

**Radiothérapie hypofractionnée en condition stéréotaxique dans le traitement des tumeurs rénales primitives : efficacité, contrôle local, toxicité et devenir de la fonction rénale**

**Table des matières**

I.	<b>TABLE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>3</b>
II.	<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>4</b>
1.	<i>Épidémiologie du cancer du rein.....</i>	<i>4</i>
2.	<i>Facteurs de risque de cancer du rein.....</i>	<i>9</i>
3.	<i>Histologie du cancer du rein .....</i>	<i>10</i>
4.	<i>Pronostic du cancer du rein .....</i>	<i>10</i>
5.	<i>Cancer du rein localisé : la chirurgie comme traitement de référence .....</i>	<i>11</i>
6.	<i>Quelle alternative à la chirurgie pour le cancer du rein localisé ?.....</i>	<i>14</i>
i.	<i>Radio fréquence (RFA) .....</i>	<i>14</i>
ii.	<i>Cryo-ablation (CA).....</i>	<i>16</i>
7.	<i>Les limites de ces traitements focaux .....</i>	<i>19</i>
8.	<i>Cancer du rein : dogme de radiorésistance .....</i>	<i>21</i>
9.	<i>La radiothérapie hypofractionnée en condition stéréotaxique pour dépasser ce dogme ?.....</i>	<i>23</i>
10.	<i>Objectifs de ce travail.....</i>	<i>24</i>
III.	<b>MATERIEL ET METHODE .....</b>	<b>25</b>
1.	<i>Critères d'inclusion.....</i>	<i>25</i>
2.	<i>Critères d'exclusion .....</i>	<i>25</i>
3.	<i>Histologie et imagerie pré-thérapeutique.....</i>	<i>26</i>
4.	<i>Evaluation de la fonction rénale .....</i>	<i>26</i>
5.	<i>Indication de traitement par RTHS .....</i>	<i>26</i>
6.	<i>Technique de radiothérapie.....</i>	<i>27</i>
i.	<i>Outil et protocole .....</i>	<i>27</i>
ii.	<i>Définition de la zone à traiter : « contours » et volumes traités .....</i>	<i>29</i>
7.	<i>Suivi et Évaluation.....</i>	<i>31</i>
8.	<i>Critères de jugement principal et secondaires .....</i>	<i>31</i>
9.	<i>Analyses statistiques.....</i>	<i>32</i>

<b>IV.</b>	<b>RESULTATS .....</b>	<b>33</b>
1.	<i>Population à l'étude.....</i>	33
2.	<i>Traitements.....</i>	33
3.	<i>Contrôle local .....</i>	35
4.	<i>Analyse univariée de la réponse tumorale .....</i>	38
5.	<i>Survie sans évènement .....</i>	39
6.	<i>Survie sans métastase.....</i>	40
7.	<i>Survie globale .....</i>	41
8.	<i>Retentissement sur la fonction rénale .....</i>	42
9.	<i>Analyse univariée de la fonction rénale .....</i>	44
10.	<i>Toxicité .....</i>	45
<b>V.</b>	<b>DISCUSSION .....</b>	<b>46</b>
<b>VI.</b>	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>59</b>
<b>VII.</b>	<b>PERSPECTIVES .....</b>	<b>60</b>
<b>VIII.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>61</b>
<b>IX.</b>	<b>LISTE FIGURES ET TABLEAUX .....</b>	<b>67</b>
<b>X.</b>	<b>ANNEXES.....</b>	<b>69</b>
<b>XI.</b>	<b>SERMENT D'HIPPOCRATE .....</b>	<b>75</b>

# I. TABLE DES ABREVIATIONS

## Par ordre alphabétique

ATMm =	Ataxie Telangiectasie Mutée
ATP =	Adénosine-5- tri Phosphate
ATR =	Ataxie Télangiectasie liée à Rad-3
CA =	Cryoablation
CCR =	Carcinome Cellules rénales
CK =	Cyber Knife
CKD EPI =	Chronic Kidney Disease EPIdemiology collaboration
CMH =	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CTCAE=	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA4 =	Cytotoxic Lympho Associated protein
CTV =	Clinical Target Volume
DSB =	Double-Strand Break = Cassure Double Brain de l'ADN
DFG =	Débit Filtration Glomérulaire
ECOG =	Eastern Cooperative oncology Group
FR =	Fonction Rénale
GTV =	Gross Tumor Volume
HMGB 1 =	Boîte 1 du Groupe Protéine de Haute Mobilité
ICI =	Inhibiteur de Check-point Immunitaire
IED =	Dose Immunologique Efficace
IFN I =	Interféron type I
IPSS =	International prognostic Scoring System
ISUP =	International Society of Urological Pathology
ITV =	Internal Target Volume
MDSC =	Meyloïd Derived Suppressor Cells = Cellule Myéloïde Suppressive
MRC =	maladie rénale chronique
MVCT =	Megavolting CT = Scanner de haute energie
NLR =	Rapport PNN/Lymphocytes
NP =	Néphrectomie Partielle
NR =	Néphrectomie Radicale
PADUA =	Pre-operative Aspect and Dimension Used for Anatomical
PD 1-PDL1 =	Programmed Death cell-PD L 1 Ligand
PTV =	Planning Target Volume
RECIST =	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RENAL =	Radius, Exophytic/Endophytic, Nearness to the collecting system, Anterior/Posterior, Location relative to the polar line
RCP =	Réunion de concertation Pluridisciplinaire
RFA =	Radiofréquence
RT =	Radiothérapie
RTHS =	Radiothérapie Hypofractionnée en condition Stéréotaxique
SG =	Survie Globale
SM =	Set-up Margin
T-reg =	Cellule-T régulatrice

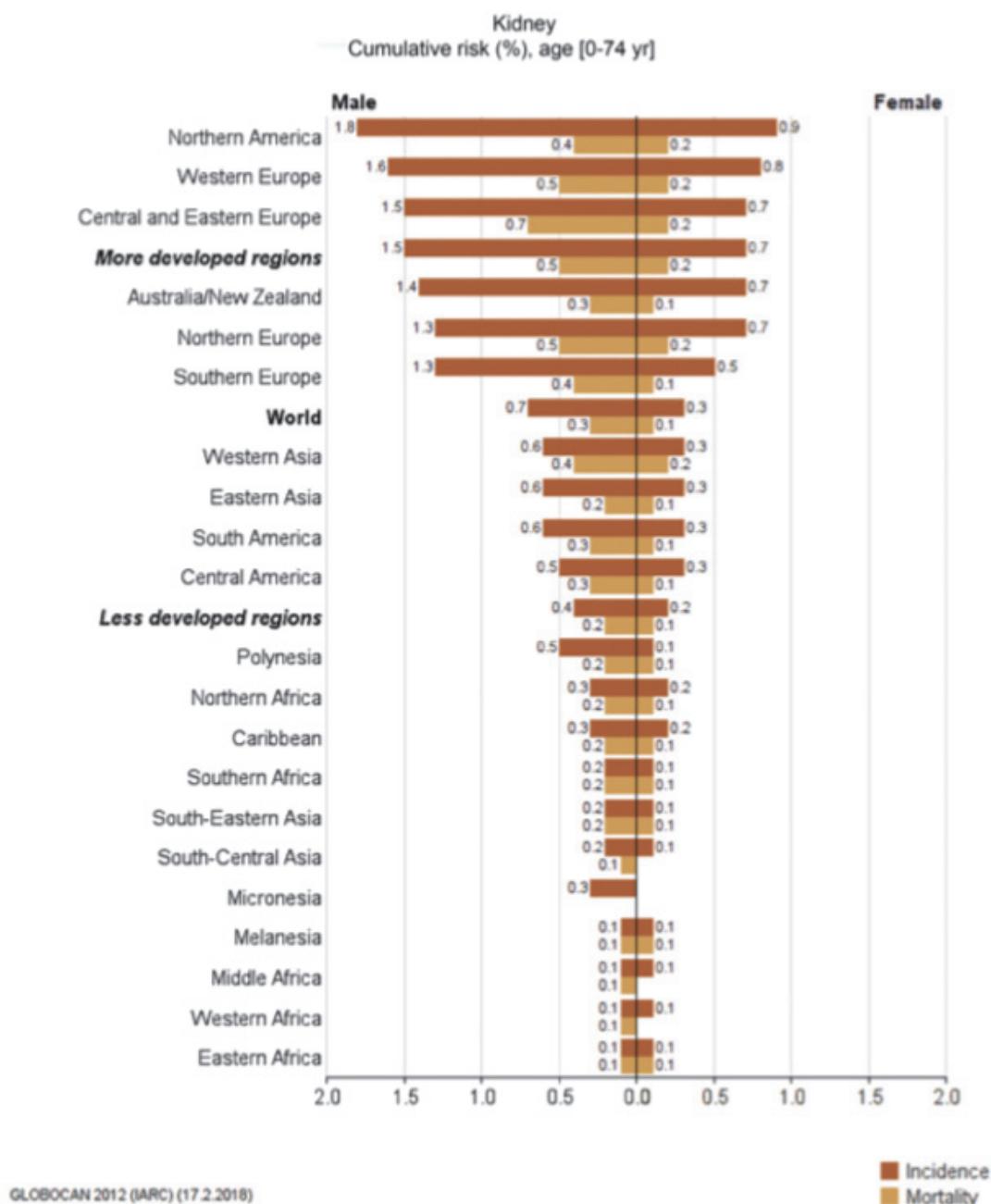
## II. INTRODUCTION

### 1. Épidémiologie du cancer du rein

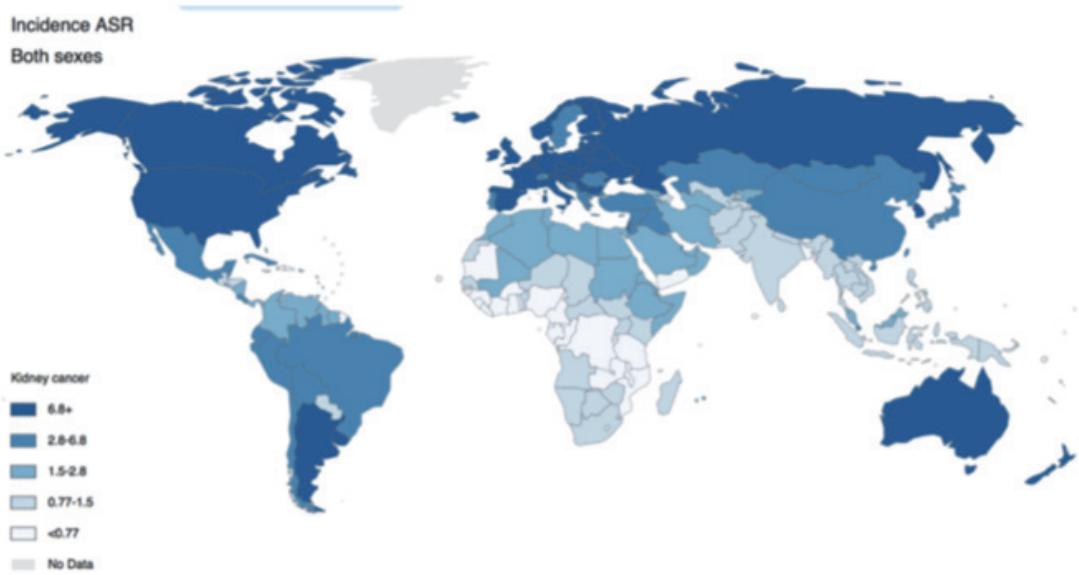
En 2018, l'incidence du cancer du rein est de 15000 cas selon l'Inca 2019, représentant 3% de l'ensemble des cancers [1].

C'est le 6<sup>ème</sup> cancer le plus souvent diagnostiqué chez l'homme et le 9<sup>ème</sup> chez la femme [2]. Le sexe ratio est de 3 hommes pour 2 femmes. Il représente le troisième cancer urologique, mais le plus meurtrier [3]. En Europe et en Amérique du Nord, les données récentes de l'OMS recensent 140 000 morts par cancer rénal par an dans le monde [4-5].

L'incidence et la mortalité du cancer du rein varient selon la géographie, comme le montrent ces cartes issues de « Epidemiology of renal cell carcinoma » de Capitanio & Al [6]. La figure 1 illustre la variation des risques cumulés d'incidence et de mortalité par CCR (carcinome à cellules rénales), stratifiés sur la région et le sexe. Les figures 2 et 3 illustrent respectivement l'incidence du cancer du rein standardisée sur l'âge et le genre, et le taux de mortalité standardisé sur l'âge et le sexe, selon les régions. Dans le monde, l'Amérique du Nord a le plus haut risque cumulé (11,7 pour 100 000) suivi par l'Ouest de l'Europe (9,8 pour 100 000) et l'Australie et la Nouvelle Zélande 9,2 pour 100 000). Ces résultats peuvent être expliqués par la forte prévalence des 3 facteurs de risques principaux que sont l'obésité, l'hypertension artérielle et l'âge, mais également un accès facile à l'imagerie abdominale [7].

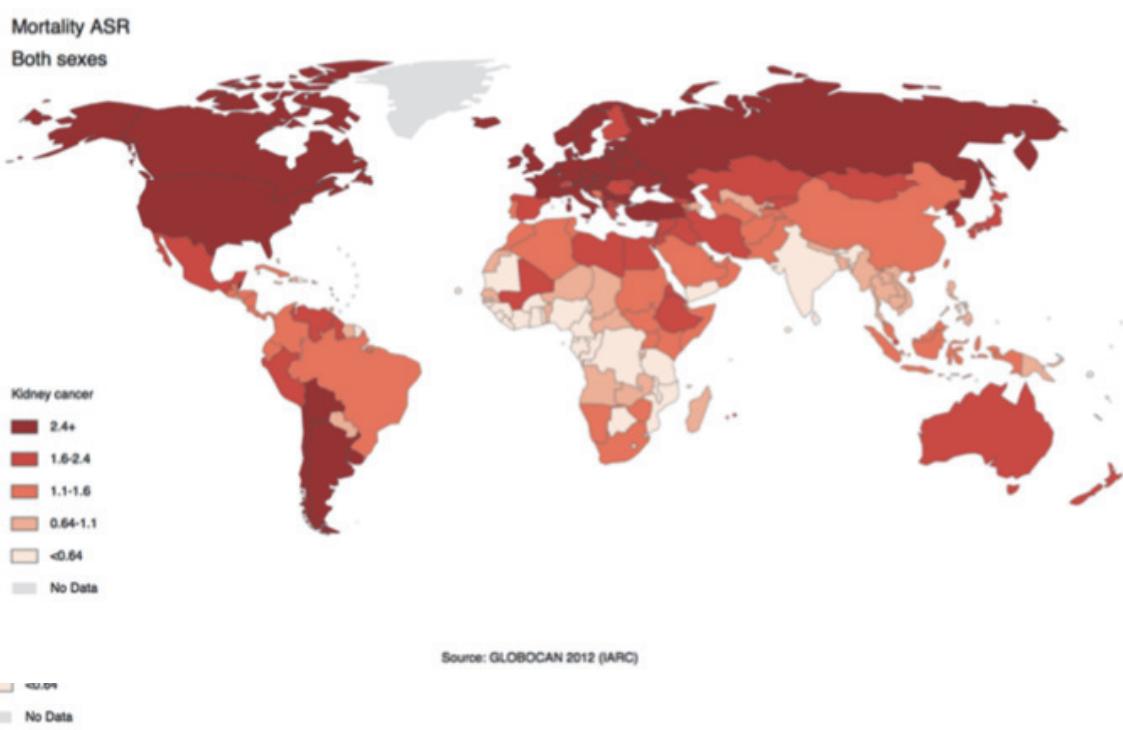


**Figure 1:** Variation des risques cumulés d'incidence et de mortalité par CCR (carcinome à cellules rénales), stratifiés sur la région et le sexe



Source: GLOBOCAN 2012 (IARC)

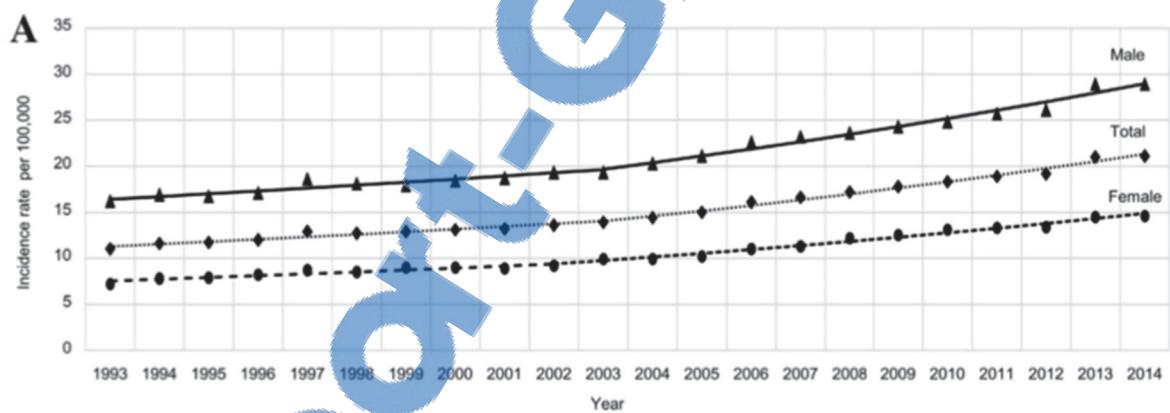
**Figure 2 :** Incidence du cancer du rein standardisée sur l'âge et le sexe. Les chiffres sont exprimés par 100 000 personnes.



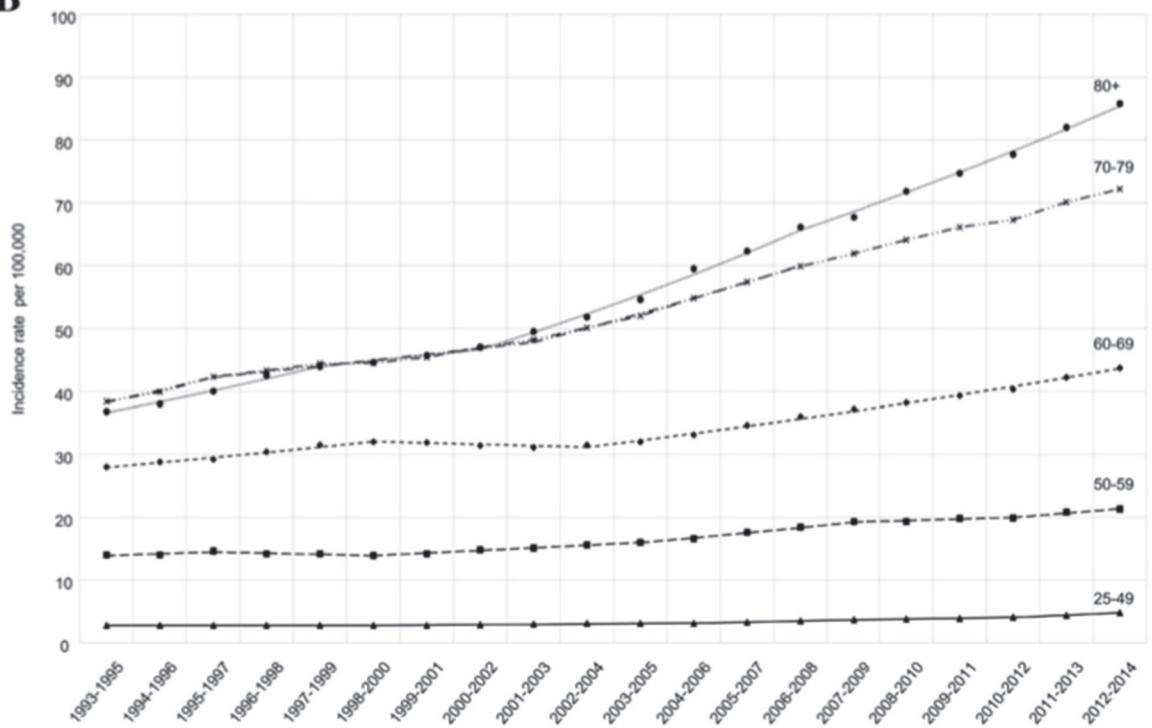
**Figure 3 :** Taux de mortalité par cancer rénal standardisé sur l'âge et le sexe. Les chiffres sont exprimés par 100 000 personnes.

En effet, la vulgarisation de l'imagerie abdomino-pelvienne prescrite dans d'autres indications a un impact majeur dans le diagnostic des tumeurs rénales : l'augmentation de l'incidence par augmentation du diagnostic fortuit (dans 60 à 70% des cas), plus précoce ou au contraire chez des patients plus âgés avec des comorbidités [8]. L'âge moyen au diagnostic est actuellement de 65 ans [1-2].

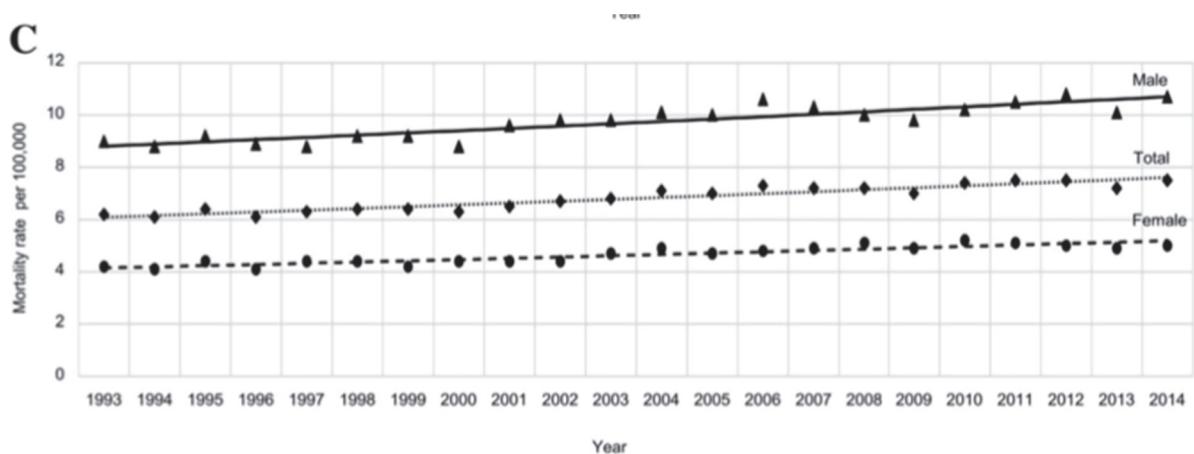
L'étude menée en Angleterre par Rossi &Al, publiée en 2018 dans World Journal of Urology illustre bien cette augmentation régulière de l'incidence du cancer du rein, depuis la fin des années 1990s, quel que soit le sexe (Figure 4A), en soulignant une augmentation de l'incidence plus marquée chez les plus de 70 ans (Figure 4B) [7]. Le taux de mortalité est lui en revanche de croissance moins rapide voire presque stable (Figure 4C). Les données utilisées proviennent de la base de données « Cancer Research UK », la plus grosse association indépendante de lutte contre le cancer au monde.



**Figure 4A :** Evolution de l'incidence du CCR au Royaume Unis, standardisée sur l'âge, selon le genre, entre 1993 et 2014.

**B**

**Figure 4B :** Evolution de l'incidence du CCR au Royaume-Unis, standardisée sur le genre, et en fonction de l'âge. Augmentation moyenne de l'incidence annuelle de 3,4%, et plus marquées chez les plus de 70 ans.

**C**

**Figure 4C :** Evolution du taux de mortalité par CCR au Royaume Unis, standardisé sur l'âge et selon le genre, entre 1993 et 2014. En contraste avec l'incidence, le taux de mortalité a augmenté de 1,1% par an en moyenne.

En France, il est estimé que l'incidence augmente de 3% par an [9] et que l'incidence du cancer du rein a plus que doublé depuis un demi-siècle [10].

Nous sommes donc face à un cancer qui est de plus en plus fréquent, mais surtout diagnostiqué chez des patients de plus en plus âgés. Ceci est d'une importance capitale pour le choix thérapeutique.

## 2. Facteurs de risque de cancer du rein

L'âge, l'obésité et le tabac sont les trois principaux facteurs de risque [3].

L'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale chronique et le recours à la dialyse pendant plus de trois ans sont également retenus. En effet, un patient insuffisant rénal chronique a un risque multiplié par 10 de développer un cancer du rein, qui, lorsqu'il se développe, est fréquemment un type histologique plus agressif (carcinomes tubulo-papillaires type II) ou multi-focal voire même bilatéral.

L'exposition professionnelle au Trichloroéthylène (TCE), utilisé dans le dégraissage des métaux et comme additif chimique est déclarée cancérogène pour l'homme depuis 2012. Des études épidémiologiques récentes en milieu professionnel tendent à confirmer de manière convergente l'augmentation du risque de cancer du rein avec l'augmentation de l'exposition au TCE [11,12]. La méta analyse de Karami en 2012 a également confirmé cette tendance à l'augmentation du risque [13].

