avoir une sur-toxicité chez les patients recevant le sorafénib ou le bévacicumab, dans le premier cas en partie du fait de sa capacité à inhiber Raf [23,25]. La localisation de la zone irradiée semble être importante aussi avec une précaution particulière pour le bévacicumab et l'appareil digestif. Deux revues de la littérature françaises préconisaient le fait de respecter cinq demi-vies d'élimination du médicament avant d'envisager une irradiation [26,27]. Elles soulignent l'absence d'études prospectives à large effectif, et la faiblesse du niveau de preuve actuel. Toutefois cette approche ne tient pas compte de la dose administrée au patient et rend problématique la question de l'irradiation chez les patients prenant des traitements à longue demi-vie, par exemple du cabozantinib ($T_{1/2} = 120$ heures) selon EMA RCP du 05.08.2019. Concernant le cabozantinib il n'y a qu'un seul article, plutôt rassurant, sur l'utilisation concomitante de cet inhibiteur de tyrosine kinase avec la radiothérapie dans un modèle de gliomes de haut grade ($n = 10$ patients) [28].

5. Place de la chirurgie

Les autres approches (principalement la chirurgie) gardent aussi une place essentielle dans ce type de stratégie. La chirurgie est le traitement historique. Avant l'ère des thérapies ciblées, en ce qui concerne la résection des métastases pulmonaires, *Pfannschmidt et al.* ont analysé rétrospectivement les données de 191 patients atteints de métastases pulmonaires de carcinome à cellules claires ayant subi une résection chirurgicale [29]. Le taux de survie à 5 ans après métastasectomie en situation de résection complète était de 41,5%, alors qu'il n'était que de 22,1% en situation de résection incomplète. Les facteurs associés à une plus longue survie globale incluaient le nombre de métastases pulmonaires, le fait d'avoir un envahissement ganglionnaire ainsi que la durée de la survie sans rechute.

Une méta-analyse de 2017 sur huit études, comprenant 2267 patients, a confirmé l'intérêt majeur d'avoir une métastasectomie complète avec des médianes de survie globale pouvant aller de 36,5 mois à 142 mois [30]. Toutefois, la plupart des périodes couvertes par ces études étaient antérieures à l'arrivée massive des thérapies ciblées.

Une étude de cohorte rétrospective de 22 patients traités de 2004 à 2009, dans trois centres, est intéressante car tous les patients ont reçu au moins un cycle de traitement ciblé avant la résection chirurgicale [31]. Les sites de métastase comprenaient le rétropéritoine chez 12 patients, le poumon chez six, la glande surrénale chez deux, l'intestin chez deux, et le médiastin, les os, le cerveau et le thrombus cave chacun pour un patient. Au total, six complications postopératoires ont été observées chez quatre patients dans les douze semaines suivant la chirurgie, qui se sont résolues avec une prise en charge appropriée. Chez onze patients (50%), la récurrence est survenue dans les 42 semaines après la métastasectomie. Après un suivi médian de 109 semaines, 21 patients étaient en vie.

Une étude de cohorte plus récente et plus conséquente a utilisé la base de données nationale américaine (National Cancer Database) [32]. Au total, 6994 patients atteints principalement de carcinome à cellules claires métastatique, entre 2006 et 2013, ont été identifiés : 1976 patients ont eu une métastasectomie soit 28,3%. Parmi ceux-ci, 849 patients ont reçu une thérapie ciblée (43,0%). Il est à noter que 2 581 (36,9%) ont reçu une thérapie ciblée sans métastasectomie, alors que 2 437 (34,8%) n'ont pas reçu de thérapie ciblée et n'ont pas subi de traitement par métastasectomie. Un score de propension après ajustement sur des covariables (peu de données cliniques pertinentes) a été utilisé afin de mitiger les biais. Dans l'ensemble, les patients ayant eu une métastasectomie avaient une survie plus longue par rapport aux patients sans métastasectomie (*hazard ratio* [HR] : 0,83, IC 95%: 0,77-0,90, $p < 0,001$), ainsi que dans le sous-groupe des traités ayant reçu une thérapie ciblée (HR: 0,77, IC 95%: 0,77-0,96, $p = 0,008$). Les taux de survie à 2 ans et 5 ans, pour les patients ayant eu une métastasectomie avec ou sans thérapie ciblée ($n = 3390$) par comparaison à ceux ayant eu une métastasectomie avec thérapie ciblée ($n = 1590$), étaient de 50 % et 24,4% contre 45,3% et 39,4% respectivement. Les auteurs soulignent des biais liés au manque d'information : qualité de la résection, type de thérapies ciblées reçues, caractère synchrone ou métachrone des métastases, extension du cancer dans le groupe thérapie ciblée contre pas de thérapie ciblée.

Ce type d'approche chirurgicale doit tenir compte de la morbidité inhérente à toute intervention. Sur cette question, une base de données nationale américaine, de patients hospitalisés, apporte des éléments de réponse pour 45 279 patients atteints de cancer du rein entre 2000 et 2011 [33]. Les sites métastatiques étaient les poumons, l'os, le foie, les ganglions lymphatiques, les glandes surrénales et le cerveau, respectivement chez 52%, 29%, 19%, 14%, 11% et 3,4% des patients. Au total, 1102 métastasectomies ont été identifiées. La métastasectomie était principalement réalisée pour des lésions pulmonaires (43,5%), des os (27,1%) et du foie (16,1%). Le taux global de complications était de 45,7% dont 7,9% de complications peropératoires et 25,1% de complications majeures (Clavien III – IV). Les complications les plus fréquentes étaient de nature respiratoire (12,0%).

