UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2023 N° : 138

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État

Mention D.E.S Anatomie et cytologie pathologiques

PAR

VALLOIS Louis, Alcide, Lucien

Né le 9 janvier 1994 à TROYES

Caractérisation clinique, pronostique et exploration du score prédictif de réponse au traitement du carcinome rénal à différenciation rhabdoïde, métastatique. Etude pilote de 22 patients.

Présidente de thèse : Professeure Marie-Pierre CHENARD

Directrice de thèse : Docteur Véronique LINDNER

FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Année universitaire 2025-2026

- Président de l'Université
- Doyen de la Faculté
- Premier Vice-Doyen de la Faculté
- Doyens honoraires (1985-1989)
  (1989-1994)
  (1994-2001)
  (2001-2012)
- Chargé de mission Assistant du Doyen
- Responsable Administratif

Directeur général ff.

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

Nom et Prénom	Grade	Service Hospitalier ou Unité de Recherche	CNU	Discipline d'enseignement universitaire
	UMR5 CS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur • Service d'Anesthésie-Réanimation des urgences et des traumatologies (Pr)	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	UMR5 CS	• UMR de Médecine Régénératrice, Biothérapies et Ingénierie Cellulaire • Service de chirurgie générale, hépato-bilio-pancréatique et endocrinienne et transplantation rénale	53.02	Chirurgie générale
	UMR5 CS	• UMR de Physiopathologie et Imagerie • Service de Radiologie - Diagnostique (Pr)	43.01	Radiodiagnostic - Imagerie médicale Option : **Gynécologie-Obstétrique**
	UMR5 CS	• Pôle de Pharmacie Clinique, Biothérapies, Médicaments, Endocrinologie, Diabétologie, Orthopédie • Service de Médecine Interne, Maladies Infectieuses et Tropicales (Pr)	53.03	Option : médecine interne
	UMR5 MS	• UMR Infection et Cancer (I2C) • Service de Médecine Vasculaire (Hôpital de Rangueil)	46.01	Médecine
	UMR5 CS	• UMR de Biologie • Service de Médecine / Hôpital de Rangueil • Institut Universitaire du Cancer de Toulouse	47.01	Hématologie, **Radiothérapie**
	UMR5 MS	• UMR Infinity • Service de Médecine Vasculaire / Hôpital de Rangueil	51.01	Médecine
	UMR5 CS	• Pôle de Rachis, Appareil Locomoteur, Transplants et de la Transplantation • Service de Chirurgie Orthopédique, Traumatologique et du Rachis (Pr)	50.02	Chirurgie générale
	UMR5 CL	• Pôle de Biologie Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital Purpan Institut d'Hématologie et d'Immunologie - Hôpital Purpan	47.03	Immunologie (option Biologique)
	UMR5 CS	• Pôle Appareil Digestif - Hôpital Purpan Institut de Recherche sur la Médecine Moléculaire - Hôpital Purpan	52.03	Gastro-entérologie, **Hépatologie** Option : Hépatologie
	UMR5 MS	• Pôle de Biologie Laboratoire de Génétique Moléculaire - Hôpital Purpan	44.03	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
	UMR5 MS	• Pôle d'Urologie - CHU - Urologie Transplantation Unité de Neuro-Urologie Fonctionnelle - Hôpital de Rangueil	71.01	Pédiatrie et chirurgie infantile Option chirurgie
	UMR5 CL	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie Service de Psychiatrie A - Hôpital Purpan	49.01	Psychiatrie d'adultes, Addictologie Option : **Psychothérapie Générale**
	UMR5 CS	• Pôle de Psychiatrie et Santé mentale • Service de Psychiatrie A (Hôpital Purpan)	49.01	Psychiatrie d'adultes
	UMR5 MS	• UMR Toulouse • Service d'Urologie - Transplantation rénale - Andrologie - Hôpital de Rangueil	52.04	Urologie et Néphrologie, Médecine de la reproduction
	UMR5 CS	• Pôle d'Urgences - Réanimations médicales - SAMU • Service des Urgences et Réanimation Médicale (Pr)	48.02	Réanimation, **Médecine d'urgence** Option : médecine d'urgence
	UMR5 MS	• Pôle de Médecine • Service médecine interne - addictologie et de la nutrition	53.03	Médecine interne, addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
	UMR5 MS	• UMR de Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique • Service de Chirurgie Plastique et Grands Brûlés (Pr)	52.04	**Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique**, Brûlologie
	UMR5 MS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie Service de Pédiatrie B - Hôpital de Rangueil	54.01	Pédiatrie
	UMR5 CL	• Pôle de l'Appareil Locomoteur Service d'Anesthésie-Réanimation du Rangueil (Pr)	50.02	Chirurgie Plastique et Reconstructrice
	UMR5 MS	• Pôle de Biologie Médicale - Laboratoire (DIU) • Service d'Hématologie / Hôpital Rangueil	86.02	Option Biologie

Nom et Prénom(s)	Fct*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Numéro section du Conseil National des Universités
[illegible]	MAR1	[illegible]	46.01 [illegible]
	CS	[illegible]	
Mme [illegible]	MAR1	[illegible]	32.02 [illegible]
	MCS	[illegible]	
[illegible]	MAR1	[illegible]	58.04 [illegible]
	PR	[illegible]	
[illegible]	MAR1	[illegible]	32.01 [illegible]
	MCS	[illegible]	
[illegible]	MAR1	[illegible]	48.02 [illegible]
	MCS	[illegible]	
Mme [illegible]	MAR1	[illegible]	46.02 [illegible]
	MCS	[illegible]	
[illegible]	MAR1	[illegible]	51.01 **Chirurgie vasculaire**, médecine vasculaire
	CS	[illegible] Chirurgie vasculaire	
[illegible]	MAR1	[illegible]	58.02 [illegible]
	MCS	[illegible]	
Mme [illegible]	MAR1	[illegible]	47.02 [illegible]
	MCS	[illegible]	
Mme [illegible]	MAR1	[illegible]	55.03 [illegible]
	MCS	[illegible]	
Mme [illegible]	MAR1	[illegible]	42.02 [illegible]
	CS	[illegible]	
[illegible]	MAR1	[illegible]	42.01 [illegible]
	CS	[illegible]	
[illegible]	MAR1	[illegible]	49.01 **Anesthésiologie-Réanimation**, Médecine [illegible]
	MCS	[illegible]	
[illegible]	MAR1	[illegible]	49.01 [illegible]
	MCS	[illegible]	
[illegible]	MAR1	[illegible]	50.01 [illegible]
	CS	[illegible]	
[illegible]	MAR1	[illegible]	46.01 [illegible]
	CS	[illegible]	
[illegible]	MAR1	[illegible]	51.03 [illegible]
	CS	[illegible]	
[illegible]	MAR1	[illegible]	48.01 [illegible]
	CS	[illegible]	
[illegible]	MAR1	[illegible]	57.01 [illegible]
	MCS	[illegible]	
[illegible]	MAR1	[illegible]	47.01 [illegible]
	CS	[illegible]	
[illegible]	MAR1	[illegible]	50.01 [illegible]
	MCS	[illegible]	
[illegible]	MAR1	[illegible]	[illegible]
	MCS	[illegible]	
[illegible]	MAR1	[illegible]	50.02 [illegible]
	MCS	[illegible]	
[illegible]	MAR1	[illegible]	46.03 [illegible]
	CS	[illegible]	
[illegible]	MAR1	[illegible]	46.03 [illegible]
	MCS	[illegible]	
[illegible]	MAR1	[illegible]	47.03 [illegible]
	MCS	[illegible]	
[illegible]	MAR1	[illegible]	49.01 [illegible]
	MCS	[illegible]	
[illegible]	MAR1	[illegible]	51.04 [illegible]
	MCS	[illegible]	
[illegible]	MAR1	[illegible]	51.02 [illegible]
	CS	[illegible]	
[illegible]	MAR1	[illegible]	54.04 [illegible]
	PR	[illegible]	
[illegible]	MAR1	[illegible]	46.02 [illegible]
	CS	[illegible]	

NOM et Prénoms	CS[1]	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
[illegible]	MAR CS	- Pôle de Médecine Interne, Pneumologie, Nutrition, Endocrinologie, Gastrologie (4 UMR) - Service de Biochimie / Hôpital [illegible]	86-04 - Biochimie
[illegible]	PAR MCU	- Pôle de Spécialités médicales - Dermatologie / DMO - Service des Maladies de la peau et des ongles / [illegible]	49-02 - Dermato-Vénéréologie Interne
[illegible]	MAR MCU	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre médical [illegible] - Service de Réanimation Médicale / Hôpital Général Civil	48-02 - Réanimation médicale, Réanimation
[illegible]	MAR MCU	- Pôle Thorax et Cœur - CHU - Service de Radiologie / Hôpital de Haguenau	43-04 - Radiologie
[illegible]	MAR MCU	- Pôle Transplants - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / CHRU	43-03 - Biophysique et médecine nucléaire
[illegible]	PAR CS	- Pôle de Médecine Physique et de Readaptation - Institut [illegible] de Readaptation / Obernai	46-04 - Médecine Physique et Readaptation
[illegible]	MAR CS	- Pôle de Biologie - Institut National de Biochimie / [illegible]	86-01 - Biochimie et Biologie moléculaire
[illegible]	MAR MCU	- Pôle de Médecine Interne, Pneumologie, Nutrition, Endocrinologie, Gastrologie (4 UMR) - Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies [illegible]	54-04 - Endocrinologie, Diabète et maladies métaboliques
[illegible]	MAR MCU	- Pôle de Spécialités médicales - Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Hôpital Civil	51-02 - Cardiologie
[illegible]	PAR CS	- Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53-01 - Gériatrie et biologie du développement
[illegible]	MAR MCU	- Pôle de Médecine Interne, Pneumologie, Nutrition, Endocrinologie, Gastrologie (4 UMR) - Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies [illegible]	54-04 - Endocrinologie, Diabète et maladies métaboliques
[illegible]	MAR MCU	- Pôle [illegible] - Service de Neurologie / Hôpital Général Civil	49-01 - Neurologie
[illegible]	MAR MCU	- Pôle de Spécialités médicales - Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Hôpital Civil	51-02 - Cardiologie
[illegible]	PAR CS	- Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne et Chirurgie Générale / CHU	53-01 - Gériatrie et biologie du développement
[illegible]	MAR MCU	- Pôle [illegible] - Service de Radiologie et Imagerie Médicale (service [illegible])	43-02 - Radiologie et imagerie médicale (service [illegible])
[illegible]	MAR CS	- Pôle médico-chirurgicale Pédiatrie - Service [illegible]	54-01 - Pédiatrie
[illegible]	PAR MCU	- Pôle d'Oncologie - Service d'Oncologie / CHRU	47-03 - Cancérologie (sauf biologique)
[illegible]	MAR CS	- Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service [illegible] / Hôpital [illegible]	49-05 - Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Addictologie
[illegible]	MAR MCU	- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice, esthétique, Chirurgie des [illegible] - Service [illegible] - Service de Chirurgie Plastique / Hôpital Civil	42-04 - Urologie
[illegible]	PAR CS	- Pôle médico-chirurgicale Pédiatrie - Service d'Anesthésie et Réanimation Chirurgicale	54-01 - Pédiatrie
[illegible]	MAR MCU	- Pôle de Spécialités médicales - Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de Transplantation Cardiaque / UHC	42-03 - Chirurgie vasculaire
[illegible]	MAR MCU	- Pôle d'Anesthésie - Service d'Anesthésie Générale / Hôpital de Hautepierre - Service de Neurochirurgie / Hôpital Civil (Service de Neurochirurgie)	48-01 - Anesthésie
[illegible]	UMR CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Génétique et Moléculaire / UMR7156 - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	86-16 - Biochimie et biologie moléculaire (Biochimie)
[illegible]	MAR MCU	- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice, esthétique, Chirurgie des [illegible] - Service [illegible] Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	42-04 - Urologie
[illegible]	PAR MCU	- Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - [illegible] / Hôpital de Hautepierre	50-02 - Chirurgie orthopédique et traumatologique
[illegible]	MAR MCU	- Pôle d'Imagerie - Service d'Oncologie médicale / [illegible]	47-03 - Cancérologie (sauf biologique) Option : Cancérologie
[illegible]	MAR MCU	- Pôle de Spécialités médicales - Dermatologie / DMO - Service de Médecine Interne et Maladies Systémiques (Clinique) / UHC	49-03 - Dermato-Vénéréologie (option médicale)
[illegible]	MAR MCU	- Pôle de Biologie Intégrée - Service de Pharmacologie Clinique / Hôpital Civil	48-03 - Pharmacologie, Addictologie
[illegible]	MAR CS	- Pôle de Gynécologie-Cancérologie - Unité de Génétique / IGMC	54-02 - Hépato-Gastro-Entérologie ; Hépatologie Médicale
[illegible]	MAR CS	- Pôle d'Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Institut de Hématologie Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47-04 - Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique

[1] CS : Chef de Service

Nom et Prénoms	CE*	Services Hospitaliers ou mettre / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

Nom et Prénoms	Qualité*	Services hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-sections du Conseil National des Universités
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

83 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénom	CS*	Service hospitalier ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIM Ahmed		• Pôle d'imagerie Service de Médecine nucléaire et Imagerie moléculaire / GHU	43 01 Électroradiologie et imagerie médicale
Mme AMIC (CITEAU) Coline		• Pôle de Pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Hôpital Cochin-Broca	48 02 **Pharmacologie fondamentale**; pharmacologie clinique; addictologie Option : Pharmacologie fondamentale
Mr BOUSSIF Hakim		• Pôle de Médecine interne, Gastroentérologie, Nutrition, Endocrinologie, Oncologie médicale • Service d'Endocrinologie, Maladies métaboliques et Médecine interne / HE	53 01 Option : médecine interne
Mme [illegible]		• Pôle de Biologie • Unité de Pharmacologie clinique / Service Toxicité des Médicaments	48 04 Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
Mme [illegible]		• Pôle de spécialités médicales et médico-techniques / GHU • Service de Gastroentérologie, Hépatologie et Oncologie digestive / HE	52 03 Hépatologie
Mme [illegible]		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / HE	44 04 Biochimie et biologie moléculaire
[illegible]		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HE	44 04 Biochimie et biologie moléculaire
[illegible]		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / HE	44 04 Biochimie et biologie moléculaire
[illegible]		• Pôle de Biologie • Institut de Pharmacologie / Service Pharmacie de ville	48 01 Biologie et médecine du développement et de la reproduction Option : Biologie et médecine du développement
Mme [illegible]		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie médicales / PTM HE • Institut de Pharmacologie / Faculté de Médecine	48 04 Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie Option : Pharmacologie clinique
Mme [illegible]		• Pôle d'imagerie Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / GHE	43 01 Électroradiologie et imagerie médicale Option : Médecine nucléaire
[illegible]		• Pôle de Biologie • Laboratoire d'Immunologie biologique / Hôpital Cochin - Broca	47 01 Immunologie
[illegible]		• Pôle d'imagerie Service d'imagerie médicale / HE	43 01 Électroradiologie et imagerie médicale Option : Imagerie médicale
[illegible]		• Pôle de Biologie Département de Génétique et Biologie moléculaire / GHE	47 01 **Génétique**; biologie cellulaire Option : Génétique
[illegible]		• Pôle de Biologie • Laboratoire d'Immunologie biologique / Hôpital Cochin - Broca	47 03 Immunologie (option immunologie)
[illegible]		• Pôle d'imagerie [illegible] - Imagerie de Port Royal / HE	43 01 Électroradiologie et imagerie médicale
[illegible]		• Pôle Urgences - Réanimations médicales - Centre antipoison Service de Soins intensifs médicaux / Hôpital de Bicêtre	48 02 Réanimation
Mme [illegible]		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire Service des Maladies vasculaires / HE, Pharmacologie clinique / HE	51 01 Option : Maladies vasculaires
[illegible]		• Pôle de Biologie Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / HE	44 04 Biochimie et biologie moléculaire
[illegible]		• Pôle de Spécialités médicales - Gastroentérologie / GHE Service des Maladies infectieuses et tropicales / HE	45 02 Option : Maladies infectieuses
[illegible]		• Pôle de Biologie Laboratoire de Diagnostic génétique / Institut Cochin	47 01 Génétique (option fondamentale)
Mme [illegible]		• Pôle Tête et Cou - GHE Service de Neurologie / Hôpital de Bicêtre	49 01 Neurologie
[illegible]		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / HE	44 04 Biochimie et biologie moléculaire
Mme [illegible]		• Pôle de Santé publique Hospitalière Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / GHE	44 02 Physiologie
Mme [illegible]		• Pôle de Biologie Service de médecine légale, Consultations d'aide aux victimes, Laboratoire Laboratoire de Génétique / Institut Cochin • Institut de Médecine légale / Faculté de Médecine	46 03 Médecine légale et droit de la santé
[illegible]		• Pôle [illegible] • Centre d'investigation [illegible] - Hôpital [illegible]	48 04 Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique; addictologie
[illegible]	QS	• Pôle de Biologie • [illegible]	45 02 Parasitologie et mycologie (option médicale)
[illegible]		• Pôle de Biologie • Laboratoire [illegible]	48 01 Biologie et médecine du développement et de la reproduction Option : Biologie et médecine du développement
[illegible]		• Pôle de Biologie thérapeutique • Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / GHE	44 02 Physiologie (option fondamentale)
[illegible]		• Pôle de spécialités médicales - Médecine interne / GHE • Service de Médecine interne et maladies infectieuses / HE	46 03 Immunologie (option clinique)
[illegible]		• Pôle de Biologie • Institut d'Hématologie et de Transfusion / [illegible]	48 01 Option : Hématologie, oncologie (hématologie)

