



# *Le cancer du rein métastatique: Choix thérapeutiques*

*A. Bazzi, A.Mellouk. C.Ouanezar, . M.Hafaf, Lansari,  
Merrouche, S.Keroumi  
MJ. Yousfi*

*Service d'Urologie  
Etablissement Hospitalier et Universitaire d'Oran  
Faculté de Médecine d'Oran*

*2eme  
Forum Cancers  
urologiques*

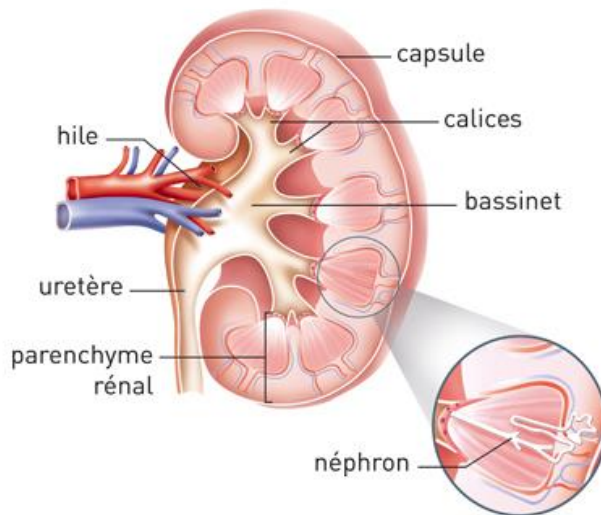
# INTRODUCTION

- Le **cancer du rein** correspond à la multiplication de cellules anormales du **parenchyme** (tissu fonctionnel) **rénal**
- 3<sup>ème</sup> cancer urologique.
- 2,2 % de toutes les tumeurs malignes de l'adulte
- 15<sup>ème</sup> cancer dans le monde

# INTRODUCTION

- Une survie à cinq ans de 60 % tous stades confondus (le plus défavorable en termes de mortalité spécifique Parmi les cancers urologiques).
- Le CCR (60-80%)
- Une chirurgie curative pour les stades localisés
- 20 à 30 % des patients métastatiques (CCRm) ont un mauvais pronostic

## La structure du rein



Non à  
cellules  
claires  
NCCR

A cellules  
Claires  
CCR  
70%

Papillaire 15-20%  
Chromophobe 5-7%  
Des tubes collecteurs 1%

### Critères IMDC

Index Karnofsky – état général	<80%
Délai diagnostic - traitement systémique	< 1 an
Taux d'hémoglobine	< à normale
Taux de plaquettes	> à normale
Calcémie corrigée	> à normale
Taux de globules blancs neutrophiles	> à normale

- 0 facteur = bon pronostic
- 1-2 facteurs = pronostic intermédiaire
- ≥3 facteurs = mauvais pronostic