L'origine génétique est imputable dans 2% des cas. Les deux principales maladies génétiques impliquées sont la sclérose tubéreuse de Bourneville (prédisposant aux angiopyolipomes) et la maladie de Von-Hippel-Lindeau (prédisposant aux carcinomes à cellules claires).

### 3. Histologie du cancer du rein

Les types histologiques les plus fréquents sont les suivants :

D'abord, les carcinomes à cellules rénales (90 %), avec les différents sous-types suivants, par ordre de fréquence :

- le carcinome à cellules claires (70%)
- le carcinome tubulo-papillaire (15 %) comprenant les sous types I et II.
- le carcinome chromophobe (5 %)
- le carcinome de Bellini ou carcinome des tubes collecteurs (1%)
- Ensuite, les tumeurs kystiques dégénérées
- Les carcinomes urothéliaux qui concernent les voies excrétrices urinaires intra rénales (calice ou bassinet)
- Rarement, les tumeurs neuro-endocrines ou lymphomes.

### 4. Pronostic du cancer du rein

Le pronostic du cancer du rein est bon lorsqu'il est diagnostiqué au stade localisé, ce qui est le cas chez 60-70% des patients. Cependant, au sein même de cette population, trois groupes au pronostic différent peuvent être individualisés selon le système UISS (University of California Integrated Staging System). Ce dernier repose sur (Figure 5) :

- L'ECOG Performans Status (Annexe 1)
- Le grade de Fuhrman (Annexe 2)
- Le stade TNM

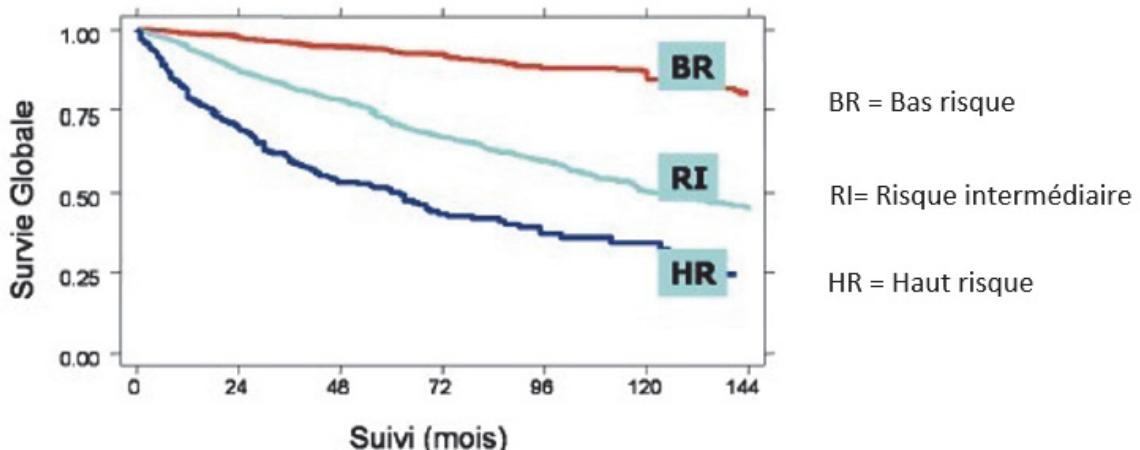
Il permet de définir une population non métastatique à risque favorable, intermédiaire ou défavorable. La stratification de ces patients en fonction du groupe UISS a montré, dans la cohorte multicentrique de 3119 patients, qu'ils avaient des survies significativement différentes, illustrée par la figure suivante (Figure 6) [14].

STADE T GRADE de FUHRMAN ECOG	1				2	3				4		
	1-2		3-4			1		> 1				
	0	≥ 1	0	≥ 1		0	≥ 1	0	≥ 1			
RISQUE	BAS				INTERMEDIAIRE				HAUT			

Figure 5: score pronostique UISS

Ce score, bien qu'utilisé principalement dans les essais cliniques en quête de traitement adjuvant pour les tumeurs localisées, est également utilisé pour organiser la surveillance post opératoire plus ou moins rapprochée en fonction du groupe, selon les recommandations de l'EAU. [15].

En effet, on estime qu'après traitement, 30% des formes localisées évoluent vers une forme métastatique [3].



**Figure 6:** Survie globale en fonction du score pronostic UISS.

## 5. Cancer du rein localisé : la chirurgie comme traitement de référence

Le traitement de référence de ces formes localisées repose sur la chirurgie [15].

La néphrectomie totale élargie est le traitement historique des tumeurs rénales localisées. Bien que dès 1860, Tillman, Bardenheuer, Tuffier et Paoli montrent, dans leurs travaux expérimentaux, la faisabilité d'une résection partielle du rein, il faut attendre la fin du XX<sup>ème</sup> siècle et les progrès des techniques d'hémostase pour que la néphrectomie partielle (NP) ne soit démocratisée. En effet, dans l'intervalle, la proposition de Vermooten, d'effectuer une néphrectomie partielle « de principe » pour l'épargne néphronique n'a que peu d'écho [16]. Elle est réservée aux patients ayant un rein unique, des tumeurs multiples ou une maladie génétique prédisposante. Ce dogme a été remis en question par des travaux plus récents mettant en évidence le risque augmenté d'insuffisance rénale chronique après néphrectomie radicale et de ce fait l'augmentation du risque cardio-vasculaire [17,18]. Ceci est d'autant plus

vrai que le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) pré-opératoire est inférieur ou égal à 60mL/min (maladie rénale chronique stade 2, IRC légère) ou qu'il existe une albuminurie [19]. (Annexe 3 : Classification de la maladie rénale chronique)

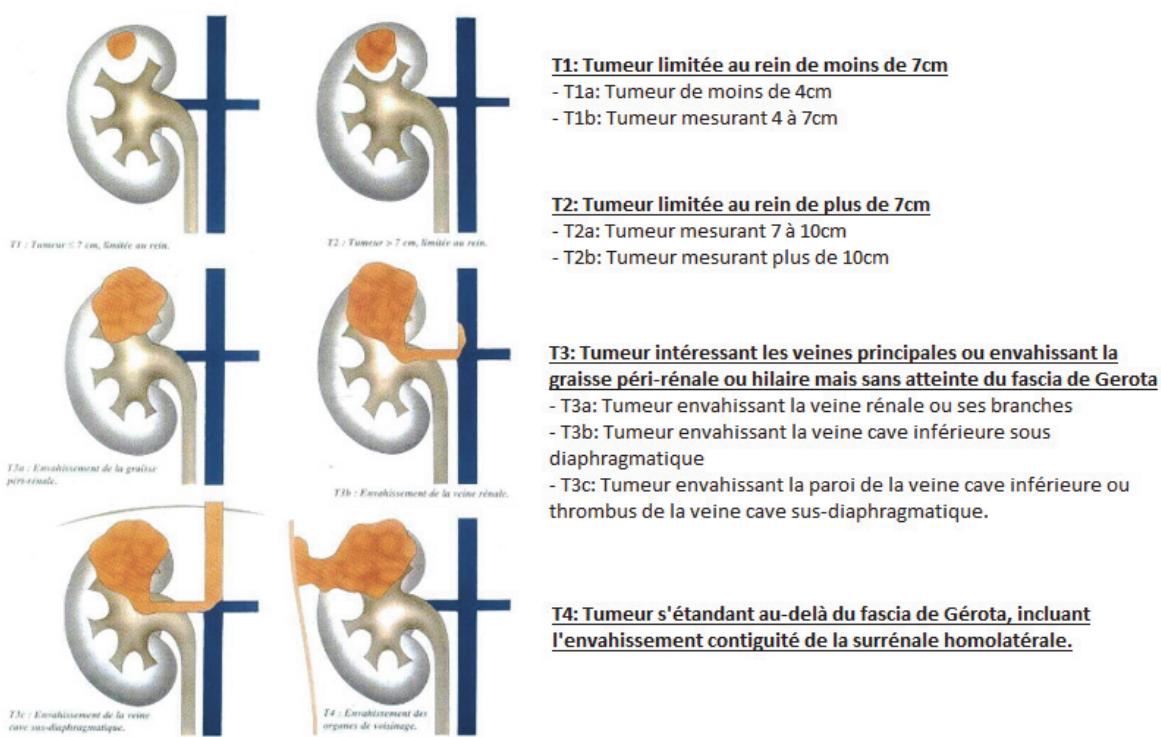
Après des débuts difficiles, la notion « d'épargne néphronique » est un point fondamental dans la décision thérapeutique de l'urologue à l'heure actuelle. Si bien que la néphrectomie partielle est préférée tant qu'elle est techniquement faisable. Les recommandations actuelles le soulignent [3].

Pour les tumeurs T1a ( $\leq 4\text{cm}$ ) la néphrectomie partielle (NP) est le traitement de référence. La néphrectomie élargie n'a plus sa place [15]. Cela repose principalement sur des études rétrospectives [20-21]. L'étude de l'EORTC de Van Poppel et al. [22] est le seul essai randomisé de phase 3, de non-infériorité, qui a comparé pour des tumeurs rénales  $\leq 5\text{cm}$ , la NP à la néphrectomie radicale (NR). Il n'a pas permis de mettre en évidence d'équivalence entre NP et NR en survie globale dans l'analyse en per-protocole. En intention de traiter, on note une différence significative entre les 2 groupes avec une meilleure survie globale (SG) pour le groupe NR. Cet essai présente cependant de nombreuses limites en termes de méthodologie puisque le nombre de sujets nécessaires n'était pas atteint. Etant donné un faible taux de récidive et de complication dans les 2 bras, cet essai, associé aux résultats d'études rétrospectives, ont permis d'admettre qu'en pratique courante que la NP était un bon traitement pour les petites masses rénales.

Pour les tumeurs localisées de plus de 4 cm (T1b et T2) : la chirurgie reste le standard thérapeutique en privilégiant tant que cela est possible, la néphrectomie partielle. Cela repose, là encore, sur des données rétrospectives [23,24].

Les scores RENAL et PADUA sont de bons outils pour évaluer la faisabilité et les risques de complications de la néphrectomie partielle [25,26], (Annexe 5 et 6 : RENAL et PADUA).

Les résultats carcinologiques de la NP pour les tumeurs du rein de plus de 4 cm ont été rapportés comme identiques à ceux de la NT [20,21]. La NP doit donc être privilégiée dès qu'elle est techniquement possible. Le taux de complication de la NP est en revanche supérieur à celui de la NT et augmente avec la taille de la tumeur [22]. Il faut tenir compte de ce risque chez les sujets fragiles et/ou âgés. [3].



**Figure 7:** Classification TNM 2017 du cancer du rein.

Recommandations pour la néphrectomie totale chez les patients T1-T2 N0M0	Grade
Si elle est possible, une néphrectomie partielle est recommandée pour les tumeurs T1b	
Une néphrectomie totale est recommandée pour les tumeurs localisées du rein (stades T1-T2 N0NxM0) pour lesquelles une chirurgie partielle n'est pas réalisable.	

Recommandations	Grade
La néphrectomie partielle est le traitement de première intention des tumeurs T1a lorsqu'elle techniquement faisable avec une morbidité acceptable	
Elle peut être faite par voie ouverte, laparoscopique, ou par assistance robotique	

**Tableau 1:** Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018-2020: prise en charge du cancer du rein.

## 6. Quelle alternative à la chirurgie pour le cancer du rein localisé ?

En résumé, pour le cancer du rein localisé, la chirurgie est le « gold standard », en privilégiant la néphrectomie partielle tant que cela est possible. Cependant, certains patients sont contre indiqués à la chirurgie par leurs comorbidités ou la refusent. De ce fait, il est indispensable de pouvoir proposer à ces patients récusés et dont la maladie présente un risque évolutif significatif (RI ou HR), des traitements focaux moins invasifs. [14,27]

A ce jour deux traitements mini-invasifs sont recommandés en pratique courante : la radiofréquence (RFA) et la cryothérapie (CA) [15].

Ce sont deux techniques de thermo-ablation, par des températures extrêmes, qui sont adaptées à des tumeurs de moins de 4cm [15,27].

### i. Radiofréquence (RFA)

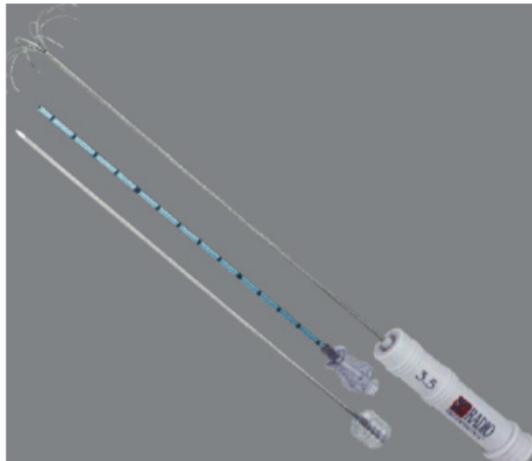
Les radiofréquences sont des rayonnements électro-magnétiques, non ionisants dont les longueurs d'ondes s'étendent d'1 mètre à 30 kilomètres. En contexte d'ablathermie tissulaire, les ondes utilisées sont de moyenne fréquence (400-500 kHz). L'énergie véhiculée par le courant de RFA entraîne, lorsqu'elle est absorbée par les tissus, une agitation ionique qui entraîne elle-même une élévation thermique entre 50 et 100°C. Le tissu chauffé nécrose par coagulation [28]. Cependant, la taille du tissu cible est limitée en raison des modifications ioniques liées à la déshydratation.

La mort cellulaire est inéluctable et instantanée au-delà de 60°C [29]. En revanche au-delà de 105°C, se produit une ébullition avec production de gaz et de carbonisation qui diminue l'efficacité de cette thermo-ablation. La température doit donc être maintenue entre 50 et 100°C [30].

La radiofréquence est appliquée au centre de la tumeur par l'intermédiaire d'une électrode qui est positionnée de manière invasive : par voie percutanée ou laparoscopique. La zone d'ablation thermique doit dépasser de 5 à 10 mm la limite tumorale, afin de s'assurer que la température létale soit atteinte dans l'ensemble du volume tumoral à traiter. L'énergie appliquée peut varier de 30 à plus de 250 W selon les générateurs employés.

Plusieurs types d'électrodes sont utilisables : droite unique ou multiples. Elles sont déployées avec des aiguilles coaxiales et couplées à un système de refroidissement. Elles utilisent un courant mono ou bipolaire.

L'écueil majeur de la RFA est l'absence de critère clairement identifié pour évaluer son efficacité instantanée et l'évolution locale de la lésion. L'évolution de la lésion est contrôlée par IRM ou TDM. La RFA induit une fibrose qui n'évolue pas et dont le critère essentiel est l'absence de réhaussement au temps injecté [31]. Ce dernier élément est utilisé pour évaluer le succès de la procédure. Ce critère est imparfait, puisqu'il a été montré que, malgré l'absence de réhaussement, le lit de RFA pouvait être le siège d'une tumeur toujours viable [32]. Klinger a également montré qu'après RFA il persistait du tissu tumoral viable, appelé Skipping [33].



Aiguille de RFA déployable

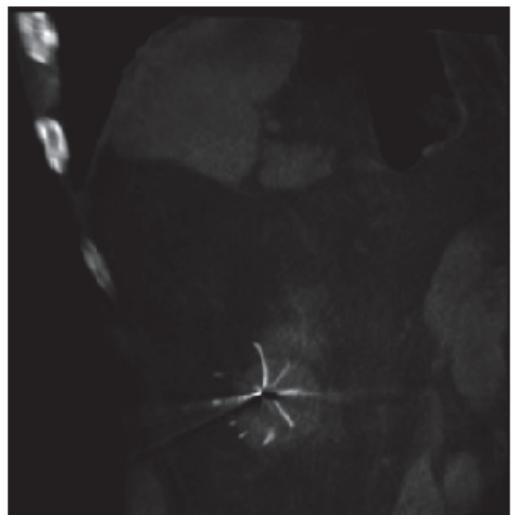


Image Scannographique per procédure d'une RFA de Tumeur Rénale Gauche

**Figure 8 :** Aiguille de RFA déployable et image scannographique per procédure

## ii. Cryoablation (CA)

La cryoablation est la seconde technique de thermo-ablation largement utilisée.

C'est le Docteur James Arnott qui affirme pour la première fois, au XIX<sup>ème</sup> siècle que la congélation inhibe l'inflammation, détruit la vitalité des cellules cancéreuses et pourrait donc, au stade précoce du développement tumoral, exercer une action curative. [34]. Dans la seconde partie du XX<sup>ème</sup> siècle cette technique se vulgarise surtout en dermatologie et en gynécologie pour le traitement de lésions superficielles.

En urologie, sa première indication est dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de prostate [35].

C'est grâce à Cooper et Lee et à leur système capable de délivrer du Nitrogène liquide à travers une aiguille de type trocart, que les tissus profonds deviennent enfin accessibles à cette technique. D'ailleurs, les cryosondes futures seront toutes inspirées de ce prototype.

Initialement, la taille des trocarts imposait un abord chirurgical. Ensuite le Nitrogène a été remplacé par du gaz Argon à haute pression. C'est la décompression brutale du gaz qui entraîne une chute de température, selon l'effet « Joule-Thomson ». Ainsi, la décompression du gaz Argon de 245 Bar à la pression atmosphérique amène à une température de -110°C. L'utilisation de ce gaz a trois avantages : une congélation plus rapide, un meilleur contrôle de la température, et une miniaturisation des sondes jusqu'à 17 Gauges (1,47mm), permettant un abord percutané radioguidé (échographie, scanner, IRM) [36].

Le mode d'action de la cryothérapie est double :

Le premier effet direct sur les cellules cancéreuses est obtenu lorsque les cristaux de glace se forment dans le secteur extra-cellulaire, créant un gradient osmotique et donc une déshydratation intra-cellulaire. Le réchauffement passif permet la réentrée d'eau en intra-cellulaire, qui, lors du deuxième cycle de congélation se cristallise et entraîne une rupture de la membrane cellulaire et donc une apoptose.

Le second effet, qui est différé, est le mécanisme principal de la cryothérapie. Il a lieu pendant la phase de réchauffement. La vasoconstriction, les lésions endothéliales et les thromboses micro-vasculaires induisent une ischémie de la zone traitée.

La mort cellulaire induite par la cryoablation est donc temps et température dépendante. Il faut un double cycle de congélation, entrecoupé d'une phase de réchauffement passif pour augmenter la zone de nécrose.

Les conditions d'efficacité de la cryoablations sont les suivantes :

- atteindre la température létale,
- temps passé à la température létale suffisamment long
- une vitesse de congélation rapide
- une vitesse de réchauffement lente

Il est admis que tous les tissus humains atteignent 100% de nécrose à une température inférieure à -20°C [37].

Toutefois, la température augmente à mesure que l'on s'éloigne du point d'application, suggérant une perte d'efficacité à mesure que l'on s'approche des berges de la zone traitée, modélisée par la boule de glace (« iceball »). La température à la limite de la boule de glace est de 0°C, la température létale est, elle, retrouvée à 3,1 mm en dedans des limites de l'iceball [38], expliquant les marges de précautions de 6 à 8 mm au-delà des limites tumorales [39].

Dans les suites, l'efficacité du traitement est jugée par la prise de contraste de la lésion à l'imagerie injectée de contrôle.

Comparativement à la RFA, la CA présente plusieurs avantages :

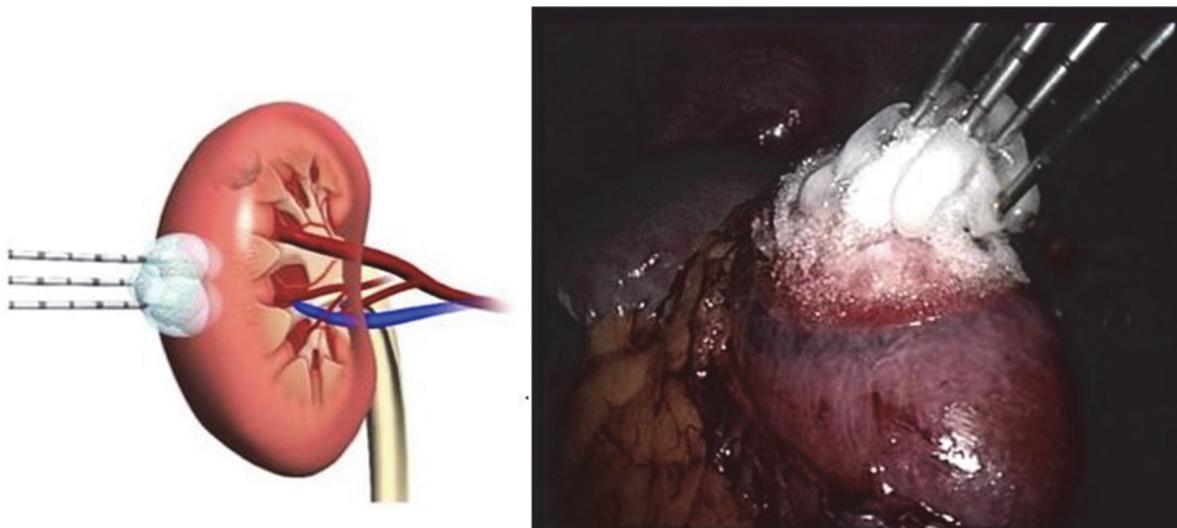
La visualisation en per procédure des limites de la boule de glace lors du guidage scannographique, permet d'adapter précisément la glace à la forme et à la taille de la tumeur cible, tout en limitant le contact avec les structures vulnérables voisines. Au contraire, en RFA la dispersion de la chaleur n'est contrôlée que de manière approximative, entraînant des dommages collatéraux plus marqués.

Il est possible de traiter de larges tumeurs en activant plusieurs sondes de cryoablation pour travailler de manière synergique, en une seule application. En RFA, en revanche une seule électrode à la fois peut être activée avec la majorité des générateurs. Le traitement de lésions de gros volume implique donc de repositionner l'électrode et cette imprécision peut conduire à un traitement incomplet.

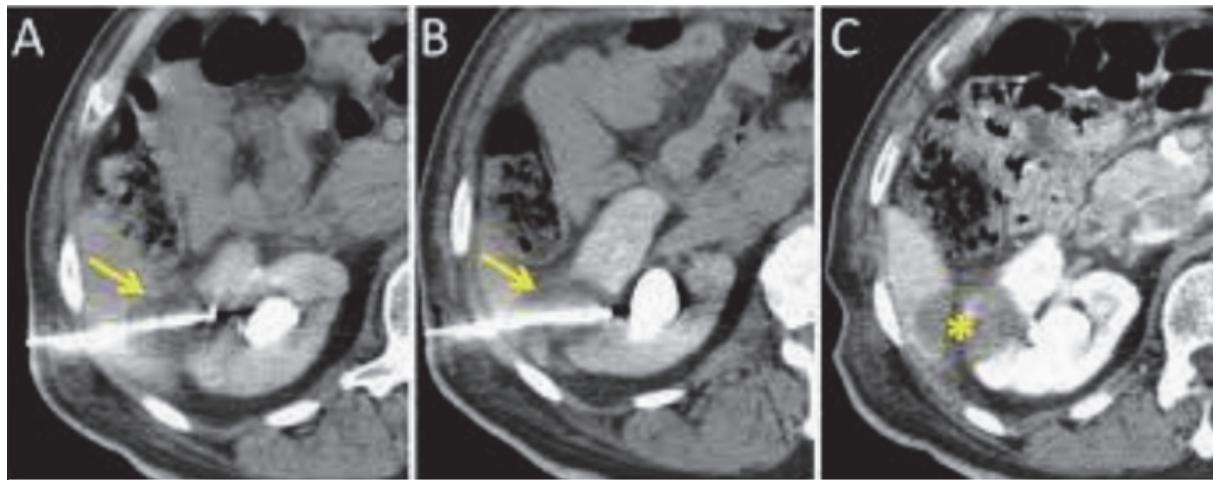
Enfin, la CA semble plus sûre pour le traitement des tumeurs « centrales ». En effet, les lésions thermiques induites sur le système collecteur (fistules urinaires ou sténoses de la jonction pyélo-urétérale) deviennent élevées lorsque l'électrode de radiofréquence est proche du sinus rénal. A l'inverse, il a été démontré chez plusieurs modèles animaux que le tissu conjonctif supportant l'urothélium n'est pas détruit par la glace [40]. Warlick & al rapportaient l'absence de complication urinaire chez 6 patients traités par CA avec extension de la boule de glace sur le système collecteur [41].

Les résultats obtenus par ces deux techniques proviennent d'études rétrospectives. La méta analyse de Kunkle et al. comparant ces 2 techniques ablatives, montre une différence significative en termes de récidive locale entre la CA et la RFA avec respectivement 5,2% et 12,9 % de taux de récidive locale à 2 ans. Les résultats de la CA pourraient donc être supérieurs à ceux obtenus après RFA. Mais, l'absence d'étude comparative prospective ne permet pas de conclure à une différence significative entre ces deux traitements [42].

