

Le cancer du rein localement avancé

Pr Arnaud MÉJEAN, chef du service d'urologie
à l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP)

Dans le cadre des actualités chirurgicales de cette 14^{ème} Rencontre, le professeur Méjean se propose de traiter un sujet, jusqu'ici jamais abordé, mais suscitant un vif intérêt du public : les **cancers du rein avancés au moment du diagnostic**. Ceux-ci concernent **un cinquième** des **patients** (19% plus précisément).

1/ La place de ce type de tumeur dans la classification oncologique internationale.

Ce pourcentage correspond à celui des malades consultant après la découverte d'un signe clinique dont le plus fréquent est l'hématurie¹. D'autres symptômes, cependant, peuvent révéler la maladie comme, par exemple, un bilan biologique perturbé ou l'apparition d'une masse à la palpation. Ces signes conduisent, en première intention, à effectuer une échographie dont le résultat sera confirmé par un examen plus précis tel un scanner, ou une IRM.

Après avoir rappelé succinctement, à l'aide d'un schéma, la position du rein et son rôle dans l'organisme, le conférencier s'attache à expliquer l'apparition et le développement d'une tumeur rénale. Et Arnaud Méjean de rappeler la classification internationale des tumeurs **TNM**² et présenter les catégories de tumeurs concernées par son exposé : **T3**³ ou **T4**⁴. Il s'agit de carcinomes s'infiltrant dans le tissu adipeux de l'organe ou dans le sinus rénal avec une extension dans les veines cave ou rénale (**T3**). En croissant, ces tumeurs gagnent le fascia de Gerota et peuvent s'étendre jusqu'à la surrénale

¹ Présence de sang dans les urines.

² **T** pour la taille de la tumeur, **N** pour signaler si des ganglions (*node* en anglais) lymphatiques sont atteints et **M** pour signaler d'éventuelles métastases.

³ Tumeur avec thrombus veineux ou infiltrant le tissu adipeux sans atteinte de la glande surrénale ou le fascia de Gerota (tissu fin et fibreux recouvrant l'extérieur du rein).

⁴ Tumeur infiltrant le fascia de Gerota (tissu fin et fibreux recouvrant l'extérieur du rein et sous lequel existe une couche de graisse) et/ou envahissant par contiguïté la surrénale.

(**T4**). Les patients peuvent également souffrir d'une atteinte ganglionnaire (**T4N1**) qui menace tout l'organisme.

Ce sont des tumeurs initiales de plus de 10 cm, toujours sans métastase, mais avec des extensions possibles dans les veines, les glandes surrénales et les ganglions voisins. Plus le carcinome est avancé plus sa vascularisation est importante et anarchique, d'où un haut risque chirurgical. C'est le cas des malades au stade **T4N1**.

2/ Stagnation et évolution des pronostics, sur 15 ans, selon le type du carcinome rénal.

Sans entrer dans le détail de pourquoi et comment la maladie s'étend, l'urologue cite deux recherches parues dans la littérature médicale et effectuées à 16 ans d'intervalle.

La première a été publiée en **2004** sous la direction de Jean-Jacques Patard⁵ et confronte des patients **A** atteints d'un **cancer non métastatique** avec des patients **B** souffrant d'un **cancer métastatique**. Les deux groupes **A** et **B** sont classés selon l'un des 3 risques suivant :

- **faible** risque ;
- risque **intermédiaire** ;
- **haut** risque.

La comparaison, à l'époque (en 2004), des deux groupes de malades, avec ou sans métastase, fait apparaître une forte disparité dans le taux de survie à 2 ans. Celui-ci est de **70%** dans le groupe **A** pour les malades classés à **haut risque** et de **40%** uniquement dans le groupe **B** pour les patients à **risque intermédiaire**.

La seconde étude a été publiée en **2020** sous la direction de Bernard Escudier⁶ à partir de réponses obtenues au traitement associant le Nivolumab et l'Ipilimumab dans le cadre de l'essai clinique Checkmate 214. Les résultats indiquent que les malades à **risque intermédiaire** présentent dorénavant un taux de survie à 2 ans de **70%** également (soit une progression de 30% en 16 ans).

Les recherches les plus récentes, dont l'une datant à peine quelques jours, confirment ce score. À savoir, les patients **mRCC**⁷ ont un pronostic identique de **70%** de survie à 2 ans identique à celui des patients **RCC**.