Guide le choix thérapeutique

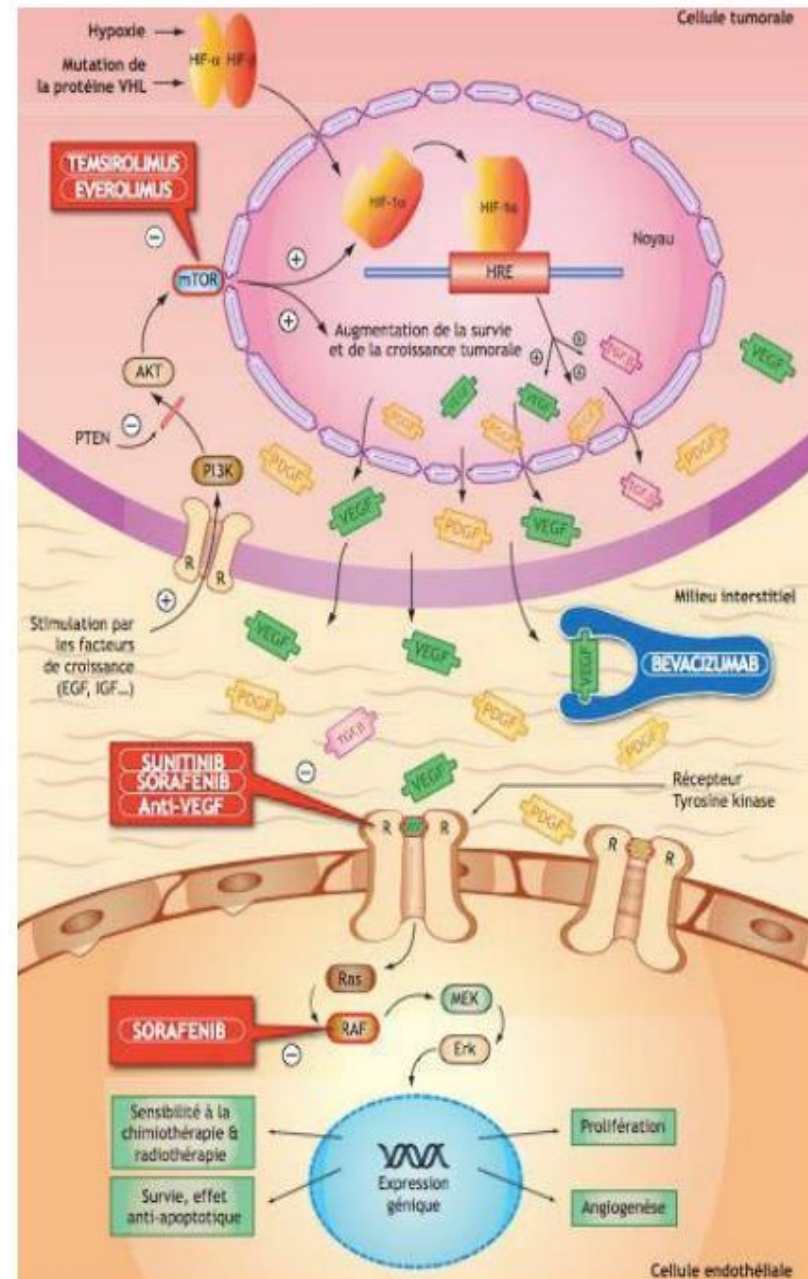
# RATIONNEL DES THÉRAPEUTIQUES

- Pas de place à la chimiothérapie
- Le RCC, une tumeur vascularisée : le gène VHL est exprimé dans 50% des cas , activation de facteurs de la vascularisation tumorale comme le VEGF.

➔ Prolifération tumorale

- Traitement ciblant VEGF: Sunitinib, Pazopanib, Cabozantinib, Axitinib et Lenvatinib

Sunitinib et Pazopanib AMM en 1ere ligne jusqu'à récemment, restent des options thérapeutiques