Il n'existe pas non plus d'étude randomisée comparative entre les traitements ablatifs et la chirurgie. En effet, comme évoqué précédemment, les techniques chirurgicales et ablatives ne s'appliquent pas aux mêmes patients avec, dans le groupe chirurgie, des patients plus jeunes et en meilleur état général. Cela implique d'importants biais de sélection.



**Figure 9 :** Cryoablation laparoscopique : visualisation de la « boule de glace »



**Figure 10** : Image scannographie de l'introduction scannoguidée d'une sonde de cryoablation, avec visualisation en per procédure des limites de la boule de glace (flèche A et B). C : TDM post procédure, avec visualisation des limites du traitement.

## 7. Les limites de ces traitements focaux

Ces traitements focaux (RFA ou CA) présentent certaines limites liées à la tumeur par sa taille et sa situation anatomique [43]. Ils ne peuvent pas s'appliquer aux :

- Tumeurs de taille > 4 cm étant donné le risque hémorragique et le défaut d'efficacité.
- Tumeurs à proximité des uretères étant donné le risque de sténose ou de fistule.
- Tumeurs à proximité des structures vasculaires (inefficacité de la RFA liée à la dilution de la chaleur).

Par ailleurs ces méthodes restent invasives puisque réalisées sous anesthésie générale le plus souvent, sous sédation consciente, ou sous anesthésie locale associée à un bloc para-vertébral avec les risques de complications liés à ces procédures. Cela implique une suspension (avec ou sans relais) des anticoagulants, ainsi que la mobilisation d'une équipe d'anesthésie.

De plus, ces techniques ne sont pas dénuées de complications.

Dans son étude monocentrique rétrospective, Matvey Tsivian rapportait 3,6% de complications sévères de grade III selon Clavien-Dindo, que la CA soit percutanée ou laparoscopique [44-45]. Les complications majeures (Clavien Dindo II-IV) représentaient 1% des procédures de RFA. (Annexe 6)

Le service de radiologie de la Mayo Clinic a effectué, en 2014, une revue de la littérature sur les complications de ces traitements « micro invasifs », afin de sensibiliser le praticien (radiologue interventionnel dans ce cas) à leurs survenues [46]. Le taux de complication global était de 11,3% (65/573), avec 6,6% (38/573) complications majeures. La CA semblait être plus pourvoyeuse de complications majeures : 7,7% versus 4,7% en RFA sans que cela soit significatif ( $p=0,15$ ).

L'hémorragie était plus fréquente en cas de CA (4,8% versus 1,2% en cas de RFA). Le risque était d'autant plus élevé que la tumeur était de gros volume, le nombre de cryoprobes étaient élevé, qu'il s'était produit une fracture de l'iceball.

La lésion urothéliale, elle, était plus fréquente en cas de RFA, avec plusieurs cas de sténoses de la jonction pyélo-urétérale ou d'urinomes. A l'inverse, des études animales laissent penser que les voies urinaires ne sont pas lésées par les basses températures induites par la CA. [47].

Ces techniques exposent également à des complications non urologiques.

L'infection du site opératoire par effraction du système urinaire était recensée dans moins de 1% des cas. Fort heureusement, l'infection par lésion digestive étaient encore moins fréquente [48].

Le pneumothorax était rapporté dans 2% des traitements cryoablatifs, plus fréquent lorsque la tumeur était située au pôle supérieur du rein.

La brûlure cutanée a eu lieu dans 1% des procédures de RFA.

Les lésions nerveuses (nerf intercostal ou sous-costal) sont également rapportées et sources de paresthésies ou de douleurs chroniques. Elles sont plus fréquentes en cas de RFA : 1 à 6% des procédures [49].

Enfin, la dissémination sur le trajet de ponction est une complication anecdotique : moins de 1% des cas, et ne doit pas être confondue avec la réaction inflammatoire post thérapeutique qui peut mimer cette récidive [50].

Ces procédures sont également sujettes à des complications médicales telles que l'iléus réflexe, l'arythmie, l'embolie pulmonaire, l'OAP, infarctus rénal segmentaire.

Les principaux facteurs de risque de complications majeures identifiées dans cette revue de la littérature étaient : un âge avancé, une taille de la tumeur élevée, un nombre élevé de cryoprobes, une localisation centrale de la lésion. Les auteurs précisaient toutefois qu'il pouvait y avoir un biais de sélection étant donnée les tumeurs de plus gros volumes traitées par CA.

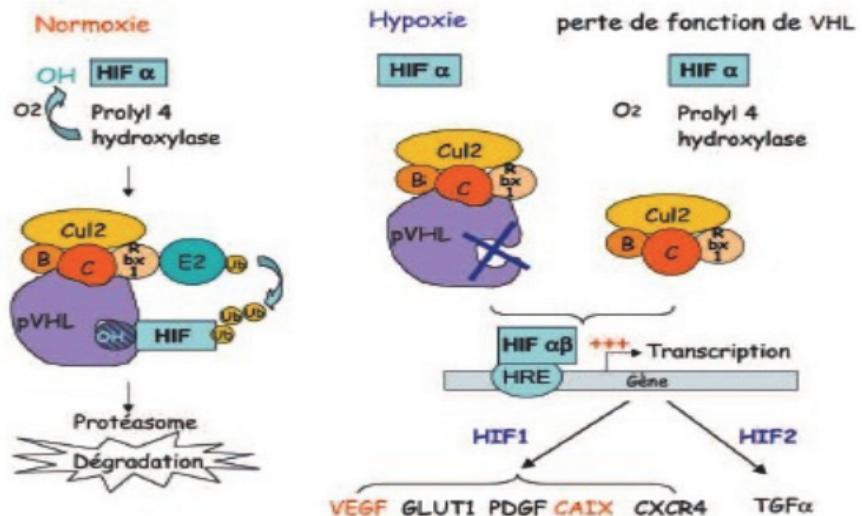
Afin de se libérer de ces contraintes anatomiques (taille ou localisation), ou logistiques (gestion des anticoagulants, salle de radiologie interventionnelle, personnel d'anesthésie), la radiothérapie (RT) hypo-fractionnée en conditions stéréotaxiques (RTHS), semblerait être une arme supplémentaire dans le traitement des tumeurs rénales localisées. En effet, la RTHS est une technique non invasive, réalisée en ambulatoire, sans anesthésie, et qui a des contraintes de taille et de localisation anatomique moins strictes.

Les études cliniques évaluant cette méthode, bien que limitées, montrent des taux de contrôle local à 2 ans allant de 86 à 100%, résultats équivalents aux traitements focaux [51].

## 8. Cancer du rein : dogme de radiorésistance

De prime abord, proposer de la radiothérapie comme traitement d'une tumeur rénale considérée comme « radio-résistante » peut sembler insensé. En effet, les caractéristiques moléculaires de ces cellules malignes les rendent résistantes au schéma classique de radiothérapie qui consiste à administrer entre 1,8 et 3 Gy par fraction [52,53].

Ceci est expliqué par une modification génétique des cellules rénales tumorales, illustrée par la figure 11.



**Figure 11 :** Métabolisme d'HIF1- en conditions de normoxie, d'hypoxie ou de perte de la fonction de gène VHL.

Le gène VHL, suppresseur de tumeur est inactivé dans 70% des cancers du rein sporadiques, entraînant une accumulation d'HIF1α qui n'est plus dégradé par le protéasome, et source d'une importante néo-vascularisation.

HIF1α est transloqué puis dimérisé avec HIF1α de localisation nucléaire. Ce dimère HIF1α-HIF1α agit alors comme un facteur de transcription et induit l'expression de gènes codant pour des facteurs pro-angiogéniques tels que Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF).

De ce fait les tumeurs rénales sont le siège d'une néo-vascularisation importante. Cependant, celle-ci présente une structure et une fonction altérées, à l'origine d'une hypoxie tumorale chronique, qui augmente l'expression de VEGF et donc la stimulation angiogénique. Cette hypoxie chronique est la source de résistance aux rayonnements ionisants (l'oxygène stabilisant les radicaux libres). Ces données biologiques expliquent ainsi la radiorésistance, connue, aux schémas de fractionnement classiques de radiothérapie externe.

## 9. La radiothérapie hypofractionnée en condition stéréotaxique pour dépasser ce dogme ?

La radiothérapie fractionnée conventionnelle, avec délivrance d'une dose quotidienne de 1,8 à 3 Gy par fraction agit par cassure simple brin, double brin, de dommage de bases ou de pontage ADN-ADN, ou ADN-protéine, avec production de radicaux libres oxygénés. Ce sont les non-réparations ou les réparations fautives de ces lésions, par le système enzymatique cellulaire qui provoquent, in fine, la mort de la cellule par apoptose à travers la voir p53 [54,55].

L'hypoxie et la dysrégulation angiogénique décrites précédemment, protègent l'endothélium de la tumeur et conduisent à sa radio-résistance de la tumeur rénale.

Dans son étude pré-clinique, Ning & al, lui suggère que les cellules tumorales rénales seraient sensibles à de plus hautes doses de rayonnement par fraction, laissant une porte ouverte au traitement des tumeurs rénales par la RTHS [56].

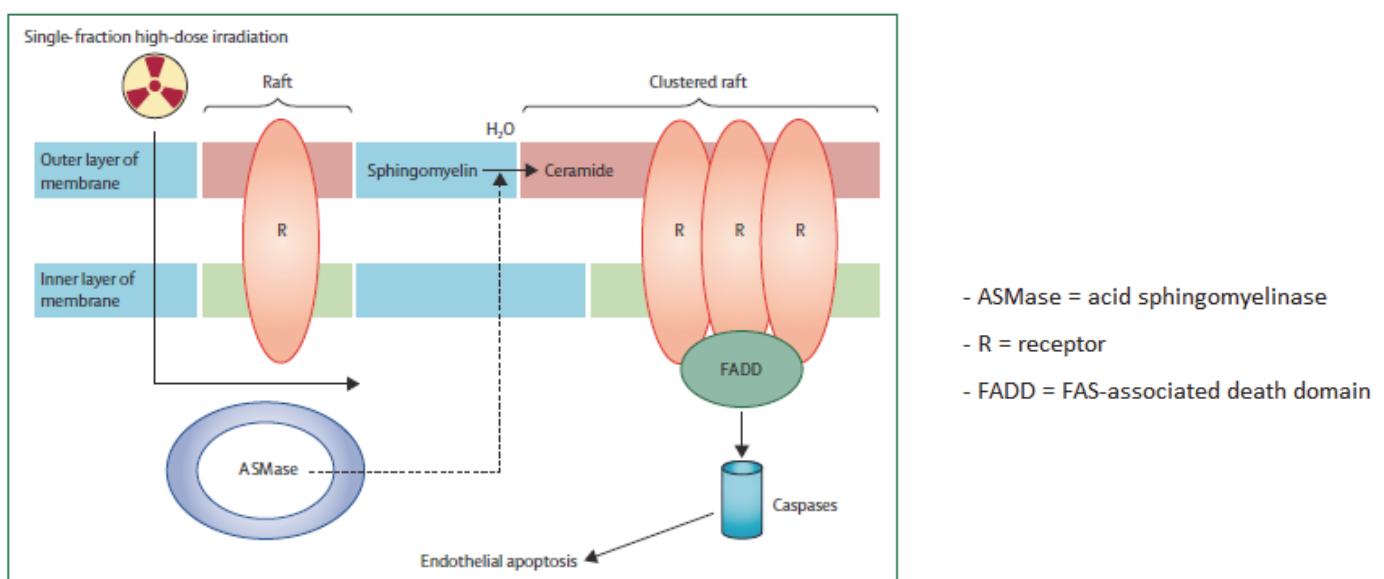
Pour être efficace, la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée (RTHS) doit utiliser un autre processus radio-biologique que celui engagé par la radiothérapie standard.

C'est Walsh & al qui ont suggéré, pour la première fois en 2006, une radiosensibilité exacerbée des cellules rénales cancéreuses lorsqu'elles étaient soumises à une radiothérapie stéréotaxique d'ablation [57]. Son étude consistait à injecter des cellules tumorales rénales chez 19 souris, puis à en traiter 12 d'entre elles par 48 Gy en 3 fractions et de suivre l'évolution de la taille tumorale. Le but n'était donc pas de comparer la radiothérapie classique à la radiothérapie hypo-fractionnée mais simplement de suggérer la radiosensibilité des cellules tumorales rénales, lorsque soumises à des plus hautes doses de rayonnement.

Et en effet, cette technique induit une mort cellulaire non pas par l'intermédiaire de cassure de l'ADN et par la production de radicaux libres oxygénés mais par activation d'une voie pro-apoptotique. La RTHS permet de délivrer des doses élevées par fraction avec une précision millimétrique, une distribution de dose ultra conformationnelle et un important gradient de dose autour de la cible, limitant la dose délivrée aux tissus sains adjacents. Il s'agit d'une mort cellulaire pro-apoptotique via l'activation de la voie des céramides [58] (Figure 12). Sous l'effet d'une dose élevée par fraction, la sphingomyélinase (ASMase) est transloquée du secteur intra-cellulaire au feuillet externe de la membrane cytoplasmique. Cette enzyme hydrolyse

alors la sphingomyéline en céramide, qui active, via des récepteurs transmembranaires (FAS-LG), la voie des caspases impliquée dans l'apoptose endothéliale. Cette voie est prédominante dans les cellules endothéliales car la concentration en ASMase est vingt fois plus élevée dans ce type cellulaire. Ceci explique l'effet préférentiel des doses élevées de rayonnement ionisant sur l'endothélium vasculaire, et donc leur efficacité anti-tumorale sur les tumeurs rénales, siège d'une néo-vascularisation majeure.

Les données de la littérature actuelle tendent à montrer que la RTHS est une méthode permettant d'obtenir des résultats acceptables en termes de contrôle local et de toxicité [59]. Cependant, les données sont encore insuffisantes pour pouvoir recommander cette thérapeutique en pratique courante.



**Figure 12 :** Activation de la voie des céramides par une irradiation haute dose mono fractionnée.

## 10. Objectifs de ce travail

Ainsi, nous rapportons les résultats précoces concernant de contrôle local, la toxicité, et l'impact sur la fonction rénale de notre série de patients atteints de cancer primitif du rein, traités par RTHS, non éligibles à la chirurgie et aux traitements ablatifs focaux.

### **III. MATERIEL ET METHODE**

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, concernant des patients atteints de cancers du rein, dont la tumeur primitive est traitée par RTHS, entre octobre 2016 et mars 2021.

#### **1. Critères d'inclusion**

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Imagerie pré thérapeutique
- Histologie disponible pour chaque patient

Et

- Patients non éligibles à une chirurgie par contre-indication médicale ou refus du patient

Et/ou

- Mauvais candidats aux traitements focaux (Taille > 4 cm, tumeur proche des vaisseaux ou des voies excrétrices)

Et/ou

- Non éligibles à la surveillance : progression tumorale objectivée sur des imageries comparatives, de grade élevé ou une tumeur symptomatique (saignement, douleur)

#### **2. Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Patients ne supportant pas la contention abdominale ou le maintien de la position allongée nécessaires au bon déroulement du traitement
- Patients non compliantes
- Antécédents de radiothérapie abdominale ou pelvienne

### **3. Histologie et imagerie pré-thérapeutique**

La biopsie radioguidée était systématique et indispensable. Le grade de Fuhrmann ou ISUP (pour les patients plus récemment inclus) et le type histologique étaient enregistrés.

Tous les patients étaient vus au préalable par un urologue, qui évaluait, en lien avec les anesthésistes, les onco-gériatres si nécessaires, la balance bénéfice risque d'un traitement invasif. Le dossier était discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) pour prendre une décision collégiale. Une imagerie (TDM ou IRM) avant le traitement par RTHS était indispensable et servait de référence.

La classification TNM était basée sur la dernière version de 2017.

### **4. Evaluation de la fonction rénale**

La fonction rénale avant traitement était évaluée par la mesure du Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) calculée avec la formule CKD EPI. Une scintigraphie rénale au DMSA était proposée systématiquement avant le traitement. Chaque patient devait avoir un bilan sanguin avec numération formule sanguine pour calcul du rapport Polynucléaires/Lymphocytes (NLR).

### **5. Indication de traitement par RTHS**

L'indication de traiter ces patients a été retenue dans les situations suivantes :

- une progression tumorale objective,
- un grade histologique élevé
- une lésion tumorale symptomatique (douleur ou saignement)

Les raisons du choix de traitement par RTHS sont décrites dans le tableau 2. La décision était validée de manière collégiale en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Les patients ont reçu une information complète et éclairée concernant les résultats préliminaires des premières études sur la RTHS, les modalités thérapeutiques et les effets secondaires à court et moyen terme. Ils ont été sensibilisés notamment au risque d'altération de la fonction rénale.

<u>Indication de la RTHS</u>	<u>Nombre de patients</u>
Patient avec une insuffisance rénale chronique (IRC) ou un rein unique et contre-indiqué aux traitements thermo-ablatifs	7
Refus de geste invasif par le patient	1
Patient avec comorbidités ou trouble de la coagulation contre indiquant des gestes invasifs	12
Patient métastatique (en progression ou récidive locale)	5

**Tableau 2 :** Motif de traitement par radiothérapie hypofractionnée stéréotaxique (RTHS)

## 6. Technique de radiothérapie

### i. Outil et protocole

Les patients ont été traités dans le service de radiothérapie de l'hôpital Nord de Marseille, par l'appareil de TomoTherapy® Accuray, (Figure 13) délivrant en arc thérapie des rayons X de 6 MV.

Le système d'immobilisation était une contention spécialisée de type Body Fixe/ Blue Bag (Figure 14).

Pour prendre en compte les mouvements respiratoires, un système de compression abdominale était utilisé permettant de réduire l'amplitude respiratoire. Des séances test étaient réalisées 3 jours de suite pour savoir si le patient était capable de supporter le système de compression. Un scanner de simulation était alors réalisé à J3 puis à J10 pour s'assurer de la reproductibilité du traitement.



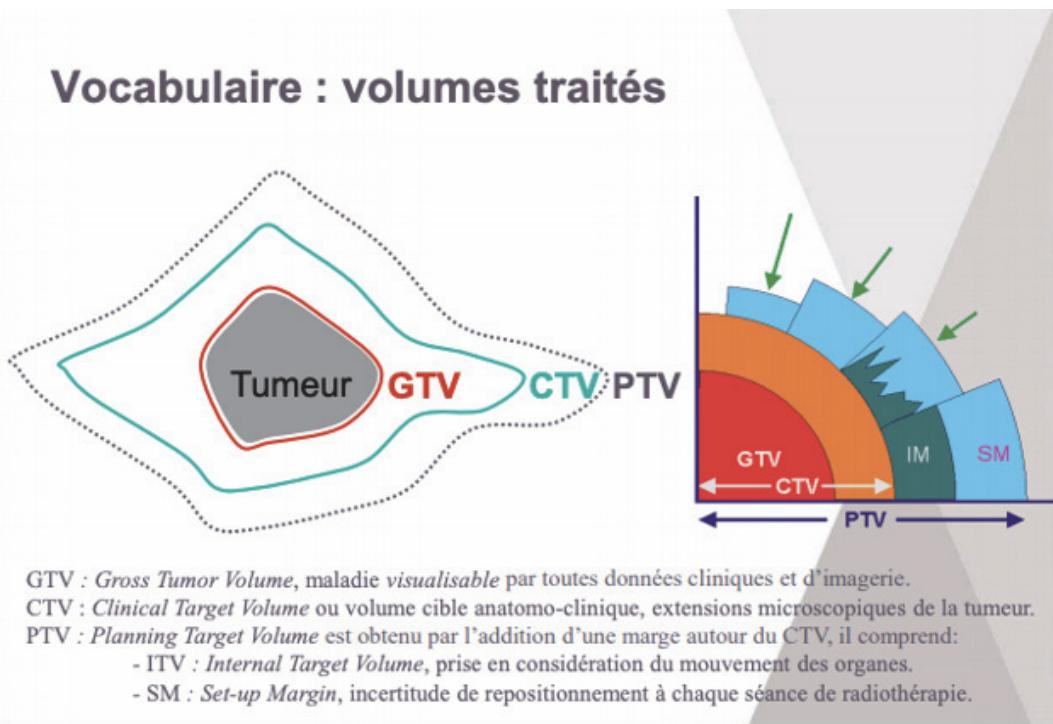
**Figure 13 :** Appareil de Tomothérapie : TomoTherapy® Accuray,



**Figure 14 :** Contention spécialisée de type Blue Bag

## ii. Définition de la zone à traiter : « contours » et volumes traités

### Vocabulaire : volumes traités



**Figure 15 :** Définitions des différents volumes « contours »

Le GTV était contourné sur des reconstructions différentes du scanner de simulation avec des séquences lente et rapide en compression et en respiration libre avec des coupes d'épaisseur 1,5 et 2,5 mm.

Pour les derniers patients inclus, un scanner de simulation 4D a été réalisé. Le GTV était contourné sur les différentes phases respiratoires, afin d'être le plus précis possible.

Dans les 2 systèmes, la somme de ces GTV permettait de générer l'ITV considéré comme CTV.

Le PTV consistait en l'ajout d'une marge de 0,5 cm autour de l'ITV [60].

La dosimétrie était réalisée sur le logiciel VOLO d'Accuray.

Il n'existe pas de recommandation sur le schéma d'irradiation des tumeurs rénales primitives en condition stéréotaxique.

La dose totale de prescription a suivi les recommandations de De Meerleer [58] avec au choix :

- 35 Gy en 5 fractions de 7 Gy (ou 7 fractions de 5 Gy quand le volume tumoral était en contact des structures digestives ne permettant pas le respect des contraintes de doses à ce niveau).
- 36 Gy en 3 fractions de 12 Gy.
- 32 Gy en 2 fractions de 16 Gy.
- 24 Gy en 1 fraction.

Les séances étaient réalisées un jour sur deux.

Les BED (Biologically Effective Dose) et les équivalents de dose en 2 Gy par fraction (EQD2) de ces différents schémas ont été calculés à l'aide de la formule du modèle linéaire quadratique en se basant sur 2 lignées de cellules rénales tumorales : Caki-1 et A-498 avec un  $\alpha/\beta$  de 6,1 et 2,6 Gy respectivement [51, 56].

Le PTV devait être couvert au minimum par l'isodose à 95%.

Les contraintes de doses aux organes à risque (OAR) sont rapportées dans le tableau 3 et ont suivi les recommandations de R. Timmerman et A. Swaminath [61,62].

Avant chaque séance un contrôle par imagerie de type Megavolting CT (MVCT) (scanner de haute énergie) effectué.

<u>OAR</u>	<u>Contraintes ( 5 fractions )</u>	
	<u>Dose max ou dose moyenne</u>	<u>Dose-Volume</u>
Colon	Dmax < 38Gy	V25 ≤ 20cc
Duodénum	Dmax < 32Gy	V18 ≤ 5cc
Intestin grêle	Dmax < 38Gy	V12 ≤ 10cc
Estomac	Dmax < 32Gy	V19,5 ≤ 5cc
Moelle	Dmax < 30Gy	V18 < 10cc
		V22,5 ≤ 0,25cc
Foie	Dose moyenne < 18Gy	V14,5 ≤ 1,2cc
Cortex Rénal (droit + gauche)		V21 ≤ 700cc
Rein irradié	D moyenne < 11,3Gy	V17,5 ≤ 200cc
		V17 < 67cc

Tableau 3 : Contraintes aux OAR selon Timmerman

## 7. Suivi et Évaluation

Un examen clinique était réalisé tous les 3 mois en consultation.

Les patients étaient évalués, pour le contrôle local, par une imagerie tous les 3 mois par scanner thoraco-abdomino-pelvien ou une IRM en alternance avec une échographie abdominale. Chaque patient était suivi avec le même type d'examen que celui prescrit initialement (TDM ou IRM). En revanche, les patients ayant eu une échographie initialement, la surveillance était complétée par une IRM ou un TDM. L'imagerie et l'examen clinique étaient espacés tous les 6 mois après 2 ans de suivi sans progression de la maladie.

La réponse locale au traitement était classée en maladie stable, réponse partielle, réponse complète ou progression selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) version 1.1 [63] (Annexe 7 : RECIST 1.1), définis comme suit :

- Réponse complète (RC) : Disparition de la lésion rénale.
- Réponse partielle (RP) : Diminution  $\geq 30\%$  par rapport au diamètre initial.
- Progression (P) : Augmentation  $\geq 20\%$  par rapport au diamètre initial.
- Stabilisation (S) : Ni RP (ou RC), ni P.

Le contrôle local correspondait à RC, RP et S.

Les effets secondaires aigus (<6 mois) et chroniques (>6 mois) étaient gradés de 1 à 4, selon la classification CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0 [64]. (Annexe 8 : CTACE)

La fonction rénale était calculée selon la formule CKD EPI et contrôlée tous les 3 mois.

