

Néphrectomie dans le cancer du rein métastatique?

Contre

Actualités et controverses en Uro-oncologie
Saint Malo
1 octobre 2011

Dr Arnaud DOERFLER
Service d'Urologie



Plan:

- Recommandations
- Littérature
- Etudes en cours
- Conclusion

Recommandations AFU:

RECOMMANDATIONS EN ONCO-UROLOGIE 2010 : CANCER DU REIN
Recommandations en Onco-Urologie 2010 :
Cancer du rein

J.-J. Patard*, H. Baumert, J.-M. Corréas, B. Escudier,
H. Lang, J.-A. Long, Y. Neuzillet, P. Paparel,
L. Poissonnier, N. Rioux-Leclercq, M. Soulie



Recommandations concernant la néphrectomie pour les stades métastatiques	Grade
Une néphrectomie est recommandée pour les patients présentant un bon état général, précédant un traitement par INF-alpha.	A
Chez les patients de pronostic bon et intermédiaire, la néphrectomie précédant un traitement anti-angiogénique reste le standard surtout si la masse tumorale rénale primitive est importante. Cependant, l'inclusion de ces patients dans le protocole prospectif national CARMENA est encouragée.	C
Chez les patients de mauvais pronostic, la néphrectomie avant traitement anti-angiogénique n'est pas recommandée.	C

Mais...

Recommandations AFU:

Bases des Recommandations dans le cancer du rein métastatiques

Existence de données d'essais de Phase III

Importance du groupe pronostique selon la classification MSKCC 2002

Algorithme décisionnel selon la ligne thérapeutique

Notes importantes

Les seules recommandations avec un niveau de preuve élevé sont dans les carcinomes à cellules claires.

La néphrectomie première dans les CRM d'emblée métastatique à un niveau de preuve 1A, mais seulement avec les cytokines. La question est en suspens avec l'utilisation des thérapeutiques ciblées et fait l'objet d'une étude multicentrique française (étude CARMENA)



« Les patients qui bénéficient le plus de la néphrectomie sont les patients en bon état général, avec site pulmonaire unique, chez qui la tumeur du rein représente la majeure partie du volume tumoral et ne présentant pas une évolution rapide de la maladie »



En pratique, ceux qu'on peut guérir avec la chirurgie...

Recommandations EAU:

Guidelines on
Renal Cell
Carcinoma

6.5 Surgical treatment of metastatic RCC (tumour nephrectomy)
Tumour nephrectomy is curative only if surgery can excise all tumour deposits. For the majority of patients with metastatic disease, tumour nephrectomy is palliative and other systemic treatments are necessary. In a meta-analysis of two randomised studies, comparing nephrectomy combined with immunotherapy versus immunotherapy only, an increased long-term survival was found in patients subjected to tumour nephrectomy (6). Nephrectomy in patients with metastatic disease is indicated for patients who are both suitable for surgery and have good performance status (6). At present, only limited data are available addressing the value of cytoreductive nephrectomy combined with targeting agents.

6.5.1 Conclusion
Tumour nephrectomy in combination with interferon-alpha (IFN-alpha) improves the survival of patients with metastatic RCC (mRCC) and good performance status (I-E: 1b).

6.5.2 Recommendation

	GR
Tumour nephrectomy is recommended for metastatic RCC patients with good performance status when combined with IFN-alpha.	A

- Pas de recommandations concernant CN et thérapies ciblées...

Recommandations EUA:

Guidelines on
Renal Cell
Carcinoma

7.3.7 Recommendations for systemic therapy for mRCC

	GR
Sunitinib is recommended as first-line therapy in low- and intermediate-risk patients.	A
Bevacizumab + IFN-alpha is recommended as first-line therapy in low- and intermediate-risk patients.	A
Sorafenib is recommended as a second-line treatment for mRCC after cytokine failure.	A
Pazopanib is recommended as first-line and after cytokine failure.	A
Temsirolimus is recommended as first-line treatment in high-risk patients.	A
Everolimus can be recommended as second-line treatment after failure of tyrosine kinase inhibitors.	A

- Rien concernant la CN...

Que dit la littérature?

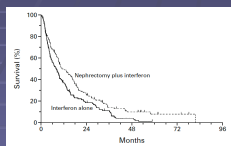
- Etudes prospectives randomisées?
- => Aucunes...

Que dit la littérature?