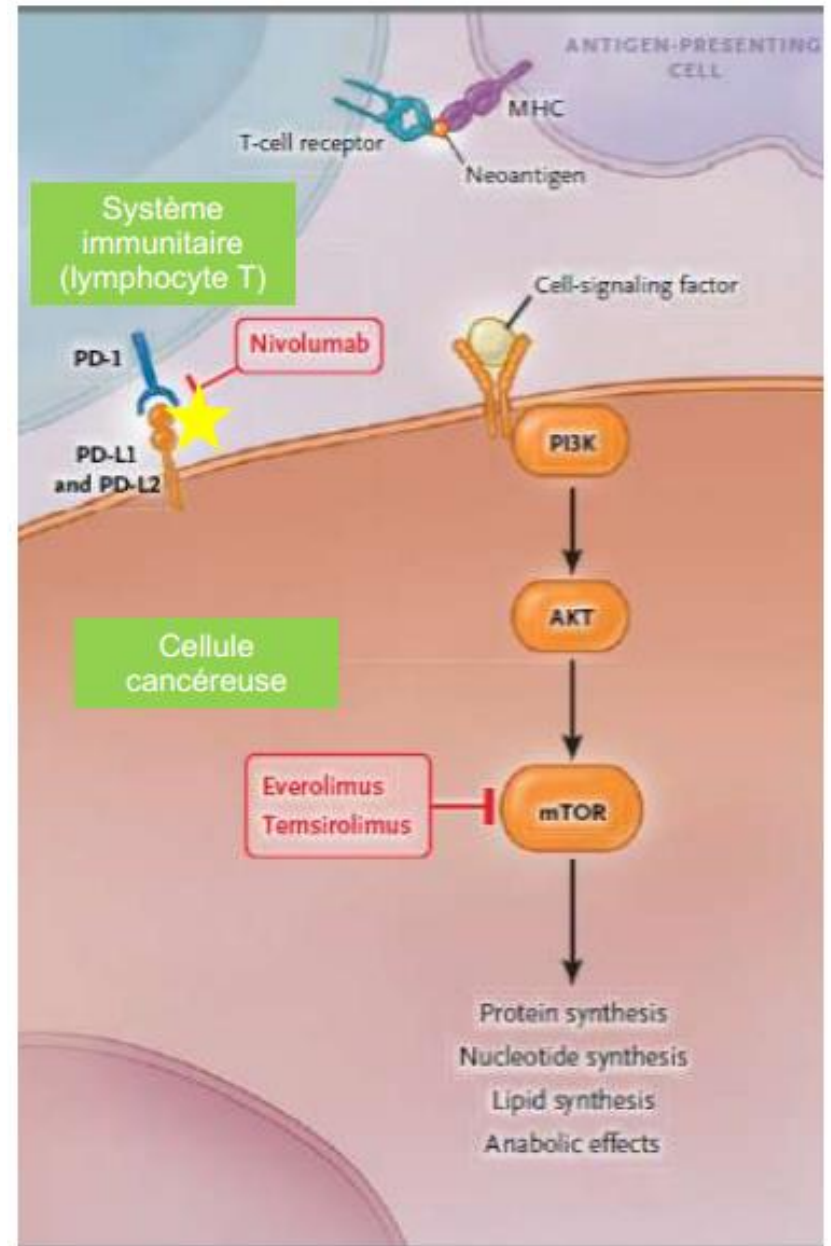
# RATIONNEL DES THÉRAPEUTIQUES

Le RCC, une tumeur immunogénique :

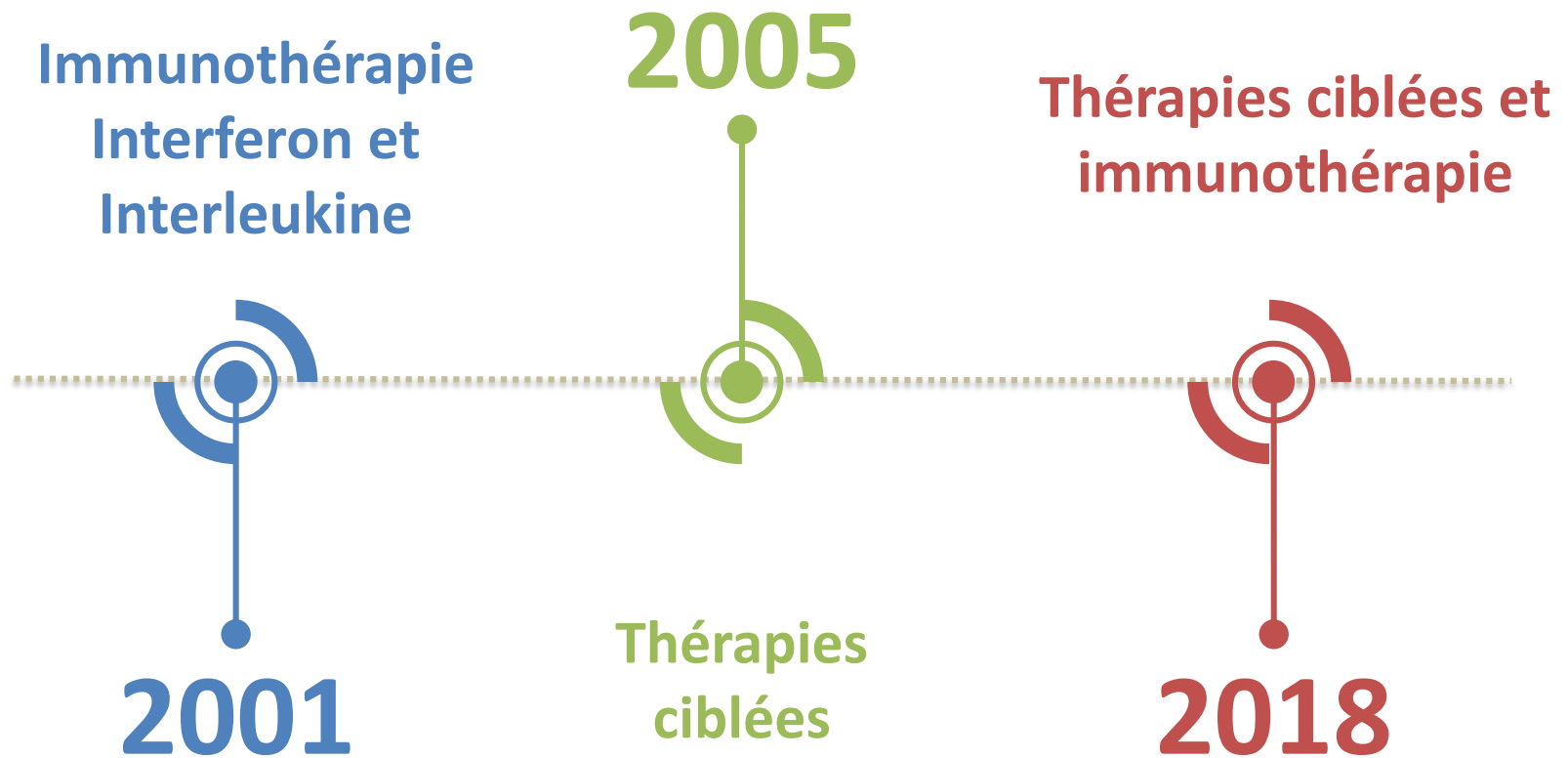
- Le PDL1 et CTLA-4, protéines du système immunitaire, exprimées par les RCC, inhibent l'action du système immunitaire.