Nom et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
[illegible]		• Pôle de Biologie Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / CH	44.03 Biologie moléculaire (option biologie)
[illegible]		• Pôle de Spécialités médicales - Cytogénétique / CHU Service de Médecine interne et d'immunologie clinique / CHU	47.01 Immunologie (option clinique)
[illegible]		• Pôle d'Imagerie • Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / CHU	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
[illegible]		• Pôle d'Imagerie Service de Médecine nucléaire et imagerie Moléculaire / CHU • Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / CHU	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
[illegible]		• Pôle de Biologie Laboratoire de Génétique moléculaire, génomique / CHU	47.03 Cytologie (option cytogénétique)
[illegible]		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / CHU	44.03 Biochimie et biologie moléculaire
[illegible]		• Institut d'Anatomie Normale (Faculté de Médecine)	42.01 Anatomie (option chirurgie)
[illegible]		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation Institut Jean Arnaud de Rééducation / Clermont-Ferrand	46.03 Médecine Physique et Réadaptation
[illegible]		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / CHU	44.03 Biochimie et biologie moléculaire
[illegible]		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie / Hôpital de Montpellier	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option histologie)
[illegible]		• Pôle de Biologie Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / CH	44.03 Biologie cellulaire
[illegible]		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique Service de Gynécologie, Hormonologie / Hôpital de Bellevue	54.03 Gynécologie-Obstétrique, gynécologie médicale Option : Gynécologie médicale
[illegible]		• Pôle de Biologie médicale et Santé Publique, Médecine et Biochimie • Service de Biochimie / Hôpital Cluzet	44.04 Biochimie et Biologie moléculaire
[illegible]		• Pôle de Biologie Service de Pathologie / Hôpital de Rangueil	45.03 Anatomie et cytologie pathologiques
[illegible]		• Pôle de Chirurgie Générale, Hépato-Gastro-Entéro et Urologie, Chirurgie Vasculaire, Thoracique et Endocrinienne • Service de Chirurgie Digestive et Générale / Hôpital Cluzet	53.03 Chirurgie générale, Digestive et Endocrinologie
[illegible]		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / Centre de Médecine préventive	44.03 Biologie cellulaire (type médico-biologique)
[illegible]	CS	• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et Génétique moléculaires / CHU Hôpital de Purpan	44.03 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
[illegible]		• Pôle de Biologie Laboratoire de Biochimie spécialisée / Service Hôpital Cluzet	47.01 Génétique (option biologique)
[illegible]		• Pôle de Biologie • Service de Pathologie / Hôpital de Rangueil	47.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option clinique)
[illegible]		• Pôle de Santé publique et Santé au travail Service de Médecine préventive et de Médecine du travail / CHU	46.03 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
[illegible]		• Pôle de Biologie Laboratoire de Pharmacologie et de Physiologie médicales (PBM) / CHU	45.02 Pharmacologie fondamentale
[illegible]		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie générale / CHU	44.04 Biochimie (option biologique)
[illegible]		• Pôle d'Imagerie • Pôle de Gynécologie Obstétrique et Médecine de la Reproduction / Hôpital de Rangueil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
[illegible]		• Pôle de Biologie • Service d'Hématologie de Biochimie / CHU de Nice-Hôpital	47.01 Hématologie (option biologique)
[illegible]		• Pôle de Biologie • Laboratoire d'Hématologie / Hôpital Cluzet	47.01 Hématologie (option biologique)
[illegible]		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie générale / CHU Service de Chirurgie / CAVS	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
[illegible]		• Pôle de Pédiatrie Médicale Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / CHU	48.01 Physiologie
[illegible]		• Pôle de Biologie Laboratoire d'Hématologie Biologique / Pôle de Médecine	47.01 Hématologie (option biologique)
[illegible]		• Pôle de Pédiatrie Médicale Service Psychiatrie des enfants et adolescents / CHU	49.04 Psychiatrie infantile, Addictologie
[illegible]		• Pôle Tête et Cou Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / CHU	49.01 Neurologie
[illegible]		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire • Institut de Biochimie Appliquée / Faculté de Médecine	44.02 Immunologie (type clinique) (option biologique)
[illegible]		• Pôle de Biologie et Pathologie Médicales, Génétique et Procréation • Service d'Histologie - Embryologie / CHU	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique
[illegible]		• Pôle de Biologie Laboratoire de Biochimie spécialisée / Service Hôpital Cluzet	47.01 Génétique

NOM et Prénom	CR*	Service hospitalier ou Institut / Localisation	Section du Conseil National des Universités
[illegible]		- Pôle de Biologie Institut d'Hématologie et de Biologie Intégrative / DIM IRIS et Santé	86 01 Cytologie - **Biochimie et biologie moléculaire**
[illegible]		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	86 01 **Bactériologie-Virologie** / Hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
[illegible]		- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Gériatrie et Soins Palliatifs / Civil - Service d'Hématologie Clinique / Hôpital de Hautepierre	86 01 Hématologie
[illegible]		- Pôle de Biologie - Institut d'Hématologie et de Biologie Intégrative / DIM IRIS et Santé	86 01 Option : **Bactériologie**-Virologie (Hygiène)
[illegible]		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie / Hôpital de Hautepierre	86 01 **Hématologie** ; option Biologie Option Hématologie biologique
[illegible]		- Pôle de Biologie Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	86 01 Biologie Médicale **Virologie** ; Hygiène Hospitalière Option Biologie Médicale **Virologie** Hygiène
[illegible]		- Pôle de Biologie - Unité de Bactériologie Multi-Résistance Hôpital de Hautepierre	86 01 Bactériologie-Virologie (option médicale)
[illegible] ep. [illegible]		- Pôle Mère-Enfant Universitaire de Médecine Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54 01 Pédiatrie
[illegible]		- Pôle de Cancérologie Thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / HC	51 02 Physiologie (option médicale)

B2 – PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (nommé/appartenant)

Dr [illegible]	Responsable d'Epidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (EPIVIE) Institut d'Anatomie Pathologique	71	Epidémiologie – Histoire des sciences et des techniques

B3 – MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (nommé/appartenant)

[illegible]	[illegible] – Equipe 4612 / Faculté de Médecine	65	Neurosciences
[illegible]	[illegible] – Equipe 4612 / Faculté de Médecine	65	Neurosciences
[illegible]	Laboratoire d'Epidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (EPIVIE) Institut d'Anatomie Pathologique	71	Epidémiologie – Histoire des sciences et des techniques
[illegible]	[illegible] – Equipe 4612 / Faculté de Médecine	65	Neurosciences
[illegible]	Laboratoire d'Epidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (EPIVIE) Institut d'Anatomie Pathologique	71	Epidémiologie – Histoire des sciences et des techniques
[illegible]	Laboratoire d'Epidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (EPIVIE) Institut d'Anatomie Pathologique	71	Epidémiologie – Histoire des sciences et des techniques
[illegible]	Laboratoire d'Epidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (EPIVIE) Institut d'Anatomie Pathologique	71	Epidémiologie – Histoire des sciences et des techniques
[illegible]	Laboratoire d'Epidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (EPIVIE) Institut d'Anatomie Pathologique	71	Epidémiologie – Histoire des sciences et des techniques
[illegible]	Laboratoire d'Epidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (EPIVIE) Institut d'Anatomie Pathologique	71	Epidémiologie – Histoire des sciences et des techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Pr Hab. DUMAS Claire
Pr Hab. [illegible]
Pr Hab. [illegible]
Pr Hab. [illegible]
Pr Hab. [illegible]

C2 - MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

[illegible]

C3 - MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dr [illegible]
Dr [illegible]
Dr [illegible]
Dr [illegible]
Dr [illegible]

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	• [illegible] [illegible]
Dr BARNIER Martin	• [illegible] [illegible]
Mme Dre BONNET Bénédicte	• Pôle de Pharmacie pharmacologie Service de Pharmacie Stérilisation / Nîmes / Hôpital Carémeau
Dr BARDET Patrick	• Pôle de Gériatrie Service de Soins de suite de longue Durée et Chirurgie orthopédique et traumatologique / CHRNO / Villeneuve
Dr [illegible]	• Pôle de Santé publique Médicales - Gynécologie - Biologie (CHU) Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nîmes / Hôpital Carémeau
Dr [illegible]	• [illegible] [illegible]
Mme Dre [illegible]	• Pôle de Santé publique Médicales - Gynécologie - Biologie (CHU) • [illegible]
Dr [illegible]	• [illegible] [illegible]
Dr [illegible]	• Pôle Spécialités médicales - Gynécologie (CHU) [illegible]
Mme Dre [illegible]	• Pôle [illegible] [illegible]
Mme Dre [illegible]	• Pôle de Gynécologie et Obstétrique Service Clinique Gynécologique / NMH / CHU
Dr [illegible]	• Pôle Médico Chirurgical de Pédiatrie Service des Urgences Médico Chirurgicales Pédiatriques / Hôpital de Vauvenargues
Mme Dre [illegible]	• Pôle Urgences - SAMU/SMUR - Médecine intensive et Réanimation • [illegible]

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- **au droit et à vie** (jusqu'au 31 octobre
  CHANTOIN Pierre (Recherche et clinique médicale)
  PARCEL Jean-Louis (Gestalttherapie et Psychologie institutionnelle et clinique)
- **pour trois ans** (du 1er septembre 2020 au 31 août 2023)
  BOULOC Jean-Pierre (Service de Médecine)
  GARNIER Jean-Pierre (Psychiatrie)
  [illegible]
  HOUILLE Anne-Marie (Service d'Endocrinologie et de Traitement de la Douleur)
- **pour trois ans** (du 1er septembre 2021 au 31 août 2024)
  DANION Alain (Médecine interne, addictologie)
  DEMEURISSE Pierre (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)
  PETERLONGO Lionel (Hématologie)
  [illegible]
- **pour trois ans** (du 1er septembre 2022 au 31 août 2025)
  PRALORAN Bernard (Médecine)
- **pour cinq ans** (du 1er septembre 2020 au 31 août 2025)
  CHRESTIAN Marie-Paule (Médecine interventionnelle et vasculaire)
  [illegible]
  [illegible]
  KRAFFE Jean-François (Psychologie pathologique et psychanalyse)
  MOREL Jacques (Rhumatologie)
  [illegible]
  ROBERT Hervé (Recherche et Soins palliatifs multidisciplinaires)
  ROHR Gérard (Cardiologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

[illegible]

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

[illegible]

61 - PROFESSEURS HONORAIRES

[illegible]

[illegible]

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier ERTZ, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

(version historique)

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque

Remerciements

Aux membres du Jury

À Madame la Professeure Marie-Pierre Chenard, présidente du jury et cheffe de service d'anatomopathologie. Merci pour votre accueil bienveillant lors de mon changement d'orientation, pour votre confiance ainsi que votre enseignement tout au long de mon internat. Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse, veuillez recevoir l'expression de ma gratitude.

À Messieurs les Professeurs Hervé Lang et Gabriel Malouf, vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse, veuillez recevoir l'expression de ma gratitude.

Au docteur Philippe Barthélémy, vous m'avez été d'une aide et d'un soutien précieux pour la réalisation de ce travail de thèse. Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse, veuillez recevoir l'expression de ma gratitude.

Au Docteur Véronique Lindner, directrice de thèse et tutrice de ce projet, mille mercis pour la confiance que vous m'avez accordée, votre engagement et votre soutien. Votre optimisme et votre joie de vivre sont de véritables moteurs au quotidien. Merci pour ces quatre années d'internat où vous nous enseignez la rigueur et la précision, toujours pour le bien du patient. Veuillez recevoir l'expression de ma gratitude.

À mes collègues et amis

À Lucie (Lulu Shark), **Antonin** (l'homme aux 1000 sports), **Thibaut** (Grand réciteur des répliques du Diner de cons), **Lucas** (le calme imperturbable), **Sylvain** (partageur de soirées œno-vidéoludiques)**, Naomi** (Dr Nanapath, influenceuse et propriétaire de la Nana-mobile), **Nissrine** (grande Gourou de la mode)**, Clément** (roi des assos), **Arthur** (Premier adepte du Lesquibillisme), **Elodie** (« Le patient ressort du service en faisant la roue »), **Basile** (La tornade Belge). Merci pour votre joie de vivre quotidienne, l'internat avec vous file à toute allure.

À l'ensemble des médecins du service d'anapath de Hautepierre pour votre enseignement et votre bienveillance tout au long de ces quatre années d'internat : **Pr. Cristina Antal, Dr. Gerlinde Averous, Dr. Beatrice Lannes, Dr. Pauline Le Van Quyen, Dr. Benoit Lhermitte, Dr. Alina Nicolae, Dr. Jérôme Olagne, Dr. Alina Onea, Dr. Laetitia Oertel-Volpe et Dr. Noëlle Weingertner.**

Au docteur François Severac, d'avoir accepté de réaliser les statistiques et pour l'intérêt que vous avez porté au sujet.

À toute l'équipe de techniciens du laboratoire, indispensables à ce projet, particulièrement à **Coralie et Claire** au désarchivage et à **Martine, Fabienne, Angélique et Mathilde** en immunohistochimie.

À Alex (Pr Welsch, aux blagues toujours subtiles), **Fabien** (Rockeur lorsque les enfants dorment), **Ludivine** et **Bastien** (11-0 pour la Lithiase Française). Vous avez égayé ces longues sessions de macroscopie.

À l'équipe du service d'anatomopathologie de Colmar : Dr. Laure Droy-Dupré, Dr. Caroline Hannedouche, Dr. Isabelle Kleinklauss, Dr. Félix Lerintiu, Dr. Marion Jost, Dr. Antoine Baumann et ma co-interne Claire. Les six mois passés à vos côtés ont été très formateurs, aussi bien en pâtisserie qu'en anapath.

À l'équipe du Groupe Rhénan de Pathologie : Dr. Selenia Casnedi, Dr. Sylvie Erb, Dr. Jean-Pierre Ghnassia, Dr. Anne Gressel, Dr. Laurent Hirtz, Dr. Marion Jost, Dr. Suzanne Leblanc, Dr. Bernard Louis, Dr. Elvire Schlund-Schoettel, Dr. Marc Wilt et Dr. Annick Wittersheim. Merci pour votre accueil, votre confiance et votre enseignement.

À mes amis

À Pierre, Jordan, Julie et Clara. Nous étions le Gang des Patates Carrées, les passants changeaient de trottoir lorsqu'ils nous croisaient (c'est faux), partenaires de BU, d'Open-Bar Dijonnais et de soirées à la coloc « Chez Pipou et Loulou ».

À Lucile (Qu'est-ce qu'on avait dit ?!)**, Ben** (skieur hors pair)**, Coralie** (petit Alpaga des Andes)**, Elodie, Ophélie, Robin, Charles, Tanguy, Aymeric, Jordan, Noémie, Camille, Alec, PA, Maxime, Loup, Matthias,** (et j'en passe …) avec qui nous avons partagé études, bières et amitié.

À Coralie, Matthieu et Louis, nos passions communes pour le poulet-frites et Tolkien nous ont réuni en ce Week-End d'Intégration Strasbourgeois et nous avons pu en développer d'autres ensemble (les soirées au QG, au GF, les clubs Oeno, les vacances à Bettmeralp, …) « Vous trouvez pas qu'on était moins fatigués au début de l'internat ? »

À Quentin, Léo, Julien, Clément, Emma, Etienne, Marjo, Edgar, Dylan, amis d'enfance et de lycée, loin des yeux mais près du cœur !

À ma famille

À ma famille qui a été et sera toujours présente, et qui m'a toujours soutenue dans mes études, surtout lors de mes remises en question et changements d'orientations. J'espère vous rendre fiers.

À ma belle-famille, qui m'a toujours fait le meilleur accueil parmi eux, merci pour toutes ces petites attentions.

À Clara, ma pacsée, ma concubine, ma moitié, qui m'accompagne depuis plus de 7 ans et pour encore quelques années ! Merci d'exister, t'avoir à mes côtés est une chance inestimable.