Le taux de mortalité hospitalière (Clavien V) a été de 2,4%. Les résections de lésions hépatiques étaient associées significativement à des probabilités de complications globales plus élevées que tout

autre site (*odds ratio* 2,59, IC 95%: 1,84 à 3,62, $p < 0,001$). Bien que la métastasectomie reste une option thérapeutique potentielle dans les cas de cancer du rein associé à une maladie oligométastatique, les taux de complications associés ne sont pas négligeables ; par conséquent, une sélection rigoureuse des patients est justifiée.

Les métastases uniques osseuses et des tissus mous peuvent aussi bénéficier d'un traitement local. L'embolisation des métastases, en particulier des métastases osseuses, avant la résection est fortement conseillée pour réduire le risque d'hémorragie et de complications [34]. Les métastases pancréatiques ont également tendance à avoir une évolution favorable après résection ou autre traitement local avec un pronostic global qui semble meilleur en comparaison à d'autres sites métastatiques [35].

6. Discussion

Les recommandations (de l'Afu 2018, de l'EAU 2019 ; du NCCN 2019, de l'ESMO 2019) considèrent un geste locorégional sur les métastases en cas de lésion unique, de maladie oligométastatique lorsque l'état général le permet. L'analyse globale de la littérature souligne la place des traitements locorégionaux dans le cadre de patients atteints de cancer du rein oligométastatiques quels que soient les scénarii évoqués dans la **figure 1**. Le fait d'avoir un cancer du rein serait même un élément favorable dans le cadre d'une étude pan-tumeur [16].

Les principaux traitements évalués sont la chirurgie et la radiothérapie. Le dogme de radiorésistance doit définitivement être mis de côté avec les techniques d'irradiation actuelles. Les cohortes sont pour la plupart hétérogènes, que ce soit dans la temporalité du recrutement des patients, par le type de traitements locorégionaux ou systémiques reçus et pour certaines d'entre elles avec des effets centres. Des données prospectives, et encore plus randomisées sont nécessaires afin d'améliorer le niveau de preuve, avec un focus sur les délais d'arrêt nécessaires ou pas pour le traitement systémique.

Le groupe coopérateur français évaluera la question de la radiothérapie stéréotaxique comme stratégie thérapeutique du carcinome rénal avec métastases oligoprogressives à travers l'étude randomisée de phase II (Groupe d'étude des tumeurs urogénitales [Getug]-StORM-01) coordonnée par E. Meyer.

Les premières données de chirurgie de tumeur primitive après inhibiteur des *checkpoints* immunitaires semblent rassurantes [29]. En effet cela est plutôt bien codifié du point de vu chirurgical mais moins bien pour la radiothérapie ou les autres techniques ablatives. La demi-vie du médicament est le plus souvent considérée sans forcément tenir compte de son effet biologique. Le site métastatique influe aussi.

Certains profils de cancer de pronostic favorable semblent ressortir sur la survie globale: bon état général, faible nombre de métastases, longue durée du temps sans rechute après le traitement

locorégional. Bien que les données de toxicité semblent favorables pour la radiothérapie, la morbidité périopératoire en cas de chirurgie reste présente.

Actuellement chez un patient en situation de réponse macroscopique complète postopératoire de l'ensemble des sites métastatiques, l'adjonction d'un traitement « adjuvant » n'apporte pas de bénéfice dans deux études présentées au congrès de l'ASCO AM de 2018 et 2019 pour deux molécules différentes : le sorafénib ou le pazopanib [30]. Dans les deux cas, la survie globale et la survie sans récurrence ne bénéficiaient pas de l'adjonction d'un traitement systémique, avec même une tendance délétère en termes de survie globale pour le pazopanib. Ces résultats soulignent l'impact de la rémission complète macroscopique. La question est posée actuellement avec les inhibiteurs des *checkpoints* immunitaires : exemple de l'étude adjuvante MK-3475-564/KEYNOTE-564 (NCT03142334) randomisant douze mois de pembrolizumab contre placebo chez des patients opérés de leur tumeur primitive qui peuvent avoir eu aussi une chirurgie complète de site métastatique.

La biologie tumorale n'est pour le moment pas prise en compte hormis le côté péjoratif d'avoir une composante sarcomatoïde [5]. Les nouvelles signatures biologiques, permettant de mieux orienter le choix du traitement systémique pourraient avoir un intérêt sur le choix de réaliser ou pas un traitement local, mais aussi sur le type de traitement local [36].

Actuellement, des essais cliniques à base de combinaison d'inhibiteur des *checkpoints* immunitaires et de radiothérapie ou de cryothérapie évaluant les effets cliniques directs et absopaux ainsi que les modifications du système immunitaire sont en cours. Les avancées en termes de taux de réponse et de durabilité de contrôle de la maladie feront croître dans les prochaines années le nombre de patients accessibles à une prise en charge locorégionale. Une bonne sélection des patients et une bonne stratification du risque restent donc essentielles.

Contribution des auteurs

Les auteurs, MW, MG, TNG, TM, FK, GC, et ATV, certifient avoir participé de façon suffisante à l'aboutissement de cet article. Ils en prennent ainsi une responsabilité quant au contenu à visée publique. Les auteurs cités ont tous participé à la création du manuscrit que ce soit dans l'élaboration, la conception/le plan à poursuivre, la sélection de données pertinentes, l'analyse des articles d'intérêts, l'écriture ou la révision de la revue.