## 8. Critères de jugement principal et secondaires

Le critère de jugement principal était le taux de contrôle local.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- la survie sans évènement (rechute locale, ganglionnaire ou métastatique)
- la survie sans métastase
- la survie globale
- l'évaluation de la toxicité et le retentissement sur la fonction rénale.

## 9. Analyses statistiques

Les caractéristiques des patients et du traitement ont été présentées selon une méthode statistique descriptive. Les résultats sont présentés en moyenne, écart-type, médiane et minimum-maximum pour les données quantitatives, et en pourcentage pour les données qualitatives.

Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques ont été comparées en fonction de la réponse tumorale par le test exact de Fischer (données qualitatives) ou le test de Student (données quantitatives). Les analyses univariées du taux de réponse tumorale et de la fonction rénale ont été effectuées en utilisant une régression linéaire.

Les survies ont été mesurées selon la méthode de Kaplan Meier et comparées avec le test de Log-Rank.

Un  $p < 0.05$  était considéré comme significatif.

L'intervalle de confiance à 95% était rapporté.

Considérant le faible nombre d'évènements, une analyse multivariée n'a pas été faite.

## IV. RESULTATS

### 1. Population à l'étude

Au total, 25 patients ont été inclus dans l'étude. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 4.

Il s'agissait en majorité d'hommes (64%) avec un âge médian de 81 ans (48-90ans).

Le score ECOG (Annexe 1) était de 0 ou 1 pour 23 patients (92%).

Le score de Charlson médian était de 6 (1-10).

La diamètre tumoral moyen était de 38,9 mm (SD = 14,4)

Le type histologique le plus représenté était le carcinome rénal à cellules claires (76%).

Les tumeurs rénales étaient en majorité de grades de Furhmann/ISUP II-III (56%)

Le suivi médian était de 17,8 mois (5 – 52,9).

Le dernier patient inclus pour lequel le suivi était inférieur à 3 mois a été exclu de l'analyse de suivi.

Au total, 1 patient a été perdu de vue en cours de traitement de RT. Ce dernier patient était traité pour une lésion rénale de gros volume, à but premier hémostatique et a été exclu de l'analyse de suivi étant donné l'absence de données post RTHS.

### 2. Traitement

Les différents schémas de prescription de la dose totale et les BED/EQD2 sont résumés dans le tableau 5. Le schéma le plus utilisé était celui délivrant 35 Gy en 5 (40% 10/25) ou 7 fractions (36% 9/25).

Les volumes de PTV moyen et médian étaient respectivement de 111 cc et 100 cc (14 à 379 cc).

Les séances de radiothérapie étaient réalisées en ambulatoire exclusivement ; aucun patient n'a été hospitalisé pour recevoir ce traitement.

**Tableau 4 : Caractéristiques des patients**

<b>Total, n :</b>	25
<b>Age</b> Médian (min-max)	81 (48 – 90)
<b>Sexe :</b> Femme Homme	9 (36%) 16 (64%)
<b>ECOG :</b> 0 1 2 3	10 (40%) 13 (52%) 1 (4%) 1 (4%)
<b>Stade T :</b> T1a T1b T2a	14 (56%) 10 (40%) 1 (4%)
<b>Stade M :</b> M+ M-	5 20
<b>Taille tumeur TDM (mm)</b> Moyenne Médiane (SD) (min-max)	38,88 40 (14,4) (20-79mm)
<b>PNN/ Lymphocytes :</b> Valeurs manquantes Moyenne (SD) Médiane (Q1, Q3 )	5 4,73 (2,74) 4,74 (2,77, 6,03)
<b>Latéralité, n(%)</b> Gauche Droit	11 (44%) 14 (56%)
<b>Types histologiques:</b> CCR Carcinome Papillaire Carcinome urothélial Carcinome Rénal inclassé Tumeur à cellule éosinophile	19 (76%) 2 (8%) 2 (8%) 1 (4%) 1 (4%)
<b>Grades Histologiques, n (%) :</b> I II III IV NA	4 (16%) 10 (40%) 6 (24%) 2(8%) 3 (12%)
<b>Score de Charlson, n(%)</b> 0-3 4-5 6 7 8 9-10 Médiane	1 (4%) 6 (24%) 6 (24%) 3 (12%) 5 (2,5%) 4 (16%) 6 (24%)
<b>Diabète, n (%)</b> Oui Non	10 (40%) 15 (60%)
<b>HTA, n (%)</b> Oui Non	15 (60%) 10 (40%)
<b>DFG initial, n (%)</b> MRC Stade I (DFG ≥ 90 mL/min) MRC Stade II (DFG 60-89 mL/min) MRC Stade III (DFG 30-59 mL/min) MRC Stade IV (DFG ≥ 15-30 mL/min) MRC Stade V (DFG < 15 mL/min) Moyenne (mL/min) Médiane (mL/min)	1 (4%) 11 (44%) 9 (36%) 3 (12%) 1 (4%) 55,8 57
<b>Scintigraphie DMSA (%)</b> NC (n) Médiane rein homolatéral (min-max) Médiane rein controlatéral (min-max)	10 52% (38-100) 47% (0-62)

<u>Dose prescription/ fractionnement:</u>	<u>BED Estimated by RCC type (Gy)</u>		<u>EQD2 estimated by RCC type (Gy)</u>		<u>Nombre (%)</u>
	<u>Caki- 1(<math>\alpha/\beta=6,1</math>)</u>	<u>A498 (<math>\alpha/\beta=2,6</math>)</u>	<u>Caki- 1(<math>\alpha/\beta=6,1</math>)</u>	<u>A498 (<math>\alpha/\beta=2,6</math>)</u>	
35Gy / 5 Fractions	63,7	102,3	48	57,8	10 (40%)
35Gy / 7 Fractions	75,1	129,2	56,6	73	9 (36%)
36Gy / 3 Fractions	55,5	97,9	41,8	55,3	5 (20%)
24Gy / 3 fractions	106,8	202,2	80,4	114,3	1 (4%)

**Tableau 5 :** Caractéristiques des schémas de doses utilisés

### 3. Contrôle local

Sur les 23 patients ayant un suivi radiologique supérieur à 3 mois, aucun n'a eu de progression locale selon les critères RECIST.

Cependant un patient atteint d'un carcinome à cellules rénales de type inclassé, a présenté, sur le TEP-choline, réalisé dans le cadre de son suivi pour un adénocarcinome de prostate, une franche majoration de l'hypermétabolisme de la lésion rénale, sans augmentation de taille. Les biopsies du site tumoral alors réalisées étaient positives (36 mois après la RTHS).

Un patient (4,3%) a obtenu une réponse complète radiologique selon les critères RECIST. Ce patient, initialement métastatique, a été traité par Sunitinib puis Nivolumab, débuté 2 ans après la RTHS.

Par ailleurs, une autre patiente métastatique au diagnostic pour sa deuxième tumeur rénale primitive, ayant reçu une RTHS avec en concomitance du Nivolumab (en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement) a présenté une réponse histologique complète. En effet, trois biopsies effectuées au cours du suivi objectivaient que de la nécrose.

Une réponse partielle a pu être mise en évidence chez 9 patients (39,1%) et 13 (56,5%) patients ont eu une maladie stable.

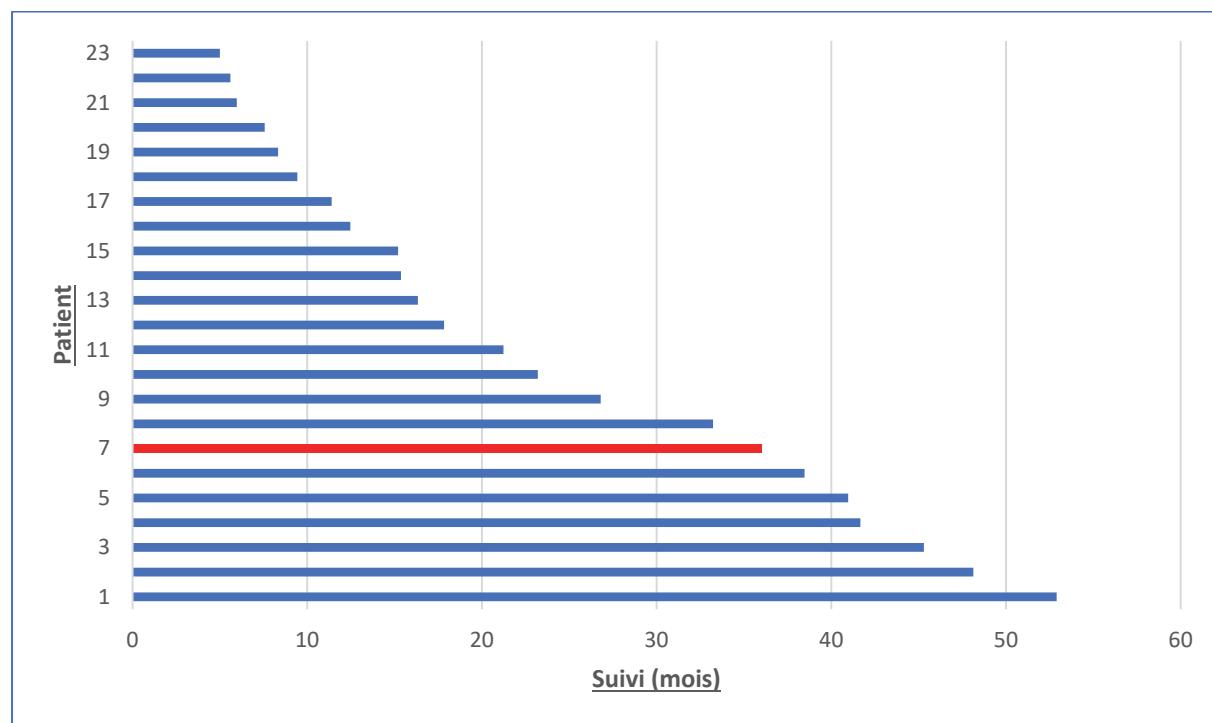
Ceci se traduit par un taux de contrôle local brut de 100% selon les critères RECIST ou de 95,7% si l'on tient compte des résultats histologiques. La survie sans récidive locale était de 100% à 2 ans et de 85,8% à 3 ans.

La figure 16 illustre nos résultats pour le contrôle local. Le taux de survie sans récidive locale est présenté sur la figure 17.

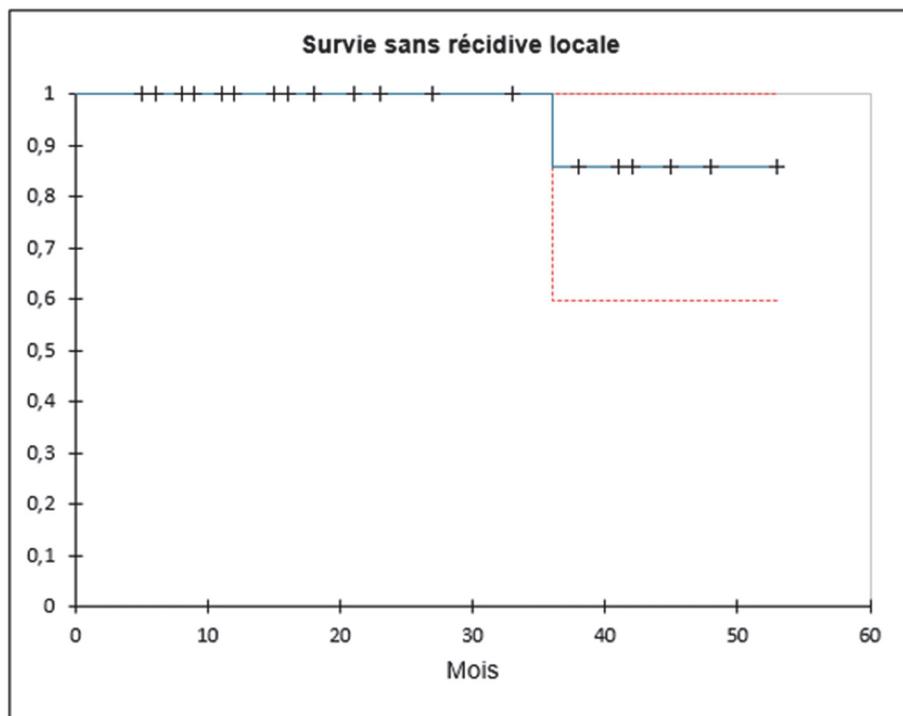
Aucune récidive locale n'a été notée dans le groupe des carcinomes rénaux à cellules claires soit un taux de contrôle local de 100% dans ce groupe.

Il est important de souligner que dans les 20 premiers mois une augmentation de moins de 20% du volume tumoral traité a été observée et qu'après ce délai une diminution du volume tumoral a pu survenir (3 exemples dans la figure 18).

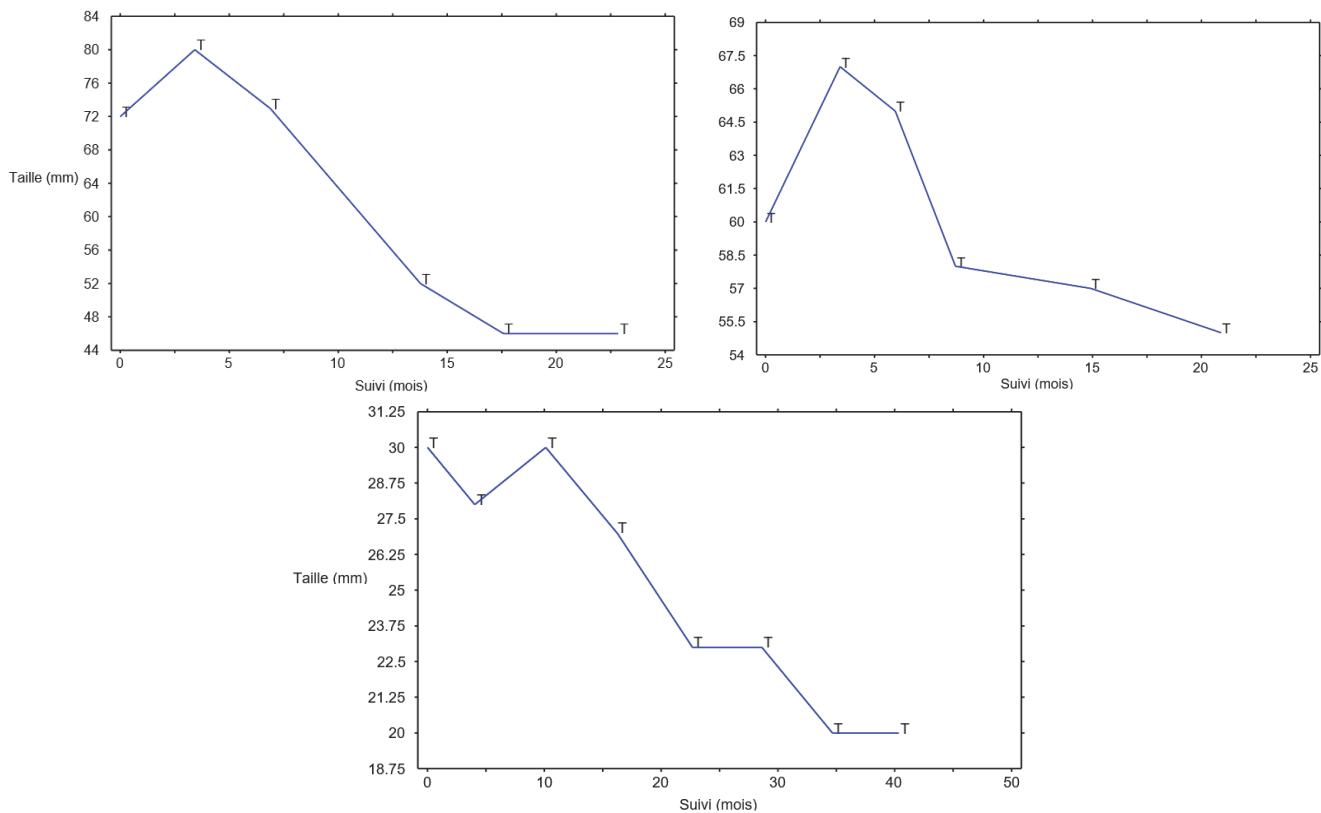
Ainsi il existe une corrélation positive entre le taux de réponse locale et le délai de suivi avec un coefficient de corrélation  $R = -0.64$  et une p-valeur = 0.001 (Figure 19).



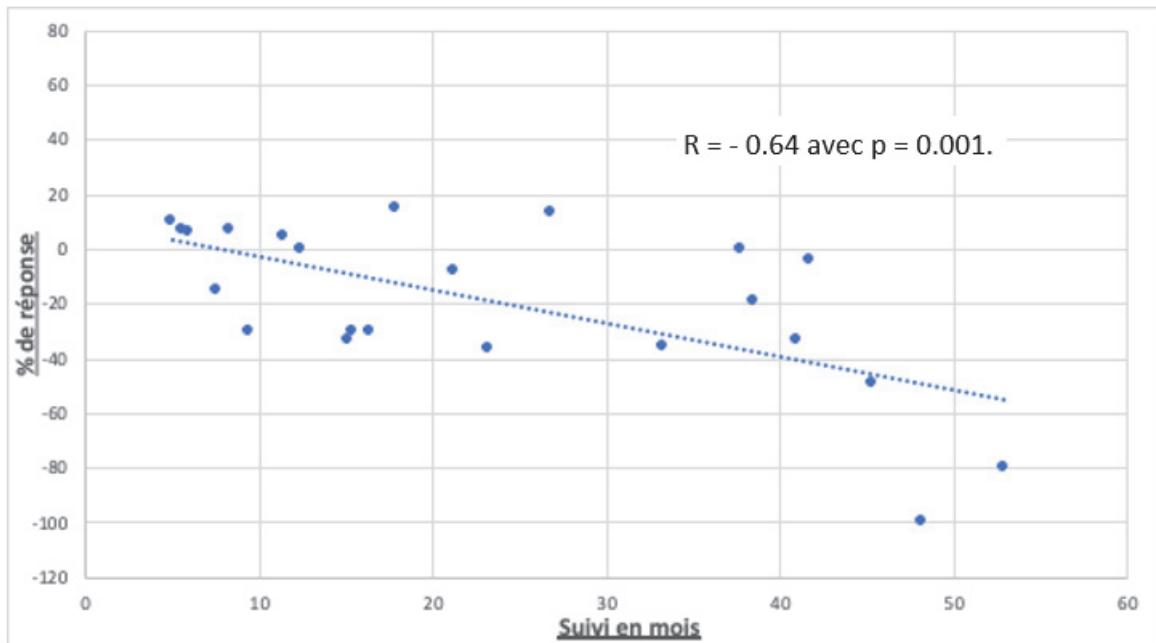
**Figure 16 :** Temps jusqu'à la progression locale par patient



**Figure 17 :** Survie sans récidive locale



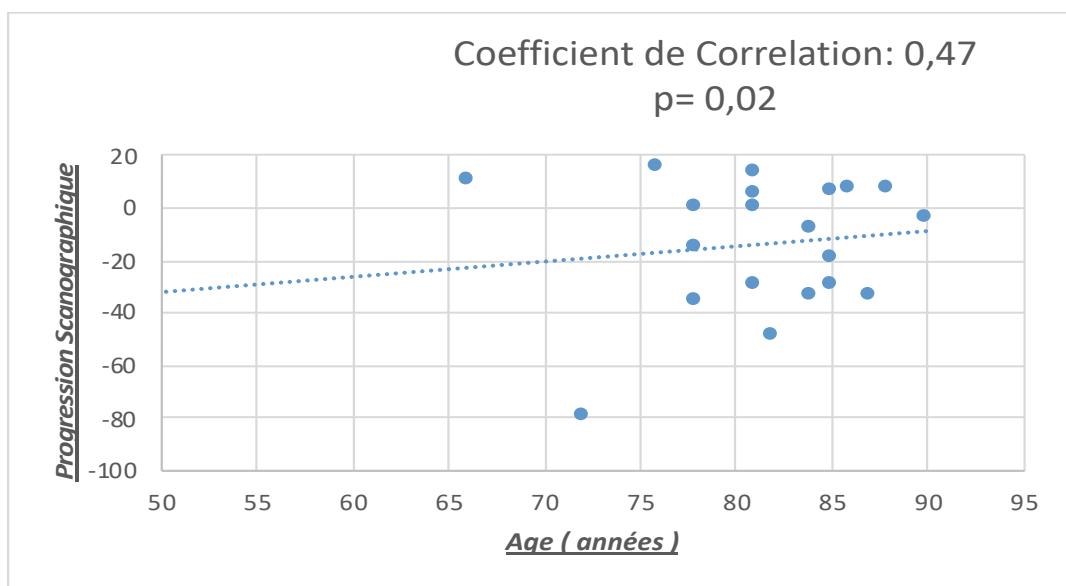
**Figure 18 :** Évolution de la taille tumorale après traitement : Exemples de 3 patients



**Figure 19 :** Courbe de corrélation linéaire entre la réponse locale (%) et le suivi (mois).

#### 4. Analyse univariée de la réponse tumorale

Seul un âge avancé a été corrélé de manière significative à une moins bonne réponse tumorale locale (coefficient de corrélation entre l'âge (années) et la progression scannographique (%)) : 0,46 ; p= 0,02 (Figure 20). Le sexe, le score de Charlson, l'état général, le BED, le volume de PTV, et le NLR initial n'ont pas montré de corrélation significative avec le taux de réponse locale tumorale.

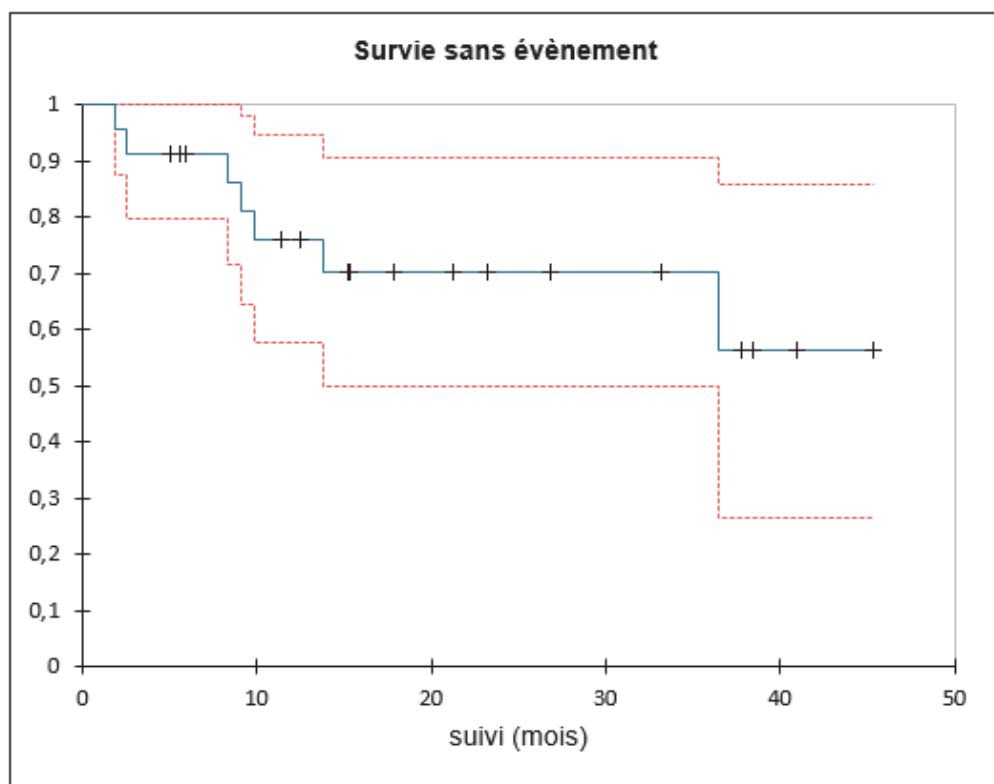


**Figure 20 :** Courbe de corrélation entre l'âge et la progression scannographique

## 5. Survie sans évènement

L'évènement était défini par une récidive locale, une récidive régionale ganglionnaire, une récidive ou progression métastatique. Un patient a eu une récidive régionale ganglionnaire 6 mois post RTHS. Il était atteint d'un carcinome urothelial de grade 3. Chez les 5 patients métastatiques d'emblée 2 ont eu une nouvelle progression métastatique 12 mois après la RTHS. Dans les deux cas, il s'agissait d'un carcinome rénal à cellules claires de grade 2 et de stade pT1a. Les patients M0 initialement sont abordés dans le paragraphe suivant.

Le taux de survie sans évènement était de 76,1% à 1 an (IC 95% : 57,7-94,5) et de 70,2 % à 2 ans (IC 95% : 50-90,5).