Table des matières

Première partie : Introduction 19
1. **Epidémiologie et définitions** 19
2. **Evolution des traitements** 21
3. **PD-L1 et scores prédictifs de réponse au traitement** 22
4. **Objectifs de l'étude** 26

Deuxième partie : Article 27
Abstract 27
Introduction 28
1. **Renal cell carcinoma and ISUP grades** 28
2. **Histopronosis and therapeutic** 28

Materials and methods: 30
1. **Patients** 30
2. **Pathology, PDL-1 immunochemistry, CPS, TPS and TILs** 30
3. **Endpoints** 32
4. **Statistical analysis** 32

Results 34
1. **Patients' characteristics** 34
2. **Pathological characteristics** 35
3. **Treatment characteristics** 36
4. **Concerning predictive scores** 37
5. **Impact of histological variant on patients' outcome** 39

Discussion 40
1. **Clinical outcomes** 40
2. **PD-L1, TILs and predictive scores** 41
3. **Study limitations, strengths, and prospects** 43
4. **Conclusion** 44

Troisième partie : Discussion 45
1. **Caractéristiques cliniques des patients** 45
2. **PD-L1, TILs et scores prédictifs de réponse au traitement** 47
3. **Limites, forces et perspectives de l'étude** 48

Quatrième partie : Conclusion 50
Annexes 52

Table des illustrations

Figure 1. Illustration des types histologiques et variants décrits. 20
Figure 2. Fonctionnement des molécules anti-PD-L1 et anti-PD-1 dans l'interaction entre la cellule cancéreuse et le lymphocyte. 23
Figure 3. **Tests prédictifs de réponse au traitement** 24
Figure 4. Lymphocytes intra-tumoraux (TILs) 25
Figure 5. Overall survival of patients with rRCC according to treatment. ICI: Immune Checkpoint Inhibitor; TKI: Tyrosine Kinase Inhibitor. 36
Figure 6. Progression free survival of patients with rRCC according to treatment. ICI: Immune Checkpoint Inhibitor; TKI: Tyrosine Kinase Inhibitor. 36
Figure 7. Overall survival of patients with rRCC according to the presence of an associated sarcomatoid component. 39
Figure 8. Progression free survival of patients with rRCC according to the presence of an associated sarcomatoid component. 39
Figure 9. Overall survival of patients with rRCC according to the 10% cut-off TPS score. 53
Figure 10. Progression free survival of patients with rRCC according to the 10% cut-off TPS score. 53
Figure 11. Overall survival of patients with rRCC according to the 10 points cut-off CPS score. 53
Figure 12. Progression free survival of patients with rRCC according to the 10 points cut-off CPS score. 53
Figure 13. Cumulative incidence of response rate of patients with rRCC, treated with ICI, according to 10 % cut off global TPS score. 54
Figure 14. Objective response Rate of patients with rRCC, treated with ICI, according to 10 % cut off global TPS score. 54
Figure 15. Cumulative incidence of response rate of patients with rRCC, treated with ICI, according to 10% cut off rhabdoid TPS score. 54
Figure 16. Objective response Rate of patients with rRCC, treated with ICI, according to 10 % cut off rhabdoid TPS score. 54

Tableau 1. Système de classification WHO/International Society of Urological Pathology (ISUP) pour le carcinome rénal à cellules claires. 19
Tableau 2 Résumé des résultats cliniques des patients RCC traités par ICI, Hahn et al. Kidney Cancer 5 (2021) 207–217. 21
Tableau 3. Résumé des résultats cliniques des patients porteurs de sRCC traités par ICI, Hahn et al. Cancer Treatment and Research Communications 33 (2022). 22
Table 4. Clinical characteristics of patients with rRCC with or without associated sarcomatoid feature. 34
Table 5. Histological characteristics of patients with rRCC with or without associated sarcomatoid feature. 35
Table 6. Objective response rates of overall patients with rRCC, according to treatment or presence of sarcomatoid differentiation. 36
Table 7. Objective response rates of patients with rRCC, according to global or rhabdoid CPS score, with a 1 % or 10 % cut off. 38
Table 8. Objective response rates of patients with rRCC, according to global or rhabdoid TPS score, with a 1 % or 10 % cut off. 38
Table 9. Objective response rates of patients with rRCC, according to 50 % cut off TILs score, intermixed nature, or proportion of rhabdoid component. 38
Table 10. Global TPS and CPS scoring, distribution of patients within semi-quantitative groups. 52
Table 11. Rhabdoid TPS and CPS scoring, distribution of patients within semi-quantitative groups. 52
Table 12. Global and rhabdoid TILs scoring, distribution of patients within semi-quantitative groups 52

Glossaire des abréviations

- **CPS :** combined positive score
- **HV :** histological variant, variant histologique
- **ICI** : inhibiteur des checkpoints immunitaire (immunothérapie)
- **IHC** : immunohistochimie
- **IMDC** : International Metastatic RCC Database Consortium
- **IO** : immune-oncology (immunothérapie)
- **ISUP** : grade histopronostique de l'International Society of Urological Pathology
- **ORR** : objective response rate, taux de réponse (au traitement)
- **OS** : overall survival, survie globale
- **PD-L1** : programmed death-ligand 1
- **PD-1** : programmed cell death protein 1
- **PFS** : progression free survival, survie sans progression
- **RCC** : renal cell carcinoma, carcinome à cellules rénales
    - **mRCC** : carcinome à cellules rénale métastatique
    - **rRCC** : carcinome à cellules rénale à différenciation rhabdoïde
    - **sRCC** : carcinome à cellules rénale à différenciation sarcomatoïde
    - **srRCC** : carcinome à cellules rénale à différenciation sarcomatoïde et rhabdoïde
- **TILs :** tumor-infiltrating lymphocytes
- **TKI** : inhibiteur de tyrosine kinase
- **TPS :** tumor proportion score

Première partie : Introduction

1. Epidémiologie et définitions

Le cancer du rein est le 7ème cancer le plus fréquent en France, avec 14 705 nouveaux cas et 4 960 décès recensés en 2020 (1). Il touche plus particulièrement les hommes avec un sex-ratio homme/femme de 1,5 et présente un pic d'incidence durant la 6ème décennie (2).

Parmi les cancers du rein[1], la famille des carcinomes à cellules rénales (RCC) comprend plusieurs types histologiques, que sont, pour les principaux et par ordre de fréquence, le RCC à cellules claires, les RCC papillaires, le RCC chromophobe, le carcinome rénal des tubes collecteurs et le RCC avec translocation TFE3. On dénombre également plus d'une quinzaine d'autres entités, plus rares et plus récemment définies selon leur profil moléculaire (3).

Parmi les facteurs histopronostiques, le grade nucléaire établi selon les recommandations de l'International Society of Urological Pathology (ISUP) est basé, pour les grades ISUP 1 à 3, sur la taille des nucléoles. La présence de pléomorphisme nucléaire, de cellules géantes multinucléées ou de différenciation sarcomatoïde ou rhabdoïde définit le grade 4 (Tableau 1) (3,4).

Tableau 1. *Système de classification WHO/International Society of Urological Pathology (ISUP) pour le carcinome rénal à cellules claires.*

Grade 1	Nucléoles absents ou discrets et basophiles au grossissement ×400
Grade 2	Nucléoles éosinophiles observés au grossissement ×400 mais non proéminents au grossissement ×100
Grade 3	Nucléoles proéminents et éosinophiles au grossissement ×100
Grade 4	Les cellules du carcinome présentent un pléomorphisme nucléaire extrême, des cellules géantes tumorales et/ou une différenciation sarcomatoïde ou rhabdoïde.

[1] Les autres familles sont représentées par les tumeurs rénales métanéphriques, mixtes épithéliales et stromales, mésenchymateuses, néphroblastiques, lymphoïdes ou hématopoïétiques, neuro-endocrines ou germinales.

Morphologiquement, la différenciation rhabdoïde se caractérise par de grandes cellules épithélioïdes pléomorphes renfermant des inclusions cytoplasmiques éosinophiles denses et un noyau excentré, disposées en larges nappes ou de manière discohésive. Son homologue sarcomatoïde présente des cellules tumorales fusiformes, dont l'aspect mésenchymateux évoque un sarcome (5)(Figure 1).

Ces différenciations, sarcomatoïde ou rhabdoïde, également appelées variants histologiques (HV), peuvent se développer au sein de tous les types de RCC précédemment listés et ne représentent pas un type histologique en soi. Le carcinome rénal avec différenciation rhabdoïde (rRCC) représente 3 à 7 % de l'ensemble des RCC (6,7), moins fréquent encore que le carcinome rénal avec différenciation sarcomatoïde (sRCC), estimé à 1 à 8 % des RCC selon les séries (7).

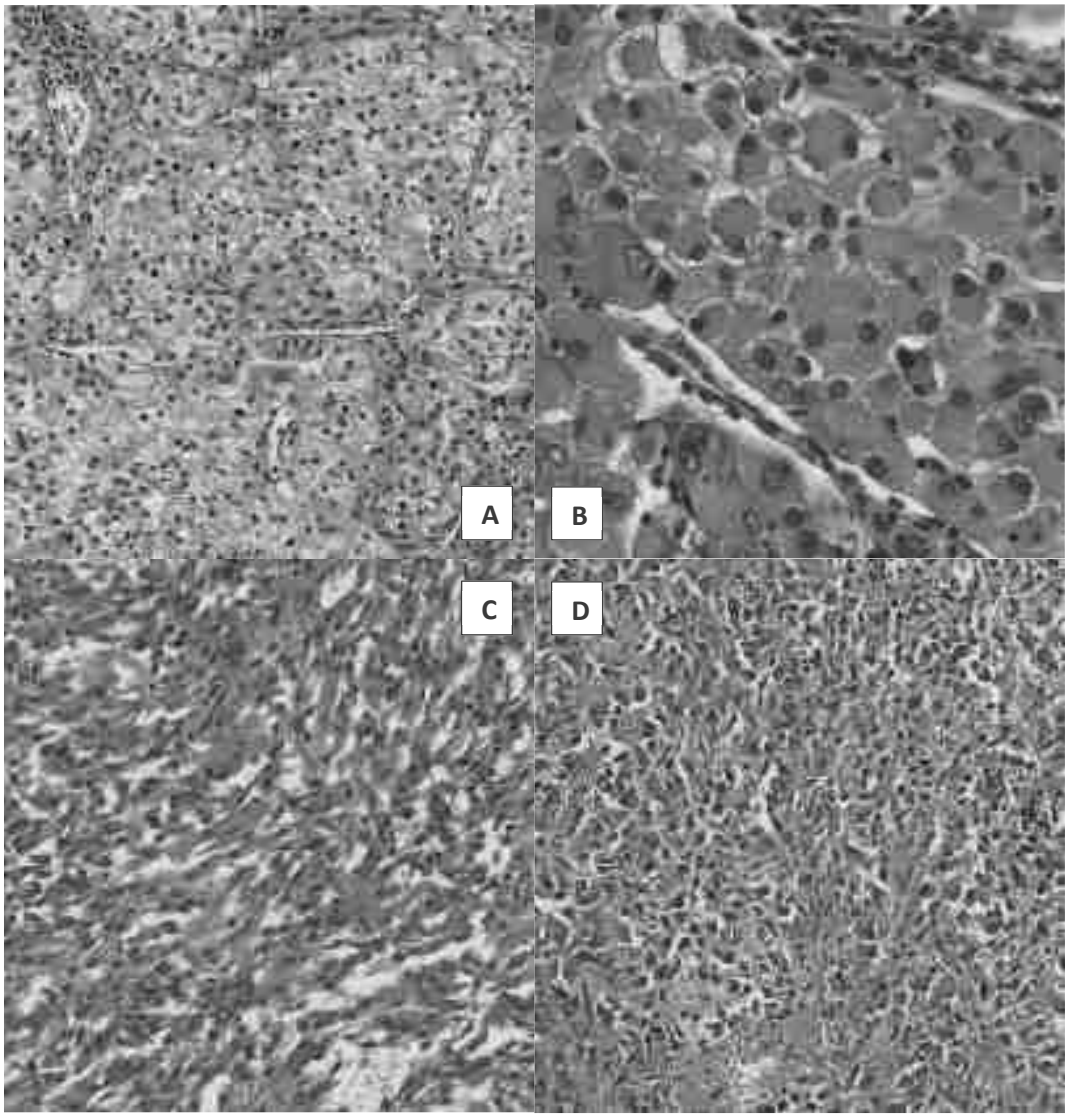

***Figure 1. Illustration des types histologiques et variants décrits**. **A**. RCC à cellules claires, de grade ISUP 2 (grandissement x200). **B**. RCC avec différenciation rhabdoïde constituée de cellules épithélioïdes avec une inclusion cytoplasmique éosinophile dense refoulant un volumineux noyau en périphérie (x400). **C.** RCC avec différenciation sarcomatoïde (x200). **D**. RCC avec intrication des variants rhabdoïde et sarcomatoïde (x200).*

Ces RCC avec différenciation partagent un caractère agressif, sont souvent diagnostiqués à un stade plus avancé et sont volontiers métastatiques d'emblée. Ils sont en effet diagnostiqués pour 31,9 % à 67,3 % d'entre eux au stade clinique[2] III ou IV contre 22,8 % des RCC à cellules claires (8,9). Parmi les RCC de grade ISUP 4, la présence d'une composante sarcomatoïde est associée à un risque accru de décès spécifiques au cancer, tandis que la présence d'une différenciation rhabdoïde ne le serait pas (10).

2. Evolution des traitements

Avant 2018, le traitement de 1e ligne des RCC métastatiques (mRCC) était basé sur les Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (TKI), le Sunitinib ou le Pazopanib. Récemment, la prise en charge de 1e ligne métastatique a été bouleversée avec l'arrivée des immunothérapies ou Inhibiteurs des Checkpoints Immunitaires (ICI). Plusieurs études de phase 3 randomisées ont évalué des combinaisons thérapeutiques à base d'anticorps anti-PD1 associés soit à des anti-angiogéniques (études KEYNOTE-426, CLEAR et CheckMate 9ER) ou des anti-CTLA4 (CheckMate214). L'ensemble des études a montré une amélioration de la survie globale des patients en comparaison au traitement standard par un traitement par TKI seul (Tableau 2) (11–16).

Tableau 2 *Résumé des résultats cliniques des patients RCC traités par ICI, Hahn et al. Kidney Cancer 5 (2021) 207–217.*

	CM 214[15]		KN-426[29]		IMmotion151[31]		JAVELIN Renal 101[32]		CM 9ER[25]		CLEAR[27]		
Therapies	Nivo/ipi	Sun	Pembro/axi	Sun	Atezo/bev	Sun	Avelu-mab/axi	Sun	Nivo/cabo	Sun	Len/pembro	Len/Eve	Sun
Median OS (m)	NR	38.4	NR	35.7	35.0	34.9	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
OS HR	0.69		0.68		0.93		0.80		0.60		0.66	1.15	
(95% CI)	0.59–0.81		0.55–0.85		0.76–1.14		0.62–1.03		0.48–0.69		0.49–0.88	0.88–1.50	
Median PFS (m)	12.0	8.4	15.1	11.1	11.2	8.4	13.8	8.0	16.6	8.3	23.9	14.7	9.2
PFS HR	0.89		0.71		0.82		0.69		0.51		0.39	0.65	
(95% CI)	0.78–1.05		0.60–0.85		0.70–0.97		0.58–0.83		0.41–0.64		0.32–0.49	0.56–0.80	
ORR	39.1%	32.4%	60%	40%	37%	33%	52.5%	22.3%	55.7%	27.1%	71.6%	53.5%	36.1%
CR	10.7%	2.6%	9%	3%	5%	2%	3.8%	2.0%	8.0%	4.6%	16.1%	9.8%	1.2%
PR	28.4%	29.9%	51%	37%	31%	31%	48.6%	35.2%	47.7%	22.6%	54.9%	43.7%	31.9%
PD	17.6%	14.1%	11%	17%	18%	19%	12.4%	19.4%	5.6%	12.7%	5.4%	7.3%	14.0%
DOR (m)	NR	23.7	23.8	15.9	16.6	14.2	18.5	NR	20.5	11.5	25.8	18.6	14.6

CM = CheckMate, KN = KEYNOTE, IM151 = IMmotion151, nivo = nivolumab, ipi = ipilimumab, sun = sunitinib, pembro = pembrolizumab, axi = axitinib, atezo = atezolizumab, bev = bevacizumab, cabo = cabozantinib, len = lenvatinib, eve = everolimus, OS = overall survival, PFS = progression-free survival, m = months, NR = not reached, HR = hazard ratio, CI = confidence interval, ORR = objective response rate, CR = complete response, PR = partial response, PD = progressive disease, DOR = duration of response.

[2] Stades cliniques : in situ (0), localisé (I ou II), localement avancé (III), métastatique (IV)

Des analyses exploratoires post-hoc de ces études, se focalisant sur les patients atteints de mRCC avec différenciation sarcomatoïde, ont montré de meilleurs résultats cliniques (survie globale, survie sans progression et taux de réponse) dans le groupe ICI+TKI ou ICI/ICI que dans le groupe TKI seul (Tableau 3)(17–20), en particulier chez les patients présentant histologiquement une expression membranaire de PD-L1 dans ≥ 1 % des cellules tumorales (19). Autrement dit, les patients atteints d'un mRCC, en particulier ceux présentant une différenciation sarcomatoïde, ont vu leur pronostic révolutionné par l'immunothérapie.

***Tableau 3**. Résumé des résultats cliniques des patients porteurs de sRCC traités par ICI, Hahn et al. Cancer Treatment and Research Communications 33 (2022).*

	CM 214[a]		KN-426[b]		JAVELIN Renal 101[c]		CM 9ER[d]		CLEAR[e]	
Therapies	Nivo/Ipi	Sun	Pembro/Axi	Sun	Avelumab/Axi	Sun	Nivo/Cabo	Sun	Len/Pem	Sun
Median OS (m)	NR	14.2	–	–	–	–	NR	15.7	NR	NR
OS HR	0.45		0.58		0.75		0.35		0.91	
95% CI	[0.26–0.79]		[0.32–1.06]		[0.36–1.57]		[0.16–0.82]		[0.52–1.60]	
Median PFS (m)	26.5	5.7	NR	8.4	7.0	4.0	16.9	8.2	18.1	5.5
PFS HR	0.54		0.61		0.47		0.39		0.39	
95% CI	[0.33–0.86]		[0.35–1.08]		[0.29–1.00]		[0.23–0.70]		[0.28–0.54]	
ORR (%)	61	39	69	38	47	21	55	27	63	34
CR	29	3	12	0	4	0	5	2	-	-
PR	42	25	-	-	43	21	47	20	-	-
PD	20	27	-	-	13	36	13	34	-	-

CM 214 = CheckMate 214; KN-426 = KEYNOTE-426; CM 9ER = CheckMate 9ER; cabo = cabozantinib; len = lenvatinib; pem = pembrolizumab; OS = overall survival; m = months; NR = not reached; HR = hazard ratio; CI = confidence interval; ORR = objective response rate; CR = complete response; PR = partial response; PD = progressive disease.

3. PD-L1 et scores prédictifs de réponse au traitement

Dans le processus immunitaire normal, les antigènes tumoraux vont générer, via les cellules dendritiques, une différenciation des lymphocytes T en lymphocytes T effecteurs CD4 et CD8 avec destruction des cellules tumorales par les LT cytotoxiques.

PD-1 (Programmed cell Death protein 1) est un récepteur impliqué dans les checkpoints immunitaires, exprimé à la surface des cellules immunes telles que les monocytes, cellules dendritiques, lymphocytes dont les lymphocytes B et T cytotoxiques. Ce récepteur présente deux ligands dont PD-L1 (Programmed death-ligand 1, également appelé B7-H1 ou CD 274), exprimé à la surface des lymphocytes T et B ainsi que de certaines cellules non hématopoïétiques. Ces molécules interviennent

dans la régulation des lymphocytes T, empêchant, grâce à leur liaison, un emballement de la réponse immunitaire.