Liens d'intérêts

MW, MG, TNG, GC : pas de conflits d'intérêt ; TM : liens d'intérêts avec les laboratoires Sanofi, Janssen, Roche, Ipsen ; FK : liens d'intérêts avec les laboratoires Astellas Pharma, Ipsen, Sanofi, Janssen, Takeda, Bouchara recordati ; ATV : liens d'intérêts avec les laboratoires Bristol-Myers Squibb, Janssen, MSD, Roche, Astellas Pharma, Ipsen, Novartis, Sanofi, AstraZeneca, Pfizer

Références

- [1] Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet* 2019;393:2051–8. doi:10.1016/S0140-6736(18)32487-5.
- [2] Tongaonkar HB, Kulkarni JN, Kamat MR. Solitary metastases from renal cell carcinoma: a review. *J Surg Oncol* 1992;49:45–8.
- [3] Anon. Données globales d'épidémiologie des cancers [information sur le site Internet de l'Institut national du cancer]. Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer ; 2019. Disponible en ligne à l'adresse : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales> (accès le 20 juillet 2019).
- [4] Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Cho HY, Jacqmin D, Lee JE, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60:615–21. doi:10.1016/j.eururo.2011.06.049.
- [5] Dabestani S, Marconi L, Hofmann F, Stewart F, Lam TBL, Canfield SE, et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet Oncol* 2014;15:e549-561. doi:10.1016/S1470-2045(14)70235-9.
- [6] Thiery-Vuillemin A, Cholley T, Calcagno F, Hugues M, Maurina T, Limat S, et al. Factors influencing overall survival for patients with metastatic clear-cell renal-cell carcinoma in daily practice. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16:e297–305. doi:10.1016/j.clgc.2017.09.006.
- [7] Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1814–23. doi:10.1056/NEJMoa1510016.
- [8] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803–13. doi:10.1056/NEJMoa1510665.
- [9] Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1103–15. doi:10.1056/NEJMoa1816047.
- [10] Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378:1277–90. doi:10.1056/NEJMoa1712126.

- [11] Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1116–27. doi:10.1056/NEJMoa1816714.
- [12] Balssa L, Kleinclauss F, Almotlak H, Thiery-Vuillemin A. Pas d'avenir pour la néphrectomie de cytoréduction? *Bull Cancer* 2018;105:981–4. doi:10.1016/j.bulcan.2018.08.009.
- [13] Méry B, Rancoule C, Rowinski E, Bosacki C, Vallard A, Guy JB, et al. Cancer du rein et radiothérapie : radiorésistance et au-delà. *Bull Cancer* 2018;105 Suppl 3:S280-S285.
- [14] Franceschini D, De Rose F, Franzese C, Comito T, Di Brina L, Radicioni G, et al. Predictive factors for response and survival in a cohort of oligometastatic patients treated with stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;104:111–21. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.12.049.
- [15] Suter P, Clump DA, Kalash R, D'Ambrosio D, Mihai A, Wang H, et al. Initial results of a multicenter phase 2 trial of stereotactic ablative radiation therapy for oligometastatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;103:116–22. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.08.027.
- [16] Hong JC, Ayala-Peacock DN, Lee J, Blackstock AW, Okunieff P, Sung MW, et al. Classification for long-term survival in oligometastatic patients treated with ablative radiotherapy: A multi-institutional pooled analysis. *PLoS ONE* 2018;13:e0195149. doi:10.1371/journal.pone.0195149.
- [17] Zaorsky NG, Lehrer EJ, Kothari G, Louie AV, Siva S. Stereotactic ablative radiation therapy for oligometastatic renal cell carcinoma (SABR ORCA): a meta-analysis of 28 studies. *Eur Urol Oncol* 2019. doi:10.1016/j.euo.2019.05.007.
- [18] Meyer E, Pasquier D, Bernadou G, Calais G, Maroun P, Bossi A, et al. Stereotactic radiation therapy in the strategy of treatment of metastatic renal cell carcinoma: A study of the Getug group. *Eur J Cancer* 2018;98:38–47. doi:10.1016/j.ejca.2018.04.008.
- [19] Santini D, Ratta R, Pantano F, De Lisi D, Maruzzo M, Galli L, et al. Outcome of oligoprogressing metastatic renal cell carcinoma patients treated with locoregional therapy: a multicenter retrospective analysis. *Oncotarget* 2017;8:100708–16. doi:10.18632/oncotarget.20022.
- [20] Barata PC, Mendiratta P, Kotecha R, Gopalakrishnan D, Juloori A, Chao ST, et al. Effect of switching systemic treatment after stereotactic radiosurgery for oligoprogressive, metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16:413-419.e1. doi:10.1016/j.clgc.2018.07.018.
- [21] Gravis G, Faure M, Rybikowski S, Dermeche S, Tyran M, Calderon B, et al. Radiation therapy following targeted therapy in oligometastatic renal cell carcinoma. *Mol Clin Oncol* 2015;3:1248–50. doi:10.3892/mco.2015.613.

