

## Fiche de soumission de projet au Comité Scientifique et Ethique

**TITRE DU PROJET :** Impact de l'âge et du sexe dans l'agressivité des RCC et la réponse aux traitements de 1<sup>ère</sup> ligne dans les RCC métastatique  
**Acronyme :** AGRESSE-RCC : Âge, Sexe, Réponse et SEVérité – RCC  
**UroCCR n°250**

### PROMOTEUR / RESPONSABLE DE TRAITEMENT :

ACADEMIQUE  INDUSTRIEL

**Nom du/des responsable(s)/coordonnateur(s) du projet :** Maeva DUFFIES / Gilles PAGES  
**Organisme :** CNRS / INSERM / IRCAN  
**Adresse :** IRCAN, 28 avenue de Valombrose, 06000 Nice

### PROJET

PROSPECTIF  RETROSPECTIF

Date de début des inclusions : NA  
Date de fin des inclusions : NA

Période d'étude : depuis le début de la base UroCCR

**Partenaires (équipes) associés au projet :** oui

National : Centre Antoine Lacassagne et CHU de Nice (Dr Delphine BORCHIELLINI et Dr Damien AMBROSETTI)  
International :

### DESCRIPTION / JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DU PROJET

#### Contexte :

L'âge est un facteur clé dans le développement du cancer du rein. Au cours des quinze dernières années, les traitements du cancer du rein à cellules claires métastatique ont considérablement évolué, améliorant la qualité de vie des patients et prolongeant leur survie globale. La première avancée majeure est survenue dans les années 2010 avec l'arrivée des thérapies anti-angiogéniques, comme le béravacizumab (anticorps anti-VEGF) ou encore les inhibiteurs multicibles des récepteurs impliqués dans la vascularisation tumorale (TKI).

Bien que ces traitements aient prouvé leur efficacité et qu'un grand nombre de molécules innovantes aient vu le jour, ils ne permettent pas encore de guérir les patients. Les années 2020 marquent l'essor des immunothérapies (IO), qui semblent offrir des rémissions plus durables, mais seulement pour environ 20% des patients. Un plafond de verre persiste donc pour atteindre des guérisons plus larges.

Jusqu'à présent, ces traitements ont été administrés de manière uniforme, sans distinction d'âge ou de sexe. Il manque aujourd'hui des critères fiables pour orienter leur utilisation en fonction de l'âge et du sexe. L'identification de marqueurs de médecine personnalisée permettrait une approche plus ciblée, plus efficace, tant sur le plan de la qualité de vie que de la survie à long terme.

Les travaux récents de Tomita et al. ont montré que la survie sans progression était plus longue chez les patients âgés de plus de 65 ans traités par sunitinib ou par une combinaison IO-TKI (avelumab + axitinib) (1). Certaines analyses dans les RCC ont montré que les hommes peuvent bénéficier davantage de certaines immunothérapies, tandis que d'autres études ne trouvent pas de différence significative. Des méta-analyses ont suggéré que les hommes pourraient bénéficier davantage des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4) dans certains cancers comme le mélanome ou le cancer du poumon. Enfin, les hommes et les femmes bénéficient globalement de manière similaire des anti-angiogéniques en termes de survie globale (OS) ou de survie sans progression (PFS).

Nous proposons donc d'utiliser la cohorte de patients d'UroCCR pour valider l'impact de l'âge et du sexe sur l'agressivité des RCC et sur l'efficacité des traitements de première ligne pour les patients métastatiques. Ces travaux seront également menés sur des modèles murins simulant un environnement jeune, un vieillissement naturel ou un vieillissement prématûr, chez des souris femelles ou males. De plus, des expérimentations récentes chez la souris (résultats non publiés) montrent que les souris males développent des tumeurs beaucoup plus agressives que les souris femelles.

Des cohortes de patients seront également utilisées pour valider des marqueurs tumoraux ou sanguins capables de prédire l'efficacité des traitements selon l'âge et le sexe. Ces modèles nous aideront à évaluer la pertinence de combinaisons thérapeutiques spécifiques à l'âge, et à déterminer si les mécanismes de résistance aux traitements identifiés jusqu'ici sont plus présents chez les sujets jeunes ou âgés et chez les femmes vs les hommes.

L'objectif final de ce projet est d'aboutir à une médecine de précision, reposant sur des traitements déjà approuvés mais adaptés à la fragilité intrinsèque des personnes âgées. Cela nous permettra de comprendre si les mécanismes de résistance varient avec l'âge et le sexe, et de définir ainsi des marqueurs pertinents pour ajuster les traitements innovants de l'équipe à chaque tranche d'âge.