Malheureusement, certaines cellules tumorales expriment PD-L1 à leur surface, permettant d'inhiber l'activation des lymphocytes T nécessaire à leur destruction. Les immunothérapies anti-PD-1 et anti-PD-L1 bloquent la liaison PD-1/PD-L1 et visent à rétablir une réponse immunitaire anti-tumorale efficace (Figure 2) (21,22).

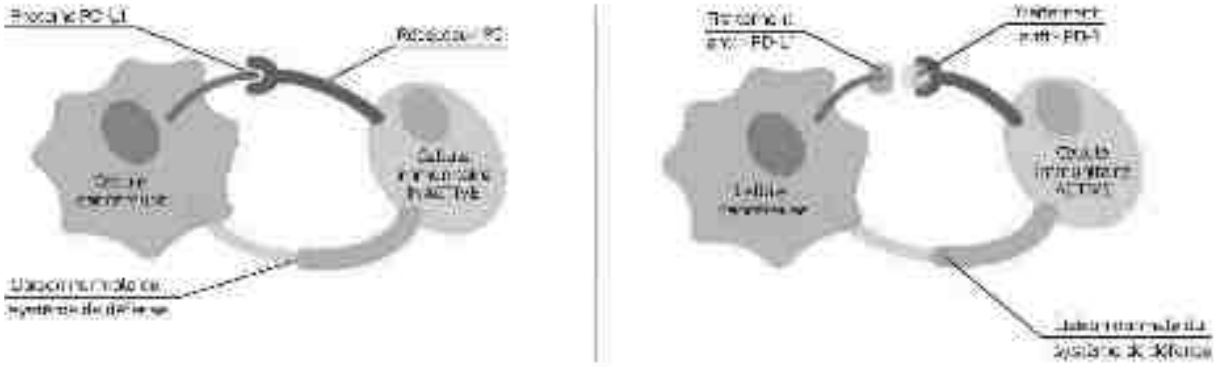

Figure 2. Fonctionnement des molécules anti-PD-L1 et anti-PD-1 *dans l'interaction entre la cellule cancéreuse et le lymphocyte. A gauche, inactivation du système immunitaire par liaison PD-1/PD-L1. A droite, activation du système immunitaire par blocage des liaisons PD-1/PD-L1. Référence : Immunothérapie : mode d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique (e-cancer.fr).*

Des scores prédictifs de réponse à l'immunothérapie réalisés à partir d'un marquage immunohistochimique (IHC) avec un anticorps dirigé contre PD-L1, comme le Tumor Proportion Score (TPS) et le Combined Positive Score (CPS), sont déjà utilisés en routine, notamment dans les cancers ORL, du poumon, de la vessie et dans les mélanomes. Le TPS correspond au pourcentage de cellules tumorales présentant un marquage membranaire complet ou partiel parmi les cellules tumorales viables présentes dans l'échantillon. Le CPS prend en compte l'ensemble des cellules marquées par l'anticorps anti-PDL1, qu'elles soient tumorales ou immunes, de type lymphocytes et macrophages, divisé par le nombre total de cellules tumorales viables de l'échantillon, ce ratio multiplié par 100 (22). Plusieurs études ont montré que l'expression de PD-L1 en IHC sur les cellules tumorales était plus élevée dans les RCC avec différenciation sarcomatoïde / rhabdoïde que dans les RCC sans différenciation, ouvrant la voie à l'utilisation de tests prédictifs de réponse à l'ICI (Figure 3) (21,23).

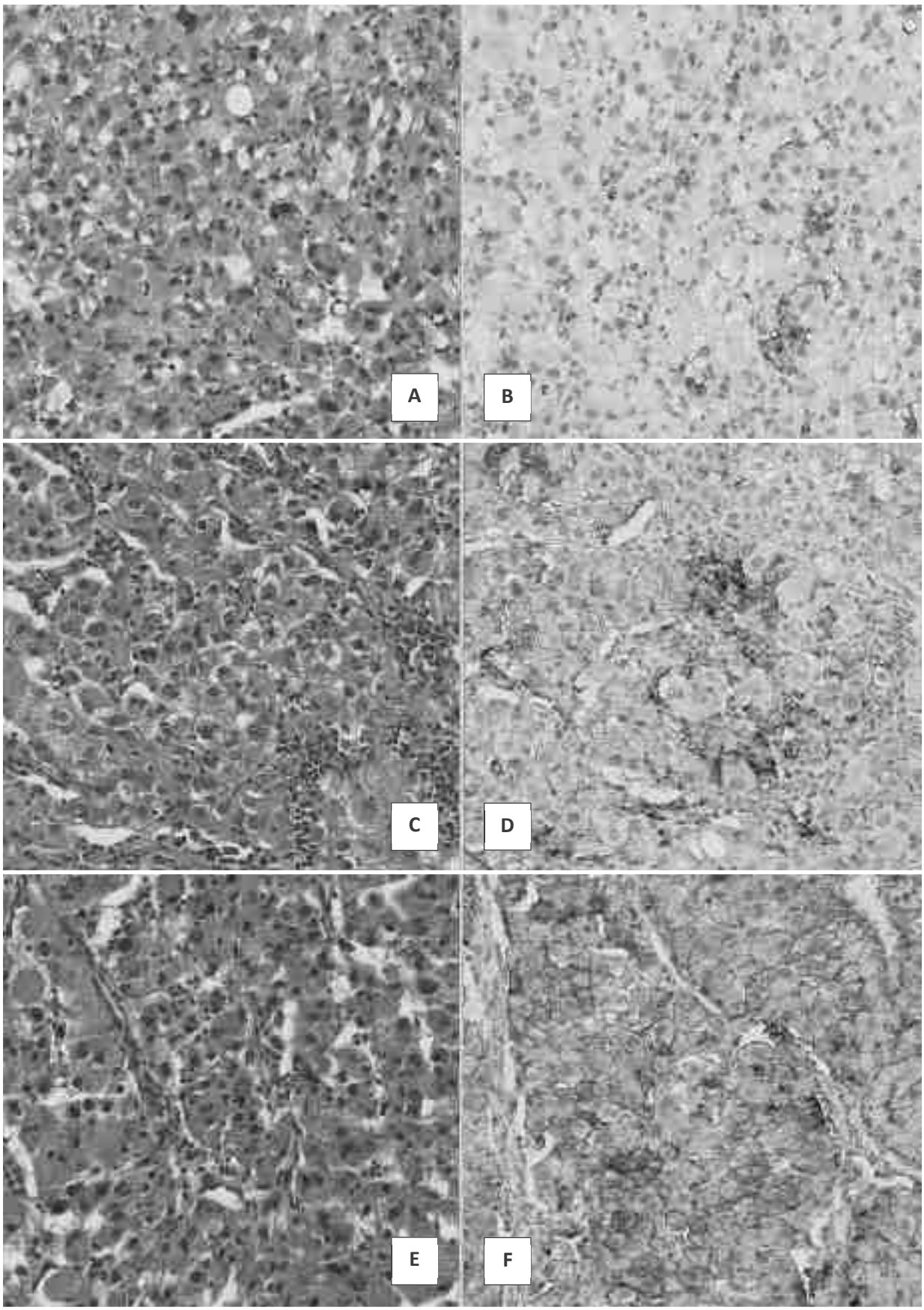

***Figure 3**. **Tests prédictifs de réponse au traitement**. **A**. RCC à différenciation rhabdoïde, HE (x200). **B**. Immunomarquage anti-PDL1 des éléments inflammatoires sans marquage des cellules tumorales (TPS à 0 % et CPS à 15) (x 200). **C**. rRCC, HE (x200). **D**. Immunomarquage anti-PDL1 des éléments inflammatoires avec marquage modéré des cellules tumorales (TPS à 55 % et CPS à 83) (x200). **E**. rRCC, HE (x200). **F**. Immunomarquage anti-PDL1 de quelques éléments inflammatoires avec marquage de la grande majorité des cellules tumorales (TPS à 80 % et CPS à 90 %) (x 200).*

Ces RCC avec différenciation présentent plus volontiers un stroma inflammatoire, principalement composé de lymphocytes (en particulier CD8 et NK) et de macrophages, pouvant jouer un rôle dans la réponse immunitaire.

Ces scores prédictifs ne sont pas encore utilisés en routine dans le cancer du rein mais ont été intégrés dans certains essais cliniques tels que CheckMate214 et CheckMate9ER. Le pourcentage de TILs (Tumor-infiltrating lymphocytes), également connu sous le nom de lymphocytes infiltrant la tumeur, est un score morphologique à visée prédictive de réponse au traitement et pronostique du contrôle de la maladie à long terme, notamment concernant le Trastuzumab dans le cancer du sein (24). Il se mesure en évaluant la surface de la tumeur infiltrée par ces lymphocytes. Il s'agit d'une évaluation effectuée dans la partie invasive de la tumeur, conformément aux recommandations de l'International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group. Parmi les TILs, l'évaluation du pourcentage de la composante lymphocytaire intra-stromale apparaît plus pertinente, car elle a prouvé sa supériorité face aux TILs intra-tumoraux en termes de reproductibilité inter-observateur. Les TILs intra-tumoraux sont en effet plus hétérogènes et de quantification plus délicate (Figure 4) (25).

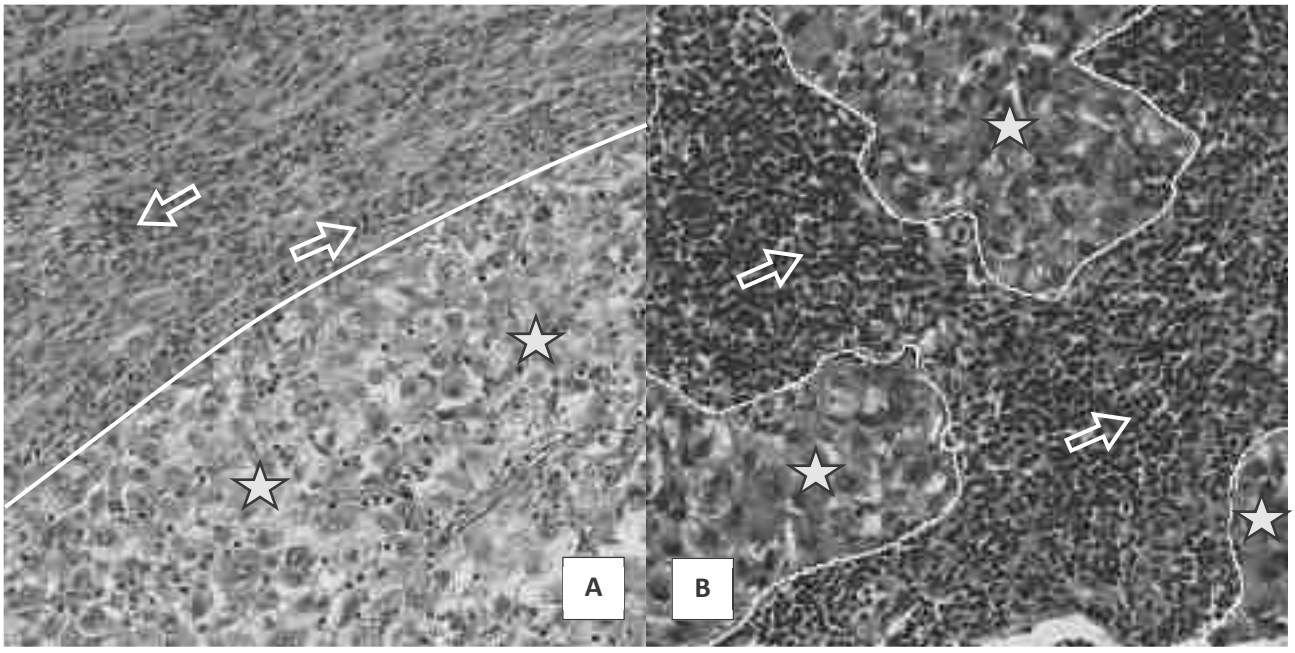

***Figure 4. Lymphocytes intra-tumoraux (TILs)**. **A.** Front d'infiltration tumorale (étoiles) dont le stroma tumoral renferme des lymphocytes (flèches), score TILs de 40 % (HE, x200). **B.** Massifs tumoraux (étoiles) accompagnés d'un stroma riche en lymphocytes (flèches), score TILs de 100 % (HE, x200).*

4. Objectifs de l'étude

Par manque d'études s'intéressant aux RCC avec différenciation rhabdoïde, ces patients sont actuellement traités de la même manière que les patients atteints de RCC avec différenciation sarcomatoïde, sans preuve documentée de l'efficacité du traitement.

Notre travail, qui porte sur une cohorte de patients porteurs de carcinome à cellules rénales métastatique avec différenciation rhabdoïde, a comme objectif principal de préciser la place de l'immunothérapie dans l'arsenal thérapeutique du rRCC métastatique, en comparaison des TKI. Les objectifs secondaires sont doubles : établir un score prédictif de réponse au traitement basé sur l'analyse IHC de PD-L1 et/ou le score TILs stromal via des analyses exploratoires et étudier le comportement de ces variants histologiques selon leur association, leur proportion et leur intrication.

Deuxième partie : Article

Clinical characterisation, prognosis and assessment of predictive score for response to treatment of metastatic renal cell carcinoma with rhabdoid component.

L. VALLOIS (1), P. BARTHELEMY (2), F. SEVERAC (3), H. LANG (4), G. MALOUF (2)(5), V. LINDNER (1).

(1) Department of Pathology, Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France
(2) Department of Oncology, Institut de cancérologie Strasbourg Europe, Strasbourg, France
(3) Department of Public Health, Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France
(4) Department of Urology, Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France
(5) Department of Cancer and Functional Genomics, INSERM UMR_S1258, Institute of Genetics and Molecular and Cellular Biology (IGBMC), Illkirch, France.

Abstract

Introduction & Objectives
Presence of rhabdoid feature in RCC is rare and poorly characterized. Patients with rhabdoid metastatic RCC (rRCC) seems to have a poor clinical outcome during the TKI era. Anti PD1-based combination therapies improved dramatically metastatic RCC patient outcomes especially in sarcomatoid RCC (sRCC). We performed a retrospective study to assess the efficacy of Immune Checkpoints Inhibitors-based (ICI) regimens among patients with rRCC and potential associated biomarkers.

Materials & Methods
We identified all consecutive metastatic rRCC patients treated with First Line (1L) ICI based regimens (ICI/ICI or ICI/TKI) or 1L Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) monotherapy at the University Hospital of Strasbourg and Cancer Institute (ICANS). All cases were tested with PD-L1 immunochemistry and TPS and CPS predictive scores were assessed. The primary endpoints were overall survival (OS) and progression free survival (PFS) in patients with rRCC receiving 1L ICI or TKI. Secondary endpoints were Objective response rate (ORR) in patients with metastatic rRCC according to the CPS and TPS, TILs, histological variants (HV) proportions, and their intermixed nature.

Results
Overall, 22 patients with rhabdoid metastatic RCC were included, of whom 14 (64 %) received 1L ICI based regimens, 11 (50 %) had associated sarcomatoid component and 9 (41 %) had a TPS ≥ 10 %. The median age at diagnosis was 54 yo, with 50 % males. ICI based treatment seems to be associated with a better survival outcome compared to TKI: mPFS: 24 vs. 6 mos (HR = 2.012, *P* = 0.195) and mOS: not reached (NR) vs. 37 mos (*P* = 0.19), for ICI based regimen and TKI respectively. Patients showing TPS score > 10 % tented to have better ORR, higher when it assessed with global TPS (78 % vs 31 %, *P* = 0.08), significant when it assessed with rhabdoid TPS (73 % vs 23 %, *P* = 0.03). Among patients with rRCC, the presence of sarcomatoid component seemed to worsen survival outcome (mOS: NR vs. 36, *P* = 0.28 and mPFS: NR vs. 6 mos, HR = 2.189, P = 0.153) for rRCC vs. srRCC, respectively). CPS and TILs was not associated with better ORR, PFS or OS.

Conclusions
This small size cohort pilot study is the first, to our knowledge, to characterize clinical outcomes of rRCC patients treated with ICI. PFS and OS of patients with rRCC seemed improved by ICI-based regimens. Moreover, they present a best ORR when TPS ≥ 10 %. These data support the use of ICI-based regimens in patients with rRCC. TPS predictive score with a 10 % cut-off should be assessed prospectively on a larger cohort.

Introduction

1. Renal cell carcinoma and ISUP grades

Renal cell carcinoma (RCC) is the seventh cancer in France, accounting for 3 % of all cancers with 14 705 new cases and 4 960 deaths in 2020 (1), a sex-ratio of 1.5 males for one female and a peak incidence between the ages of 60 and 70 (2).

Among other factors, its prognosis is correlated with the International Society Urological Pathology (ISUP) grade. Grades 1 to 3 are based on the size of nucleoli while the grade 4 is defined by the presence of nuclear pleomorphism, giant multinucleated cells or sarcomatoid and rhabdoid differentiation (3,4).

Rhabdoid differentiation in renal cell carcinoma (rRCC) represent 3 to 7 % of all RCC, even less frequent than renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiation (sRCC), estimated at 1 % to 8 % of RCCs depending on the series (6,7). Histologically, it is characterized by large pleomorphic epithelioid cells with dense cytoplasmic eosinophilic inclusions and eccentric nucleus arranged in large sheets or discohesively (5). Both rhabdoid and sarcomatoid differentiation can appear in any histologic subtype of RCC.

These histological variants (HV), sarcomatoid or rhabdoid, are associated with a poor prognosis and diagnosed at a more advanced stage, often metastatic (8,9). Among the ISUP 4 grade RCC, it is known that presence of sarcomatoid differentiation is associated with an increased risk of cancer-specific death (CSS), while presence of rhabdoid differentiation doesn’t seem to be (10).