- [22] Pitroda SP, Chmura SJ, Weichselbaum RR. Integration of radiotherapy and immunotherapy for treatment of oligometastases. *Lancet Oncol* 2019;20:e434–42. doi:10.1016/S1470-2045(19)30157-3.
- [23] Kroeze SGC, Fritz C, Hoyer M, Lo SS, Ricardi U, Sahgal A, et al. Toxicity of concurrent stereotactic radiotherapy and targeted therapy or immunotherapy: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2017;53:25–37. doi:10.1016/j.ctrv.2016.11.013.
- [24] Hwang WL, Pike LRG, Royce TJ, Mahal BA, Loeffler JS. Safety of combining radiotherapy with immune-checkpoint inhibition. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:477–94. doi:10.1038/s41571-018-0046-7.
- [25] Tallet AV, Dhermain F, Le Rhun É, Noël G, Kirova YM. Combined irradiation and targeted therapy or immune checkpoint blockade in brain metastases: toxicities and efficacy. *Ann Oncol* 2017;28:2962–76. doi:10.1093/annonc/mdx408.
- [26] Antoni D, Bockel S, Deutsch É, Mornex F. Radiothérapie et thérapies ciblées/immunothérapie. *Cancer Radiother* 2016;20:434–41. doi:10.1016/j.canrad.2016.07.082.
- [27] Thariat J, Kirova Y, Milano G, Mornex F. Association d'une chimiothérapie ou d'un traitement ciblé à une irradiation stéréotaxique : état des lieux et recommandations préliminaires. *Cancer Radiother* 2014;18:270–9. doi:10.1016/j.canrad.2014.05.007.
- [28] Schiff D, Desjardins A, Cloughesy T, Mikkelsen T, Glantz M, Chamberlain MC, et al. Phase 1 dose escalation trial of the safety and pharmacokinetics of cabozantinib concurrent with temozolomide and radiotherapy or temozolomide after radiotherapy in newly diagnosed patients with high-grade gliomas. *Cancer* 2016;122:582–7. doi:10.1002/cncr.29798.
- [29] Pfannschmidt J, Hoffmann H, Muley T, Krysa S, Trainer C, Dienemann H. Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1653–7. doi:10.1016/s0003-4975(02)03803-1.
- [30] Zaid HB, Parker WP, Safdar NS, Gershman B, Erwin PJ, Murad MH, et al. Outcomes following complete surgical metastasectomy for patients with metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2017;197:44–9. doi:10.1016/j.juro.2016.07.079.
- [31] Karam JA, Rini BI, Varella L, Garcia JA, Dreicer R, Choueiri TK, et al. Metastasectomy after targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2011;185:439–44. doi:10.1016/j.juro.2010.09.086.

- [32] Sun M, Meyer CP, Karam JA, de Velasco G, Chang SL, Pal SK, et al. Predictors, utilization patterns, and overall survival of patients undergoing metastasectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:1439–45. doi:10.1016/j.ejso.2018.05.026.
- [33] Meyer CP, Sun M, Karam JA, Leow JJ, de Velasco G, Pal SK, et al. Complications after metastasectomy for renal cell carcinoma—a population-based assessment. *Eur Urol* 2017;72:171–4. doi:10.1016/j.eururo.2017.03.005.
- [34] Kickuth R, Waldherr C, Hoppe H, Bonel HM, Ludwig K, Beck M, et al. Interventional management of hypervascular osseous metastasis: role of embolotherapy before orthopedic tumor resection and bone stabilization. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:W240-247. doi:10.2214/AJR.07.4037.
- [35] Tanis PJ, van der Gaag NA, Busch ORC, van Gulik TM, Gouma DJ. Systematic review of pancreatic surgery for metastatic renal cell carcinoma. *Br J Surg* 2009;96:579–92. doi:10.1002/bjs.6606.
- [36] Gao, J., Karam, J.A., Tannir, N.M., Slack, R., Ahrar, K., Rao, et al. A pilot randomized study evaluating nivolumab (nivo) or nivo + bevacizumab (bev) or nivo + ipilimumab (ipi) in patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC) eligible for cytoreductive nephrectomy (CN), metastasectomy (MS) or post-treatment biopsy (Bx). *J Clin Oncol* 2018;36:4520.
- [37] Procopio, G., Cognetti, F., Miceli, R., Milella, M., Mosca, A., Chiuri, et al. A randomized, open label, multicenter phase 2 study, to evaluate the efficacy of sorafenib (So) in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) after a radical resection of the metastases: RESORT trial. *J Clin Oncol* 2018;36:4502.
- [38] Verbiest A, Renders I, Caruso S, Couchy G, Job S, Laenen A, et al. Clear-cell renal cell carcinoma: molecular characterization of IMDC risk groups and sarcomatoid tumors. *Clin Genitourin Cancer* 2019. doi:10.1016/j.clgc.2019.05.009.
- [39] Tannir NM, et al., ASCO GU 2019.
- [40] Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):917-927. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30107-3.