➔ **Prolifération tumorale**

- Forte présence de lymphocytes dans le micro-environnement tumoral.
- Thérapeutiques: Nivolumab, Ipilimumab, pembrolizumab..



# Traitement des CCR métastatiques



La place de la chirurgie évolue au gré des avancées des traitements systémiques

# Traitement des CCR métastatiques

## Immunothérapie Interferon et Interleukine



2001



0022-5347/04/1713-1071/0  
THE JOURNAL OF UROLOGY®  
Copyright © 2004 by AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION

Vol. 171, 1071-1076, March 2004  
Printed in U.S.A.  
DOI: 10.1097/01.ju.0000110610.61545.ae

### CYTOREDUCTIVE NEPHRECTOMY IN PATIENTS WITH METASTATIC RENAL CANCER: A COMBINED ANALYSIS

ROBERT C. FLANIGAN,\* G. MICKISCH, RICHARD SYLVESTER, CATHY TANGEN,†  
H. VAN POPPEL AND E. DAVID CRAWFORD

---

#### ARTICLES

### **Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial**

*G H J Mickisch, A Garin, H van Poppel, L de Prijck, R Sylvester, and members of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group*

# Traitement des CCR métastatiques

2005

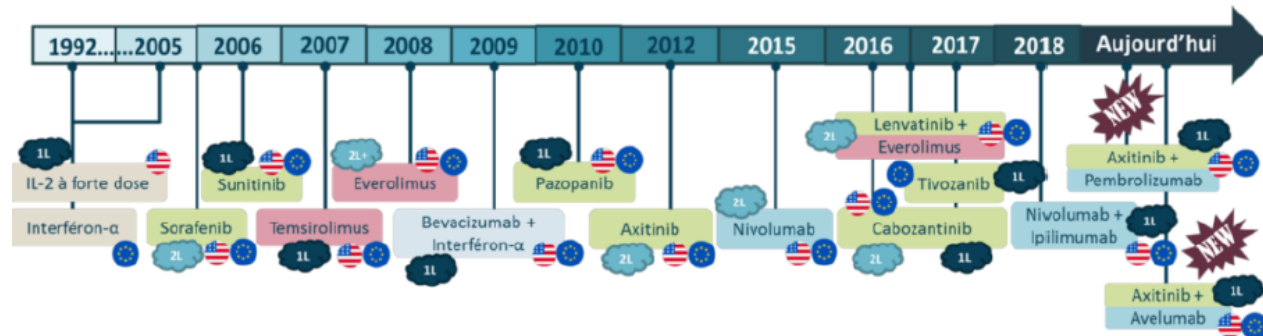
## Role of cytoreductive nephrectomy in the targeted therapy era: A systematic review and meta-analysis

Herney A. Garcia-Perdomo<sup>1,2,3</sup>, James A. Zapata-Copete<sup>2,3</sup>, Diego F. Castillo-Cobaleda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology, School of Medicine, Universidad del Valle, Cali, <sup>2</sup>Department of Epidemiology, Universidad Libre, Cali, <sup>3</sup>Urological Research Group (UROGRV), Universidad del Valle, Cali, Colombia