2. Histopronosis and therapeutic

RCC with sarcomatoid or rhabdoid differentiation are more likely to have inflammatory stroma that can play a role in the response to immunotherapy agents. This stroma is mostly composed of lymphocytes (especially CD8 and NK) and macrophages, and the immune-inflamed phenotype is consistent between the different HV (23).

PD-1 (Programmed cell death protein 1) is a protein expressed on the surface of the activated T cells and acts as immune checkpoint, down-regulating the immune response to cancer cells when these latter express PD-L1 on their surface. Anti-PD-1 and anti-PD-L1 immunotherapies block PD-1/PD-L1 binding and restore an effective antitumoral immune response (21). Several studies displayed a higher PD-L1 expression (IHC) on tumour cells in RCC with differentiation than in RCC without differentiation (21,23).

Landmark advances have been made over the last year with the arrival of Immune Checkpoint Inhibitors (ICI). Several large phase 3 randomized trials assessed different anti-PD1 based combinations, either with a TKI or another ICI (KEYNOTE-426, CheckMate214, CLEAR, CheckMate 9ER) and improved Overall survival (OS) and overall response rate (ORR) becoming the new recommended standard of care in first line treatment of mRCC (11–16). Post-hoc exploratory analysis of these studies, targeting mRCC patients with sarcomatoid feature, has shown better clinical outcomes (OS, PFS and ORR) in patients treated with ICI based regimens, especially in those harboring a PDL-1 membrane expression of ≥ 1% of tumour cells (17–20). So, patients with metastatic renal cell carcinoma, particularly those with sarcomatoid differentiation, have seen their management completely revolutionised by immune check point therapy.

By analogy with sRCC, patients with rRCC are currently treated in the same way as patients with sRCC but few is known about this peculiar differentiation.

The aim of this study is to describe the response to immunotherapy in a cohort of patients with rRCC and analyse the immune environment via PDL1 expression and Tumour Infiltrating Lymphocytes (TILs).

Materials and methods:

1. Patients

We conducted a retrospective observational study including adult patients treated in the Strasbourg Cancerology Institute (ICANS, Strasbourg, France) and University Hospital between 2015 and 2021. Eligible patients should have been diagnosed with metastatic renal cell carcinoma with rhabdoid differentiation (primary or secondary metastatic) and should have received at least one dose of ICI or TKI. Another eligible criterion was a measurable disease according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)(26). We ruled out lost to follow-up patients. Rhabdoid criteria were established according to the 2012 ISUP consensus conference on renal tumours: large pleomorphic epithelioid cells with dense cytoplasmic eosinophilic inclusions and eccentric nucleus with prominent nucleolus arranged in large sheets or discohesively (5). Patients were selected by keywords (Renal cell carcinoma, RCC, rhabdoid) on the database used in the Department of Pathology (Diamic, pathology software). Histological material (slides and FFPE blocks) was de-archived and the slides were reviewed for histological characterisation (LV, VL).

For each patient, we collected all data relative to the oncologic follow-up: presence of synchronous metastasis, metachronous metastasis, metastatic sites, different treatment lines and response according to RECIST 1.1 criteria : progression disease (PD), stable disease (SD), partial response (PR) and complete response (CR)(26). The treatments were pooled in 2 classes: Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) versus Immune Checkpoint Inhibitors (ICI) -based regimens including anti-PD1 and anti-CTLA4 (mono-ICI, double-ICI, ICI+TKI).

2. Pathology, PDL-1 immunochemistry, CPS, TPS and TILs

We performed analyses on available surgical specimens or biopsies. For each case, tumour sections were fixed in 10 % neutral-buffered formalin and processed for histologic examination included paraffin embedding, sectioning, and staining with haematoxylin and eosin (HE). We recorded standard pathology features (type of surgery, histological tumoral subtype, tumour size, TNM staging, angio-invasion, presence, and percentage of necrosis).

The proportion of each histological tumoral component (classic, rhabdoid and sarcomatoid) was assessed by two independent pathologists (LV, VL). A total of 1 to 3 formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) were selected for each patient, representative of 2 or 3 carcinomatous components: classic, rhabdoid and sarcomatoid if present. Slides of 4-µm-thick tissue sections were incubated at room temperature in an antigen retrieval process (EDTA citrate buffer, pH 8,3, CC1 buffer during 64 mn). They were treated on automate VENTANA-Benchmark-ULTRA with PD-L1 mouse monoclonal antibody, clone 22C3 (Dako Agilent) during 40 mn at 36°C), revealed with “Optiview” Universal DAB Detection kit and Optiview amplification kit then counterstained with Haematoxylin solution (Ventana Roche Systems). An external control of lung squamous cell carcinoma was added on each slide.

TPS and CPS scores assessments were performed by two pathologists (LV, VL) blinded to patient outcomes. TPS was defined as the percentage of tumour cells with complete or partial membrane staining among the viable tumour cells in the sample. CPS was calculated by dividing the number of PD-L1-positive tumour and immune cells (including lymphocytes and macrophages) by the total number of viable tumour cells in the sample, multiplied by 100. We classified these scores (TPS / CPS) into semi-quantitative categories corresponding to the threshold usually used in other tumour types (CPS categories: < 1, 1 to 9 and 10 or more and TPS categories: < 1 %, 1 % to 9 %, 10 % to 49 % and 50 % or more). These scores were evaluated for each tumour component (classic, rhabdoid and sarcomatoid if present). Then, we calculated a global score, weighted on the proportion of each component. Discrepancies were defined by a count gap, involving a change of CPS/TPS scores semi-quantitative category. They were resolved by consensus review and assessment of larger accessible tumour areas without necrosis by the two pathologists (LV, VL).

To evaluate TILs, we followed the recommendations by the International TILs Working Group 2014 (24,25) concerning the stromal TILs only. The evaluation of TILs was performed by a percentage count of the stromal areas of infiltrative tumour occupied by lymphocytes and plasma cells. Intra-tumoral

mononuclear cells (within tumour cell nests or in direct contact with tumour cell) were not counted. We classified these scores into 3 semi-quantitative categories: <10 %, 10 % to 49 % and 50 % or more.

3. Endpoints

The coprimary endpoints were overall survival (OS) and progression free survival (PFS) of patients treated with ICI-based regimens versus TKI.

Exploratory analysis included objective response rate (ORR) according to the TPS, CPS and TILs scores. Other secondary endpoints were OS and PFS depending on presence of sarcomatoid feature associated with rhabdoid variant, ORR according to relation between the different tumoral components (rhabdoid feature proportion and separated or intermixed presentation of the different tumoral components). Progression free survival was defined as the time from treatment initiation to radiological progression or death. The objective response rate was defined as the percentage of patients presenting a partial or complete response, according to the CT-scan report.

4. Statistical analysis

Categorical variables are presented as counts with percentages and continuous variables with medians and interquartile ranges. Baseline characteristics were compared using Fisher's exact test for categorical variables and Mann & Whitney's test for continuous variables.

Overall survival (OS) was defined as the time from treatment initiation until death from any cause. Progression free survival (PFS) was defined as the time from treatment initiation until objective tumour progression or death from any cause. OS and PFS were assessed using Kaplan-Meier analysis. The strength of the association between baseline characteristics and the survival endpoint was assessed using the Cox proportional hazard model. Results are presented as hazards ratios (HR) with 95 % confidence intervals (95 % CI). Schoenfeld residuals were used to test the proportional hazards assumption.

The objective response rate (ORR) was defined as the percentage of patients who achieve a response, which can either be complete response (complete disappearance of lesions) or partial response (reduction in the sum of maximal tumor diameters by at least 30% or more) according to RECIST 1.1.

The parametric Chi2 test was used if the application conditions allowed for cross-tabulations between several categorical variables. If this was not the case, Fisher's exact test was applied. Results are presented as Odds ratios (OR) with 95 % CI. P-values < 0.05 were considered statistically significant.

The cumulative incidence of the response to treatment was estimated using a competing risk approach. Time to event was defined as the time from treatment initiation to the date of response, with patients censored at the end of the follow-up and considering progression as a competing risk. All patients who experienced progression received a different second line treatment. We used Fine and Gray's sub-distribution hazard models to assess the association between baseline characteristics and the occurrence of the response. Results are presented as subdistribution hazards ratios (sHR) with 95 % CI. P-values < 0.05 were considered statistically significant. All the analysis were performed using the R software version 4.1.1. R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL https://www.R-project.org/, via the app GMRC Shiny Stat of the University Hospital of Strasbourg (2017).

Results

1. Patients' characteristics

A total of 22 patients with rhabdoid metastatic RCC were included, of whom 14 (64 %) received first-line ICI based regimens, 11 (50 %) had sarcomatoid component associated (srRCC) and all had IMDC intermediate/poor risk factor. Among these patients, 86.4 % (19/22) were metastatic (clinical stage IV) at time of diagnosis, of whom 68.2 % (15/22) were lung metastasis, the others were locally advanced (clinical stage III). The median age at diagnosis was 54, with a sex ratio of 50 % females. All clinical characteristics are available in Table 4.

Table 4. *Clinical characteristics of patients with rRCC with or without associated sarcomatoid feature.*

Variables	Overall (N = 22)	Rhabdoid feature only (N = 11)	Sarcomatoid and rhabdoid associated features (N = 11)
Gender, n (ratio male:female)	11 (1)	5 (0.83)	6 (1,2)
Age, years, (median) [IQR]	54.36 [49.21, 69.32]	53.55 [48.72, 64.89]	54.95 [50.89, 70.06]
IMDC (%)			
Intermediate	13 (59)	8 (72.7)	5 (45.5)
Poor	9 (40.9)	3 (27.3)	6 (54.5)
Clinical stage at diagnosis (%)			
I or II	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
III	3 (13.6)	3 (27.3)	0 (0.0)
IV	19 (86.4)	8 (72.7)	11 (100)
Other cancer history (%)	4 (18.2)	2 (18.2)	2 (18.2)
Pre-treatment distant metastasis (%)	19 (86.4)	8 (72.7)	11 (100)
Metastatic sites (%)			
Lung	15 (68.2)	7 (63.6)	8 (72.7)
Bone	7 (31.8)	5 (45.5)	2 (18.2)
Liver	3 (13.6)	1 (9.1)	2 (18.2)
Lymph nodes	13 (59.1)	8 (72.7)	5 (45.5)
Adrenal gland	1 (4.5)	1 (9.1)	0 (0.0)

2. Pathological characteristics

18 patients underwent surgery (including 16 total and 2 partial nephrectomies) and 4 patients underwent renal biopsy. 21 patients had clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) and only one patient had a non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC) of papillary sub-type (4.5 %). rRCC and srRCC were evenly distributed in terms of CPS and TPS score categories. All pathological features are summarized in Table 5 and distribution within semi-quantitative categories (TPS, CPS and TILs) are available in Tables 10, 11, 12 in annexes.

Table 5. *Histological characteristics of patients with rRCC with or without associated sarcomatoid feature.*

Variables	Overall (N = 22)	Rhabdoid feature only (n = 11)	Sarcomatoid and rhabdoid associated features (N = 11)
Histological type (%)			
Clear cell	21 (95.4)	11 (100)	10 (90.9)
Papillary	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (9.1)
Tumour size (cm) [IQR]	9.66 [7.50, 10.50]	10.82 [7.88, 11.36]	8.55 [7.75, 10.50]
Tumour stage (%)			
T1	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (9.1)
T2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
T3	18 (85.7)	9 (90)	9 (81.8)
T4	2 (9.5)	1 (10)	1 (9.1)
Nodes involvement (%)			
N0 or Nx	11 (52.4)	6 (60)	5 (45.5)
N1	10 (47.6)	4 (40)	6 (54.5)
Presence of necrosis (%)	19 (95)	8 (88.9)	11 (100)
Necrosis percentage (mean)	29.1	27.5	30
Angio-invasion (%)	12 (54.5)	6 (54.5)	6 (54.5)
Lymphatic invasion (%)	8 (36.3)	3 (27.2)	5 (45.4)
Percentage of rhabdoid features (median)	28 [20, 70]	70 [25, 75]	20 [12, 28]
Global TPS (median) [IQR]	2.19 [0.05, 16.97]	0.27 [0.00, 12.80]	5.31 [0.28, 20.00]
Global CPS (median) [IQR]	13.97 [0.97, 47.46]	11.20 [0.99, 59.46]	16.75 [2.56, 34.86]
Rhabdoid TPS (median) [IQR]	10.70 [0.10, 43.35]	1.00 [0.00, 18.15]	28.50 [0.70, 48.90]
Rhabdoid CPS (median) [IQR]	38.00 [3.81, 79.97]	20.00 [4.53, 60.00]	41.00 [2.50, 85.15]
TILs (median) [IQR]	26.00 [13.00, 50.50]	26.50 [13.00, 51.20]	25.50 [14.38, 44.25]

3. Treatment characteristics

On the entire cohort, median overall survival (OS) was 47.1 months [95 % CI, 27.6 – NA] and objective response rate (ORR) was 50 % (Table 6). ICI-based regimen tended to show survival benefit over TKI. Indeed, median overall survival was not reach with ICI versus 38 months with TKI (*P* = 0.19, Figure 5). Median progression free survival (PFS) was 24.84 months [0.49 – NA] for ICI versus 6.55 months [0.39 – NA] for TKI (HR = 2.012, *P* = 0.199, Figure 6). ORR was 57 % for ICI versus 38 % for TKI (OR = 2.14, *P* = 0.66, Table 6), with 3/14 (21 %) complete responses in the ICI group and 1/8 (12 %) in the TKI group.

***Table 6**. Objective response rates of overall patients with rRCC, according to treatment or presence of sarcomatoid differentiation. CR = Complete Response; PR = Partial Response; SD = Stable Disease; PD = Progression Disease.*

	Overall	**Treatment**		**Presence of sarcomatoid**	
	(n = 22)	ICI Group (n = 14)	TKI group (n = 8)	No (n = 11)	Yes (n = 11)
ORR (95 % CI), %	50 % (11)	57 % (8)	38 % (3)	55 % (6)	45 % (5)
***P* value (test)**	-	0.66 (Fisher)		0.67 (Chi2)	
ORR [95 % CI]	-	2.14 [0.28 - 19.77]		1.42 [0.20 - 10.47]	
Best overall response, n (%)					
CR	4 (18)	3 (21)	1 (12)	3 (27)	1 (9)
PR	7 (32)	5 (36)	2 (25)	3 (27)	4 (36)
SD	4 (18)	2 (14)	2 (25)	2 (18)	2 (18)
PD	7 (32)	4 (42)	3 (37)	3 (27)	4 (36)

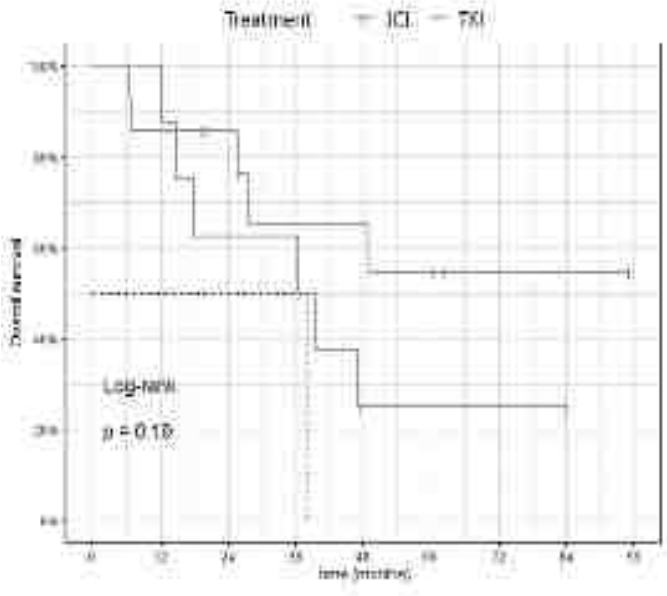

***Figure 5.** Overall survival of patients with rRCC according to treatment. ICI: Immune Checkpoint Inhibitor; TKI: Tyrosine Kinase Inhibitor.*

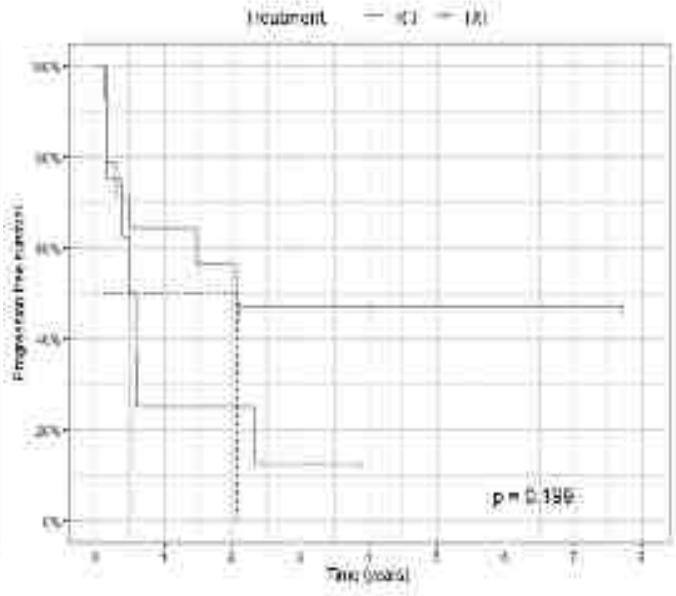

***Figure 6**. Progression free survival of patients with rRCC according to treatment. ICI: Immune Checkpoint Inhibitor; TKI: Tyrosine Kinase Inhibitor.*

4. Concerning predictive scores

Global CPS and TPS scores were mostly positives (≥ 1), with a median CPS score at 13.97 (95 % CI, 0.97 – 47.46), a median TPS score at 2.19 % (95 % CI, 0.05 – 16.97), and seemed globally higher in the srRCC group as presented in Table 5**.** The objective response rate was increased when global TPS score was ≥ 10 % (78 % for TPS ≥ 10 % vs 31 % for TPS < 10 %, OR = 7.06, *P* = 0.08, Table 7). In terms of cumulative incidence of response rate (CIRT), a global TPS score ≥ 10 % showed significant improvement (HR = 3.64 [1.11 – 11.9], *P* = 0.039) (Figures 13 – 16, annexes). In contrast, global CPS scores, with a threshold of 1 or 10 didn't seem to show an improvement in term of ORR (50 % for CPS scores of < 1 and ≥ 1 (*P* = 1); 40 % for CPS scores < 10 vs 58 % for CPS score ≥ 10 (*P* = 0.67)) (Table 8).