Légendes des figures

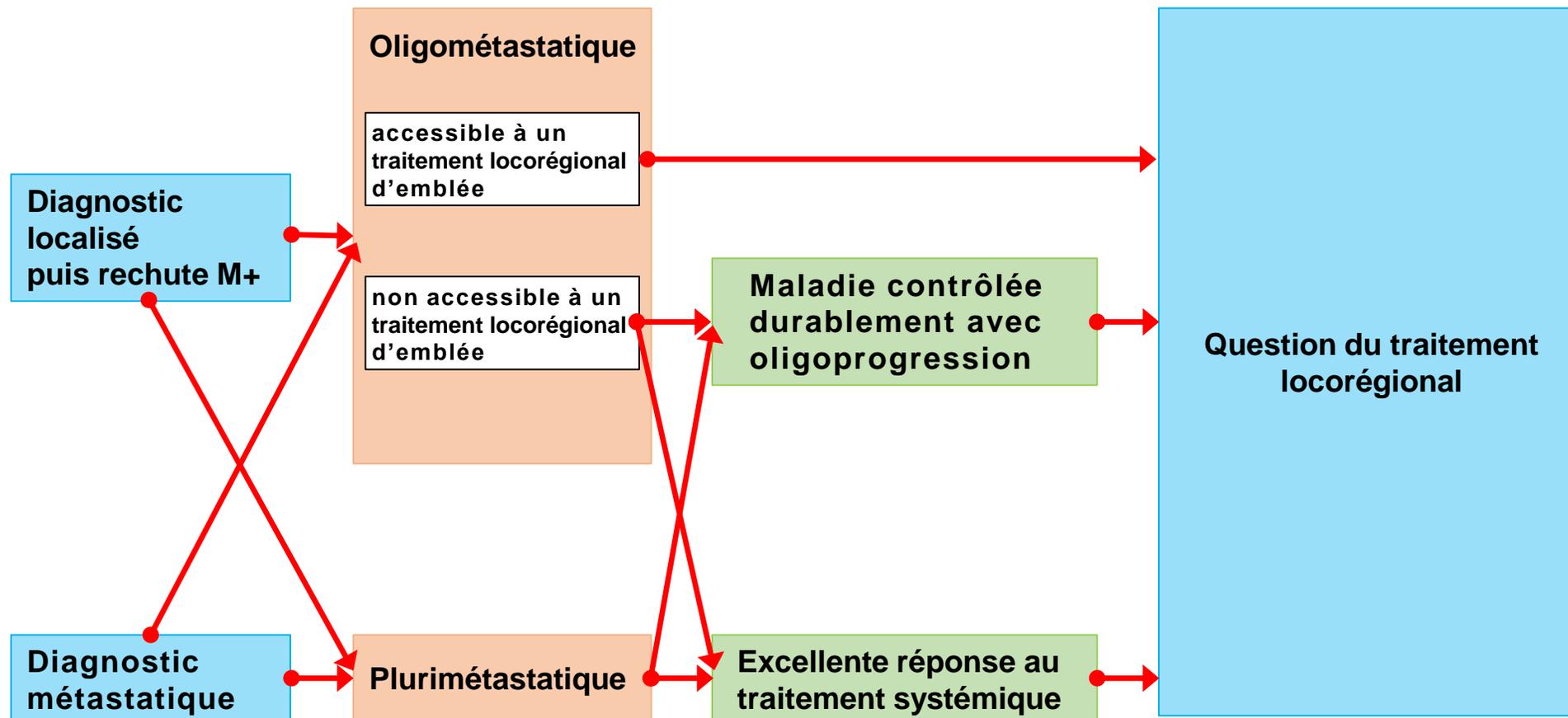
Figure 1. Cancer du rein oligométastatique : différents scénarii. M+ : métastatique.

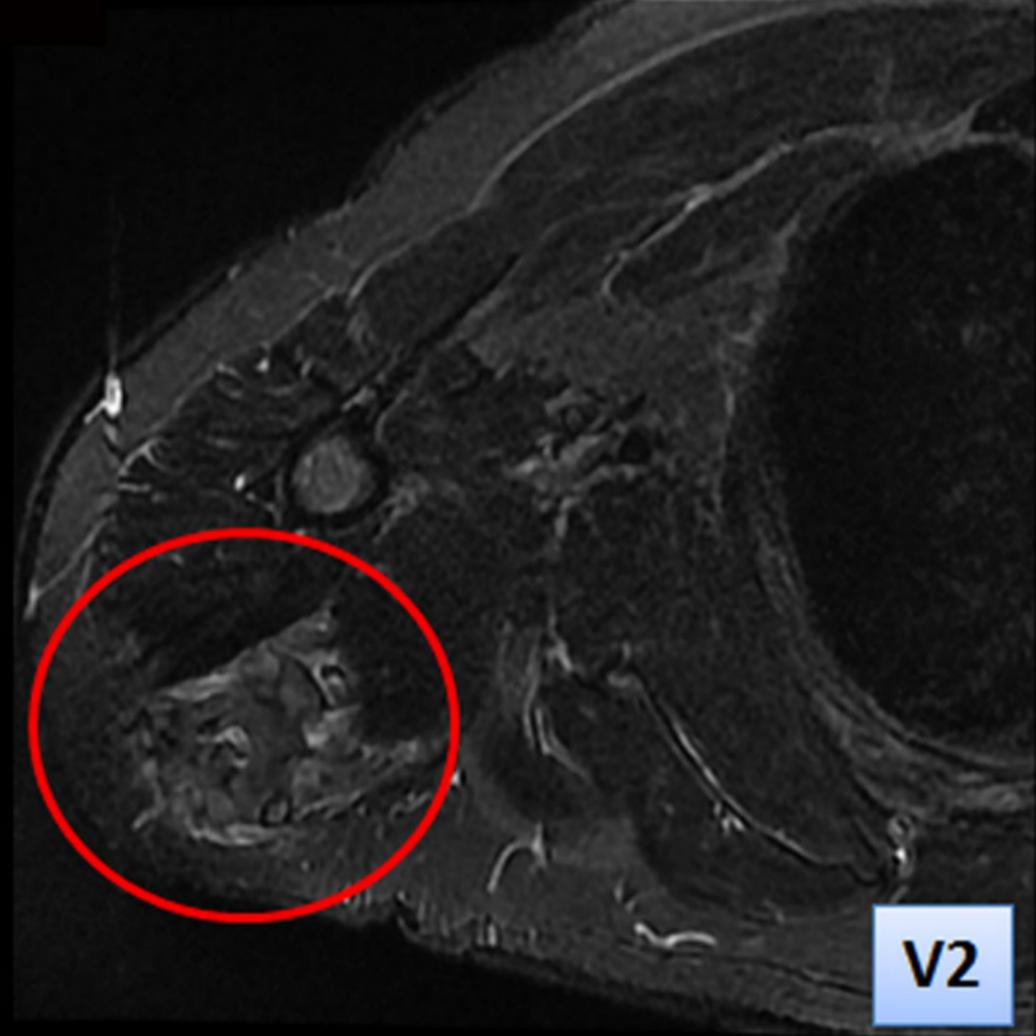
Figure 2. Imagerie chez un patient diagnostiqué métastatique d'emblée d'une tumeur du rein gauche avec monométastase musculaire du bras (cercle rouge). Prise en charge par chirurgie des deux sites.