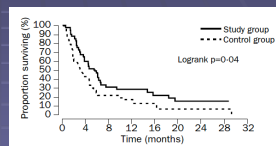
- Etudes rétrospectives?

Rationnel:

- Projection des résultats avec IFN



Flanigan et al SWOG, 2001



Mickisch et al EORTC, 2001

- OS: 11,1 vs 8,1 et 17 vs 7 mois

Mais...

- ECOG 0-1
- SWOG: 14% des patients éligibles pour chirurgie non opérés
- EORTC: sur 42 patients inclus dans le bras chirurgie, 13 exclus (30%)
4 non opérés, 8 n'ont jamais eu ttt systémique...)

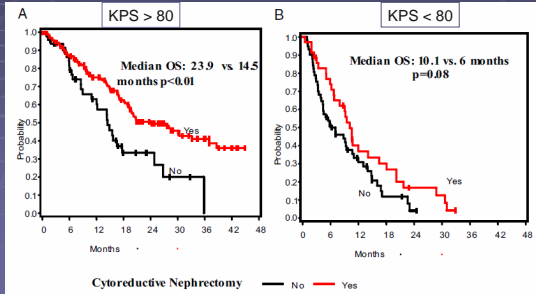
Thérapies ciblées?

- Résultats contradictoires?
- Groupes non homogènes?
- Populations sélectionnées?

Pour...

The Impact of Cytoreductive Nephrectomy on Survival of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Vascular Endothelial Growth Factor Targeted Therapy

Toni K. Choueiri,* Wanling Xie, Christian Kollmannsberger, Scott North, Jennifer J. Knox, J. Geoffrey Lampard, David F. McDermott, Brian I. Rini and Daniel Y. C. Heng



- CN= facteur indépendant d'OS
- Mais...
- CN chez patients plus jeunes et meilleur PS
- Bénéfice marginal dans groupe mauvais pronostic

Contre...

Prognostic Factors for Survival in Previously Treated Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma

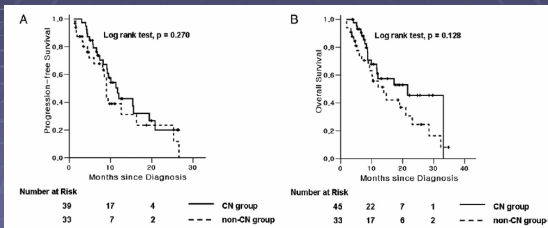
Robert J. Motzer, Jennifer Rausk, Lawrence H. Schwartz, Victor Reuter, Paul Russo, Stephanie Marion, and Madhu Mazumdar



- Facteurs pronostiques:
 - PS
 - HB
 - Ca
- CN ne fait pas partie des facteurs pronostiques...

The Value of Cytoreductive Nephrectomy for Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Era of Targeted Therapy

Dalsan You, In Gab Jeong, Jin-Hee Ahn, Dae Ho Lee, Jae-Lyun Lee, Jun Hyuk Hong, Hanjong Ahn and Choung-Soo Kim*



Patients non sélectionnés => Pas de différence significative sur PFS et OS...

- Facteurs indépendants de survie sans progression:
PS et composante sarcomatoïde
- Facteurs indépendants de survie globale:
PS, composante sarcomatoïde et méta hépatiques
- Pas de rôle de CN...

Primary Tumor Response to Targeted Agents in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma
 E. Jason Abel¹, Stephen H. Culp^{2,3}, Nizar M. Tannir⁴, Surena F. Matin⁵, Pheroze Tamboli⁶, Eric Jonasch⁷, Christopher G. Wood^{8,9}

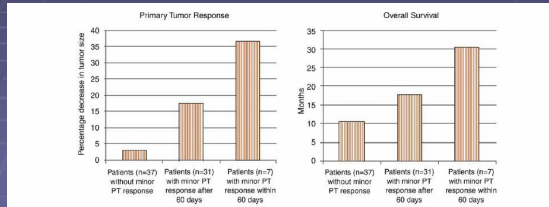
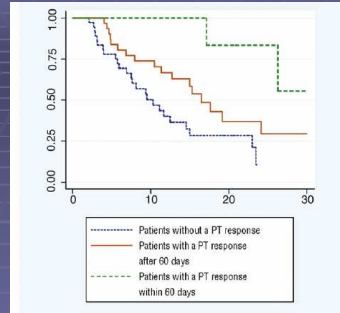


Fig. 4 - Maximum primary tumor (PT) (median) response achieved and median overall survival according to level of PT response (p < 0.01).