Otherwise, CPS or TPS scores calculated on the rhabdoid component alone tended to give quite similar results to those of a global count (Tables 7 and 8). Rhabdoid TPS score with a 10% threshold display a significant improvement in term of ORR (73 % for rhabdoid TPS ≥ 10 % vs 27 % for rhabdoid TPS < 10 %, OR = 6.44, *P* = 0.03) (Table 7).

TILs scores were globally high, with a median of 26 % [95 % CI, 13.00, 50.50] and scores of most patients (59.1 %) were in the intermediate category. ORR displayed no difference according to a 50 % cut-off TILS score (50 % of ORR for TILs score < 50 or ≥ 50 % *P* = 1, Table 9).

For note, assessment of OS and PFS depending to TPS score ≥ 10 % seemed to display a slight improvement of clinical outcomes (*P* = 0.46 and 0.23, respectively, Figures 9 and 10 [annexes]) but depending to CPS score (cut-off 10%) showed no difference (*P* = 0.69 and 0.75, respectively, Figures 11 and 12 [annexes]).

Table 7. *Objective response rates of patients with rRCC, according to global or rhabdoid TPS score, with a 1 % or 10 % cut off. CR = Complete Response; PR = Partial Response; SD = Stable Disease; PD = Progression Disease.*

	Global TPS				**Rhabdoid TPS**	
	< 1 % (n = 10)	≥ 1 % (n = 12)	< 10 % (n = 13)	≥ 10 % (n = 9)	< 10 % (n = 11)	≥ 10 % (n = 11)
ORR (95 % CI), %	30 % (3)	67 % (8)	31 % (4)	78 % (7)	27 % (3)	73 % (8)
***P* value (test)**	0.20 (Fisher)		0.08 (Fisher)		0.033 (Chi2)	
OR [95 % CI]	4.32 [0.58 - 42.05]		7.07 [0.84 - 100.59]		6.41 [0.82 - 69.21]	
Best overall response, n (%)						
CR	2 (20)	2 (16)	2 (15)	2 (22)	2 (18)	2 (18)
PR	1 (10)	6 (50)	2 (15)	5 (55)	1 (9)	6 (54)
SD	4 (40)	0 (0)	4 (30)	0 (0)	4 (36)	0 (0)
PD	3 (30)	4 (32)	5 (38)	2 (22)	4 (36)	3 (27)

Table 8. *Objective response rates of patients with rRCC, according to global or rhabdoid CPS score, with a 1 % or 10 % cut off. CR = Complete Response; PR = Partial Response; SD = Stable Disease; PD = Progression Disease.*

	Global CPS				**Rhabdoid CPS**	
	< 1 % (n = 6)	≥ 1 % (n = 16)	< 10 % (n = 10)	≥ 10 % (n = 12)	< 10 % (n = 8)	≥ 10 % (n = 14)
ORR (95 % CI), %	50 % (3)	50 % (8)	40 % (4)	58 % (7)	37 % (3)	57 % (8)
***P* value (test)**	1 (Fisher)		0.67 (Chi2)		0.65 (Fisher)	
OR [95 % CI]	1.00 [0.10 - 9.94]		2.03 [0.29 - 16.09]		2.14 [0.28 - 19.77]	
Best overall response, n (%)						
CR	1 (16)	3 (18)	2 (20)	2 (17)	2 (25)	2 (14)
PR	2 (33)	5 (31)	2 (20)	5 (42)	1 (12)	6 (43)
SD	3 (50)	1 (6)	3 (30)	1 (8)	3 (37)	1 (7)
PD	0 (0)	7 (43)	3 (30)	4 (33)	2 (25)	5 (36)

Table 9. *Objective response rates of patients with rRCC, according to 50 % cut off TILs score, intermixed nature, or proportion of rhabdoid component. CR = Complete Response; PR = Partial Response; SD = Stable Disease; PD = Progression Disease.*

	TILs		**Intermixed nature**		**Proportion of rhabdoid**	
	< 50 % (n = 16)	≥ 50 % (n = 6)	Yes (n = 16)	No (n = 6)	< 30 % (n = 11)	≥ 30 % (n = 11)
ORR (95 % CI), %	50 % (8)	50 % (3)	44 % (7)	67 % (4)	55 % (6)	45 % (5)
***P* value (test)**	1 (Fisher)		0.64 (Fisher)		0.67 (Chi2)	
OR [95 % CI]	1.00 [0.10 - 9.94]		0.41 [0.03 - 3.84]		1.42 [0.20 - 10.47]	
Best overall response, n (%)						
CR	1 (6)	3 (50)	2 (15)	2 (33)	1 (9)	3 (27)
PR	7 (43)	0 (0)	5 (31)	2 (33)	5 (45)	2 (18)
SD	4 (25)	0 (0)	4 (25)	0 (0)	3 (27)	1 (9)
PD	4 (25)	3 (50)	5 (31)	2 (33)	2 (18)	5 (45)

5. Impact of histological variant on patients' outcome

The presence of sarcomatoid and rhabdoid features seemed to be associated with a worse clinical outcome, regardless of the drug class. Indeed, the median overall survival was 36.5 months in srRCC group, not reached in rRCC group (*P* = 0.28) (figure 7). In the same way, the median PFS in srRCC group was 5.95 months [95 % CI, 0.394 - NA], not reached [95 % CI, 0.597 – NA] in rRCC group respectively (HR = 2.189 [95 % CI, 0.73 – 6.58], *P* = 0.153, Figure 8). In contrast, presence of sarcomatoid feature didn't seem to change the objective response rate (55% for rRCC vs 45% for srRCC, OR = 1.42, P = 0.67, Table 6).

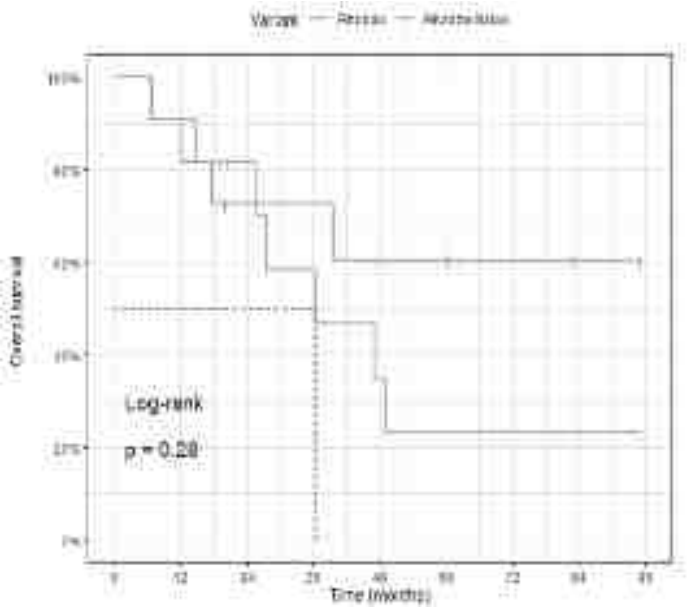

***Figure 7**. Overall survival of patients with rRCC according to the presence of an associated sarcomatoid component.*

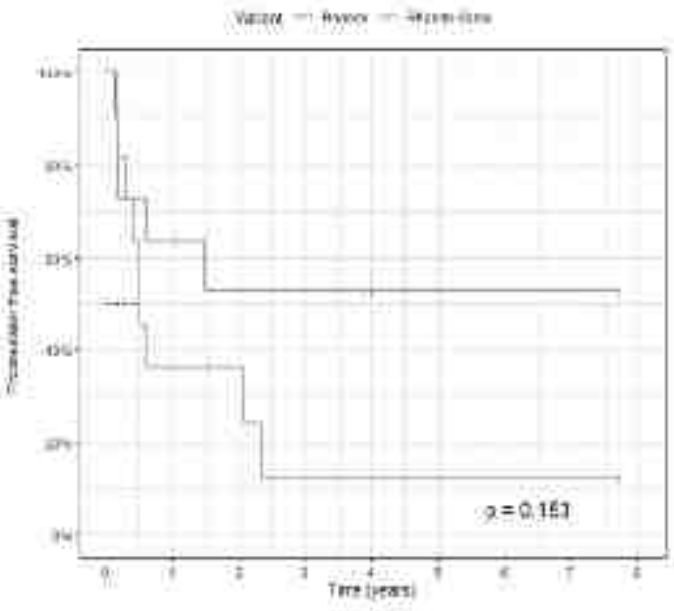

***Figure 8.** Progression free survival of patients with rRCC according to the presence of an associated sarcomatoid component.*

Discussion

Until now, many studies have focused on RCC with sarcomatoid differentiation, leaving aside its rarer rhabdoid counterpart. Our retrospective monocentric observational study aimed to provide some missing knowledges of rRCC. It focused on three main axes: characteristics of the patients, contribution of the ICI-based regimen and evaluation of biomarkers.

1. Clinical outcomes

Patients in our cohort of renal carcinoma with rhabdoid feature are more likely women (M/F = 1) compared with the epidemiology of renal cell carcinomas of all histological subtypes (M/F = 1,5 in France and 1,7 worldwide) (2,27). In the same way, the age at diagnosis is about 10 years younger (median age = 54 vs 64 in USA, 67 to 70 in France (28)). These characteristics, in terms of a younger age of onset of the disease and a balanced sex ratio, are not systematically found in the series of rRCC published in the literature (Gökden, Kara, Przybycin, Leroy) (6,9,29,30).

Although not statistically significant, our results suggest a numerically improvement of the OS and PFS in patients with metastatic rRCC treated with 1L-ICI based regimen. These results could join the outcomes of the post-hoc sRCC cohorts (CheckMate214 and JAVELIN Renal 101) reported by Tannir et al. and Choueiri et al. (19,20).

Presence of sarcomatoid feature seemed to worsen the prognosis (OS and PFS) what is in accordance with several previous reported data. However, as all patients in our cohort have a rhabdoid component, it is not possible to precise whether this difference is linked to the sarcomatoid component itself or to the combination of two aggressive components. The intermixed nature of the two histological variants and their proportion within the tumour showed no difference in treatment response rate.

Although ISUP grading system classifies RCCs with histological variants as grade 4, some authors, such as Zhang et al. (10), have questioned if RCC with rhabdoid differentiation has a prognosis similar to sarcomatoid RCC or non-sarcomatoid grade 4 RCC. This study analysed the prognosis of 1758 ISUP 3

and 406 ISUP 4 patients, 83 (20%) of whom had rhabdoid differentiation, 161 (40%) with sarcomatoid differentiation and 28 (7%) with both components. In their study, the presence of rhabdoid differentiation did not increase the risk of death in the ISUP 4 group, unlike the sarcomatoid component. The authors suggest that these two variants should not be classified in the same prognostic group.

The difference in terms of aggressivity could be explained by a peculiar molecular profile. Indeed, in his study, Bakouny et al. highlighted an increased frequency of genomic alterations in RCC with differentiation compared to RCC without differentiation, some associated with a poor prognosis or representing therapeutic targets such as mutations of BAP1, deletions of CDKN2A and CDKN2B, mutations of NF2, amplification of MYC… They also showed a particular immune-inflamed phenotype, enriched in cytotoxic lymphocytes, macrophages and genes encoding antigen-presenting mechanisms, with increased PDL1 expression in these RCCs with differentiation. The molecular characteristics of the sarcomatoid and rhabdoid histological variants were compared and were not found to be significantly different, but they did concern under the condition of analysis of restricted samples. Another study led by Malouf et al. underlines an association between alteration of the Hippo pathway and sarcomatoid differentiation (31).

2. PD-L1, TILs and predictive scores

In the Checkmate 214 cohort comparing the effects of double ICI versus TKI treatment, Motzer et al. also assessed the influence of PD-L1 expression. High- and intermediate-risk patients treated with double ICI showed improved overall survival and treatment response rates, regardless of PD-L1 expression. However, they noted a progression-free survival improvement when PD-L1 expression in tumour cells (TPS) and/or immune cells (CPS) was greater than or equal to 1 (13,32).

Tannir et al., on his post hoc analysis of phase III Checkmate 214 dedicated to patients with RCC with sarcomatoid component, also found an efficacy of treatment with double ICI vs. Sunitinib regardless of PD-L1 expression level, but with an increased benefit in the case of a TPS score greater than or equal to 1% (19).

In accordance with Bakouny et al. and Joseph et al. studies (21,23), tumoral and inflammatory cells PD-L1 expression is increased within histological variants in comparison with the classical tumoral component. The majority of TPS and CPS scores were greater than or equal to 1, prompting us to use different, more discriminating cut-off scores. The CPS scores with thresholds of 1 or 10 points show no difference in terms of objective response rate. On the other hand, the TPS scores (global and rhabdoid) with a cut-off of 10 % proved to be more divisive than that at 1 %, with a marked difference in the rate of response to treatment. In our study, the statistical analysis for TPS score with a 10 % cut-off display a significant difference in term of ORR for the rhabdoid TPS (tested with Chi2) but not for the global TPS (tested with Fisher exact test), due to a small theoretical workforce. Both showed or seemed to show a real ORR difference but requiring a larger number of patients to be confirmed.

It is interesting to note that scores are not very different when only the rhabdoid component is evaluated. This represents a real advantage for the management of a patient with metastatic RCC, in the case of a small biopsy sample containing intermixed classical and rhabdoid components.

At this stage, in our study, PD-L1 expression in tumour cells (TPS score) appears to be associated with better clinical outcomes (Figures 9 - 12) but the absence of accessible multivariate analysis due to the small size of our cohort means that we cannot say whether this is a favourable prognostic biomarker or a factor predicting a better response to ICI. In contrast, PD-L1 expression in associated mononuclear inflammatory cells (CPS score) does not appear to influence response to ICI.

The percentage of TILs is naturally higher in rRCC due to immune inflammatory stroma, but in our cohort, it does not appear to be a relevant predictor of response to treatment, having shown no difference in objective response rates.

Similarly, we tested the objective response rate to treatment as a function of the proportion of the rhabdoid component or the intermixed nature of the variants, with no relevant results.

3. Study limitations, strengths, and prospects

However, our study has some limitations. It was not possible to carry out all the desired statistical analyses due to the small size of the cohort. However, it is already substantial for a monocentric study of a rare variant. Inclusion of a larger number of patients would enable multivariate analyses to be performed and would strengthen the correlation between a positive TPS score and ICI efficacy. It would also make it possible to analyse distinctly the clinical impact of each molecule of the ICI-therapy, such as anti-PD-1, anti-PD-L1 and anti-CTLA4.

We were interested in patients with metastatic rRCC, with or without a sarcomatoid component. It would be interesting to be able to extend the analysis to patients with mRCC of any ISUP 4 grade (with pure rhabdoid or sarcomatoid component and with an ISUP 4 grade without histological variant), to compare clinical results and responses to treatment.

The technique and interpretation of anti-PD-L1 immunohistochemistry have been the subject of numerous publications. The founding work being based on the Blue Print study carried out in lung cancer (33). Immunohistochemical evaluation of TPS and CPS scores has become routine for pathologists, but certain difficulties may arise. The PD-L1 antibody clone (22C3) used for the study, enhanced by OptiView with amplification, produces a granular staining and requires optimal standardization. It can generate a background noise that interferes with the identification of cellular elements, particularly immune elements included in the CPS score.

In our study, immunohistochemical techniques were carried out under real-life conditions, retrospectively and in one step, as part of the laboratory's routine. A double-blind reading was performed by two pathologists (LV, VL, the latter as an uropathology referent). This double reading of the IHC slides was followed by a collegial review in the event of disagreement defined by score differences implying a change of semi-quantitative category.

Finally, 4 of the 22 patients did not undergo surgery and only a biopsy of the tumour was available. These narrower samples impose the examination of a limited tumour area, with possible under- or

over-estimation of the proportions of histological variants and predictive scores, accentuated by the intermixed nature of the different tumoral components or inflammatory remodelling.

4. Conclusion

In conclusion, this small size cohort pilot study is the first, to our knowledge, to characterize the outcomes of patients with rRCC, treated with ICI. The clinical outcomes (OS, PFS) of patients with rRCC seemed improved by ICI based regimens. Moreover, patients with rRCC harboring a TPS ≥ 10 % present a high ORR, regardless of the drug class. These data support the use of ICI-based regimens in patients with rRCC. TPS predictive score with a 10 % cut-off should be tested on larger cohorts.

Troisième partie : Discussion

Jusqu'à ce jour, bon nombre d'études se sont intéressés au carcinome rénal à différenciation sarcomatoïde, laissant de côté son homologue rhabdoïde, plus rare. Cette étude observationnelle, rétrospective et monocentrique, vise à apporter certaines connaissances manquantes sur le rRCC et à notre connaissance est la première à évaluer sa réponse aux traitements. Elle s'articule autour de trois axes principaux : les caractéristiques cliniques des patients, l'apport de l'immunothérapie et l'évaluation de scores prédictifs de réponse au traitement. Notre cohorte était composée exclusivement de patients atteint de RCC métastatique avec différenciation rhabdoïde, parfois associée à une différenciation sarcomatoïde et nous n'avons étudié que la première ligne de traitement métastatique.