## Traitements cancer métastatiques Apparition thérapie ciblées

Thérapies  
ciblées



# Traitement des CCR métastatiques

## *Définition de la néphrectomie cytoréductrice*

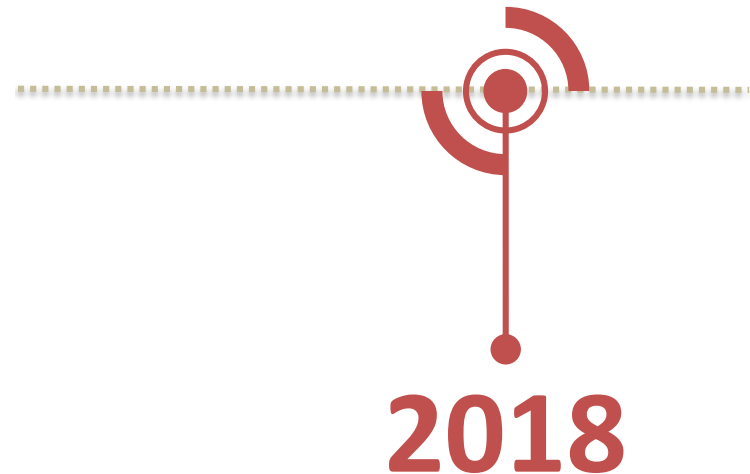
Elle est définie par l'exérèse de la tumeur rénale primaire avant l'initiation d'un traitement systémique.

# Traitement des CCR métastatiques

## Thérapies ciblées et immunothérapie

Les recommandations de traitement varient en fonction :

- Histologie tumorale CCR
- Groupes pronostiques
- La ligne de traitement



# Traitement des CCR métastatiques

## *La chirurgie des métastases*

- Efficacité des TRT systémiques: Survie prolongée
- Peu de rémissions complètes sans geste local associé
- TRT systémiques toxiques difficilement tolérables sur le long terme
- Evolution de la chirurgie avec moins de morbidité

# Traitement des CCR métastatiques

## *La chirurgie des métastases*

Le traitement local des métastases peut être justifié dans plusieurs situations :

- A visée symptomatique
- Prévenir l'apparition de complications locales
- Différer l'instauration d'un traitement systémique
- Obtenir une rémission complète et envisager une pause thérapeutique.

# Traitement des CCR métastatiques

## *Place des Thérapies ablatives*

### **Radiothérapie**

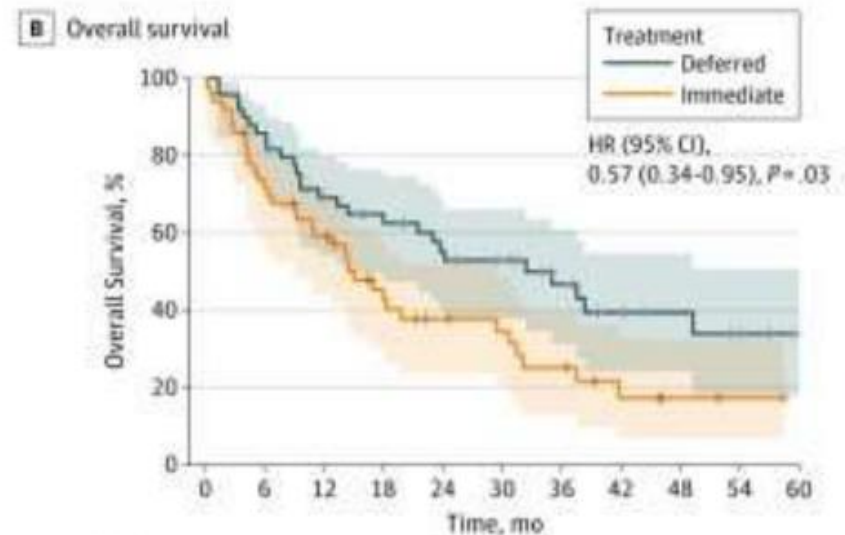
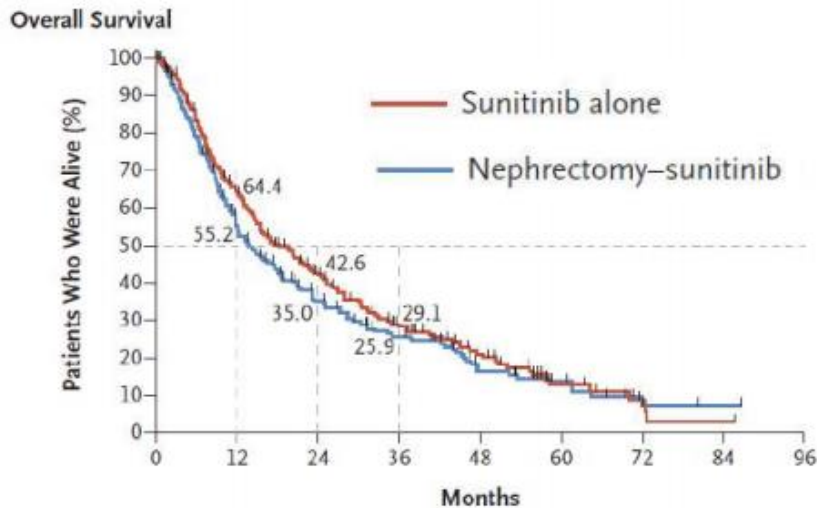
La radiothérapie stéréotaxique > radiothérapie à fractionnement conventionnel avec un taux élevé de contrôle local. 100 Gy est nécessaire pour obtenir un effet ablatif.