Figure 3. Scanographies chez un patient opéré d'une tumeur rénale droite en rechute plusieurs années après sur un micronodule pulmonaire lentement évolutif (flèche rouge) avec micronodule pulmonaire non évolutif (cercle vert). Prise en charge par chirurgie de la rechute pulmonaire.

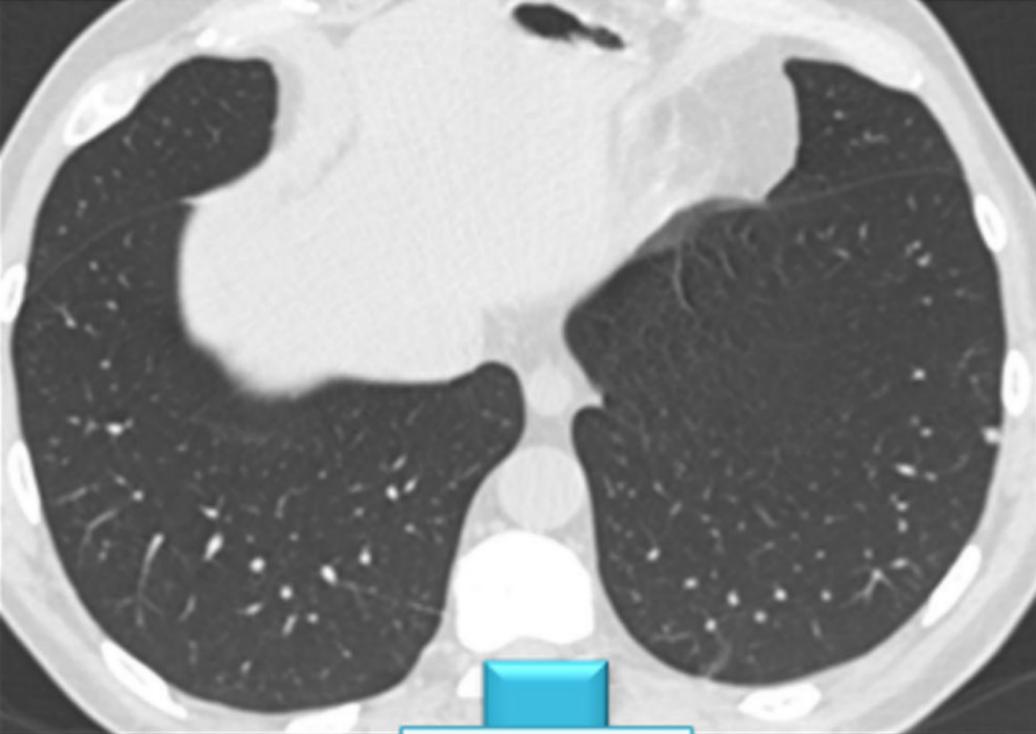
Figure 4. Scanographies chez un patient atteint d'un cancer métastatique d'emblée avec une tumeur volumineuse du rein gauche et des métastases médiastinales et pulmonaires, en situation de réponse complète en sus diaphragmatique et fonte de la tumeur primitive sous nivolumab de deuxième ligne. Prise en charge par chirurgie du cancer primitif. Image reproduite d'après [12].

Figure 5. Scanographies chez une patiente atteinte d'un cancer du rein droit opéré, de métastases pancréatiques opérées, en quatrième ligne de traitement par cabozantinib dans un contexte de plurimétastases (os, thyroïde, rein gauche restant), avec plus de 20 mois de contrôle clinique sous cabozantinib, atteinte d'une oligoprogression osseuse (flèche rouge) biopsiée. Prise en charge par radiothérapie stéréotaxique de la lésion osseuse.

