

Place de la **néphrectomie
cytoréductive** à l'ère des
thérapies ciblées

Dr Grégory VERHOEST
Service d'Urologie - CHU de Rennes

Epidémiologie

- 30% M+ au diagnostic
- 30% le deviendront
- Pronostic effroyable: 20% survie à 2 ans

Motzer, J Clin Oncol 1999

Arguments POUR la NC

- Chirurgie sûre
- Améliorerait la survie
- Prévient symptômes locaux
- Thérapies ciblées peu efficaces sur tumeur primitive
- Régression spontanée M+ possible... 2%

La NC est sûre

Étude	n	Morbidité	Mortalité	Pas de thérapie ciblée
Rackley, 1994	37	16	2,7	22
Figlin, 1997	62	13	0	11
Levy, 1998	66	35	3	18
Tigrani, 2000	63	14	3,6	27
Moshafara, 2003	32	19	3	25

Laparoscopie possible

- **Rabets et al, Urology 2004 :**
 - 22 NC lap vs. 44 NC ouvert
 - ↓ EBL, LOS
 - Taux complications identiques (9% vs 5%)
 - ↓ délai pour commencer la thérapie systémique (36 vs 61 jours)
- **MD Anderson:** Eisenberg, J Endourol 2006
 - 38 pts lap
 - EBL 175 ml
 - 5% complications
 - 97% ont reçu une thérapie ciblée

Effets des thérapies ciblées sur la tumeur primitive

Difficile de conclure

Petites séries

Monocentriques

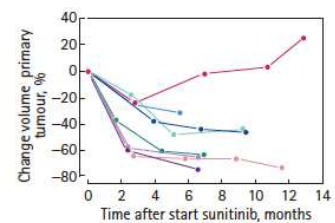
Rétrospectives

Mais : réponse sur TP < M+

Réponse de la tumeur primitive : sunitinib

- **Van der Veldt, Clin Cancer Res 2008 :**
 - 22 pts traités par sunitinib de prime abord
 - 4 PR
 - 23% de réponse sur la TP
 - Diminution moyenne du volume de réduction : 31%
- **Thomas, Cleveland Clinic :**
 - 19 pts
 - 3 PR sur la TP
 - Diminution moyenne du volume de réduction : 24%
 - 5 pts décédés en 6 mois de suivi

FIG. 1. Follow-up measurements of primary tumour volume during sunitinib treatment. Copyright [20].

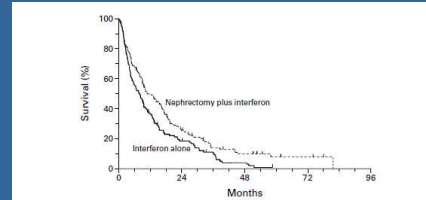


Van der Veldt, Clin Cancer Res 2008

Réponse de la tumeur primitive : **bevacizumab**

Régression de la TP	N=45 (%)	
> 20% ↑	1 (2)	48
11-20% ↑	2 (4)	
0-10% ↑	19 (42)	
1-10% ↓	13 (29)	52
11-20% ↓	7 (16)	
> 20% ↓	3 (7)	

La NC améliore la survie



Analyse combinée (SWOG 8949 et EORTC 30947)
 13.6 mois pour néphrectomie + INF
 7.8 mois pour INF seul

Mortalité péri-opératoire: 1.4%

Flanigan, NEJM 2001
 Mickisch, Lancet 2001

SWOG 8949 long terme

NC + INF

Analyse multivariée:

- Mauvais pronostic
 - Altération performance status
 - ↑ Phosphatases alcalines
- Bon pronostic
 - Néphrectomie**
 - M+ poumons uniquement
 - Hb normale

La NC améliore la survie

- SEER database (1988 -2004)
 - 5372 patients M+: 45.5% NC
 - Survie globale à 2 ans: 36.3% vs 7.4%

Zini, Urology 2009

Par quels mécanismes?...

- Altération du système immunitaire chez les patients M+ :
Tumeur primitive = « puits antigénique »
- NC ↓ la masse tumorale globale et ↑ la survie sans progression plus que la survie globale
- Effet paradoxal de l'IR
- La tumeur sécrète des facteurs de croissance

Rini, J Urol 2007

NC + Métastasectomie

- Résection M+ isolée:
Survie à 5 ans: 35 à 60%
Gulliani, J Urol 1990
- 23 patients Métas pulmonaires
survie: 49 mois vs 16 mois
Pogrebniak, Ann Thorac Surg 1992
- MSKCC (61 patients)
survie médiane 30 mois
Russo, TSW Urol 2007

Ttt néoadjuvant

Pour	Contre
Bon profil de tolérance Peut faciliter la Nx Test thérapeutique (patients répondeurs)	« Timing » de la chirurgie non défini Pas efficacité sur les Chromophobes et les Papillaires

Ttt néoadjuvant : non codifié

Deux populations:

1/ Lésion tumorale inextirpable

↓ de la TP

Rend la chirurgie possible

2/ Nombreuses et volumineuses métastases

↓ de la morbidité opératoire

Pas augmentation de la morbidité sous TKI

TABLE 3. Surgical parameters and perioperative complications in 102 patients with RCC treated with CN or resection of retroperitoneal recurrence