1. Caractéristiques cliniques des patients

Notre cohorte, comparée à l'épidémiologie des patients atteints de carcinome à cellules rénales tous types histologiques confondus, apparaît plus féminine avec un sex-ratio Homme/Femme égal à 1 contre 1,5 en France ou 1,7 dans le monde (2,27), mais également plus jeune d'environ 10 ans au moment du diagnostic (54 ans d'âge médian au diagnostic contre 64 ans aux USA et 67 à 70 ans en France (28)). Ces caractéristiques en termes d'âge de survenue de la maladie et de sex-ratio ne sont pas systématiquement retrouvées dans les séries de rRCC publiées dans la littérature (Gökden, Kara, Przybycin, Leroy) (6,9,29,30).

Le bénéfice en termes d'efficacité thérapeutique (survie globale et survie sans progression) semble marqué chez les patients atteints de rRCC métastatique traités par immunothérapie en première ligne contre ceux traités par TKI, avec une large proportion de réponse complète. Les résultats de notre étude, bien que non significatifs, semblent rejoindre ceux de la cohorte de sRCC des études post-hoc de Tannir et al. et Choueiri et al. (CheckMate 214 et JAVELIN Renal 101), avec des médianes de survie globale et de survie sans progression comparables (19,20).

La présence d'une composante sarcomatoïde semble aggraver le pronostic en termes de survie globale et survie sans progression. Cependant, l'ensemble de la cohorte présentant des caractéristiques rhabdoïdes, il n'apparaît pas possible de préciser si cette différence est liée à la composante sarcomatoïde elle-même ou à l'association de deux composantes agressives. Le caractère intriqué des deux variants histologiques ainsi que leur proportion au sein de la tumeur n'ont pas montré de différence de taux de réponse au traitement.

Bien que le système de classification de l'ISUP classe les RCC présentant des variantes histologiques en grade 4, certains auteurs, comme Zhang et al., se sont demandé si les RCC à différenciation rhabdoïde avaient un pronostic similaire aux RCC sarcomatoïdes ou aux RCC de grade 4 sans variant histologique (9). Cette étude analyse le pronostic de 1758 patients ISUP 3 et 406 patients ISUP 4, dont 83 (20%) avec différenciation rhabdoïde, 161 (40%) avec différenciation sarcomatoïde et 28 (7%) avec les deux composantes. Dans leur étude, la présence d'une différenciation rhabdoïde n'augmente pas le risque de décès au sein du groupe ISUP 4, contrairement à la composante sarcomatoïde. Les auteurs suggèrent de ne pas classer ces deux variants dans le même groupe pronostique.

Cette agressivité pourrait s'expliquer par un profil moléculaire particulier. En effet, dans son étude, Bakouny et al. a mis en lumière une fréquence accrue d'altérations génomiques dans les RCC avec variant histologique par rapport aux RCC sans variant, associées à un mauvais pronostic ou représentant des cibles thérapeutiques comme les mutations de BAP1, délétions de CDKN2A et CDKN2B, mutations de NF2, amplification de MYC... Ils ont également montré un phénotype particulier « immuno-inflammatoire » (immune-inflamed phenotype), enrichi en lymphocytes cytotoxiques, en macrophages, en gènes codant pour des mécanismes de présentation de l'antigène, avec augmentation de l'expression de PD-L1 au sein de ces RCC avec variants. Les caractéristiques moléculaires des variants histologiques sarcomatoïde et rhabdoïde ont été comparées et ne se sont pas révélées significativement différentes, sous réserve d'une analyse d'échantillons restreints (23).

Une autre étude menée par Malouf et al. met en évidence une association entre l'altération de la voie de signalisation Hippo et la différenciation sarcomatoïde (31).

2. PD-L1, TILs et scores prédictifs de réponse au traitement

Dans la cohorte de l'étude Checkmate 214 comparant les effets d'un traitement par double ICI vs TKI de type sunitinib, Motzer et al. a également évalué l'influence de l'expression de PDL1. Les patients de risque élevé ou intermédiaire traités par double ICI présentaient une amélioration de la survie globale et du taux de réponse, quelle que soit l'expression de PDL1. Ils notaient cependant un allongement de la survie sans progression lorsque l'expression de PDL1 au niveau des cellules tumorales (TPS) et/ou des cellules immunes (CPS) était supérieure ou égale à 1 (13,32).

Tannir et al. et Choueiri et al., dans leurs analyses post-hoc respectives de phase III de Checkmate 214 et JAVELIN Renal 101 consacrées aux patients porteurs de carcinome rénal avec composante sarcomatoïde, retrouvaient également, chez ces patients de pronostic défavorable, une efficacité du traitement par double ICI (CheckMate214 (19)) ou ICI + TKI (JAVELIN (20)) vs Sunitinib quel que soit le niveau d'expression de PDL1 mais avec un bénéfice accru en cas de score TPS supérieur ou égal à 1% (19).

Au sein de notre cohorte, comme décrit dans les études de Bakouny et al. et de Joseph et al. (21,23), l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales et inflammatoires est augmentée dans les variants histologiques par rapport aux contingents classiques. Les scores TPS et CPS étaient majoritairement supérieurs ou égaux à 1, nous poussant à utiliser des cut-off différents, plus discriminants.
Les scores CPS avec des seuils de 1 ou 10 ne montrent pas de différence en termes de taux de réponse**.** En revanche, le score TPS avec un seuil de 10% se montre plus clivant que celui à 1%, avec une différence significative et marquée du taux de réponse au traitement. Dans notre étude, l'analyse statistique du score TPS avec un seuil de 10 % montre une différence significative en termes d'ORR pour le TPS rhabdoïde (testé avec Chi2) mais non pour le TPS global (testé avec le test exact de Fisher), en raison d'un faible effectif théorique. Les deux scores montrent ou semblent montrer une réelle

différence en termes de taux de réponse au traitement (ORR) mais nécessitent une analyse sur un plus grand nombre de patients pour être confirmés.

Il apparaît intéressant de noter que les scores sont relativement identiques lorsque l'évaluation est réalisée uniquement sur la composante rhabdoïde ou sur l'ensemble des composantes. Ceci représente un réel intérêt dans la prise en charge d'un patient porteur d'un RCC métastatique en cas de prélèvement biopsique exigu et avec des composantes classique et rhabdoïde intriquées.

A ce stade, dans notre étude, l'expression de PD-L1 dans les cellules tumorales (score TPS) semble associée à de meilleurs résultats cliniques mais l'absence d'analyse multivariée accessible en raison de la petite taille de notre cohorte ne nous permet pas de préciser s'il s'agit d'un biomarqueur pronostique favorable ou d'un facteur prédictif à une meilleure réponse aux ICI. En revanche, l'expression de PD-L1 dans les cellules inflammatoires mononucléées associées (score CPS) ne semble pas influer sur la réponse aux ICI.

Le pourcentage de TILs est naturellement plus élevé dans les rRCC en raison de l'inflammation immunitaire du stroma, mais il ne semble pas représenter dans notre cohorte un élément pronostique ou prédictif de réponse au traitement pertinent, n'ayant pas montré de différence en termes de survie globale et de taux de réponse.

3. Limites, forces et perspectives de l'étude

La petite taille de la cohorte n'a pas permis de réaliser tous les tests statistiques souhaités. Elle s'avère cependant déjà conséquente pour une étude monocentrique à propos d'un variant rare.

L'inclusion d'un plus grand nombre de patients permettrait de réaliser des analyses multivariées, afin de tenter de renforcer la corrélation entre un score TPS positif et l'efficacité des ICI mais également de permettre d'analyser distinctement les impacts cliniques de chaque molécule comme les anti-PD-1, ant-PD-L1, anti-CTLA4.

Nous nous sommes par ailleurs intéressés aux patients présentant un RCC métastatique avec différentiation rhabdoïde, associée ou non à une composante sarcomatoïde. Il serait intéressant de

pouvoir élargir l'analyse à des patients atteints de mRCC tous grades ISUP 4 confondus (avec composante rhabdoïde ou sarcomatoïde pure et de grade ISUP 4 sans variant histologique), afin de comparer les résultats cliniques et les réponses au traitement.

Les techniques immunohistochimiques ont été réalisées en conditions réelles, de façon rétrospective, en un temps, intégrées à la routine du laboratoire. Une double lecture en aveugle a été réalisée par deux pathologistes (LV, VL), dont une référente en uropathologie. Cette double lecture des lames a été suivie d'une relecture collégiale en cas de désaccord. Les désaccords étaient définis par des écarts de score impliquant un changement de catégorie semi-quantitative.

La technique et l'interprétation de l'immunohistochimie anti-PDL1 ont fait l'objet de nombreuses publications, le travail princeps reposant sur l'étude Blue Print réalisé dans le cancer du poumon (33). L'évaluation des scores TPS et CPS est devenue routinière pour les pathologistes mais certaines difficultés peuvent se présenter. Le clone d'anticorps PD-L1 (22C3) utilisé pour l'étude, renforcé par OptiView avec amplification, produit un marquage granuleux et nécessite une standardisation optimale car il peut générer un bruit de fond gênant le repérage des éléments cellulaires en particulier immuns, comptabilisés dans le score CPS.

Enfin, pour 4 patients (4/22, soit 18%), nous ne disposions pas de la pièce opératoire et avons uniquement analysé les biopsies de la tumeur. Ces prélèvements de petite taille nous imposaient une zone tumorale limitée, avec possible sous- ou sur-estimation des proportions de variants histologiques et des scores prédictifs en raison de leur caractère enchevêtré à une éventuelle composante classique, sarcomatoïde ou à des remaniements inflammatoires.

Quatrième partie : Conclusion

La présence d'une différenciation rhabdoïde au sein d'un carcinome à cellules rénales est un évènement rare et peu étudié. En raison d'une physiopathologie mal connue, le carcinome rénal à différenciation rhabdoïde (rRCC) est souvent assimilé au carcinome rénal à différenciation sarcomatoïde (sRCC), dont il partage l'agressivité et l'absence d'efficacité vis-à-vis des traitements habituellement proposés dans les formes classiques du cancer du rein. Comme pour le sRCC, la piste des inhibiteurs des checkpoints immunitaires est privilégiée mais il demeure un défi thérapeutique.

Vingt-deux patients porteurs de rRCC métastatiques suivis à Strasbourg depuis 2015 ont été retenus pour notre étude, la moitié montrant, au sein de la tumeur, une différenciation rhabdoïde isolée, l'autre moitié une composante à la fois rhabdoïde et sarcomatoïde. La caractérisation clinique (données de survie globale et réponse au traitement) et la caractérisation morphologique de ces tumeurs avec exploration du score prédictif de réponse à l'immunothérapie par une étude de l'expression immunohistochimique de PDL1 à la surface des cellules tumorales (TPS) ou au niveau des cellules tumorales et des cellules immunes (CPS) ont permis de relever plusieurs points particuliers. Comparée aux patients atteints de RCC tous types histologiques confondus, notre cohorte comporte une plus grande proportion de femmes et des patients plus jeunes au moment du diagnostic. Malgré les limites liées au faible effectif de patients étudiés, nos analyses statistiques tendent à souligner plusieurs éléments. A l'instar des sRCC, la survie globale des rRCC semble améliorée lorsque les patients sont traités par immunothérapie plutôt que par inhibiteurs de tyrosine kinase, et ce quel que soit leur statut PD-L1. La présence d'une composante sarcomatoïde au sein de rRCC aggrave le pronostic, tous traitements confondus. Enfin, les tumeurs ayant un score TPS ≥ 10 % présentent un meilleur taux de réponse aux traitements, toutes classes thérapeutiques confondues. Cette piste nous semble prometteuse et mériterait validation sur une cohorte plus importante.

VU
Strasbourg, le 12 juillet 2023
Le président du jury de thèse
Professeur LEGNARD Marie-Pierre

VU et approuvé
Strasbourg, le 13 JUIL. 2023
Le Doyen de la Faculté de Médecine,
Maïeutique et Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILIA

Annexes

Table 10. *Global TPS and CPS scoring, distribution of patients within semi-quantitative groups. (R = Patients with rhabdoid component only, S+R = patients with both components).*

	Global CPS n, (%)			**Global TPS n, (%)**			
	< 1	**1-9**	**≥ 10**	**< 1**	**1-9**	**10-49**	**≥ 50**
Overall (n=22)	6 (27.3)	4 (18.2)	12 (54.5)	10 (45.5)	3 (13.6)	7 (31,8)	2 (9.1)
R (n=11)	3 (27.3)	2 (18.2)	6 (54.5)	6 (54.3)	1 (9.0)	2 (18.2)	2 (18.2)
S+R (n=11)	3 (27.3)	2 (18.2)	6 (54.5)	4 (36.4)	2 (18.2)	5 (45.5)	0 (0.0)

Table 11. *Rhabdoid TPS and CPS scoring, distribution of patients within semi-quantitative groups. (R = Patients with rhabdoid component only, S+R = patients with both components).*

	Rhabdoid CPS n, (%)			**Rhabdoid TPS n, (%)**			
	< 1	**1-9**	**≥ 10**	**< 1**	**1-9**	**10-49**	**≥ 50**
Overall (n=22)	4 (18.2)	4 (18.2)	14 (63.6)	8 (36.4)	3 (13.6)	5 (22.7)	5 (22.7)
R (n=11)	2 (18.2)	2 (18.2)	7 (63.6)	5 (45.5)	1 (9.0)	3 (27.3)	2 (18.2)
S+R (n=11)	2 (18.2)	2 (18.2)	7 (63.6)	3 (27.3)	2 (18.2)	3 (27.3)	3 (27.3)

Table 12. *Global and rhabdoid TILs scoring, distribution of patients within semi-quantitative groups. (R = Patients with rhabdoid component only, S+R = patients with both components).*

	Global TILs n, (%)			**Rhabdoid TILs n, (%)**		
	< 10	**10-49**	**≥ 50**	**< 10**	**10-49**	**≥ 50**
Overall (n=22)	3 (13.6)	13 (59.1)	6 (27.3)	3 (13.6)	11 (50)	8 (36.4)
R (n=11)	2 (18.2)	5 (45.5)	4 (36.4)	0 (0)	8 (72.7)	3 (27.3)
S+R (n=11)	1 (9.1)	8 (72.7)	2 (18.2)	3 (27.3)	3 (27.3)	5 (45.5)

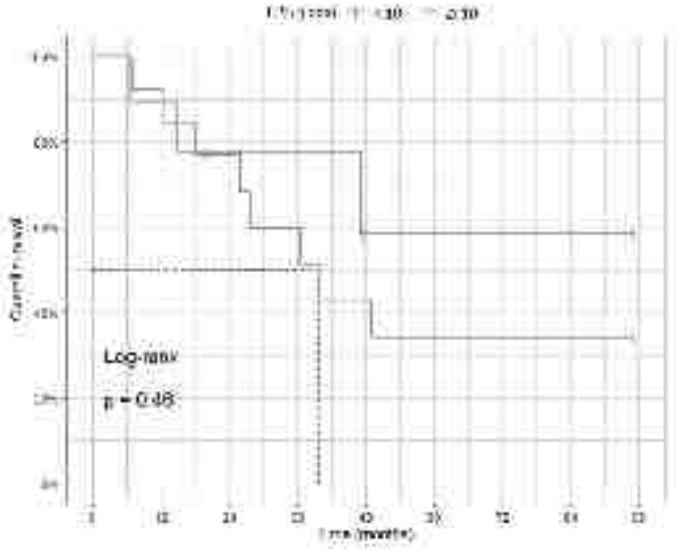

Figure 9. *Overall survival of patients with rRCC according to the 10% cut-off TPS score.*

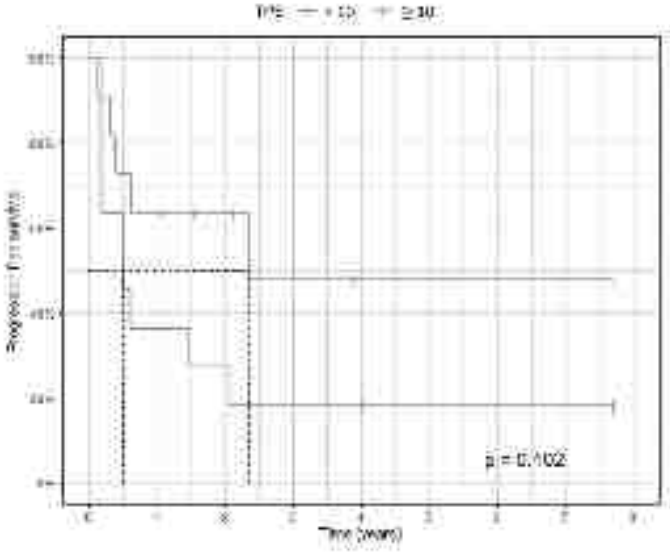

Figure 10. *Progression free survival of patients with rRCC according to the 10% cut-off TPS score.*

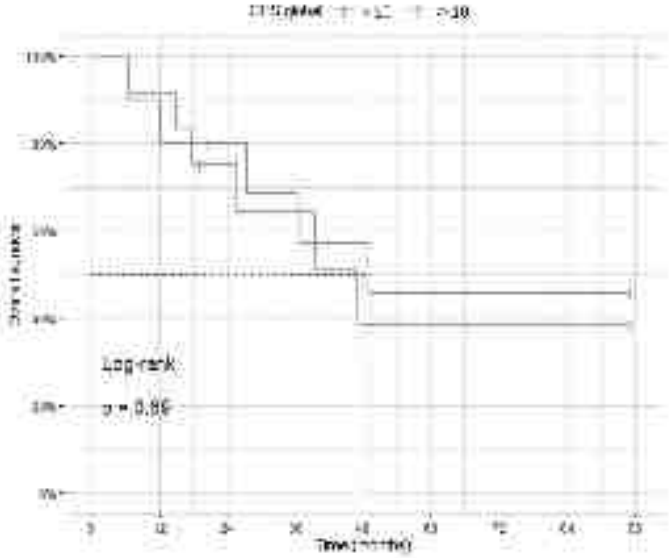

Figure 11. *Overall survival of patients with rRCC according to the 10 points cut-off CPS score.*