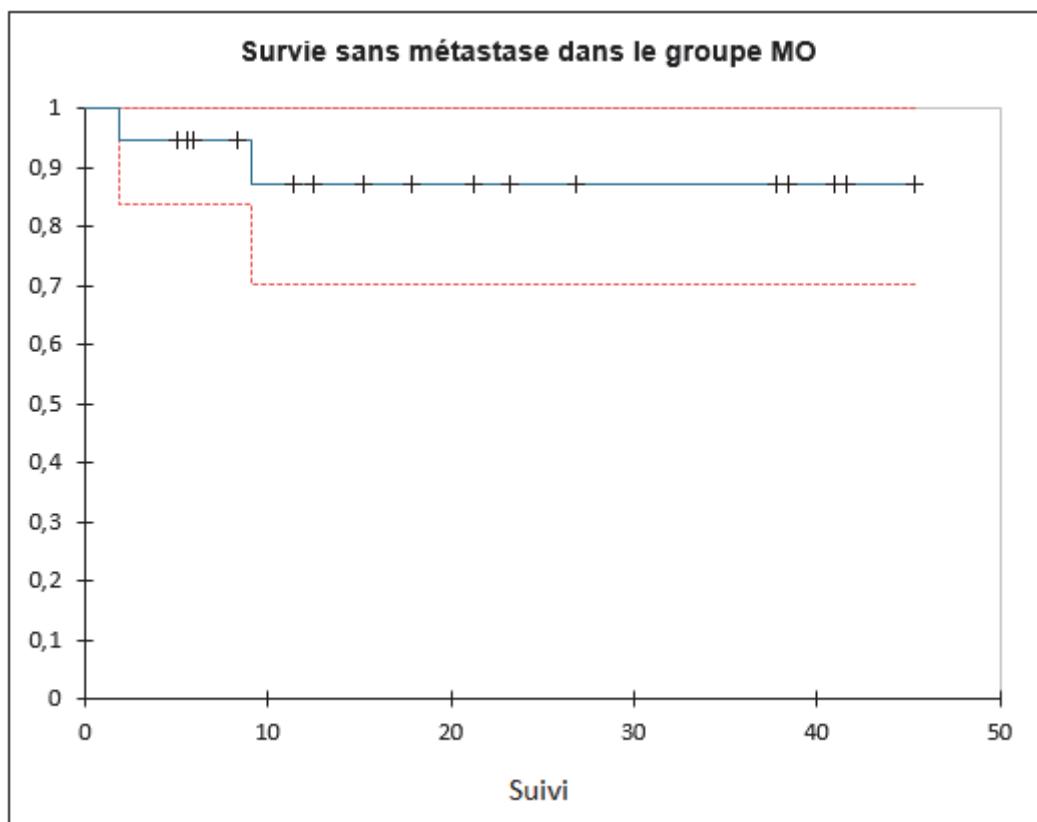
**Figure 21 :** Survie sans évènement

## 6. Survie sans métastase

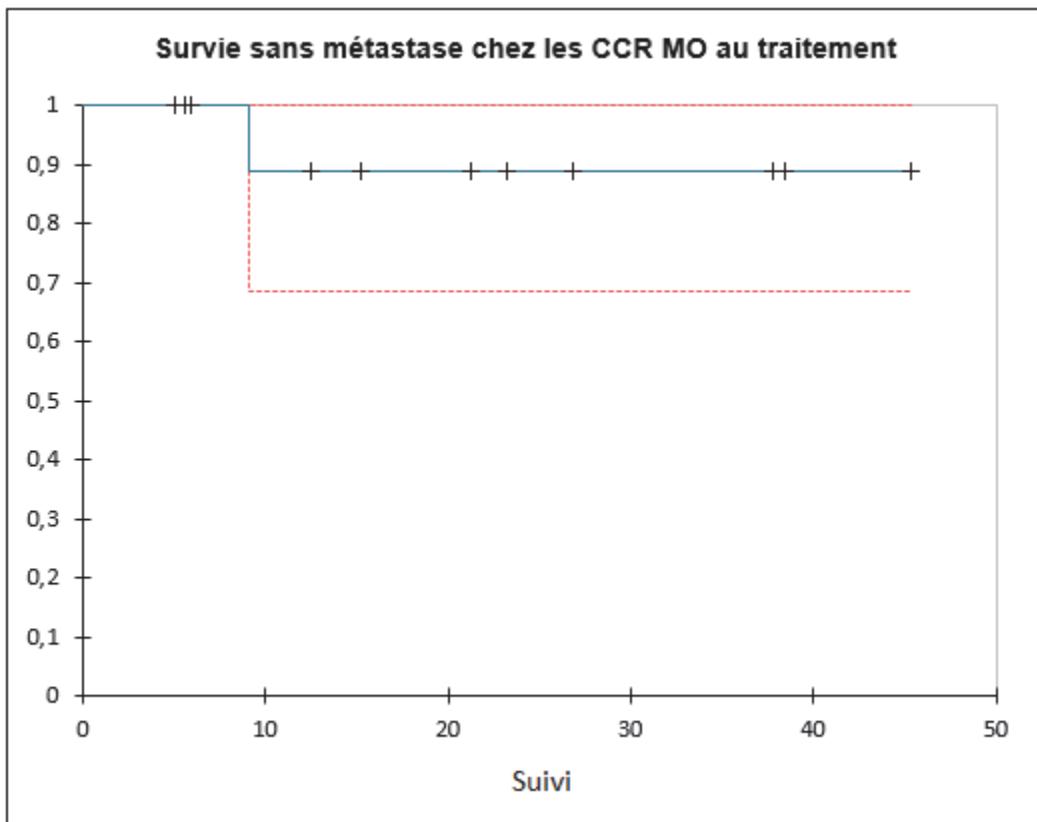
20 patients étaient non métastatiques au stade initial et 18 patients ont pu être évalués dans le suivi (2 patients exclus dont l'un avait un suivi inférieur à 3 mois et 1 patiente traitée palliativement pour hémorragie). 2 patients ont eu une rechute métastatique : l'un atteint d'un RCC de grade 3 de 60 mm, l'autre atteint d'un carcinome urothelial de grade 3 à respectivement 9 mois et 2 mois post RTHS.

Le taux de survie sans métastase dans ce groupe M0 lors du traitement par RTHS a été de 92,3% (IC 95% 70,4-100) à 1 an et 2 ans.

La figure 22 représente le taux de survie sans métastase dans le groupe M0 et dans le groupe des carcinomes rénaux à cellules claires et M0.



**Figure 22 :** Survie sans métastase dans le groupe M0 au traitement par RTHS.

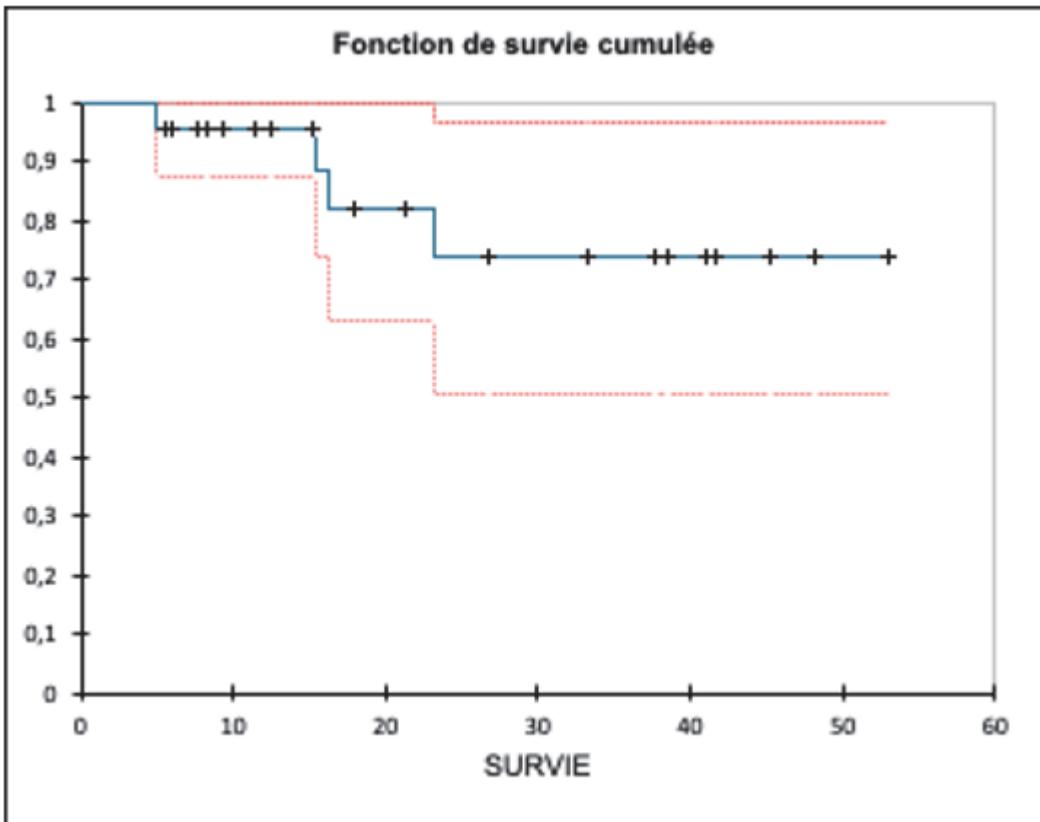


**Figure 23 :** Survie sans métastase chez les patients M0 au traitement, atteints d'un CCR

Dans le groupe CCR non métastatique au traitement, la survie sans métastase à 1 an est de 89% (IC 95% : 0,68-100%).

## 7. Survie globale

Quatre patients sont décédés : 3 de causes intercurrentes et 1 patient de progression métastatique. Ce dernier était atteint d'un CCR de grade 3 de 60 mm. Il présentait une évolution métastatique 9 mois après la RTHS. Les taux de survie globale à 1 et 2 ans de l'ensemble du groupe étaient respectivement de 95,7% (IC 95% : 87-100) et de 73,8% (IC 95% : 51-97) (Figure 24).

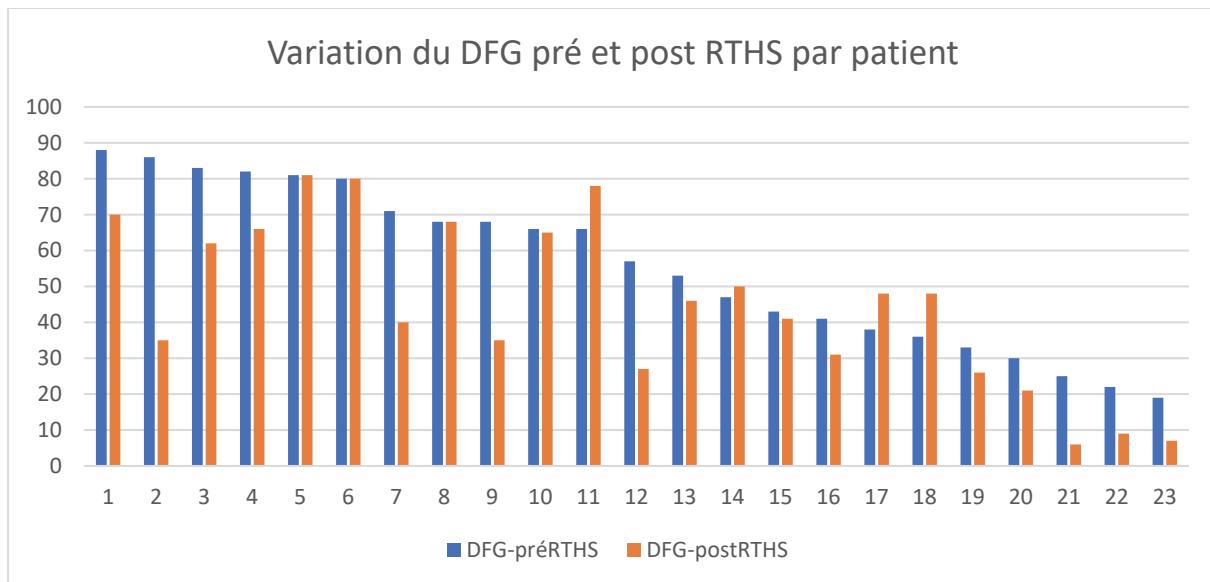


**Figure 24 :** Survie globale en fonction du suivi

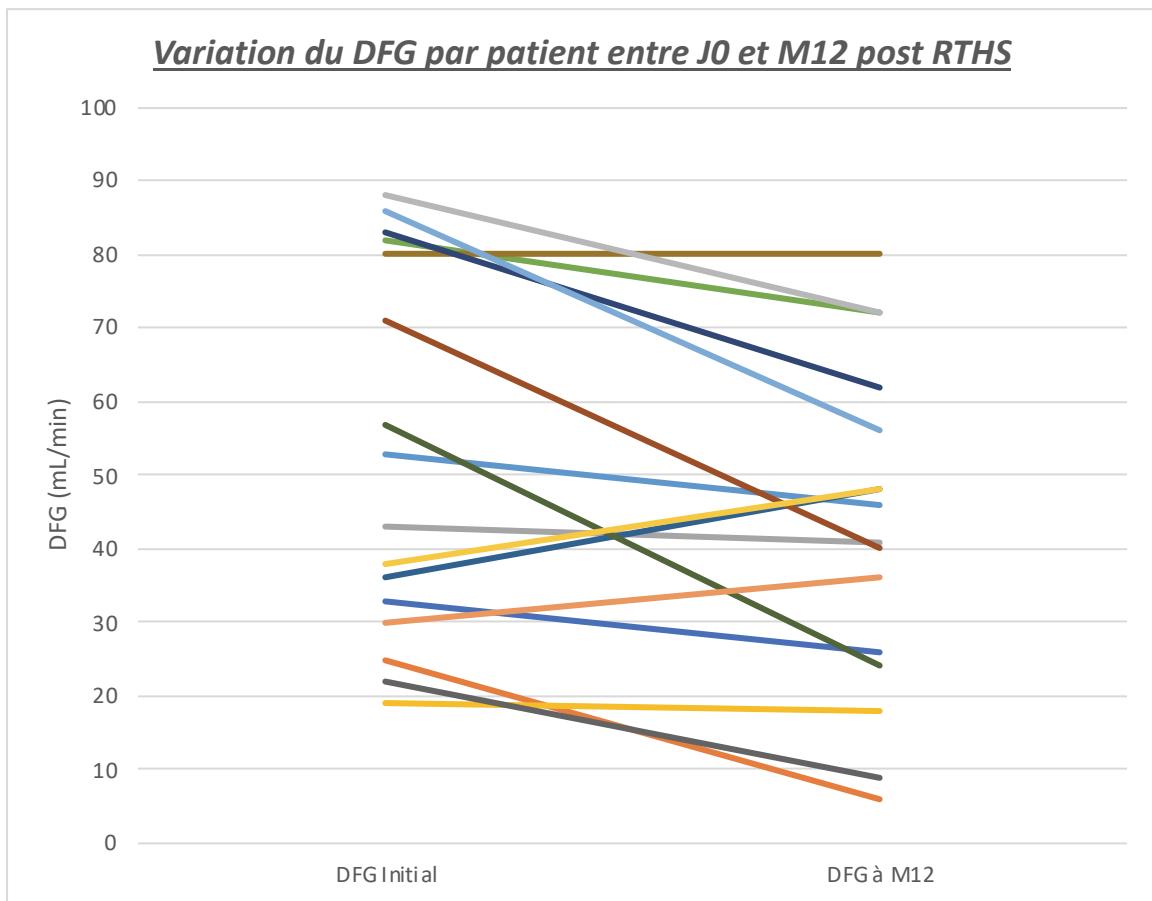
## 8. Retentissement sur la fonction rénale

Concernant la fonction rénale des 23 patients ayant un suivi de plus de 3 mois, le CKD-épi moyen est passé de 58.8 ml/min avant la RTHS à 44.7 ml/min après la RTHS. Ceci a représenté une diminution moyenne de clairance de la créatinine de 10.1 ml/min. Le patient ayant eu la plus importante altération de sa fonction rénale (-51 ml/min) a été traité au cours de son suivi par sels de platine pour un cancer du côlon. Par ailleurs, un autre patient dont la diminution de la fonction rénale a été de 30 ml/min a eu une néphrite interstitielle auto-immune sous Nivolumab.

Aucun patient n'a dû être dialysé.

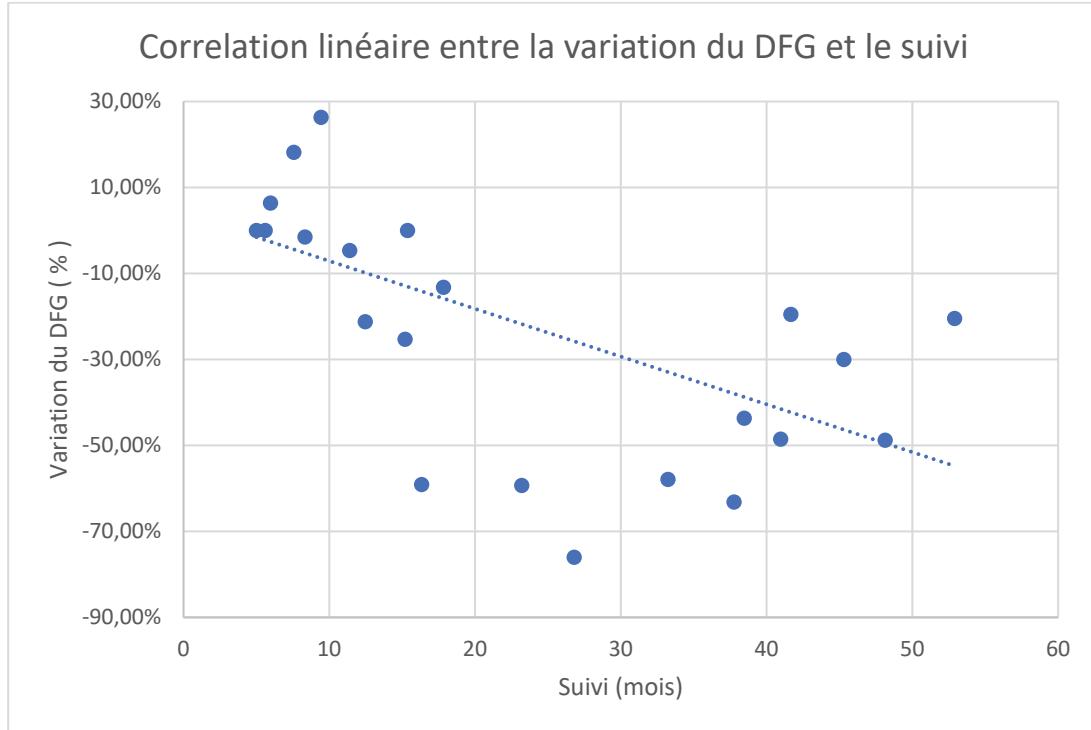


**Figure 25 :** Variation du DFG pré et post RTHS, par patient



**Figure 26 :** Variation du DFG pré et post RTHS, par patient

Un test de corrélation linéaire a été réalisé entre le pourcentage de modification du DFG après la RTHS et le suivi au cours du temps (Figure 27) retrouvant un coefficient de corrélation  $R = -0.56$  avec une p-valeur = 0.0055



p= 0,0055, Coefficient de corrélation: -0,56

**Figure 27 :** Courbe de corrélation linéaire entre le pourcentage de modification de la fonction rénale et le suivi en mois

## 9. Analyse univariée de la fonction rénale

L'âge, le score Charlson, l'HTA et le diabète n'ont pas été associés de manière significative à une dégradation de la fonction rénale. Le DFG initial, la taille de la tumeur et le PTV n'ont pas non plus été associés de manière significative à une dégradation de la fonction rénale.

## 10. Toxicité

Les toxicités aiguës et tardives sont rapportées dans le tableau 6.

Le taux de toxicité aiguëe de grade 1-2, s'est élevé à 25%. En effet, deux patients ont développé une asthénie de grade 2, un patient a eu des nausées de grade 1, un autre des épigastralgies de grade 1 et enfin, 1 patient a présenté des douleurs abdominales de grade 2. Il n'y a pas eu d'effet secondaire de grade 3-4. Aucun décès ou complication tardive liés au traitement n'ont été rapportés. Aucun patient n'a dû être hospitalisé pour une complication aiguë.

Toxicités	Aiguës			Tardives		
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Asthénie	0	2	0	0	0	0
Douleurs Abdominales/ Nausées	1	1	0	0	0	0
Nausées	1	0	0	0	0	0
Diarrhée	0	0	0	0	0	0

**Tableau 6 :** Toxicités aiguës et tardives

## V. DISCUSSION

Nous rapportons dans ce travail les **résultats** de notre étude rétrospective, monocentrique sur l'efficacité, la toxicité et l'impact sur la fonction rénale de la radiothérapie hypofractionnée en condition stéréotaxique dans le traitement de tumeurs rénales primitives. Elle constitue la première étude de RTHS avec tomothérapie dans cette indication.

Les 25 patients inclus étaient contre indiqués à la chirurgie ou aux traitements thermo-ablatifs, traitements de références de tumeurs rénales localisées. Les raisons de la contre-indication étaient : leurs comorbidités associées aux données anatomiques tumorales (tumeur > 4 cm ou proche du hile ou des voies excrétrices urinaires) ou le refus du geste invasif (n=1). Le Charlson médian était de 6 et l'âge médian de 81 ans confirmant une population fragile. Dans une série française, en analyse multivariée, un score de Charlson supérieur à 2 était le seul facteur prédictif de complications sévères (OR=3,17 ; IC95 %=[1,23–8,18] ; p =0,017) pour des patients opérés de CCR inférieur à 4 cm [65].

Le diamètre médian des tumeurs traitées dans notre étude était de 40 mm avec une valeur minimale et maximale de 20 et 79 mm respectivement, avec 40% de T1b et 4% de T2a, avec 40% de grade II et 24% de grade III, 8% de grade IV. Le schéma d'irradiation le plus fréquemment utilisé était de 35 Gy en 5 ou 7 fractions en accord avec les recommandations de Meerler & Al [58].

En termes de **contrôle local**, le résultat est ici de 100% selon les critères RECIST (critères utilisés pour les recommandations de l'EAU [15]). Il est de 96% (1 rechute sur 23 tumeurs évaluées), en intégrant les données histologiques d'un patient (biopsie tumorale à 3 ans réalisée après la progression hypermétabolique mais non volumétrique du foyer tumoral). Cela est concordant avec les résultats disponibles dans la littérature. Chang et al. ont montré un taux de contrôle local de 100% dans une étude similaire à la nôtre, qui incluait 16 patients avec un suivi médian de 19 mois ayant reçu 30 à 40 Gy en 5 fractions [65]. Siva et al. ont présenté en 2012, une revue de la littérature comprenant 10 études cliniques, réunissant 126 patients traités pour une tumeur rénale primitive [51]. La dose et le fractionnement les plus souvent utilisés étaient de 40 Gy en 5 fractions de 8 Gy. Le suivi médian allait de 9 à 57 mois. Le taux de contrôle local brut était de 93%. Ce même auteur a montré dans une étude

prospective de 33 patients atteints de cancer du rein primitif et non éligibles à un traitement chirurgical, une survie sans progression locale à 1 et 2 ans de 100% [59].

Il n'y a pas d'étude comparative entre la RTHS et les traitements thermo-ablatifs ou la néphrectomie partielle. L'étude de Michael R & Al est toutefois intéressante, puisque qu'elle rapporte les résultats de la CA percutanée pour 12 tumeurs rénales T2, au volume médian de 8,4 cm (extrêmes 7,2-9,7cm) [67]. Le contrôle local à 2 ans était de 100% et la survie globale de 91% chez les 11 patients avec un suivi de plus de 3 mois. En revanche, les complications aiguës les plus fréquentes ont été hémorragiques (2 patients sur 12 soit 17%) malgré une embolisation préalable effectuée chez 7 patients (58%). Les complications aiguës de faible grade (I-II) sont survenues chez 7 patients (58%) (hématurie, hématome péri-rénal, embolie pulmonaire sous-segmentaire, fibrillation auriculaire paroxystique). Ceci a augmenté le temps d'hospitalisation (séjour médian de 5 jours avec des extrêmes de 1 à 21 jours).

Concernant la RFA pour les tumeurs de gros volume, les études sont rares étant donné son indication princeps pour les tumeurs de moins de 3-4cm [68]. L'étude de Putska & Al incluant 185 patients traités pour un CCR sporadique, a rapporté un taux de survie sans récidive de 87,6% au suivi médian de 6,4 ans [69].