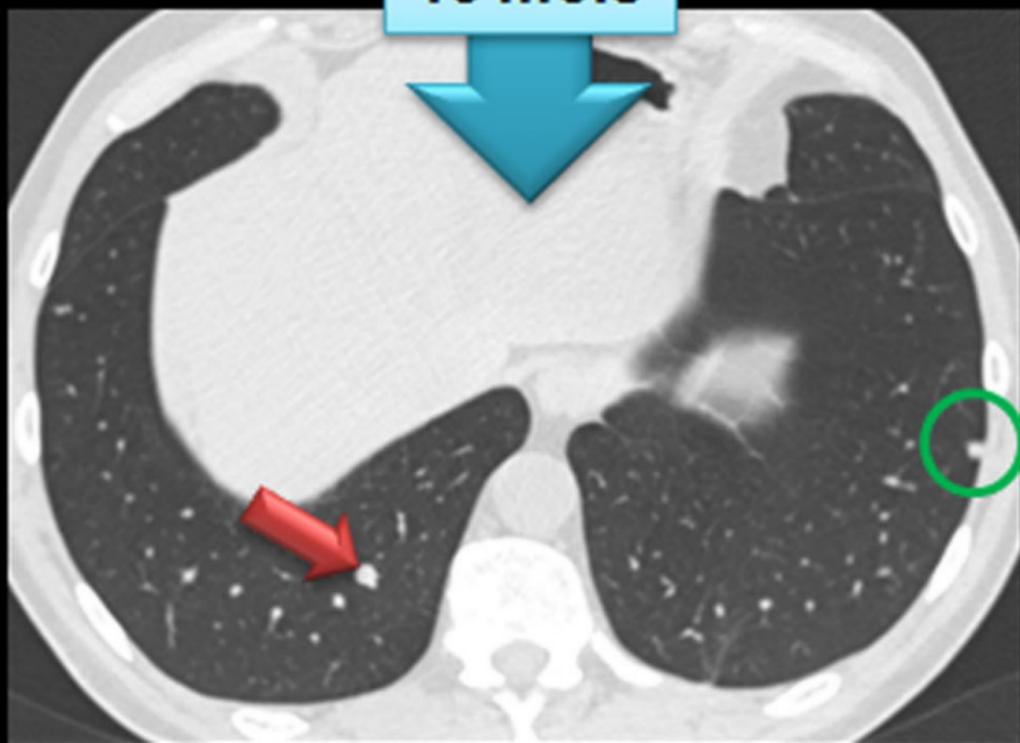




V2

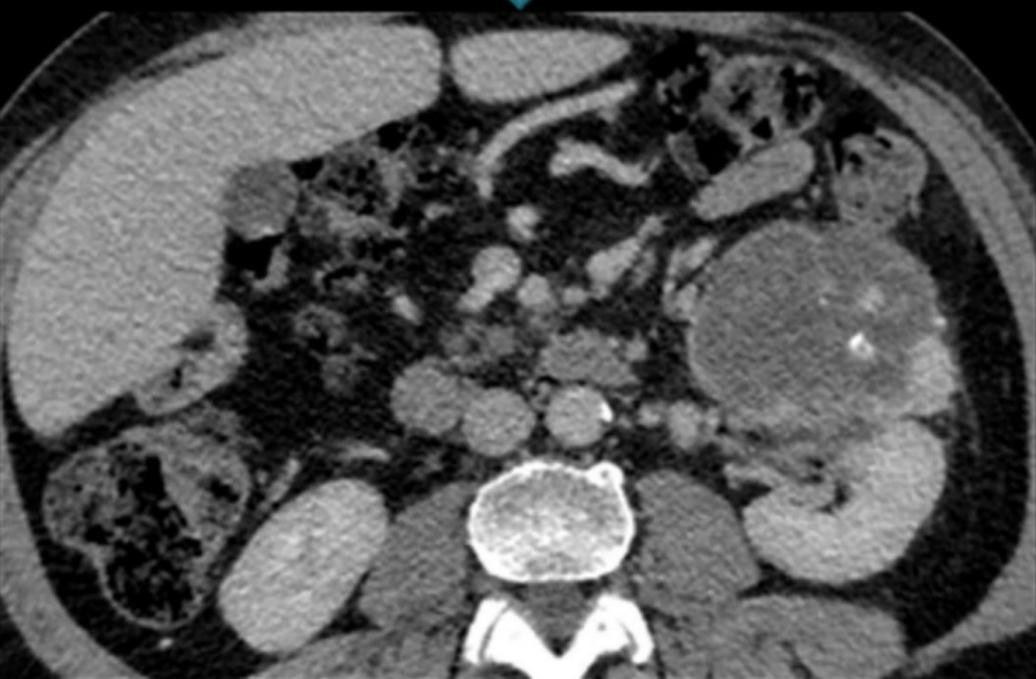


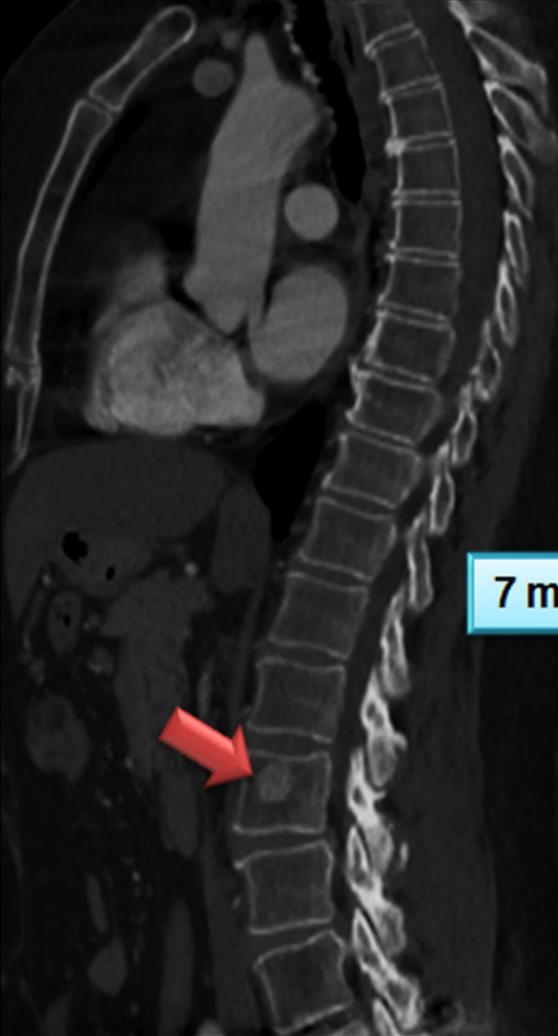
19 mois





nivolumab





7 mois

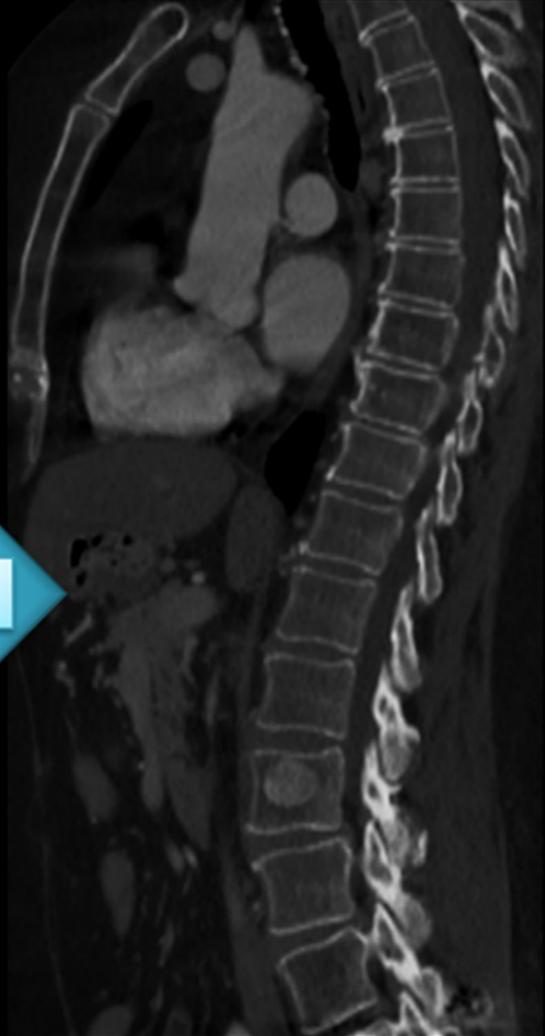


Tableau 1. Radiothérapie des oligométastases : interactions/séquences avec thérapies systémiques, exemple du cancer du rein. Données d'activité des études de phase III d'enregistrements clés positives ces dernières années.

Nom de l'étude	Survie globale	Survie sans progression	Taux de réponse objective	Taux de réponse complète	Source
<i>Première ligne de traitement</i>					
CM214 ^a	NA contre 37,9 mois HR 0,71 [0,59-0,86] ITT	9,7 contre 9,7 mois HR 0,85 [0,73-0,98] ITT, investigateur	41% contre 34% ITT, investigateur	10,5% contre 1,8%	Tannir et al., 2019 [39]
JAVELIN 101 ^b	NA contre NA HR 0,78 [0,55-1,08]	13,8 contre 8,4 mois HR 0,69 [0,56-0,84] centralisée	51,4% contre 25,7% centralisée	3,4% contre 1,8%	Motzer et al., 2019 [9]
KN426 ^c	NA contre NA HR 0,53 [0,38-0,74]	15,1 contre 11,1 mois HR 0,69 [0,57-0,84] centralisée	59,3% contre 35,7% centralisée	5,8% contre 1,9%	Rini et al., 2019 [11]
<i>Deuxième ligne de traitement ou plus</i>					
METEOR ^d	21,4 contre 16,5 mois HR 0,66 [0,53-0,83]	7,4 contre 3,9 mois HR 0,51 [0,41-0,62]	17% contre 3% centralisée	0%	Choueiri et al., 2016 [40]

		centralisée			
CM025 ^e	25,0 contre 19,6 mois HR 0,73 [0,57-0,93]	4,6 contre 4,4 mois HR 0,88 [0,75-1,03] investigateur	25% contre 5% investigateur	1%	Motzer et al., 2015 [8]

NA : non atteint ; HR : *hazard ratio* ; ITT : intention de traiter.

Les données sont présentées sous le format « bras expérimental contre comparateur ».