#### Objectifs Principal :

- 1- Confirmer l'importance de l'âge dans l'agressivité des RCC (DFS et OS)
- 2- Déterminer l'importance du sexe (femme vs homme) dans l'agressivité des RCC
- 3- Déterminer l'importance de l'âge dans l'efficacité des traitements de première ligne de la maladie métastatique (PFS et OS)
- 2- Déterminer l'importance du sexe (femme vs homme) dans l'efficacité des traitements de première ligne de la maladie métastatique (PFS et OS)

**Objectifs Secondaires :**

- 1- Déterminer l'importance du sexe (femme vs homme) et de l'âge dans l'agressivité des RCC
- 2- Déterminer l'importance du sexe (femme vs homme) et de l'âge dans l'efficacité des traitements de première ligne (combinaison d'immunothérapies (nivolumab+ipilimumab) ou immunothérapie + anti-angiogénique (axitinib + pembrolizumab, nivolumab + cabozantinib, pembrolizumab + lenvatinib)) de la maladie métastatique (PFS et OS)

**Critères de jugement :**

Tranche d'âge : <50 ans – 50 à 65 ans – 65 à 75 ans - > 75 ans

Sexe (femme vs homme)

**Patients non-métastatiques** DSF et OS

**Patients métastatiques**

Traitements 1<sup>ère</sup> ligne (IO-IO vs IO-TKI)

PFS et OS

**Hypothèse :**

1- Confirmer l'importance de l'âge dans l'agressivité des RCC (DFS et OS)

Les patients jeunes devraient avoir une DFS et une OS plus courte que les patients âgés

2- Déterminer l'importance de sexe (femme vs homme) dans l'agressivité des RCC

Les hommes devraient avoir une DFS et une OS plus courte que les femmes

3- Déterminer l'importance de l'âge dans l'efficacité des traitements de première ligne de la maladie métastatique (PFS et OS)

Nous faisons l'hypothèse que les jeunes devraient avoir une meilleure PFS et OS avec un traitement IO-TKI et qu'au contraire, les patients âgées devraient mieux répondre aux traitements IO-IO.

4- Déterminer l'importance de sexe (femme vs homme) dans l'efficacité des traitements de première ligne de la maladie métastatique (PFS et OS).

Les hommes devraient avoir une PFS et une OS plus longue que les femmes.

**Cohorte 1****Critères d'inclusion :**

ccRCC localisé

Traité par néphrectomie (NP ou NTE)

**Critères d'exclusion :**

Traitements adjuvant ou néoadjuvant

**Cohorte 2****Critères d'inclusion :**

ccRCC métastatique (synchrone ou métachrone)

1<sup>ère</sup> ligne de traitement métastatique par l'une des combinaisons suivantes : Pembrolizumab + Lenvatinib ; Pembrolizumab + Axitinib ; Nivolumab + Ipilimumab ;

Cabozantinib + Nivolumab

**Critères d'exclusion :**

Traitements adjuvant ou néoadjuvant

**Analyses statistiques :**

Réalisées par l'équipe du Dr Gilles PAGES et par l'équipe de statisticien du Centre Antoine Lacassagne

Cette étude rétrospective observationnelle exploratoire donnera lieu à des analyses descriptives des données récoltées sur l'ensemble des patients disponibles. Si les résultats montrent des différences cliniquement pertinentes, les analyses statistiques décrites ci-dessous seront effectuées.

**Considérations statistiques et plan analytique :**

À des fins descriptives, les données qualitatives seront présentées sous forme de fréquence absolue, de fréquence relative, d'intervalle de confiance à 95 % et de pourcentage de données manquantes. Ces données seront comparées selon le test du Chi2 ou le test exact de Fisher si nécessaire.

Une analyse multivariée pourra être effectuée à l'aide d'un modèle de régression logistique avec rapport de cotes correspondant aux variables étudiées.

Les données quantitatives seront présentées sous forme de médiane, de plage, de moyenne, d'écart-type et de pourcentage de données manquantes. Ces données quantitatives seront comparées selon le test T de Student ou le test de Mann-Whitney si nécessaire. Une analyse multivariée pourrait être effectuée en utilisant des méthodes de régression linéaire.