J-A Long a comparé les résultats oncologiques de la néphrectomie partielle versus les techniques thermo-ablatives, en cas « d'épargne néphronique impérative » (tumeur bilatérale, rein unique, maladie rénale chronique) [70]. Le taux de survie sans récidive locale (radiologique) à 5 ans était de 92% dans le groupe NP, de 74% dans le groupe traitement thermo-ablatif (log rank : p<0,001). Les 172 tumeurs traitées par chirurgie étaient plus grosses ou plus complexes. Cependant, dans cette étude le traitement thermo-ablatif était principalement la RFA : sur les 112 patients traités par technique thermo-ablative : 107 ont été traités pas RFA, seulement 7/112 par CA). Or, il a été plus récemment prouvé que les résultats en termes de contrôle local étaient meilleurs en CA pour les tumeurs T1b [71]. Cette étude a montré que l'efficacité primaire (ie après une seule séance de CA ou RFA) de CA était statistiquement meilleure (96% vs 65%, p 0,02) qu'après 1 séance de RFA. Cependant, l'efficacité secondaire (ie après 1 à 3 séances complémentaires de CA ou de RFA) était de 100% et 91% p=0,24, respectivement.

Par ailleurs, ce taux de récidive locale plus précoce et plus fréquent dans le groupe TA n'a pas eu d'impact sur la survie sans métastase, puisque qu'il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes (NP versus traitement TA).

Notre étude ne rapporte aucune **toxicité** aiguë de grade 3 et aucune hospitalisation au décours du traitement. Trois patients (3/25) ont déclaré une toxicité aiguë digestive : 2 de grade 1 (nausée, douleur épigastrique) et 1 patient de grade 2 (douleur abdominale). Aucune toxicité tardive n'a été rapportée par les patients. Ces résultats sont concordants avec ceux de la littérature. Siva et al ont rapporté un taux de 78 % d'effets secondaires de grade 1-2 et de 3 % de grade 3 [59]. Chang et al. recensait seulement 1 patient atteint de nausées, classées grade 2 [66]. Correa et al. ont montré dans leur méta analyse de 2019, un taux d'effets indésirables de grade 3-4 estimé à 1,5% [72].

Or les volumes tumoraux traités dans notre étude sont importants et ont été associés à un risque supérieur d'échec et de complications lorsqu'ils sont traités par les techniques thermo-ablatives. En effet, pour la RFA, le taux de récidive locale est plus important. Ceci est montré dans l'étude Psutka qui recense un taux de rechute locale après RFA de 4,2% pour les tumeurs T1a et de 14,3% pour les tumeurs de T1b [69]. Pour la CA le risque de complications et notamment d'hémorragie (liées à la profondeur des sondes ou à la fracture de l'iceball) augmente avec la taille de la lésion [73]. Dans son étude mono-centrique rétrospective, Matvey Tsivian rapportait 3,6% de complications sévères de grade III que la technique soit percutanée ou laparoscopique [44]. La distribution des complications était différente en fonction de la technique ; un taux de complications grade I et II (Clavien) statistiquement plus élevé chez les CA percutanées (22,3% vs 5,6 p=0,001), tandis que les grades III et IV étaient plus fréquents dans la technique laparoscopique 8,3 vs 0,8% ; p=0,011). Il faut noter que les complications grade III dans le groupe laparoscopique sont majoritairement d'ordre médical. Dans le groupe laparoscopique, pour les complications de grade  $\geq$ III : on note 2 lésions de l'appareil urinaire, 1 hémorragie traitée par néphrectomie d'hémostase, 1 infarctus du myocarde. Le taux de complication global de 13,9% dans ce groupe. Dans le groupe CA percutanée les complications les plus fréquentes sont de grades I à III, aucune au-delà, et sont représentées par : 5 hématomes péri-rénaux, 12 douleur ou paresthésie, 1 hématurie post procédure surveillée, 2 pneumothorax surveillés, une fistule urinaire asymptomatique surveillée, 2 saignements minimes surveillés, 2 iléus réflexes avec traitement médical, 1

pseudo-anévrysme embolisé. Le taux de complications total de la technique percutanée est de 21,1%, qui sont de grade I à III seulement.

Les complications de ces techniques sont majoritairement liées au caractère invasif de celles-ci. Ceci est d'autant plus marqué dans le groupe percutané, avec des complications liées à la ponction radio guidée (pneumothorax, paresthésie, hématome péri rénal...).

La RTHS semble donc être une technique faisable et sûre, avec un taux de complications inférieur aux techniques thermo-ablatives, pour le traitement des gros volumes tumoraux, sans que toutefois il n'y ait d'étude comparative prospective.

En ce qui concerne **l'impact sur la fonction rénale**, dans notre étude il a été retrouvé une baisse moyenne de la clairance de 10,1 mL/ min. Il n'a pas été mis en évidence ici de corrélation entre un DFG pré thérapeutique bas et une altération plus importante de la fonction rénale post RTHS. Aucun patient n'a dû être dialysé. Le DFG médian pré-thérapeutique était de 57 mL/min (allant de 9mL/min à 103mL/min), avec 54% de stade III à V (36% stade III, 12% stade IV, 4% stade V). Cette baisse de DFG est comparable aux données disponibles dans la littérature [74]. La méta-analyse de l'EAU de Correa et al. a montré une diminution de -7,7 ml/min (95% CI: -12.5 à -2.8 ml/min) et Siva et al. ont montré une diminution de -11 ml/min [72, 59].

Siva & Al en 2020, rapportaient, dans leur cohorte de tumeur rénale > ou = T1b, une baisse de DFG de 7,9mL/min après RTHS. 30% des patients de cette cohorte avaient une insuffisance rénale chronique (IRC) de stade ≥IIIB (modéré à sévère) (DFG < 45mL/min) et 29,5% de patient avaient rein unique [75]. 3 patients sur les 95 (3,2%) des patients ont eu recours à la dialyse.

Dans l'étude de Joniau S & Al 3% (2/65) des patients traités par NP pour des tumeurs T1b (taille moyenne 4,5cm), ont dû avoir recours à la dialyse [76].

Dans une autre étude menée par Lane & Al quelle que soit la taille de la tumeur initiale, la néphrectomie partielle chez un patient ayant une IRC stade III était associée à un risque de IRC terminale de 3,7% (sur les 1169 patients étudiés) [77].

Dans son étude multi-centrique rétrospective française, Ja Long a rapporté des résultats comparables sur la fonction rénale au long terme entre néphrectomie partielle et les traitements thermo-ablatifs avec une baisse de 12,5% dans le groupe NP contre 11,1% dans

le groupe TA [70]. Le DFG moyen était respectivement de 55,5 mL/min/1,73m<sup>2</sup> contre 58,5mL/min/1,73m<sup>2</sup> pour les groupes NP et TA. Le DFG pé-opératoire dans les 2 groupes était de 65,9mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Cependant, l'épuration extra rénale a été plus fréquente dans le groupe néphrectomie partielle dans 4% des cas contre 2% dans le groupe TA, différence statistiquement non significative.

Dans son étude sur la CA pour tumeur de plus de 4cm, Michael R & Al enregistrent une perte de DFG médian de 11mL/min (extrême 7-14mL/min). Un patient (9%) avec une IRC stade IV a présenté un choc hémorragique et a dû être dialysé en aigu. Un autre patient (9%), avec une IRC de stade IV au moment de la CA, est entré en dialyse péritonéale à 20 mois après la procédure.

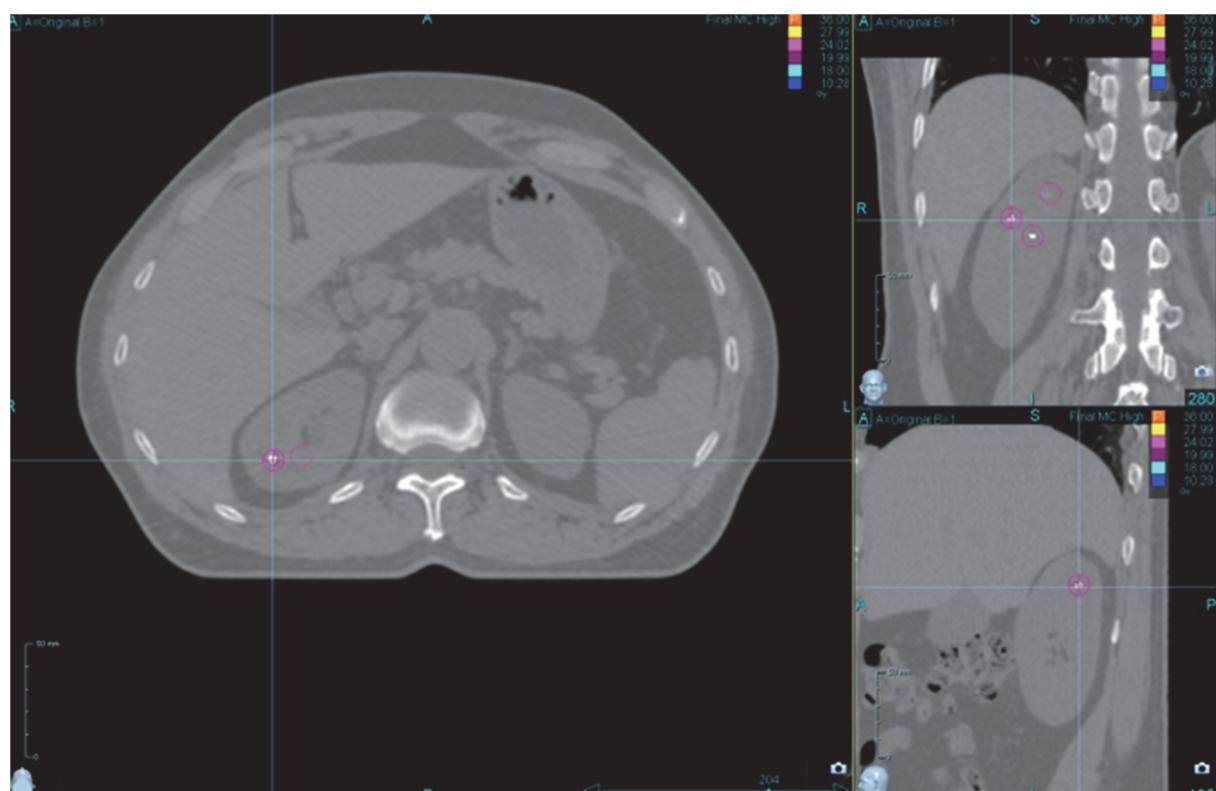
Une hypothèse à explorer pour essayer de limiter encore l'impact de la radiothérapie sur les néphrons adjacents à la tumeur traitée, est l'utilisation du **Cyber Knife** (CK), nécessitant la pose de fiduciaires au préalable. La radiochirurgie par Cyber Knife permet de suivre en temps réel le déplacement de la lésion au cours du cycle respiratoire et ainsi de diminuer les marges autour du GTV utilisée pour le calcul de la PTV. Cette technique permet donc de délivrer de hautes doses, avec un gradient de doses important, une PTV la plus petite possible, et donc d'épargner au maximum les néphrons adjacents à la lésion, et à fortiori les organes à risques.

C'est ce que suggéraient C. Senger & al, dans leur étude rétrospective analysant la faisabilité et l'impact sur la fonction rénale du CK pour traiter 13 CCR, chez 10 patients avec une fonction rénale altérée (7/10 avaient une MRC ≥ stade III) [78]. Ils posaient 1 fiduciaire par voie scannoguidée, par lésion, sous anesthésie locale. La séance de CK était effectuée dans les 8 jours. Le schéma de dose était fonction du volume tumoral et des organes à risques. Deux schémas de doses principaux étaient utilisés : 24 ou 25 Gy en 1 seule fraction ou 36 Gy en 3 fractions (12 Gy / fractions). Le taux de contrôle local était de 92,3%, avec un suivi médian de 27 mois (extrêmes 15-54). 1 patient a dû être opéré par néphrectomie totale pour progression tumorale. Concernant l'impact sur la fonction rénale ils rapportaient un DFG post RTHS moyen de  $51,6 \pm 25,8$  mL/min pour un DFG pré thérapeutique moyen de  $51,3 \pm 19,7$  mL/min. Ils ne rapportaient pas de toxicité de grade 2 ou plus et seulement 3 effets indésirables de grade 1 (1 douleur abdominale modérée, 1 épisode de diarrhée), chez des patients traités pour des tumeurs de plus de 40 mm. Aucune complication de pose de fiduciaires n'a été rencontrée.

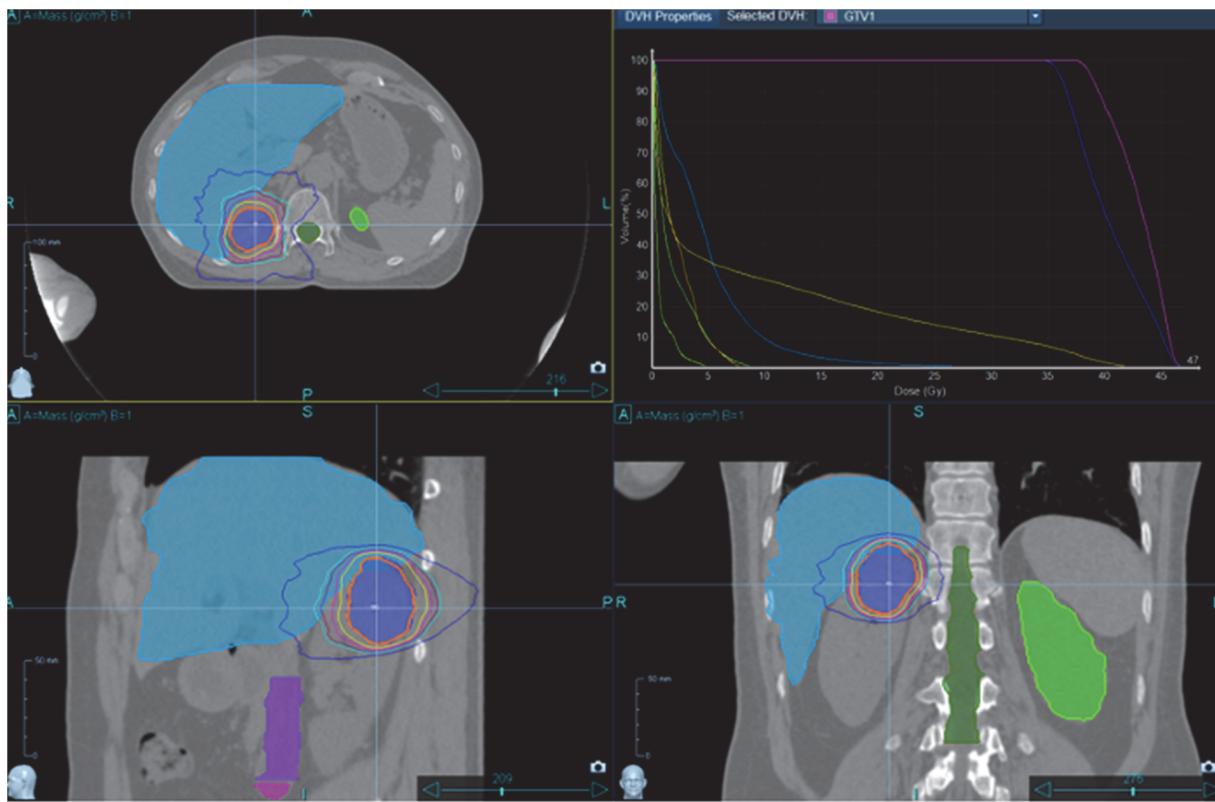
Dans cette perspective, nous avons traité un patient, contre indiqué aux traitements de référence, par Cyber Knife. Il a été décidé d'utiliser le Cyber Knife étant donné la localisation étroite avec le diaphragme. La lésion était du CCR grade 2, et mesurait 31 mm. Trois fiduciaires ont été posées sous anesthésie locale. L'une d'entre elles a migré, 2 fiduciaires étaient trop proches, causant un artéfact au moment du traitement. Cependant, malgré une situation non optimale des fiduciaires, elles ont permis de traiter la lésion au CK, par 3 fractions de 12 Gy. Le scanner de contrôle à M2 montre une lésion stable à 31 mm. Le patient n'a pas rapporté de toxicité précoce. Le DFG pré thérapeutique était de 103 mL/min et reste stable à 92 mL minutes à M2.

Bien qu'il soit encore trop tôt pour évaluer l'efficacité du CK dans le contrôle local de cette lésion ou son impact sur la fonction rénale, car nous n'avons pas encore trois mois de suivi, on peut néanmoins souligner que cette technique n'a pas été délétère pour ce patient et a permis de traiter une lésion rénale avec une épargne néphronique optimale.

L'utilisation du Cyber Knife, chez des patients sélectionnés, semble un vrai avantage dans l'arsenal thérapeutique, malgré le caractère mini-invasif qu'il impose par la pose des fiduciaires sans anesthésie générale.



**Figure 28 :** Fiduciaires posés pour traitement d'un CCR grade 2 du rein droit par Cyber Knife



**Figure 29 :** Contours avant traitement par Cyber Knife

En ce qui concerne le **schéma de prescription de la dose et de la dose totale à délivrer**, les études sont assez hétérogènes [51,72,79]. Les schémas les plus fréquemment utilisés ont comporté 3 à 5 fractions pour des doses totales de 25 à 40 Gy, conformément aux recommandations de De Meerleer et al. [58]. Une analyse poolée multi-institutionnelle IROCK [80] a porté sur une cohorte de 223 patients traités radiothérapie stéréotaxique ablatrice pour un cancer rénal primitif. Les patients ont été répartis en 2 groupes : ceux recevant une fraction unique avec une dose moyenne 25 Gy (14-26 Gy) et ceux recevant des fractions multiples avec une dose totale moyenne de 40 Gy (2 à 10 fractions). Le taux de contrôle local à 5 ans était de 97,8% dans les 2 groupes. Les auteurs ont rapporté dans le groupe de patients traités par un schéma mono-fractionné un taux significativement plus élevé de nausées (17.0% vs 6.8% p =0.005) mais un meilleur taux de contrôle à distance et de survie globale. Les auteurs ont évoqué la possibilité de survenue d'un effet abscopal dans le groupe monofractionné. Cependant ce groupe comprenait des sujets plus jeunes, en général, des tumeurs plus petites et la distribution du grade histologique n'était pas rapportée ni les critères de décision entre les deux schémas de traitement.

La capacité d'**immunostimulation** des schémas d'hypofractionnement rapportés au cours du traitement des CCR a été également évoquée dans l'étude de Siva et al. [59]. Il a rapporté une corrélation significative entre un ratio polynucléaires neutrophiles/lymphocytes (NLR) bas et un meilleur taux de contrôle local, en analyse univariée. Malheureusement nous n'avons pas pu retrouver ce résultat dans notre série. Ceci est probablement dû au faible nombre de sujets ( $p=0,23$ ) et au taux de récidive local très faible.

Chez nos 5 patients traités en situation métastatique, 4 sont toujours en vie, soit en réponse complète sous immunothérapie, soit classés en maladie stable sous un traitement anti angiogénique. Le cinquième patient est décédé d'une cause intercurrente mais sa maladie était stable sous ce dernier traitement.

Concernant la patiente métastatique en réponse complète histologique, celle-ci avait eu initialement une néphrectomie totale controlatérale à la RTHS puis un traitement par radiochirurgie de type Perfexion, à 2 reprises, pour le traitement de 22 lésions cérébrales. Un traitement antiangiogénique puis une immunothérapie ont été entrepris devant une progression pulmonaire et rénale controlatérale. La RTHS a été réalisée de manière concomitante au traitement par Nivolumab, initié 1 mois avant, pour progression rénale locale et pulmonaire. Cette patiente est actuellement en rémission complète sur l'ensemble de ces lésions métastatiques pulmonaires. La lésion rénale est stable au niveau volumétrique. Trois séries de biopsies ont été réalisées au niveau de la lésion rénale, objectivant toutes uniquement de la nécrose. Le Nivolumab a été interrompu depuis 1 an et 4 mois du fait d'une néphrite interstitielle et d'une colite auto immune.

Cette évolution laisse penser qu'il existe une réelle immunomodulation par la radiothérapie hypofractionnée en condition stéréotaxique.

#### **Réponse immunologique impliquant les dommages radio-induits de l'ADN des cellules tumorales :**

Le mécanisme thérapeutique admis de la radiothérapie normofractionnée est l'induction de dommages indirects à l'ADN, qui entraînent la mort des cellules cancéreuses (mort mitotique). Cependant, la radiothérapie contribue également à des effets antitumoraux par l'induction d'une réponse immunitaire antitumorale [81].

Les lésions de l'ADN induites par les rayonnements ionisants déclenchent elles-mêmes la reconnaissance des cellules cancéreuses par le système immunitaire. Les fragments double

brin cytoplasmiques de l'ADN d'origine nucléaire et mitochondrial se lient au cGAS, suivi d'une catalyse de la synthèse du cGAMP. cGAMP est un messager secondaire qui se lie et active la protéine adaptatrice STING. La voie activée cGAS / STING conduit finalement à la synthèse de l'ARNm de l'interféron de type I (IFN-I) via IRF3 / NF-κB. Cette synthèse d'ARNm active l'induction et la transcription de gènes stimulés par l'IFN. L'IFN-I généré par la voie cGAS / STING induit la migration des cellules dendritiques vers la tumeur et l'amorçage croisé avec les cellules T nécessaires à l'effet antitumoral de la radiothérapie [82]. L'activation de la voie cGAS / STING est régulée par TREX1 : une exonucléase qui régule la réponse immunitaire en supprimant la production d'IFN-I. L'induction de TREX1, initiée par des dommages de l'ADN radio-induits, est affectée par la dose de rayonnement. Les données précliniques suggèrent que la radiothérapie hypofractionnée administrant des doses de l'ordre de 8 à 12 Gy par fraction active la voie cGAS / STING plus efficacement que des doses uniques de 20 Gy ou plus. Ceci est dû, au moins en partie, par la régulation à la hausse de TREX1 lorsque des doses supérieures à 12Gy sont délivrées. [83].

La dégradation de l'ADN cytosolique médiée par TREX1 empêche ainsi l'activation de la voie cGAS / STING dans les cellules cancéreuses ainsi que dans les cellules dendritiques. Dans une étude récente de phase I sur la radiothérapie multi-sites associée au Pembrolizumab (ICI) une augmentation de TREX1 après irradiation (quantifié sur des biopsies de la tumeur irradiée) était associée à une pauvre réponse oncologique [84].

Les dommages à l'ADN causés par la radiothérapie améliorent également l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I dans les cellules cancéreuses en impliquant le système de la réparation de l'ADN. Inversement, la radiothérapie peut induire un effet immuno-supresseur. Elle active la synthèse d'IFN-I ainsi que interféron de type II, augmente l'expression de protéines « check point » telle que PD1-PDL1 (Programmed-cell Death 1/PD ligand 1), et CTLA4 (Cytotoxic Lymphocyte-associated protein) qui régulent la maturation, l'activation et la viabilité ainsi que l'interaction des cellules T avec le microenvironnement tumoral [85].

Les cassures double brin de l'ADN (DSB= Double-Strand Break) entraînent également l'expression de PD-L1. Ceci a lieu par l'intermédiaire des facteurs de signalisation de dommages à l'ADN comme les gènes de l'ataxie télangiectasie mutée (ATMm), et de l'ataxie télangiectasie liée à Rad3 (ATR), le gène Chk1 et le gène STATIRF1 [86].

En résumé, les dommages à l'ADN, considérés comme mécanisme central sous-jacent de destruction cellulaire par la radiothérapie, induit non seulement la mort cellulaire directe, mais module également le système de communication entre le système immunitaire et la tumeur.