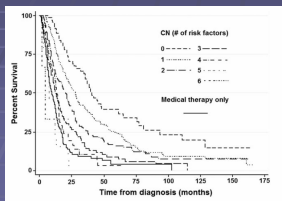


Sélection des patients en fonction de la réponse aux thérapies ciblées?

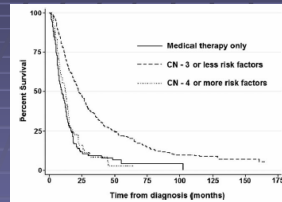
Can We Better Select Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma for Cytoreductive Nephrectomy?



Stephen H. Culp, MD, PhD¹; Nizar M. Tannir, MD²; E. Jason Abel, MD³; Vitaly Margulis, MD³; Pheroze Tamboli, MD⁴; Surena F. Matin, MD⁵; and Christopher G. Wood, MD⁶



Facteurs de risque:
 Alb
 LDH
 ADP (rétrop ou susD)
 Symptômes liés à méta
 ≥T3 clinique
 méta hépatique

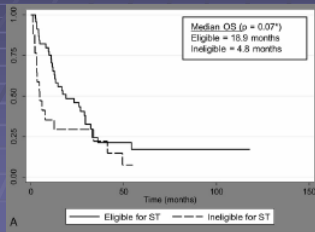


Pas de bénéfice à CN si ≥ 4 facteurs de risque
 Mais population ultra sélectionnée: >97% ECOG 0-1...

Impact of Cytoreductive Nephrectomy on Eligibility for Systemic Treatment and Effects on Survival: Are Surgical Complications or Disease Related Factors Responsible?



Rebecca L. O'Malley, Katherine A. Brewer, Matthew H. Hayn, Hyung L. Kim, Willie Underwood, III, Roberto Pili, and Thomas Schwaab



- 28% ont eu un ttt retardé
- 1/3 en raison de complications chirurgicales
- 48% complications post-op
- 6% complications per-op, toutes responsables d'un ttt retardé

■ Sélection +++ des patients:

- T4
- Composante sarcomatoïde
- Haut grade

■ Chez eux, thérapie ciblée puis CN?

Safety of Presurgical Targeted Therapy in the Setting of Metastatic Renal Cell Carcinoma

Brian F. Chapin^a, Scott E. Delacroix Jr.^a, Stephen H. Culp^a, Graciela M. Noguera Gonzalez^b, Nizar M. Tannir^c, Eric Jonasch^d, Pheroze Tamboli^e, Christopher G. Wood^{a,c}

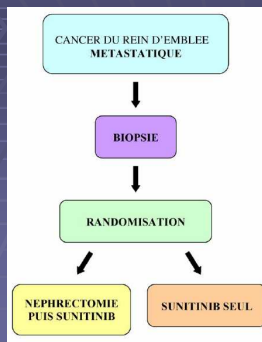


- Pas de différence significative entre CN immédiate et CN post thérapie ciblée
- Mais:
 - 10% mortalité
 - 57% complications dont 30% \geq Clavien 3
 - Plus de complications pariétales
 - Plus de complications multiples

Etudes en cours:

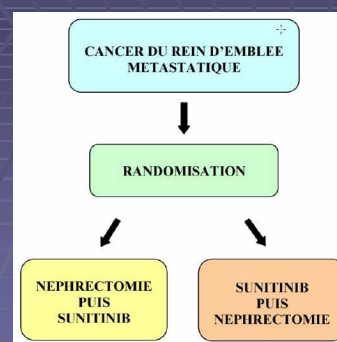
- CARMENA: rôle de la réduction tumorale?
- EORTC: sélection des patients?

CARMENA:



- Objectif principal: comparer la survie globale des 2 groupes.
- Objectifs secondaires: Réponse tumorale (RECIST) survie sans progression non-compliance aux traitements Morbidité et mortalité postopératoire Tolérance du traitement.

EORTC:



- Objectif principal: étudier la survie sans progression des 2 groupes.

Conclusions:

- Indication de la néphrectomie: pas définie dans le cancer du rein métastatique à l'ère des thérapies ciblées
- Etudes rétrospectives: ne répondent pas à cette question

Conclusions:

- Attendre les résultats des études prospectives:
 - CARMENA
 - EORTC
- En pratique: pas de néphrectomie d'emblée, discussion en RCP inclusion dans un protocole