Les données censurées (données de survie) seront présentées sous forme de courbe de Kaplan-Meier, médiane, plage, taux de survie avec intervalle de confiance à 95 % et pourcentage de données manquantes. Ces données seront comparées selon le test Logrank. Une analyse multivariée pourrait être effectuée en utilisant les méthodes de régression de Cox.

L'évaluation de l'ORR sera effectuée à l'aide d'un test Chi2 bilatéral ou d'un test exact de Fisher si nécessaire.

L'évaluation de la DSF, de la PFS et de l'OS sera effectuée à l'aide d'un test Logrank bilatéral. Le temps de DSF, de PFS et d'OS médian et les limites de confiance à 95 % seront estimés à l'aide de la méthodologie de survie de Kaplan-Meier. Des tracés des estimations de Kaplan-Meier de la DSF, de PFS et d'OS seront produits. Le rapport de risque, y compris les intervalles de confiance à 95 %, sera calculé à l'aide du modèle de régression de Cox.

Toutes les analyses seront effectuées à l'aide du logiciel R.4.0.3 avec un risque alpha bilatéral de 5 %.

**Résultats attendus :**

Significativité statistiques entre les groupes cités précédemment

**Bibliographie :**

1. Tomita Y, Motzer RJ, Choueiri TK, Rini BI, Miyake H, Uemura H, et al. Efficacy and safety of avelumab plus axitinib in elderly patients with advanced renal cell carcinoma: extended follow-up results from JAVELIN Renal 101. ESMO Open. 2022;7(2):100450.
2. Kirkali Z. Kidney cancer in the elderly. Urol Oncol. 2009;27(6):673-6.
3. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015;373(19):1803-13.
4. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced

- Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019;380(12):1103-15.
5. Rini BI, Powles T, Atkins MB, Escudier B, McDermott DF, Suarez C, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 2019.
6. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019;380(12):1116-27.
7. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Aren Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018;378(14):1277-90.

#### DONNEES CLINIQUES ET RESSOURCES BIOLOGIQUES :

##### Description des données nécessaires :

###### Au diagnostic

Date du diagnostic

Age

Sexe

cTNM et pTNM

Grade ISUP/Furhman

DSF

OS

Histologie : fibrose, composante sarcomatoïde, composante rhabdoïde, nécrose

###### Apparition de la maladie métastatique

Date du diagnostic métastatique

Site(s) métastatique(s) et nombre

Traitements de 1ère ligne métastatique

Meilleur réponse au traitement

PFS 1ère ligne

Raison d'arrêt de la première ligne (progression, toxicité, ...)

Scores MSKCC et HENG

OS

Recours données chaînées au SNDS (UroCCR-Chain) :

OUI

NON

Le projet a-t-il des besoins en ressources biologiques ? :

OUI

NON (peut être dans un second temps)

\* Type :

\* Quantité :

\* Autres précisions :

\* Données associées :

#### INCLUSION DES CENTRES PARTICIPANTS

Un nombre minimum de patients par centre est-il requis pour être inclus dans cette étude ?

OUI

NON

Si oui lequel ? :

Quelles sont les données UroCCR indispensables à renseigner par les centres participants pour cette étude ?

Age, Sexe, Combinaison, Traitement 1ère ligne (IO-IO vs IO-TKI) et meilleur réponse, statut vital à jour

#### CALENDRIER

Sollicitations des centres : août 2025

Revu des données : Septembre 2025

Analyses statistiques : Décembre 2025

Article soumis : Février 2026

Soumission abstract congrès : Mars – Avril 2026

Revue ciblée : Nature Com ou Embo Mol Med

Le projet a-t-il déjà bénéficié d'une évaluation scientifique positive ?

OUI (joindre la copie)  NON

Date : 2023

Par qui (citer l'institution évaluatrice et fournir la copie des expertises) : Fondation ARC

CANCER & AGEING 2023- ARCAGEING2023020006332

**Disponibilité des données :**

Date : novembre 2025

Oui :

Non :

Effectifs :

- Requête 1 : 8703 patients opérés par NP ou NTE
- Requête 2 : 399 patients avec traitement de 1<sup>re</sup> ligne méta par l'une des 4 combinaisons  
(Sous réserve de la validation des critères d'éligibilité par les centres participants).

**Disponibilité des ressources biologiques dans la biocollection virtuelle :**

Date :

Oui :

Non :

NA :

Commentaires :

**AVIS DU COMITÉ SCIENTIFIQUE ET ETHIQUE :**

Date : 07/07/2025

Evaluation du projet :

Positif :

Négative :

En attente :