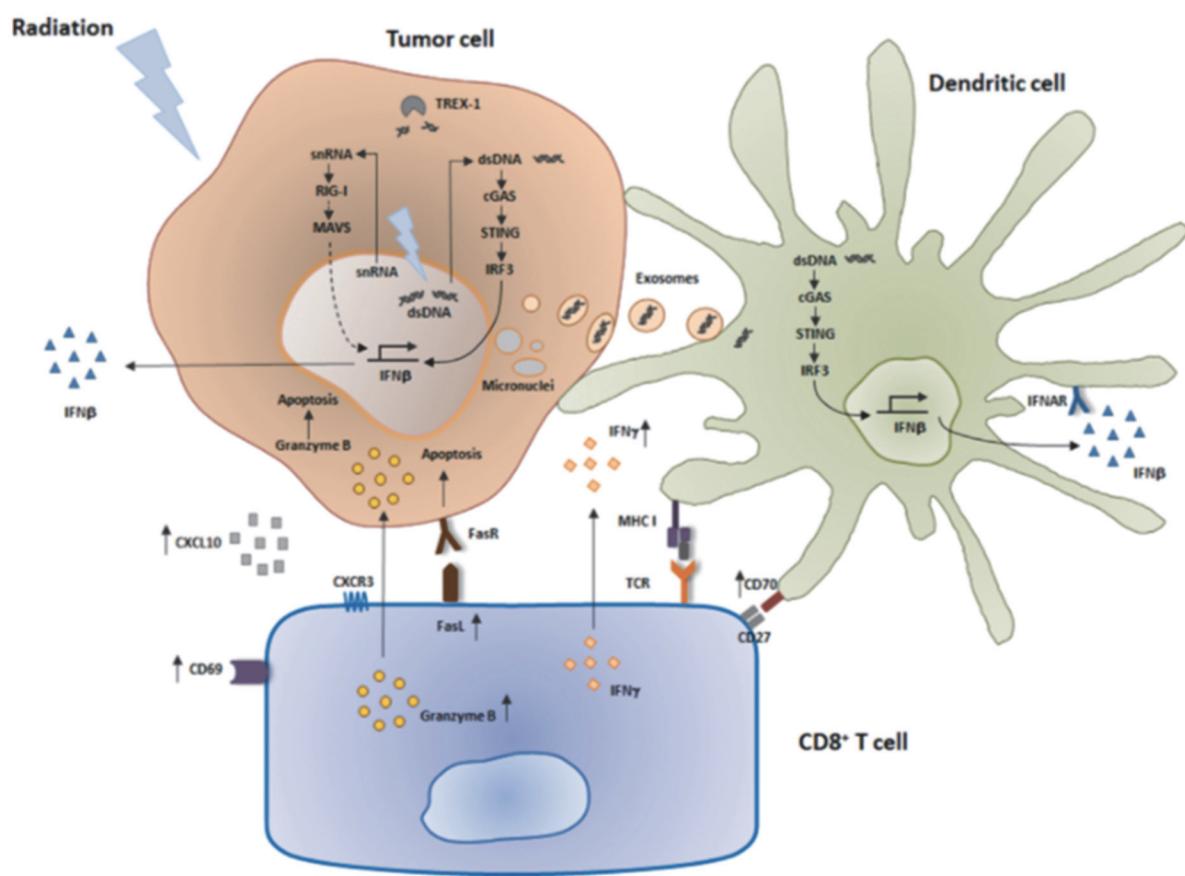
***Réponse immunologique induite par l'irradiation du microenvironnement tumoral :***

L'un des effets importants de la radiothérapie sur l'environnement immunitaire du stroma tumoral conduisant à la mort cellulaire immunologique implique l'activation des cellules dendritiques et la présentation de néo antigènes tumoraux aux lymphocytes T CD8 +, par la libération de différentes molécules. Ces molécules comprennent l'expression de la calréticuline à la surface cellulaire, la libération de la boîte 1 de protéine de groupe à haute mobilité (HMGB1) et l'adénosine-5-triphosphate (ATP). Les fragments tumoraux d'ADN sont transférés aux cellules dendritiques par la phagocytose des exosomes induits par l'irradiation tumorale. Ceci favorise ainsi la reconnaissance des tumeurs irradiées par le système immunitaire. L'induction de l'IFN- $\gamma$  et l'exposition à des mutations immunogènes peuvent être d'importants mécanismes qui contribuent au succès des combinaisons de la radiothérapie avec l'immunothérapie [87].

De même, la RT induit également, dans le stroma tumoral, une immunosuppression relative, par différents mécanismes. Elle augmente la concentration des cellules myéloïdes (MDSC), stimule les lymphocytes T-régulateurs immuno-supresseurs (T-reg) par la synthèse du TGF  $\beta$  et augmentent la sécrétion de VEGF qui inhibe la maturation des cellules dendritiques présentatrices d'antigène et la polarisation des macrophages. Tous ces processus ont un rôle proéminent dans l'atténuation du potentiel cytotoxique des Lymphocytes T CD8+ en bloquant leur maturation et leur activation. La radiothérapie permet cependant d'outrepasser ce phénomène dans le microenvironnement tumoral en augmentant le taux de présentation antigénique aux cellules T cytotoxiques. Ceci permet donc d'attirer les Lymphocytes T effecteurs pour bloquer les « check points » de l'immunité et les molécules immuno-suppressives. En outre, l'utilisation la tumeur du patient comme source d'antigènes spécifiques tumoraux peut diversifier la réponse des lymphocytes T [88].

Ainsi la radiothérapie a la capacité de convertir la tumeur irradiée en un processus de vaccination « *in situ* ». Cette activation de la réponse du système immunitaire crée un environnement dans lequel l'immunothérapie peut fonctionner plus efficacement.

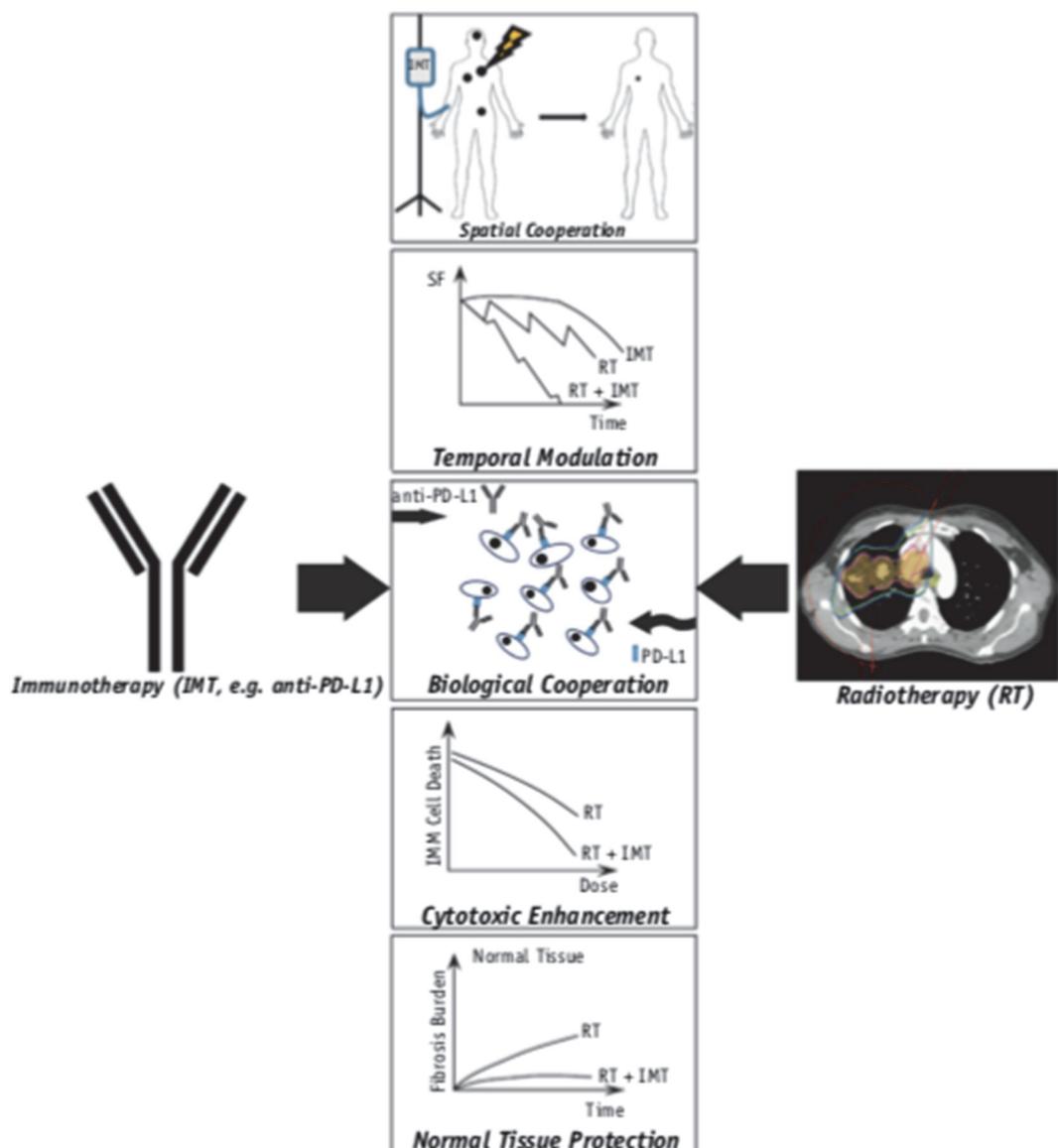
Les processus « pro immunogènes » de la radiothérapie stéréotaxique sont illustrés par la figure 30, issue de l'étude de Faya Zang & al. [89,90].



**Figure 30 :** Modalité d'immuno-activation induite par la Radiothérapie. Issue de l'article « type I interferon response in radiation induced anti – tumor immunity” Faya Zang & al

Ainsi, à partir de ces résultats précliniques, notre équipe a modélisé la synergie entre la RTHS et les traitements inhibiteurs des check-points inhibiteurs (ICI) en soulignant l'intérêt de délivrer ces 2 traitements de manière concomitante [91].

L'effet synergique de la radiothérapie associée à l'immunothérapie résulte de l'interaction de 5 mécanismes biologiques : coopération spatiale, modulation temporelle, coopération biologique, augmentation de la cytotoxicité et protection du tissu sain environnant illustrés dans la figure 31, issue de la revue de la revue de littérature menée par Justin C. Cependant cette synergie dépend de la dose délivrée par fraction, du fractionnement, de l'étalement ainsi que du type de cancer traité avec sa sensibilité au fractionnement (le coefficient  $\alpha/\beta$ ). Ainsi nous avons créé un modèle prédictif de cette synergie appelé IED (Immunologic Efficient Dose) ou Dose Immunologiquement Efficace, complémentaire à la formule classique linéaire-quadratique de la radiothérapie conventionnelle [92].



**Figure 31 :** illustre les 5 mécanismes de coopération entre radiothérapie et immunothérapie

Les limites de notre étude sont essentiellement liées au caractère rétrospectif des données, au faible nombre de patients et au suivi modeste. De plus, nos patients ont, pour la grande majorité, de multiples comorbidités et un âge élevé. Ainsi, la survie globale n'est pas un bon critère de jugement pour l'efficacité du traitement.

Ensuite, le contrôle local est fondé sur l'évolution scannographique de la lésion, par analogie aux recommandations de l'EAU après traitement thermo-ablatif, et surtout dans l'objectif de rester le moins invasif possible chez ces patients fragiles. Cependant, nous avons pu voir que ce critère d'évaluation peut être pris en défaut, avec une lésion stable morphologiquement mais dont la biopsie objective la présence de tumeur ou de la nécrose seule.

Enfin, l'impact sur la fonction rénale, évalué par une scintigraphie au DMSA n'a pu être réalisé que chez un nombre insuffisant de patients, alors que cette donnée permettrait de visualiser la cartographie de la réduction néphronique et donc l'étendue des lésions induites par la RTHS.

## VI. CONCLUSION

Les résultats de notre étude rétrospective, mono-centrique sur l'efficacité, la toxicité et l'impact sur la fonction rénale de la radiothérapie hypofractionnée en condition stéréotaxique pour traiter les tumeurs rénales primitives chez les patients fragiles et inéligibles à un traitement percutané semblent prometteurs, et sont similaires aux données de la littérature.

Le taux de contrôle local brut était de 100% selon les critères RECIST ou de 95,7% si l'on tient compte des résultats histologiques. Les taux de survie globale à 1 et 2 ans de l'ensemble du groupe étaient respectivement de 95,7% (IC 95% : 87-100) et de 73,8% (IC 95% : 51-97). Le taux de survie sans évènement était de 76,1% à 1 an (IC 95% : 57,7-94,5) et de 70,2 % à 2 ans (IC 95% : 50-90,5). Le taux de survie sans métastase dans ce groupe M0 a été de 92,3% (IC 95% 70,4-100) à 1 an et 2 ans. La clairance de la créatinine a baissé en moyenne de -10,1 ml/min au cours du suivi. Aucun recours à la dialyse n'a été nécessaire. Aucune complication sévère aiguë ou tardive n'a été rapportée.

Ces résultats, bien qu'obtenus sur une faible cohorte, avec un suivi court, soulignent l'intérêt d'exploiter la RTHS pour traiter ces patients fragiles et co-morbides.

Ce travail révèle également un aspect important et encore méconnu du mécanisme de lutte anti tumorale induit par la RTHS : l'immunomodulation. En effet, la RTHS provoque l'apoptose cellulaire en induisant directement la mort cellulaire au sein de la tumeur (effet vasculaire protéique) mais également grâce à son effet « vaccin anti-tumoral » lié à l'activation du système immunitaire adaptatif, à travers la stimulation du micro-environnement tumoral. Cette immunomodulation est d'autant plus importante à exploiter qu'elle semble agir en synergie avec les ICI recommandés actuellement pour le traitement des tumeurs rénales métastatiques.

## VII. PERSPECTIVES

Il faudrait poursuivre le suivi de ces patients pour obtenir des résultats à plus long terme afin de confirmer nos résultats à court terme. L'étude de phase II FASTRACK II [93] menée par Siva et al. est en cours pour obtenir des données plus robustes concernant l'efficacité de la RTHS (incluant la tomothérapie) sur les tumeurs rénales primitives. Ceci permettrait ensuite d'ouvrir un essai de phase III. Notre étude souligne l'intérêt de tester différents schémas de radiothérapie hypofractionnée stéréotaxique ablative en association avec les différents traitements d'immunothérapie à la recherche de la meilleure immunostimulation [87,94].

## VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Bray, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* **68**, 394–424 (2018).
2. Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2016: Cancer Statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* **66**, 7–30 (2016).
3. Bensalah, K. *et al.* Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : prise en charge du cancer du rein. *Progrès en Urologie* **28**, R5–R33 (2018).
4. Ferlay, J. *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European Journal of Cancer* **103**, 356–387 (2018).
5. Ferlay, J. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. *Int. J. Cancer* **136**, E359–E386 (2015).
6. Capitanio, U. *et al.* Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *European Urology* **75**, 74–84 (2019).
7. Rossi, S. H., Klatte, T., Usher-Smith, J. & Stewart, G. D. Epidemiology and screening for renal cancer. *World J Urol* **36**, 1341–1353 (2018).
8. Chow, W.-H. Rising Incidence of Renal Cell Cancer in the United States. *JAMA* **281**, 1628 (1999).
9. Black, R. J., Bray, F., Ferlay, J. & Parkin, D. M. Cancer incidence and mortality in the European Union: Cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *European Journal of Cancer* **33**, 1075–1107 (1997).
10. Padala, S. A. *et al.* Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol* **11**, 79–87 (2020).
11. Scott, C. S. & Chiu, W. A. Trichloroethylene Cancer Epidemiology: A Consideration of Select Issues. *Environ Health Perspect* **114**, 1471–1478 (2006).
12. Case–Control Study on Renal Cell Cancer and Occupational Exposure to Trichloroethylene. Part II: Epidemiological Aspects. *The Annals of Occupational Hygiene* (2006) doi:10.1093/annhyg/mel039.
13. Karami, S. *et al.* Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer risk: a meta-analysis. *Occup Environ Med* **69**, 858–867 (2012).
14. Patard, J.-J. *et al.* Use of the University of California Los Angeles Integrated Staging System to Predict Survival in Renal Cell Carcinoma: An International Multicenter Study. *JCO* **22**, 3316–3322 (2004).
15. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, et al (2018) EAU guidelines on renal cell carcinoma. <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>. Accessed 1 Apr 2018.
16. Vermooten, V. Indications for Conservative Surgery in Certain Renal Tumors: A Study Based on the Growth Pattern of the Clear Cell Carcinoma. *Journal of Urology* **64**, 200–208 (1950).
17. Go, A. S. *et al.* (2004) ‘Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization’, *New England Journal of Medicine*, 351(13), pp. 1296–1305. doi: 10.1056/NEJMoa041031.

18. Becker, F. *et al.* Elective Nephron Sparing Surgery Should Become Standard Treatment for Small Unilateral Renal Cell Carcinoma: Long-term Survival Data of 216 Patients. *European Urology* **49**, 308–313 (2006).
19. Huang, W. C., Donin, N. M., Levey, A. S. & Campbell, S. C. Chronic Kidney Disease and Kidney Cancer Surgery: New Perspectives. *Journal of Urology* **203**, 475–485 (2020).
20. Thompson, R. H. *et al.* Radical Nephrectomy for pT1a Renal Masses May be Associated With Decreased Overall Survival Compared With Partial Nephrectomy. *Journal of Urology* **179**, 468–473 (2008).
21. Zini, L. *et al.* Radical versus partial nephrectomy: Effect on overall and noncancer mortality. *Cancer* **115**, 1465–1471 (2009).
22. Van Poppel, H. *et al.* A Prospective, Randomised EORTC Intergroup Phase 3 Study Comparing the Oncologic Outcome of Elective Nephron-Sparing Surgery and Radical Nephrectomy for Low-Stage Renal Cell Carcinoma. *European Urology* **59**, 543–552 (2011).
23. Simmons, M. N., Weight, C. J. & Gill, I. S. Laparoscopic Radical Versus Partial Nephrectomy for Tumors >4 cm: Intermediate-term Oncologic and Functional Outcomes. *Urology* **73**, 1077–1082 (2009).
24. Thompson, R. H. *et al.* Partial Versus Radical Nephrectomy for 4 to 7 cm Renal Cortical Tumors. *Journal of Urology* **182**, 2601–2606 (2009).
25. Kutikov, A. & Uzzo, R. G. The R.E.N.A.L. Nephrometry Score: A Comprehensive Standardized System for Quantitating Renal Tumor Size, Location and Depth. *Journal of Urology* **182**, 844–853 (2009).
26. Ficarra, V. *et al.* Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) Classification of Renal Tumours in Patients who are Candidates for Nephron-Sparing Surgery. *European Urology* **56**, 786–793 (2009).
27. Salagierski , Adrianna Wojciechowska The Role of Ablation and Minimally Invasive Techniques in the Management of Small Renal Masses ; Eur Urol Oncol 2018 Oct;1(5):395-402. doi: 10.1016/j.euo.2018.08.029.
28. Zlotta, A. R. *et al.* Radiofrequency Interstitial Tumor Ablation (RITA) Is a Possible New Modality for Treatment of Renal Cancer: *Ex Vivo* and *in Vivo* Experience. *Journal of Endourology* **11**, 251–258 (1997).
29. Chong, W. K. Radiofrequency Ablation of Liver Tumors: *Journal of Clinical Gastroenterology* **32**, 372–374 (2001).
30. Goldberg, S. N., Gazelle, G. S. & Mueller, P. R. Thermal Ablation Therapy for Focal Malignancy: A Unified Approach to Underlying Principles, Techniques, and Diagnostic Imaging Guidance. *American Journal of Roentgenology* **174**, 323–331 (2000).
31. Crowley, J. D. *et al.* Laparoscopic and computed tomography-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal tissue: acute and chronic effects in an animal model. *Urology* **57**, 976–980 (2001).
32. Rendon, R. A. *et al.* The Uncertainty Of Radio Frequency Treatment Of Renal Cell Carcinoma: Findings At Immediate And Delayed Nephrectomy. *Journal of Urology* **167**, 1587–1592 (2002).
33. Klingler, H. C., Marberger, M., Mauermann, J., Remzi, M. & Susani, M. “Skipping” is still a problem with radiofrequency ablation of small renal tumours. *BJU Int* **99**, 998–1001 (2007).

34. Korpan, N. N. A History of Cryosurgery: Its Development and Future. *Journal of the American College of Surgeons* **204**, 314–324 (2007).
35. Soanes, W. A. & Gonder, M. J. Cryosurgery in benign and malignant diseases of the prostate. *Int Surg* **51**, 104–116 (1969).
36. Buy, X., Lang, H., Garnon, J. & Gangi, A. [Percutaneous ablation of renal tumors: radiofrequency ablation or cryoablation?]. *J Radiol* **92**, 774–788 (2011).
37. Chosy, S. G., Nakada, S. Y., Lee, F. T. & Warner, T. F. Monitoring renal cryosurgery: predictors of tissue necrosis in swine. *Journal of Urology* **159**, 1370–1374 (1998).
38. Campbell, S. C. *et al.* Renal cryosurgery: experimental evaluation of treatment parameters. *Urology* **52**, 29–34 (1998).
39. Desai, M. M. & Gill, I. S. Current status of cryoablation and radiofrequency ablation in the management of renal tumors. *Curr Opin Urol* **12**, 387–393 (2002).
40. Sophie, C., Etude experimentale sur modèle porcin: cryoablation rénale lors d'une ischémie artérielle transitoire et tolérance des parois vasculaire et du système excretEUR à une cryolésion. 2010.
41. Warlick, C. A. *et al.* Clinical sequelae of radiographic iceball involvement of collecting system during computed tomography-guided percutaneous renal tumor cryoablation. *Urology* **67**, 918–922 (2006).
42. Kunkle, D. A. & Uzzo, R. G. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass: A meta-analysis. *Cancer* **113**, 2671–2680 (2008).
43. Garnon, J. *et al.* [Percutaneous renal ablation: Pre-, per-, post-interventional evaluation modalities and adapted management]. *Prog Urol* **27**, 971–993 (2017).
44. Tsivian, M. *et al.* Complications of Laparoscopic and Percutaneous Renal Cryoablation in a Single Tertiary Referral Center. *European Urology* **58**, 142–148 (2010).
45. Dindo, D., Demartines, N. & Clavien, P.-A. Classification of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Annals of Surgery* **240**, 205–213 (2004).
46. Kurup, A. Percutaneous Ablation for Small Renal Masses—Complications. *Semin Intervent Radiol* **31**, 042–049 (2014).
47. Sutor, A. H., Walter Bowie, E. J. & Owen, C. A. Effect of temperature on hemostasis: A cold-tolerance test. *Blut* **22**, 27–34 (1971).
48. Park, B. K. & Kim, C. K. Complications of image-guided radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: causes, imaging features and prevention methods. *Eur Radiol* **19**, 2180–2190 (2009).
49. Boss, A. *et al.* Thermal damage of the genitofemoral nerve due to radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: a potentially avoidable complication. *AJR Am J Roentgenol* **185**, 1627–1631 (2005).
50. Lokken, R. P. *et al.* Inflammatory nodules mimic applicator track seeding after percutaneous ablation of renal tumors. *AJR Am J Roentgenol* **189**, 845–848 (2007).
51. Siva, S., Pham, D., Gill, S., Corcoran, N. M. & Foroudi, F. A systematic review of stereotactic radiotherapy ablation for primary renal cell carcinoma: *Stereotactic radiotherapy ablation for renal cell carcinoma*. *BJU International* **110**, E737–E743 (2012).

52. Mery, B. *et al.* Cancer du rein et radiothérapie : radiorésistance et au-delà. *Bulletin du Cancer* **105**, S280–S285 (2018).
53. Fergelot, P., Rioux-Leclercq, N. & Patard, J.-J. [Molecular pathways of tumour angiogenesis and new targeted therapeutic approaches in renal cancer]. *Prog Urol* **15**, 1021–1029 (2005).
54. Kolesnick, R. & Fuks, Z. Radiation and ceramide-induced apoptosis. *Oncogene* **22**, 5897–5906 (2003).
55. Haimovitz-Friedman, A. *et al.* Ionizing radiation acts on cellular membranes to generate ceramide and initiate apoptosis. *Journal of Experimental Medicine* **180**, 525–535 (1994).
56. Ning, S., Trisler, K., Wessels, B. W. & Knox, S. J. Radiobiologic studies of radioimmunotherapy and external beam radiotherapy in vitro and in vivo in human renal cell carcinoma xenografts. *Cancer* **80**, 2519–2528 (1997).
57. Walsh, L. *et al.* Efficacy of Ablative High-Dose-per-Fraction Radiation for Implanted Human Renal Cell Cancer in a Nude Mouse Model. *European Urology* **50**, 795–800 (2006).
58. De Meerleer, G. *et al.* Radiotherapy for renal-cell carcinoma. *The Lancet Oncology* **15**, e170–e177 (2014).
59. Siva, S. *et al.* Stereotactic ablative body radiotherapy for inoperable primary kidney cancer: a prospective clinical trial. *BJU Int* **120**, 623–630 (2017).
60. Siva, S. *et al.* Consensus statement from the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney for primary renal cell carcinoma. *Future Oncology* **12**, 637–645 (2016).
61. Timmerman, R. D. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol* **18**, 215–222 (2008).
62. Swaminath, A. & Chu, W. Stereotactic body radiotherapy for the treatment of medically inoperable primary renal cell carcinoma: Current evidence and future directions. *CUAJ* **9**, 275 (2015).
63. Eisenhauer, E. A. *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* **45**, 228–247 (2009).
64. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. National Cancer Institute. May 28, 2009.
65. Batista da costa, J. *et al.* Le score de Charlson est associé aux complications post-opératoires lors de la prise en charge chirurgicale des petites masses rénales. *Progrès en Urologie* **25**, 745–746 (2015).
66. Chang, J. H. *et al.* Stereotactic Ablative Body Radiotherapy for Primary Renal Cell Carcinoma in Non-surgical Candidates: Initial Clinical Experience. *Clinical Oncology* **28**, e109–e114 (2016).
67. Moynagh, M. R. *et al.* Percutaneous Cryoablation of Clinical T2 (> 7 cm) Renal Masses: Technical Considerations, Complications, and Short-Term Outcomes. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* **26**, 800–806 (2015).
68. Zagoria, R. J. *et al.* Oncologic efficacy of CT-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas. *AJR Am J Roentgenol* **189**, 429–436 (2007).
69. Psutka, S. P. *et al.* Long-Term Oncologic Outcomes After Radiofrequency Ablation for T1 Renal Cell Carcinoma. *European Urology* **63**, 486–492 (2013).