### **Radiofréquence**

Peu de données disponibles concernant les traitements ablatifs des métastases. Les premières études rétrospectives évoquent des taux de contrôle local à 3-4 ans de 77 à 91 % pour les sites pulmonaires et surrénaliens.

# INTÉRÊT D'UNE NÉPHRECTOMIE?

- Recommandée en situation métastatique pendant 20 ans
- 2 essais: CARMENA et SURTIME: pas de bénéfice à une néphrectomie; place de la néphrectomie différée?
- Et chez les patients de bon pronostic?
- Place de la néphrectomie à l'ère de l'immunothérapie?



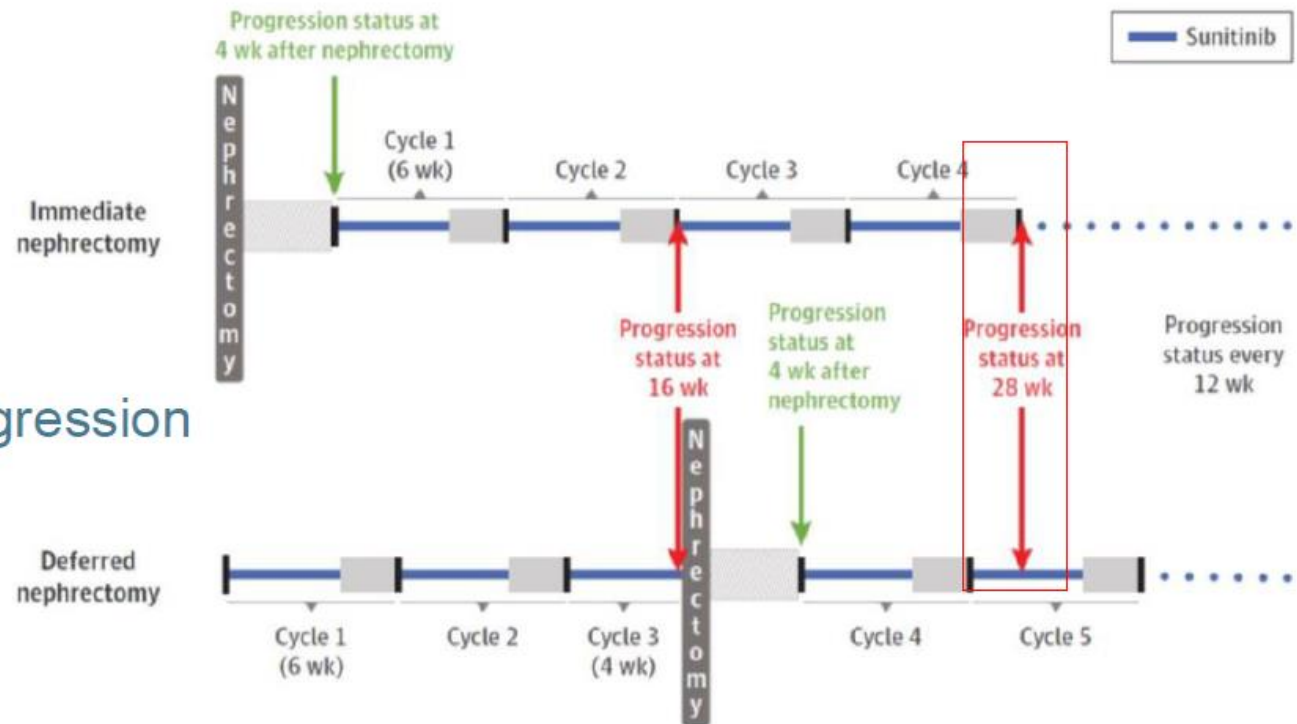
Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma; Méjean et al; NEJM 2018