Ainsi en l'espace de 15 ans, ce taux a stagné pour les **RCC** mais progressé de **30%** pour les **mRCC**.

⁵ Cf. *Journal of Clinical Oncology*, August 2004.

⁶ Cf. *EUROPEAN UROLOGY*, April 2020.

⁷ **mRCC** : Metastatic Renal Cell Carcinoma (cancer rénal métastatique) & **RCC** (cancer rénal localisé sans métastase).

3/ Au-delà de la classification TNM, une réalité complexe nécessitant la concertation

Toutefois, la réalité est plus complexe que ne le laisse penser la classification TNM qui demeure imparfaite.

Cette dernière ne permet pas de statuer définitivement sur la nature précise des ganglions, ni sur le caractère inflammatoire ou métastatique de petits nodules pulmonaires. Seule une intervention chirurgicale permettra d'établir un diagnostic précis.

Et l'intervenant d'illustrer, par trois exemples, une diversité des cas dont ne peut pas rendre compte la seule classification TNM.

Le bilan préopératoire est très important et fait intervenir plusieurs éléments comme l'examen clinique, l'imagerie médicale, les bilans biologiques pour classer le plus précisément possible la tumeur afin de satisfaire les **3 objectifs** fondamentaux de l'intervention chirurgicale :

- 1) constater que le malade n'est **pas atteint d'une tumeur métastatique** car l'étude CARMENA⁸ a prouvé qu'il n'est pas nécessaire d'intervenir chirurgicalement sur de tels cas avant de les avoir traités médicalement ;
- 2) s'assurer que le patient est **en état de supporter l'intervention chirurgicale** (souvent lourde) ;
- 3) vérifier que l'opération est **susceptible de guérir** le malade bien que l'on sache maintenant que ce pronostic est faible.

Chaque dossier est différent et doit conduire à une décision particulière mais collégiale. Celle-ci doit résulter d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (**RCP**) faisant intervenir tous les acteurs médicaux de la prise en charge d'un cancer du rein.

Hélas, il n'existe pas encore de méthode dûment validée pour distinguer, sur le plan chirurgical, le « bon » du « mauvais » patient.

Cette chirurgie demeure difficile, complexe, risquée. Une étude conclut d'ailleurs que les centres médicaux les plus exercées dans ce type d'intervention ne dépassent pas ce taux de **70% à 2 ans**.

4/ L'espoir suscité par de nouveaux traitements

Avant l'intervention chirurgicale :

Les traitements **néoadjuvants** sont ceux administrés **avant** l'intervention chirurgicale ; ils visent à diminuer la taille de la tumeur. Ils ne font actuellement l'objet d'aucune recommandation. Jusqu'à présent, on n'a pas constaté d'effet très probant de l'emploi d'antiangiogéniques contre les thrombus ni sur la taille des tumeurs (qui ont diminué entre 10 et 30% mais pas au-delà). Hélas, nous manquons toujours d'essais à large échelle et correctement contrôlés.

⁸ **C**ancer du **R**ein **M**étastatique et **E**valuation de la **N**éphrectomie à l'ère des **A**nti-angiogéniques.

Cependant, **9 nouveaux essais** sont actuellement en cours, soit par une **immunothérapie seule**, soit par une **combinaison d'immunothérapies** ou l'**association d'immunothérapie** et d'**anti-angiogéniques**. Les résultats de ces essais sont attendus entre 2023 et 2025.

Après l'intervention chirurgicale :

À l'inverse, les traitements **adjuvants** sont administrés **après** l'intervention chirurgicale. De nombreux essais d'antiangiogéniques ont été menés et seul celui concernant le S-TRAC validant le Sunitinib (pour les très hauts risques) a été validé par les autorités américaines uniquement.

Actuellement, **4 nouveaux essais** sont en cours. Ceux-ci testent plusieurs formules comme l'**immunothérapie seule**, une **combinaison d'immunothérapies** ou l'**association d'immunothérapie** et d'**antiangiogéniques**. Les résultats seront connus en 2023 ou 2024.

L'espoir est suscité par une publication très récente. Selon celle-ci, le Pembrolizumab (immunothérapie) du laboratoire MERCK démontrerait un net avantage en termes de survie sans récurrence, par rapport au placebo, sur des opérés à très haut risque.