^a CM 214 : checkmate 214 ; ipilimumab et nivolumab contre sunitinib ; les données présentées sont celles de la population ITT.

^b JAVELIN 101 : axitinib et avélumab contre sunitinib, les données présentées sont celles de la population totale quel que soit le statut PD-L1

^c KN 426 : keynote 426 ; axitinib et pembrolizumab contre sunitinib

^d METEOR : cabozantinib contre évérolimus

^e CM025 : Chekmate 025 ; nivolumab contre évérolimus.

Tableau 2. Radiothérapie des oligométastases : interactions/séquences avec thérapies systémiques, exemple du cancer du rein. Distinction de cinq classes pronostiques sur l'étude de cohorte multituumeurs de 361 patients.

Classes pronostiques	Caractéristiques du sous-groupe	Nombre de patients (total n = 361)	Survie globale à 3 ans
Classe 1	Cancers primitifs : sein, rein, prostate	92	75% , IC 95%: [66-85%]
Classe 2	Cancers primitifs autres que sein, rein, prostate Survie sans métastases \geq 75 mois	13	85% , IC 95%: [67-100%]
Classe 3	Cancers primitifs autres que sein, rein, prostate Survie sans métastases $<$ 75 mois Nombre de métastases \leq 2 sites	189	55% , IC 95% : [48-64%]
Classe 4	Cancers primitifs autres que sein, rein, prostate Survie sans métastases $<$ 75 mois Nombre de métastases $>$ 2 sites Age \leq 61 ans	37	38% , IC 95%: [24-60%]
Classe 5	Cancers primitifs autres que sein, rein, prostate Survie sans métastases $<$ 75 mois Nombre de métastases $>$ 2 sites Age $>$ 62 ans	30	13% , IC 95%: [5-35%]

Le cancer du rein fait partie de la classe 1. Adapté *Hong et al.* [16].

IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.