Comparison of immediate vs deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib; A. Bex; JAMA oncol 2019.

# L'étude Surtime, Moment optimal ?

## Essai randomisé

- 99 patients
- 19 centres
- Survie sans progression à 28 semaines

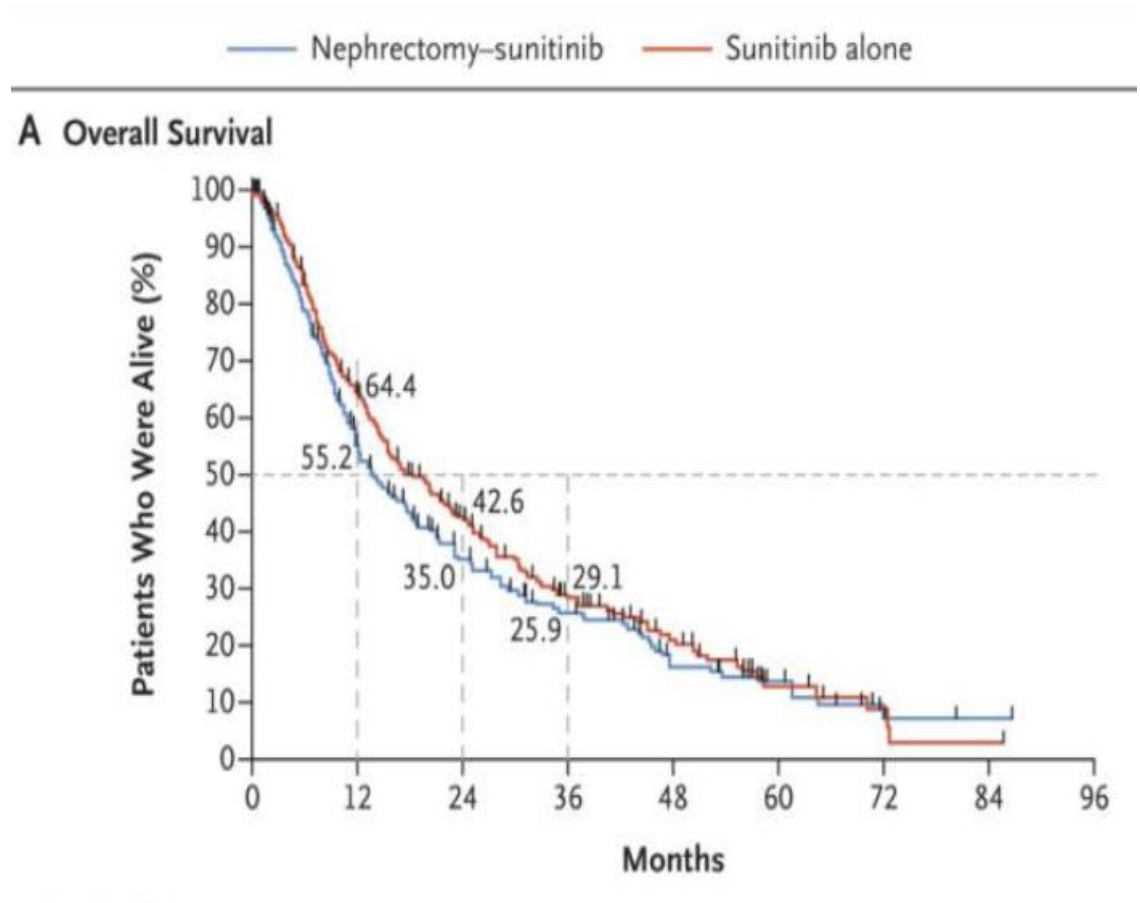


# Carmena

## SURVIE GLOBALE: CARMENA

Sunitinib seul 18,4 mois

NT + Sunitinib 13,9 mois



# CONCLUSION

- CCR localisés et localement avancés : la chirurgie reste la pierre angulaire
- CCR métastatiques : hétérogène
  - Bon pronostic : NCR doit être proposée. Séquence ?
  - Pronostic intermédiaire : TTT systémique à privilégier (puis NCR si 1 facteur IMDC)
  - Mauvais pronostic : TTT systémique pas de chirurgie