Si cet espoir est confirmé, cette molécule pourrait également être utilisée comme néoadjuvant.

Avant et après la chirurgie, une innovation couronnée de succès :

Le professeur cite l'exemple d'une situation néoadjuvante avec un malade qui lui avait été adressé avec une très volumineuse extension bilatérale d'un cancer rénal et qui refusait la dialyse. Il pratiqua alors une néphrectomie gauche élargie avant de lui administrer un traitement comprenant l'association du Pembrolizumab et d'Axitinib. La réponse thérapeutique du patient étant excellente, l'urologue a pu intervenir une seconde fois dans le cadre d'une chirurgie conservatrice du rein. À présent, soit deux ans après la dernière opération, le patient vit bien et en dépit d'une fonction rénale altérée n'est pas dialysé.

5/ Quelle séquence adopter et avec quels biomarqueurs ?

Le conférencier considère que l'avenir réside dans les séquences. Mais laquelle faut-il choisir ?

- un **traitement systémique** suivi d'une **chirurgie**, soit une séquence **adjuvante** ;
- une **chirurgie** à laquelle succède un **traitement systémique** donc une séquence **néoadjuvante** ;
- un **traitement systémique** suivi d'une **chirurgie** puis d'un second **traitement systémique**.

Personne n'a la réponse actuellement. Toutefois, on peut espérer trouver, dans un futur relativement proche, des biomarqueurs fiables pour aider à choisir la séquence la mieux adaptée à chaque malade.

Depuis trois décennies, la médecine tente d'identifier des biomarqueurs pour les cancers rénaux, soit dans le sang, soit dans la tumeur elle-même. Ceci permettra de connaître la signature moléculaire du

carcinome afin de pouvoir en prédire l'évolution, et partant, préparer la réponse thérapeutique la plus efficace.

Enfin il est nécessaire de prendre en considération l'ensemble des traitements péri-opératoires : balance bénéfices / risques, effets secondaires des traitements avec leur durée et leur coût, enfin la qualité de vie.

Le professeur Méjean conclut son intervention en appelant ses confrères à ne pas se précipiter mais plutôt à inclure leurs patients dans des protocoles actuels de recherche pour améliorer leur prise en charge.

Questions / Réponses

L'indicateur en italique renvoie, sur la vidéo, à l'instant où est posée la question.

- Existe-t-il encore des néphrectomies non robotisées ? Qu'en pensez-vous ?
Question à 31' 49"
- J'aimerais des précisions sur un carcinome à cellules rénales, polymorphe, avec contingent tubulo-papillaire à stroma xanthogranulomateux grade 2TNM, est-il héréditaire ?
Question à 33' 36"
- Une tumeur rénale de 2,9 cm qui touche le sinus doit-elle s'opérer partiellement ou par une néphrectomie totale ?
Question à 34' 45"
- Peut-on toujours faire le diagnostic de tumeur localement avancé AVANT la chirurgie ?
Question à 37' 09"
- Pourriez-vous nous expliquer à nouveau ce qu'est un marqueur ?
Question à 39' 25"
- Quelles sont les plus grandes difficultés pour le chirurgien en cas de tumeur avancée ?
Question à 41' 09"
- Comment formez-vous vos étudiants ? Viennent-ils au bloc avec vous ? Y a-t-il un nombre important d'étudiants en médecine qui veulent devenir urologues ?
Question à 44' 50"
- Comment connaît-on les centres experts ?
Question à 47' 54"
- Vous avez parlé de sinus, s'agit-il des sinus du nez ?
Question à 50' 03"
- La chirurgie des tumeurs avancées supprime-t-elle obligatoirement une évolution métastatique ?
Question à 51' 00"

- Professeur, je réside à Grenoble. Pour avoir un RDV avec vous, y-a-t-il un long délai d'attente ?
Question à 51' 53"
- Quel a été l'impact Covid sur les interventions prévues ?
Question à 52' 58"
- En chirurgie robotique, pourra-t-on opérer un jour à grande distance ?
Question à 54' 39"

Ce compte rendu, rédigé par Emmanuel de Brye, bénévole de l'association A.R.Tu.R., a été relu et validé par le Pr Arnaud Méjean. Il est la propriété d'A.R.Tu.R. et ne peut être utilisé que pour un usage strictement privé. Toute autre utilisation est interdite sans autorisation préalable d'A.R.Tu.R.