	All	Prosop Systemic Therapy	Up-Front Surgical Resection	p Value
Median meso diagnosis to surgery (range)	2.9 (0.1-22.9)	6.6 (1.0-21.0)	1.5 (0.2-22.9)	<0.001
No. procedures (%)				
Open CN	64 (62.7)	28 (83.6)	36 (82.1)	
Laparoscopic CN	28 (27.5)	12 (27.3)	16 (27.6)	
Resection of retroperitoneal recurrence	10 (9.8)	4 (9.1)	6 (10.3)	0.432
No. lymphadenectomy (%):				
Yes	85 (83.3)	37 (84.1)	48 (82.8)	
No	17 (16.7)	7 (15.9)	10 (17.2)	1.00
No. ASA (%):				
I/II	17 (16.7)	3 (6.8)	14 (24.1)	
III	85 (83.3)	41 (89.2)	44 (75.9)	
Median mins surgery ± SD	200 ± 108	200 ± 106	199 ± 95	0.738
Median EBL (ml) ± SD	625 ± 1,513	690 ± 1,647	675 ± 1,417	0.827
Transfusion rate (%)	59.8	55.8	62.1	0.884
Median units blood products ± SD	4.0 ± 6.8	4.0 ± 7.3	3.5 ± 6.6	0.850
Median days hospital stay ± SD	6.0 ± 7.1 (32.4)	6.0 ± 9.5 (38.6)	6.0 ± 4.7 (27.6)	0.782
No. pts with complications (%)	33	17	16	0.287
No. complications (%):				
Overall	39 (0)	20 (0)	19 (0)	0.206
Periop mortality	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.000
Re-operation	5 (4.9)	2 (4.5)	3 (5.2)	1.000
Readmission	12 (8.8)	7 (15.9)	5 (8.6)	0.354
Thromboembolic	3 (2.9)	2 (4.5)	1 (1.7)	0.576
Cardiovascular	2 (2.0)	0 (0)	2 (3.4)	0.505
Pulmonary	6 (5.9)	4 (8.5)	4 (6.9)	0.344
Gastrointestinal	16 (15.7)	10 (22.7)	6 (10.3)	0.105
Infectious	4 (3.9)	2 (4.5)	2 (3.4)	0.943
Incision related	8 (7.1)	4 (8.1)	4 (6.9)	0.723

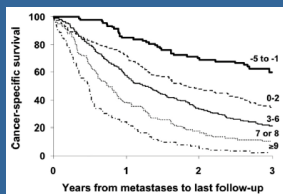
Margulis, J Urol 2008

Finalement comment décider ?

Algorithme survie chez M+

TABLE 4. Scoring algorithm to predict cancer specific survival for 727 patients with metastatic clear cell RCC

Feature	Score
Constitutional symptoms at presentation:	
No	0
Yes	2
Bone metastases:	
No	0
Yes	2
Liver metastases:	
No	0
Yes	4
Multiple metastases:	
No	0
Yes	2
Yrs from nephrectomy to metastases:	
Greater than 2	0
Less than 2	3
0 (metastases at nephrectomy)	1
Complete resection of metastatic RCC:	
No	0
Yes	-5
Tumor thrombus:	
None or level 0	0
Level I, II, III or IV	3
Nuclear grade of primary tumor:	
1, 2 or 3	0
4	3
Congulative tumor necrosis:	
No	0
Yes	2



Leibovitch, J Urol 2005

Facteurs pronostiques de Motzer

↓ Karnofsky	<80%
↑ LDH	> 1.5 N
↓ Hb sérique	< N
↑ Ca corrigée	> 10 mg/dl
Δic et traitement	< 1 an

Trois groupes:

- **Faible risque**
0 facteurs
Survie 30 mois
- **Risque intermédiaire**
1 ou 2 facteurs
Survie 14 mois
- **Haut risque**
> 2 facteurs
Survie 5 mois

Motzer, J Clin Oncol 1999

RAND/UCLA

Réunion d'experts, 2006

NC recommandée

Immunothérapie

Tumeur asymptomatique avec M+ limitées

Tumeur symptomatique

Thérapies ciblées : rôle incertain de la NC

Halbert, Cancer 2006

Biomarqueurs : pour la recherche

- CAIX

Marqueur de survie

Associée à la réponse à l'IL2

- VEGF

- Marqueurs de l'inflammation: CRP

Conclusion

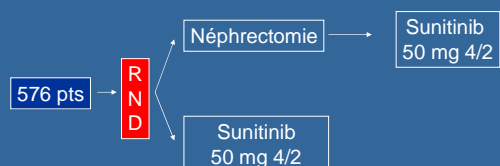
Place de la NC mal définie

Moment de la chirurgie peu clair

Décision basée sur des critères cliniques
et biologiques

Inclusion dans les protocoles +++

Protocole Carmena



Objectif primaire : montrer que le sunitinib seul n'est pas inférieur à nx + sunitinib en terme de survie globale