# CONCLUSION

Dans le CCRm, les guidelines se rejoignent pour recommander :

- La néphrectomie chez les patients avec un bon performance status, un pronostic bon, ou intermédiaire avec une maladie jugée oligométastatique.
- La chirurgie de la métastase +++ si résection complète possible
- La NC différée après un traitement systémique initial chez les patients bons répondeurs (associée à une SG plus longue)

# CONCLUSION

La néphrectomie dans un contexte métastatique peut être :

- **Cytoréductrice** afin d'améliorer l'efficacité des traitements systémiques mais sur des patients sélectionnés au risque sinon de perte de chance.
- A but **symptomatique** en cas de complications locales
- De **consolidation** quand elle est différée après une bonne réponse des sites métastatiques au traitement systémique
- **Curative** quand elle est associée à une chirurgie complète des métastases (maladie oligométastatique)

2022

# Recommendations

Summary of evidence	LE
Deferred CN with pre-surgical sunitinib in intermediate-risk patients with cc-mRCC shows a survival benefit in secondary endpoint analyses and selects out patients with inherent resistance to systemic therapy.	2b
Sunitinib alone is non-inferior compared to immediate CN followed by sunitinib in patients with MSKCC intermediate and poor risk who require systemic therapy with VEGFR-TKI.	1a
Cytoreductive nephrectomy in patients with simultaneous complete resection of a single metastasis or oligometastases may improve survival and delay systemic therapy.	3
Patients with MSKCC or IMDC poor risk ( $\geq 4$ risk factors) do not benefit from local therapy.	1a
Patients with their primary tumour in place treated with IO-based combination therapy have better PFS and OS in exploratory subgroup analyses compared to treatment with sunitinib.	2b

Recommendations	Strength rating
Do not perform cytoreductive nephrectomy (CN) in MSKCC poor-risk patients.	Strong
Do not perform immediate CN in intermediate-risk patients who have an asymptomatic synchronous primary tumour and require systemic therapy.	Weak
Start systemic therapy without CN in intermediate-risk patients who have an asymptomatic synchronous primary tumour and require systemic therapy.	Weak
Discuss delayed CN with patients who derive clinical benefit from systemic therapy.	Weak
Perform immediate CN in patients with a good performance status who do not require systemic therapy.	Weak
Perform immediate CN in patients with oligometastases when complete local treatment of the metastases can be achieved.	Weak

# Recommendations

2022	Standard of Care	Alternative in patients who can not receive or tolerate immune checkpoint inhibitors
IMDC favourable risk	nivolumab/cabozantinib [1b] pembrolizumab/axitinib [1b] pembrolizumab/lenvatinib [1b]	sunitinib* [1b] pazopanib* [1b]
IMDC intermediate and poor risk	nivolumab/cabozantinib [1b] pembrolizumab/axitinib [1b] pembrolizumab/lenvatinib [1b] nivolumab/ipilimumab [1b]	cabozantinib* [2a] sunitinib*[1b] pazopanib* [1b]

Summary of evidence	LE
<i>Treatment-naïve patients</i>	
Currently, PD-L1 expression is not used for patient selection.	2b
The combination of nivolumab and ipilimumab in treatment-naïve patients with cc-mRCC of IMDC intermediate- and poor risk demonstrated OS and ORR benefits compared to sunitinib.	1b
The combination of pembrolizumab plus axitinib, lenvatinib plus pembrolizumab and nivolumab plus cabozantinib in treatment-naïve patients with cc-mRCC across all IMDC risk group demonstrated PFS, OS and ORR benefits compared to sunitinib.	1b

# Actualités / Perspectives

Études CARMENA-like :

Immunothérapies associées à la chirurgie Vs immunothérapie seule.

Essai
CM 214
CM 9ER
JAVELIN 101
KEYNOTE-426
CLEAR



*Merci*