70. Long, J-A *et al.* For the French association of Urology Cancerology Comitee (CCAFU) *et al.* Partial nephrectomy versus ablative therapy for the treatment of renal tumors in an imperative setting. *World J Urol* **35**, 649–656 (2017).
71. Hasegawa, T. *et al.* Radiofrequency ablation versus cryoablation for T1b renal cell carcinoma: a multi-center study. *Jpn J Radiol* **36**, 551–558 (2018).
72. Correa, R. J. M. *et al.* The Emerging Role of Stereotactic Ablative Radiotherapy for Primary Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Urology Focus* **5**, 958–969 (2019).
73. Ismail, M. *et al.* Renal cryoablation: Multidisciplinary, collaborative and perspective approach. *Cryobiology* **83**, 90–94 (2018).
74. Siva, S. *et al.* Impact of stereotactic radiotherapy on kidney function in primary renal cell carcinoma: Establishing a dose–response relationship. *Radiotherapy and Oncology* **118**, 540–546 (2016).
75. Siva, S. *et al.* Stereotactic Ablative Radiotherapy for ≥T1b Primary Renal Cell Carcinoma: A Report From the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney (IROCK). *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics* **108**, 941–949 (2020).
76. Joniau, S., Eeckt, K. V., Srirangam, S. J. & Van Poppel, H. Outcome of nephron-sparing surgery for T1b renal cell carcinoma. *BJU International* **103**, 1344–1348 (2009).
77. Lane, B. R. *et al.* Factors Predicting Renal Functional Outcome After Partial Nephrectomy. *Journal of Urology* **180**, 2363–2369 (2008).
78. Senger, C. *et al.* Robotic stereotactic ablative radiotherapy for renal cell carcinoma in patients with impaired renal function. *BMC Urol* **19**, 96 (2019).
79. Siva, S. *et al.* (2016) ‘Stereotactic ablative body radiotherapy for primary kidney cancer: what have we learned from prospective trials and what does the future hold?’, *Future Oncology*, 12(5), pp. 601–606.
80. Siva, S. *et al.* Pooled analysis of stereotactic ablative radiotherapy for primary renal cell carcinoma: A report from the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney (IROCK): Pooled Analysis of SABR for Primary RCC. *Cancer* **124**, 934–942 (2018).
81. Lee, Y. *et al.* Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood* **114**, 589–595 (2009).
82. Burnette, B. C. *et al.* The Efficacy of Radiotherapy Relies upon Induction of Type I Interferon–Dependent Innate and Adaptive Immunity. *Cancer Res* **71**, 2488–2496 (2011).
83. Vanpouille-Box, C. *et al.* DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity. *Nat Commun* **8**, 15618 (2017).
84. Luke, J. J. *et al.* Improved Survival Associated with Local Tumor Response Following Multisite Radiotherapy and Pembrolizumab: Secondary Analysis of a Phase I Trial. *Clin Cancer Res* **26**, 6437–6444 (2020).
85. Shin, D. S. *et al.* Primary Resistance to PD-1 Blockade Mediated by JAK1/2 Mutations. *Cancer Discov* **7**, 188–201 (2017).
86. Sato, H. *et al.* DNA double-strand break repair pathway regulates PD-L1 expression in cancer cells. *Nat Commun* **8**, 1751 (2017).

87. Rodriguez-Ruiz, M. E. *et al.* Immune mechanisms mediating abscopal effects in radioimmunotherapy. *Pharmacology & Therapeutics* **196**, 195–203 (2019).
88. Twyman-Saint Victor, C. *et al.* Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature* **520**, 373–377 (2015).
89. Golden, E. B., Marciscano, A. E. & Formenti, S. C. Radiation Therapy and the In Situ Vaccination Approach. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics* **108**, 891–898 (2020).
90. Zhang, F. *et al.* Type I Interferon Response in Radiation-Induced Anti-Tumor Immunity. *Seminars in Radiation Oncology* **30**, 129–138 (2020).
91. Serre, R. *et al.* Mathematical Modeling of Cancer Immunotherapy and Its Synergy with Radiotherapy. *Cancer Res* **76**, 4931–4940 (2016).
92. Serre, R., Barlesi, F., Muracciole, X. & Barbolosi, D. Immunologically effective dose: a practical model for immuno-radiotherapy. *Oncotarget* **9**, 31812–31819 (2018).
93. Siva, S. *et al.* TROG 15.03 phase II clinical trial of Focal Ablative STereotactic Radiosurgery for Cancers of the Kidney - FASTRACK II. *BMC Cancer* **18**, 1030 (2018).
94. Weichselbaum, R. R., Liang, H., Deng, L. & Fu, Y.-X. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? *Nat Rev Clin Oncol* **14**, 365–379 (2017).

## IX. LISTE FIGURES ET TABLEAUX

- **Figure 1:** Variation des risques cumulés d'incidence et de mortalité par CCR (carcinome à cellules rénales), stratifiés sur la région et le sexe
- **Figure 2 :** incidence du cancer du rein standardisé sur l'âge et le sexe. Les chiffres sont exprimés par 100 000 personnes
- **Figure 3 :** Taux de mortalité par cancer rénal standardisé sur l'âge et le sexe. Les chiffres sont exprimés par 100 000 personnes.
- **Figure 4A :** Evolution de l'incidence CCR au Royaume Unis, standardisée sur l'âge selon le genre, entre 1993 et 2014
- **Figure 4B :** Evolution de l'incidence du CCR au Royaume Unis, standardisé sur le sexe, et en fonction de l'âge.
- **Figure 4C :** Evolution du Taux de mortalité par CCR au Royaume Unis, standardisé sur l'âge et selon le genre, entre 1993 et 2014.
- **Figure 5:** score pronostique UISS
- **Figure 6:** Survie globale en fonction du score pronostique UISS.
- **Figure 7:** Classification TNM 2017 du cancer du rein.
- **Tableau 1:** Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018-2020: prise en charge du cancer du rein.
- **Figure 8 :** Aiguille de RFA déployable et image scannographique per procédure
- **Figure 9 :** Cryoablation laparoscopique : visualisation de la « boule de glace »
- **Figure 10 :** Image scannographie de l'introduction scannoguidée d'une sonde de cryoablation, avec visualisation en per procédure des limites de la boule de glace (flèche A et B). C : TDM post procédure, avec visualisation des limites du traitement.
- **Figure 11 :** Métabolisme d'HIF1- en conditions de normoxie, d'hypoxie ou de perte de la fonction de gène VHL.
- **Figure 12 :** Activation de la voie des céramides par une irradiation haute dose mono-fractionnée.
- **Tableau 2 :** Motif de traitement par radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée (RTHS)

- **Figure 13** : Appareil de Tomothérapie : TomoTherapy® Accuray,
- **Figure 14** : Contention spécialisée de type Blue Bag
- **Figure 15** : Définitions des différents volumes « contours »
- **Tableau 3** : Contraintes aux OAR selon Timmerman
- **Tableau 4** : Caractéristiques des patients
- **Tableau 5** : Caractéristiques des schémas de doses utilisés
- **Figure 16** : Temps jusqu'à la progression locale par patient
- **Figure 17** : Survie sans récidive locale
- **Figure 18** : Évolution de la taille tumorale après traitement : Exemples de 3 patients
- **Figure 19** : Courbe de corrélation linéaire entre la réponse locale (%) et le suivi (mois)
- **Figure 20** : Courbe de corrélation entre l'âge et la progression scannographique
- **Figure 21** : Survie sans évènement
- **Figure 22** : Survie sans métastase dans le groupe M
- **Figure 23** : Survie sans métastase chez les patients M0 au traitement, atteints d'un CCR
- **Figure 24** : Survie globale
- **Figure 25** : Variation du DFG pré et post RTHS, par patient
- **Figure 26** : Variation du DFG pré et post RTHS, par patient
- **Figure 27** : Courbe de corrélation linéaire entre le pourcentage de modification de la fonction rénale et le suivi en mois
- **Tableau 6** : Toxicités aiguës et tardives
- **Figure 28** : Fiduciaires posés pour traitement d'un CCR grade 2 du rein droit par Cyber Knife
- **Figure 29** : Contours avant traitement par Cyber Knife
- **Figure 30** : Modalité d'immuno-activation induite par la Radiothérapie. Issue de l'article « type I interferon response in radiation induced anti – tumor immunity” Faya Zang & al
- **Figure 31** : illustre les 5 mécanismes de coopération entre radiothérapie et immunothérapie

## X. ANNEXES

- **Annexe 1 : ECOG (Eastern Cooperative Oncologic Group) Performance Status / Statut de Performance de l'OMS**

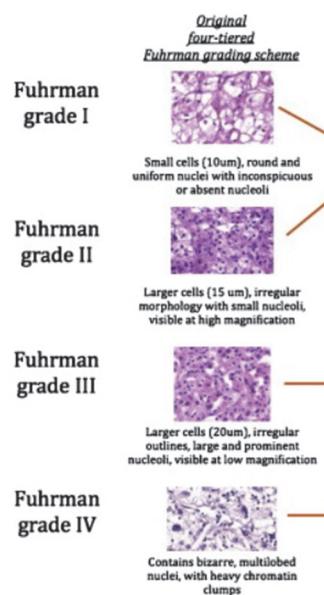
Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4

- **Annexe 1 bis : Indice de KARNOFSKY**

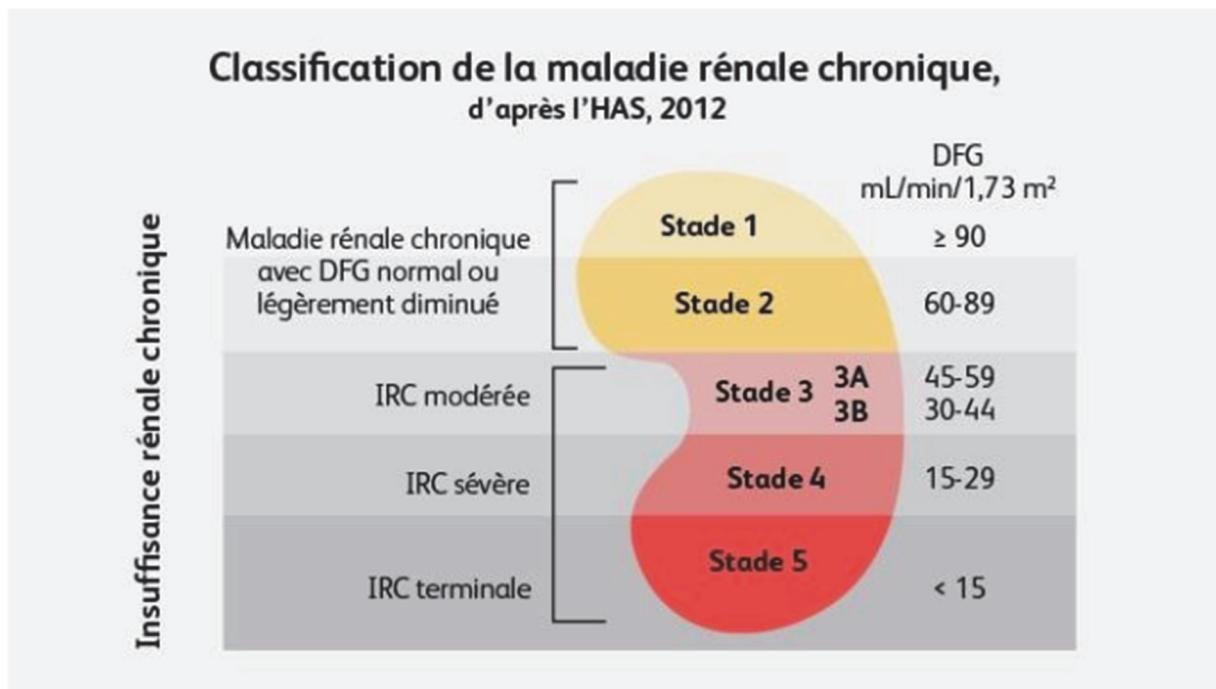
Capable de mener une activité normale	100 %	normal, pas de signe de maladie
	90 %	peut mener une activité normale, symptômes mineurs de la maladie, totalement autonome
	80 %	peut mener une activité normale, mais avec effort, symptômes ou signes mineurs, totalement autonome
Incapable de travailler, capable de vivre chez lui et d'assumer ses besoins personnels, une assistance variable est nécessaire	70 %	peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale, autonome mais à stimuler
	60 %	nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart des besoins, semi-autonome
	50 %	nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents, semi-autonome
	40 %	handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
Incapable de s'occuper de lui-même, nécessite des soins hospitaliers ou l'équivalent	30 %	sévèrement handicapé, dépendant
	20 %	très malade soutien actif, absence totale d'autonomie
	10 %	moribond, processus fatal progressant rapidement

- Annexe 2 : Grade nucléaire de Fuhrman

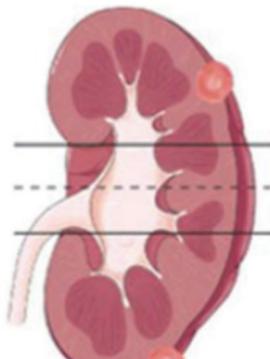
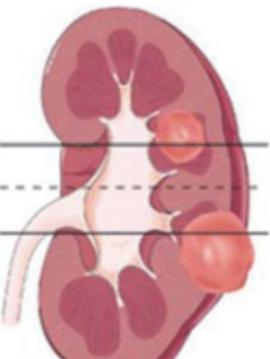
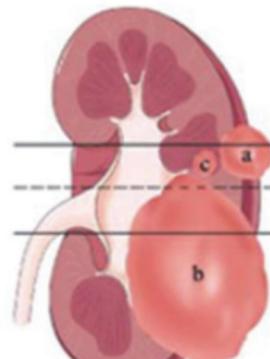
grade nucléaire selon FUHRMAN et al. (1982).	
<b>Grade I</b>	Noyaux ronds, d'environ 10µm, avec un nucléole mal visible ou absent
<b>Grade II</b>	Noyaux ronds, un peu irréguliers, d'environ 15µm avec un nucléole visible mais petit
<b>Grade III</b>	Noyaux très irréguliers, d'environ 20µm avec un nucléole large et proéminent
<b>Grade IV</b>	Noyaux bizarres ou multilobés de plus de 20µm avec un nucléole proéminent et une chromatine irrégulière



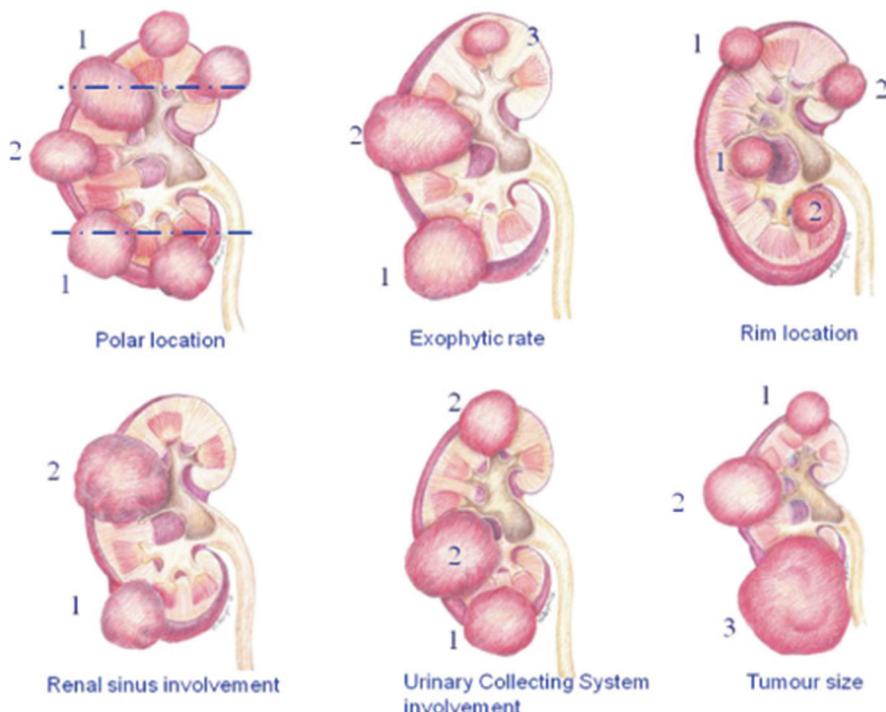
- Annexe 3 : Stades de la maladie rénale chronique



- Annexe 4 : Score RENAL

	1pt	2pts	3 pts
(R)adius (maximal diameter in cm)	$\leq 4$	$>4$ but $<7$	$\geq 7$
(E)xophytic/endophytic properties	$\geq 50\%$	$<50\%$	Entirely endophytic
(N)eckness of the tumor to the collecting system or sinus (mm)	$\geq 7$	$>4$ but $<7$	$\leq 4$
(A)nterior/Posterior	No points given. Mass assigned a descriptor of a, p, or x		
(L)ocation relative to the polar lines*	Entirely above the upper or below the lower polar line	Lesion crosses polar line	$>50\%$ of mass is across polar line (a) <b>or</b> mass crosses the axial renal midline (b) <b>or</b> mass is entirely between the polar lines (c)
* suffix "h" assigned if the tumor touches the main renal artery or vein			
			
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	

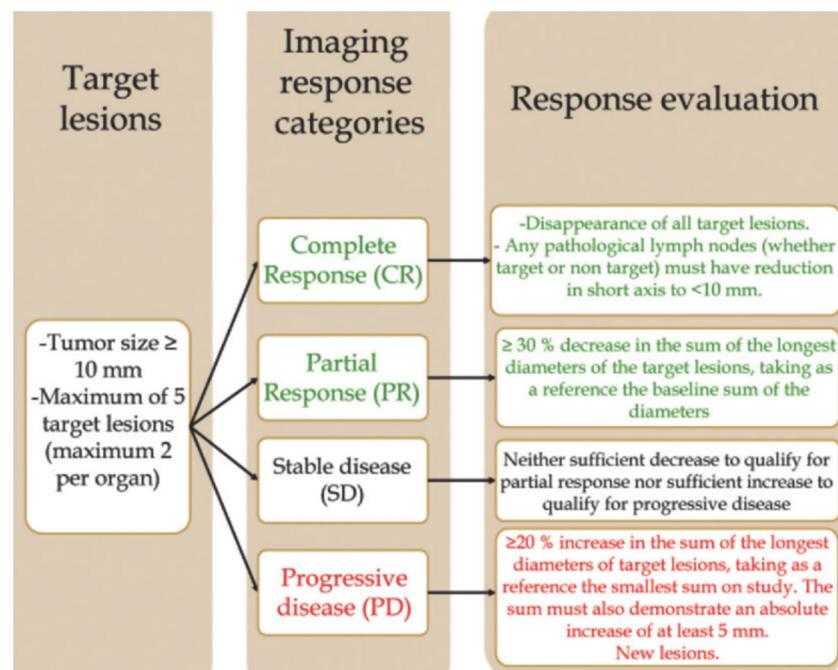
- Annexe 5 : Score PADUA



- Annexe 6 : Classifications des complications chirurgicales selon Clavien Dindo

Grade	Définition	Exemples
<b>Grade I</b>	Tout évènement post-opératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Les seuls traitements autorisés sont les antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et la physiothérapie.	Iléus, abcès de paroi mis à plat au chevet du patient
<b>Grade II</b>	Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade 1.	Thrombose veineuse périphérique, nutrition parentérale totale, transfusion
<b>Grade III</b>	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique.	
<b>IIIa</b>	Sans anesthésie générale	Ponction guidée radiologiquement
<b>IIIb</b>	Sous anesthésie générale	Reprise chirurgicale pour saignement ou autre cause
<b>Grade IV</b>	Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs	
<b>IVa</b>	Défaillance d'un organe	Dialyse
<b>IVb</b>	Défaillance multi-viscérale	
<b>Grade V</b>	Décès	
<b>Suffixe d</b>	Complication en cours au moment de la sortie du patient nécessitant un suivi ultérieur (d = discharge)	

- Annexe 7 : score RECIST 1.1 = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1



- Annexe 9 : CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

## Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE)

Publish Date: May 28, 2009

### Quick Reference

The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events is a descriptive terminology which can be utilized for Adverse Event (AE) reporting. A grading (severity) scale is provided for each AE term.

### Components and Organization

#### SOC

System Organ Class, the highest level of the MedDRA hierarchy, is identified by anatomical or physiological system, etiology, or purpose (e.g., SOC Investigations for laboratory test results). CTCAE terms are grouped by MedDRA Primary SOCs. Within each SOC, AEs are listed and accompanied by descriptions of severity (Grade).

#### CTCAE Terms

An Adverse Event (AE) is any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medical treatment or procedure that may or may *not* be considered related to the medical treatment or procedure. An AE is a term that is a unique representation of a specific event used for medical documentation and scientific analyses. Each CTCAE v4.0 term is a MedDRA LLT (Lowest Level Term).

### Definitions

A brief definition is provided to clarify the meaning of each AE term.

### Grades

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

- |         |  |
|---------|--|
| Grade 1 | Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.   |
| Grade 2 | Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.  |
| Grade 3 | Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**. |
| Grade 4 | Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.  |
| Grade 5 | Death related to AE.   |

A Semi-colon indicates 'or' within the description of the grade.

A single dash (-) indicates a grade is not available.

Not all Grades are appropriate for all AEs. Therefore, some AEs are listed with fewer than five options for Grade selection.

### Grade 5

Grade 5 (Death) is not appropriate for some AEs and therefore is not an option.

### Activities of Daily Living (ADL)

\*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.

\*\*Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

**J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.**

**Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.**

**Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.** Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

**Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.** Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les **secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

**Je préserverais l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.** Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

**J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.**

**Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.**



## **RESUME**

**Introduction :** Le but de cette étude est de rapporter nos résultats pour le contrôle local, la toxicité et l'impact sur la fonction rénale de la radiothérapie hypofractionnée stéréotaxique (RTHS) dans le traitement des tumeurs rénales primitives, chez les patients non éligibles à la chirurgie ou aux traitements thermo-ablatifs.

**Méthode :** Nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique incluant 25 patients consécutifs traités par radiothérapie hypofractionnée en condition stéréotaxique (RTHS) pour une tumeur rénale primitive, entre octobre 2016 et mars 2021. Le diagnostic histologique était systématique. La décision de traitement par RTHS a été décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire oncologique. Les patients ont été traités en TomoTherapy™ (Accuray, Madison, États-Unis). Les schémas utilisés et la dose totale administrée étaient conformes aux recommandations de De Meerleer. Les toxicités liées au traitement ont été rapportées selon le Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0. Le critère de jugement principal était le contrôle local défini selon les critères RECIST, version 1.1. Les critères de jugement secondaires étaient la survie globale, la survie sans métastase, la toxicité et le devenir de la fonction rénale.

**Résultats :** L'âge médian, le Charlson médian, et le volume tumoral médian au diagnostic étaient respectivement de 81 ans (extrêmes 48-90 ans), 6 (extrêmes 1-10), et 40 mm (20-79mm) caractérisent notre cohorte de patients fragiles. Le schéma de dose le plus utilisé était 35 Gy en 5 ou 7 fractions. Le suivi médian est de 17,8 mois (5 – 52,9). Le taux de contrôle local brut était de 100% selon les critères RECIST ou de 95,7% si l'on tient compte des résultats histologiques. Les taux de survie globale à 1 et 2 ans de l'ensemble du groupe étaient respectivement de 95,7% (IC 95% : 87-100) et de 73,8% (IC 95% : 51-97). Le taux de survie sans métastase dans le groupe non métastatique au diagnostic était de 92,3% (IC 95% 70,4-100) à 1 an et 2 ans. La diminution moyenne de la clairance de la créatinine a été de -10,1 ml/min. Aucun recours à la dialyse n'a été nécessaire. Aucune complication sévère aiguë ou tardive n'a été rapportée.

**Discussion :** Les résultats encourageants oncologiques, de toxicité et d'impact sur la fonction rénale rapportés dans cette étude doivent être confirmés par une étude prospective, multi-centrique d'une cohorte plus importante, et avec un suivi à plus long terme. L'utilisation du cyber-knife et son rôle dans l'épargne néphronique sont à explorer. L'immunomodulation induite par la RTHS permet un véritable « vaccin anti-tumoral ». L'effet d'immunostimulation de la RTHS est une arme thérapeutique majeure étant donné l'indication de l'immunothérapie dans le traitement des tumeurs rénales métastatiques.

**Mots-clés :** cancer du rein, radiothérapie, radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée, traitement focal, taux de contrôle local, fonction rénale, toxicité, immunomodulation radio-induite