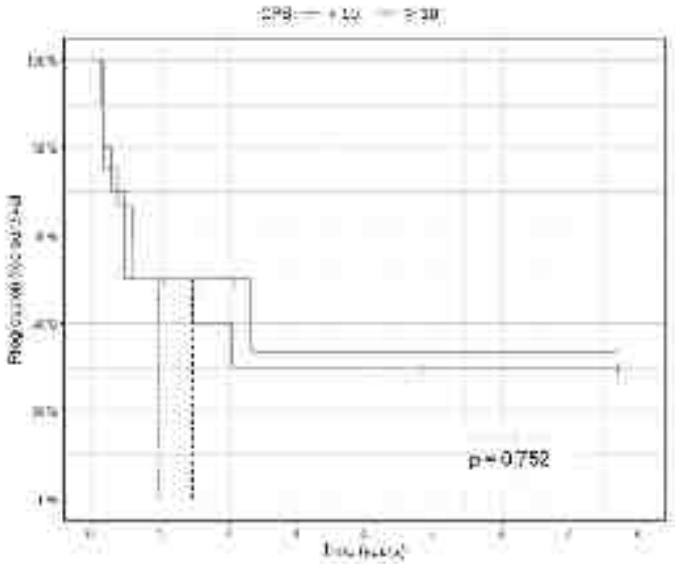

Figure 12. *Progression free survival of patients with rRCC according to the 10 points cut-off CPS score.*

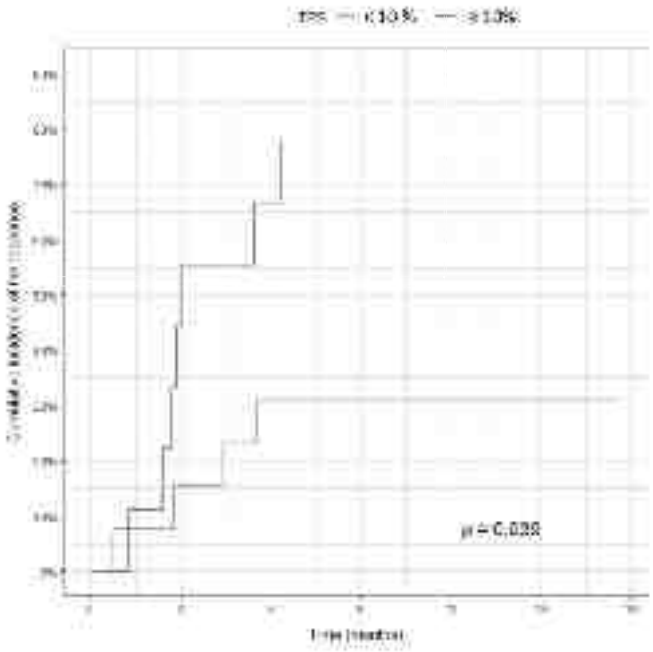

Figure 13. *Cumulative incidence of response rate of patients with rRCC, treated with ICI, according to 10 % cut off global TPS score.*

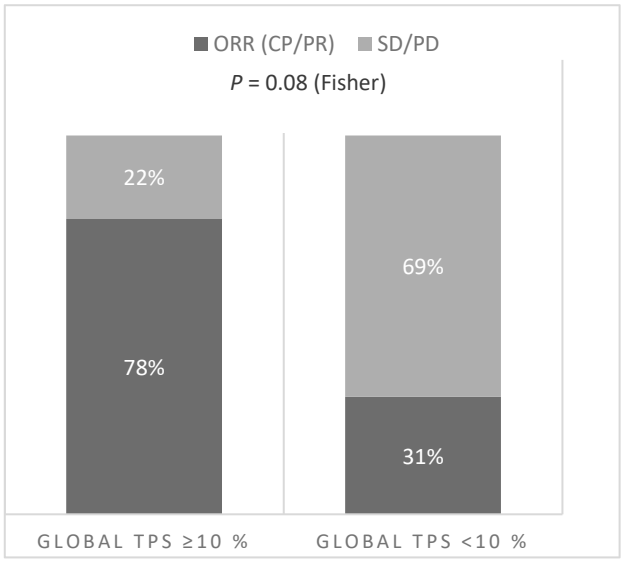

Figure 14*. Objective response Rate of patients with rRCC, treated with ICI, according to 10 % cut off global TPS score. CR = Complete Response; PR = Partial Response; SD = Stable Disease; PD = Progression Disease.*

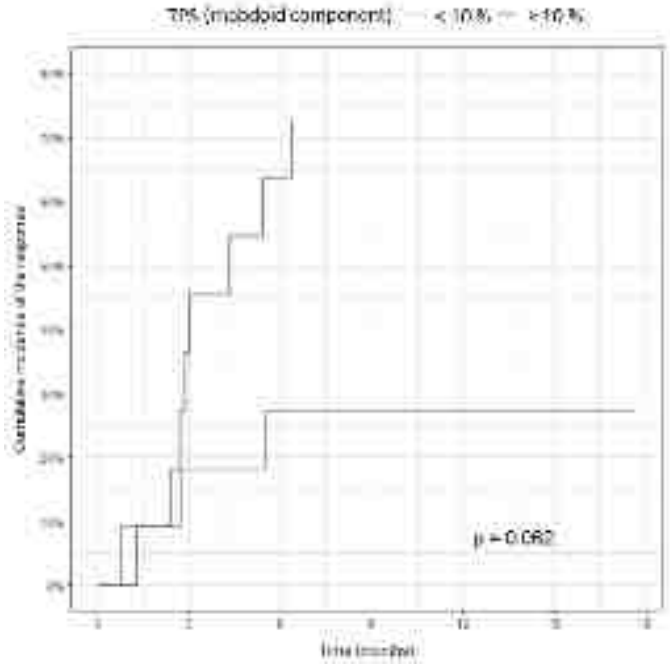

Figure 15. *Cumulative incidence of response rate of patients with rRCC, treated with ICI, according to 10% cut off rhabdoid TPS score.*

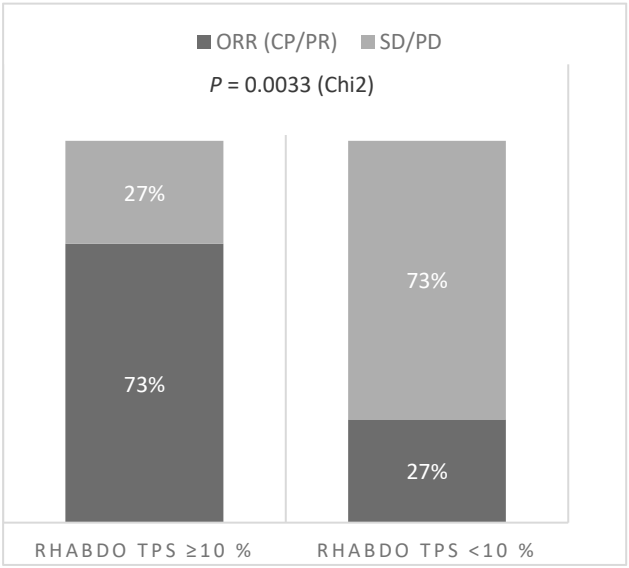

Figure 16*. Objective response Rate of patients with rRCC, treated with ICI, according to 10 % cut off rhabdoid TPS score. CR = Complete Response; PR = Partial Response; SD = Stable Disease; PD = Progression Disease.*

Références

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: https://gco.iarc.fr/today, accessed [10 September2023]

2. Urofrance | Recommandations du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie - actualisation 2022-2024 : prise en charge du cancer du rein - Urofrance [Internet]. [cited 2023 Aug 21]. Available from: https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-du-comite-de-cancerologie-de-lassociation-francaise-durologie-actualisation-2022-2024-prise-en-charge-du-cancer-du-rein/

3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2023 Aug 31]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 8). Available from: https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/36.

4. Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Samaratunga H. Grading of renal cell carcinoma. Histopathology. 2019 Jan;74(1):4–17.

5. Rioux-Leclercq N, Ferran A, Mahul A, Argani P, Billis A, Bonsib S, et al. Les tumeurs rénales : recommandations de la conférence de consensus de l'International Society of Urologic Pathology (ISUP) 2012. Annales de Pathologie. 2014 Dec 1;34(6):448–61.

6. Gokden N, Pfeifer JD, Humphrey PA. Renal Cell Carcinoma With Rhabdoid Features. Am J Surg Pathol. 2000;24(10):10.

7. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Grading System for Renal Cell Carcinoma and Other Prognostic Parameters. American Journal of Surgical Pathology. 2013 Oct;37(10):1490–504.

8. Deuker M, Stolzenbach F, Rosiello G, Palumbo C, Martin T, Tian Z, et al. Renal Cell Carcinoma: Comparison between Variant Histology and Clear Cell Carcinoma across All Stages and Treatment Modalities. Journal of Urology. 2020 Oct;204(4):671–6.

9. Przybycin CG, McKenney JK, Reynolds JP, Campbell S, Zhou M, Karafa MT, et al. Rhabdoid Differentiation Is Associated With Aggressive Behavior in Renal Cell Carcinoma: A Clinicopathologic Analysis of 76 Cases With Clinical Follow-up. American Journal of Surgical Pathology. 2014 Sep;38(9):1260–5.

10. Zhang BY, Cheville JC, Thompson RH, Lohse CM, Boorjian SA, Leibovich BC, et al. Impact of Rhabdoid Differentiation on Prognosis for Patients with Grade 4 Renal Cell Carcinoma. European Urology. 2015 Jul;68(1):5–7.

11. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Mar 21;380(12):1116–27.

12. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, Porta C, Eto M, Powles T, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021 Apr 8;384(14):1289–300.

13. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018 Apr 5;378(14):1277–90.

14. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):829–41.

15. Motzer RJ, Banchereau R, Hamidi H, Powles T, McDermott D, Atkins MB, et al. Molecular subsets in renal cancer determine outcome to checkpoint and angiogenesis blockade. Cancer Cell. 2020 Dec 14;38(6):803-817.e4.

16. Hahn AW, Shah AY, Campbell MT. First-Line Immuno-Oncology Combinations for Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma (mRCC): A Systematic Review of Phase III Clinical Trials. Kidney Cancer. 2021 Jan 1;5(4):207–17.

17. Hahn AW, Lebenthal J, Genovese G, Sircar K, Tannir NM, Msaouel P. The significance of sarcomatoid and rhabdoid dedifferentiation in renal cell carcinoma. Cancer Treatment and Research Communications. 2022 Jan 1;33:100640.

18. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Outcomes in the combined IMDC intermediate/poor risk and sarcomatoid subgroups of the phase 3 KEYNOTE-426 study. JCO. 2019 May 20;37(15_suppl):4500–4500.

19. Tannir NM, Signoretti S, Choueiri TK, McDermott DF, Motzer RJ, Flaifel A, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab versus Sunitinib in First-line Treatment of Patients with Advanced Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma. Clin Cancer Res. 2021 Jan 1;27(1):78–86.

20. Choueiri TK, Larkin J, Pal S, Motzer RJ, Rini BI, Venugopal B, et al. Efficacy and correlative analyses of avelumab plus axitinib versus sunitinib in sarcomatoid renal cell carcinoma: post hoc analysis of a randomized clinical trial. ESMO Open. 2021 Jun;6(3):100101.

21. Joseph RW, Millis SZ, Carballido EM, Bryant D, Gatalica Z, Reddy S, et al. PD-1 and PD-L1 Expression in Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Differentiation. Cancer Immunology Research. 2015 Dec 1;3(12):1303–7.

22. Krohn D. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, Interpretation Manual, NSCLC 1% 50%.

23. Bakouny Z, Braun DA, Shukla SA, Pan W, Gao X, Hou Y, et al. Integrative molecular characterization of sarcomatoid and rhabdoid renal cell carcinoma. Nat Commun. 2021 Dec;12(1):808.

24. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, et al. Assessing Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group: Part 2: TILs in Melanoma, Gastrointestinal Tract Carcinomas, Non–Small Cell Lung Carcinoma and Mesothelioma, Endometrial and Ovarian Carcinomas, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Genitourinary Carcinomas, and Primary Brain Tumors. Advances in Anatomic Pathology. 2017 Nov;24(6):311–35.

25. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. Ann Oncol. 2015 Feb;26(2):259–71.

26. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009 Jan;45(2):228–47.

27. Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, Saginala K, Mohammed A, Vakiti A, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. World Journal of Oncology. 2020 Jun;11(3):79.

28. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cited 2023 Aug 21]. Available from: https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir

29. Leroy X, Zini L, Buob D, Ballereau C, Villers A, Aubert S. Renal Cell Carcinoma With Rhabdoid Features. Arch Pathol Lab Med. 2007;131.

30. Kara O, Maurice MJ, Zargar H, Malkoc E, Akca O, Andrade HS, et al. Prognostic implications of sarcomatoid and rhabdoid differentiation in patients with grade 4 renal cell carcinoma. Int Urol Nephrol. 2016 Aug;48(8):1253–60.

31. Malouf GG, Flippot R, Dong Y, Dinatale RG, Chen YB, Su X, et al. Molecular characterization of sarcomatoid clear cell renal cell carcinoma unveils new candidate oncogenic drivers. Sci Rep. 2020 Jan 20;10(1):701.

32. Motzer RJ, Choueiri TK, McDermott DF, Powles T, Vano YA, Gupta S, et al. Biomarker analysis from CheckMate 214: nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. J Immunother Cancer. 2022 Mar 18;10(3):e004316.

33. Tsao MS, Kerr KM, Kockx M, Beasley MB, Borczuk AC, Botling J, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Comparability Study in Real-Life Clinical Samples: Results of Blueprint Phase 2 Project. J Thorac Oncol. 2018 Sep;13(9):1302–11.

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR

Faculté de médecine maïeutique et sciences de la santé
Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : VALLOIS Prénom : Louis

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une oeuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente.

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'oeuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

À Strasbourg, le 10/07/23

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RESUME :

Introduction – La présence d'une dédifférenciation rhabdoïde au sein d'un carcinome à cellules rénales est un évènement rare et peu décrit. En raison d'une physiopathologie mal connue, le carcinome rénal à différenciation rhabdoïde (rRCC) est souvent assimilé au carcinome rénal à différenciation sarcomatoïde (sRCC), dont il partage l'agressivité et l'absence d'efficacité vis-à-vis des traitements habituellement proposés dans les formes classiques du cancer du rein. Comme pour le sRCC, la piste des inhibiteurs des checkpoints immunitaires est privilégiée mais il demeure un défi thérapeutique. Cette étude a pour objectifs de déterminer l'efficacité des traitements par immunothérapie (ICI) face aux Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase (TKI) chez les patients présentant cette forme rare de carcinome rénal et d'explorer un score prédictif de réponse au traitement.

Méthodes – Nous avons identifié tous les patients porteurs de rRCC métastatiques traités par ICI ou TKI au CHU et à l'Institut de Cancérologie de Strasbourg (ICANS) depuis 2015. La moitié d'entre eux présentait, au sein de la tumeur, une différenciation rhabdoïde isolée, l'autre moitié une composante à la fois rhabdoïde et sarcomatoïde. Nous avons réalisé une caractérisation clinique (données de survie globale et réponse au traitement) et morphologique de ces tumeurs avec évaluation semi-quantitative des lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs) et exploration du score prédictif de réponse à l'immunothérapie par une étude de l'expression immunohistochimique de PDL1 à la surface des cellules tumorales (TPS) ainsi qu'au niveau des cellules tumorales et des cellules immunes (CPS).

Résultats – Au total, 22 patients atteints de rRCC métastatique ont été inclus, montrant un profil clinique sans prédominance de genre (sex ratio 1:1), jeunes au moment du diagnostic (médiane à 54 ans). Le traitement de ces patients par ICI tend à améliorer lesur survie globale (P = 0.19) et leur survie sans progression (HR = 2.01 ; P = 0.199). Les patients présentant un score TPS ≥ 10 % semblent montrer un meilleur taux de réponse aux traitements. Celui-ci est plus élevé en cas de score TPS global ≥ 10 % (78 % vs 31 %, P = 0.08) et significativement corrélé lorsque le TPS est ≥ à 10% dans la composante rhabdoïde (73 % vs 23 %, P = 0.03). La présence d'un contingent sarcomatoïde associée à la composante rhabdoïde semble affecter la survie globale (P = 0.28) et la survie sans progression (HR = 2.19 ; P = 0.153). L'exploration des scores CPS et TILs ne montre pas de différences importantes en termes de taux de réponse aux traitements et survie sans progression, tout comme la proportion des variants histologiques sarcomatoïde et rhabdoïde ou leur intrication au sein de la tumeur.

Conclusion - Cette étude pilote portant sur une cohorte limitée est, à notre connaissance, la première à décrire le pronostic des patients atteints de rRCC traités par ICI. A l'instar des sRCC, la survie globale des patients porteurs de rRCC semble améliorée lorsqu'ils sont traités par immunothérapie plutôt que par inhibiteurs de tyrosine kinase, et ce quel que soit leur statut PD-L1. La présence d'une composante sarcomatoïde au sein de rRCC aggrave le pronostic, tous traitements confondus. Enfin, les tumeurs ayant un score TPS ≥ 10 % présentent un meilleur taux de réponse aux traitements, toutes classes thérapeutiques confondues. Cette piste nous semble prometteuse et mériterait validation sur une cohorte plus importante.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Anatomie et Cytologie Pathologiques

MOTS-CLES : Carcinome rénal, Rhabdoïde, Sarcomatoïde, Métastatique, ISUP 4, Immunothérapie, Inhibiteurs des Checkpoints Immunitaires, Inhibiteur de Tyrosine Kinase, ICI, TKI, PD-1, PD-L1, CPS, TPS, TILs.

PRESIDENTE : Pr. Marie-Pierre CHENARD

ASSESSEURS : Pr. Hervé LANG, Pr. Gabriel MALOUF, Dr. Philippe BARTHELEMY, Dr. Véronique LINDNER