

Néphrectomie cytoréductive¹ dans le RCC² métastatique

Pr Arnaud MÉJEAN, chef de service de chirurgie urologique
à l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP)

Dans le cadre de cette 16^e Rencontre, le professeur Méjean annonce consacrer les actualités chirurgicales à une question difficile sur laquelle il est fréquemment sollicité : **la néphrectomie cytoréductive dans le cancer du rein métastatique.**

Et le conférencier de débiter son propos par un rappel historique.

Historique de la néphrectomie en situation métastatique.

Le médecin évoque son internat durant lequel on ne procédait à aucune intervention chirurgicale sur un carcinome rénal métastatique. C'était inutile pensait-on alors.

Puis en 2001, deux études³ mettent en lumière le bénéfice d'une néphrectomie pour des patients, en bon état général, lorsqu'ils sont traités avec les premières immunothérapies historiques. Il s'agit de l'**interféron**⁴ ou de l'**interleukine**⁵ qui, en dépit de leur toxicité, conduisent aux premières guérisons.

En 2007, l'évolution des traitements, notamment grâce à l'utilisation des **TKI**⁶, conclut, par extrapolation, à l'intérêt d'une telle chirurgie.

¹ Il s'agit d'une intervention chirurgicale sur le rein malade afin de réduire la masse des cellules tumorales. L'exposé concerne ici spécifiquement le cancer rénal métastatique.

² **RCC** est l'acronyme anglais de **Renal Cell Carcinoma**. Il s'agit du **Carcinome à Cellules Rénales (CCR)** qui est le plus fréquent.

³ **SWOG** (**SouthWest Oncology Group**) et **EORTC** (**European Organisation for Research and Treatment of Cancer**). La première est une structure travaillant sur les cancers de l'adulte et dépendant du *National Cancer Institute* américain, la seconde une organisation non gouvernementale.

⁴ Les **interférons** (IFN) sont des protéines produites par le système immunitaire afin de lutter contre des agents pathogènes et notamment les cellules cancéreuses.

⁵ Il s'agissait de l'**interleukine 2** (IL2) sécrétée par les lymphocytes T favorisant la réponse immunitaire.

⁶ Ce sont des inhibiteurs de l'enzyme **Tyrosine Kinase** (TKI) pour empêcher la vascularisation de la tumeur.

Cependant les résultats de l'étude **CARMENA**⁷ en 2018, suite au progrès constatés dans l'efficacité des thérapies ciblées remettent en cause l'intérêt systématique de la néphrectomie.

Plus récemment encore (en 2020), les derniers progrès dans les médicaments avec l'immunothérapie⁸ (**ICI**) et les combinaisons⁹ (**Combo**) de traitements posent de nouveau la question du bien-fondé de la néphrectomie dans le cas d'un cancer rénal métastatique.

La place de la néphrectomie en situation métastatique.

Deux situations sont à envisager :

1 – le cas des patients opérés d'un **cancer primaire sans métastase visible** qui, cependant, va évoluer vers une situation métastatique en raison de cellules « dormantes »¹⁰. On parle alors de métastases **asynchrones**¹¹.

2 – le cas des patients opérés, d'emblée en situation de **cancer métastatique**, pour lesquels s'offrent deux options thérapeutiques possibles :

A – la **néphrectomie cytoréductive immédiate**¹², c'est-à-dire une intervention chirurgicale suivie d'un traitement systémique.

B – la **néphrectomie cytoréductive différée**¹³ qui consiste à recourir au traitement systémique avant l'intervention chirurgicale.

Dans la réalité, il est très difficile d'apprécier les effets propres de la néphrectomie car les deux situations sont mêlées. En effet, des malades opérés sans métastases peuvent évoluer vers une situation métastatique asynchrone.

Il est absolument impératif de distinguer le contexte thérapeutique nécessitant une néphrectomie cytoréductive de celle d'un cancer rénal localement avancé et non-métastatique. Cette situation, rappelle Arnaud Méjean, se traduit par deux médicaments possibles :

A – **un traitement adjuvant qui fait suite au traitement systémique** pour prévenir un risque de récurrence ou l'apparition de métastases,

B – **un traitement néo-adjuvant qui précède le traitement systémique** pour en faciliter et/ou accélérer les effets attendus.

Ces traitements adjuvants ou néo-adjuvants sont précisément utilisés pour éviter l'apparition de métastases. Ils ne concernent donc pas le cas de la néphrectomie en situation métastatique.

⁷ **CARMENA** (**C**ancer du **R**ein **M**étastatique et **É**valuation de la **N**éphrectomie à l'ère des **A**nti-angiogéniques).

⁸ Il s'agit de la même chose que les inhibiteurs de checkpoint (**ICI**).

⁹ Ces combinaisons associent soit plusieurs immunothérapies, soit une immunothérapie avec un inhibiteur de tyrosine kinase.

¹⁰ On parle de **cellules quiescentes**. Celles-ci, d'abord indétectables, vont proliférer et donner naissance aux métastases selon un processus qui n'a pas encore été élucidé.

¹¹ Si la maladie est d'emblée métastatique mais localisée, on parle de cancer rénal métastatique **synchrone**. Si, au contraire, les métastases apparaissent plus tard, au cours ou après le traitement, on parle alors de cancer rénal métastatique **asynchrone**.

¹² L'expression anglaise « **upfront CN** » (pour « **upfront cytoreductive nephrectomy** ») est plus largement utilisée.

¹³ Soit « **deferred CN** » (pour « **deferred cytoreductive nephrectomy** ») en anglais.

L'urologue, après avoir rappelé ce distinguo fondamental, insiste sur le fait qu'il n'y a actuellement aucune étude statistique fiable pour évaluer correctement l'intérêt de la néphrectomie en situation métastatique traitée par immunothérapie.

Il précise cependant que des études sont en cours et que CARMENA a déjà mis en évidence que le recours à la chirurgie n'était pas utile lors d'un traitement avec des inhibiteurs de tyrosine kinase.

Que retenir de certaines études rétrospectives ?

Le professeur Méjean conforte le point de vue qu'il vient d'exprimer par l'affichage d'un tableau avec des données synthétiques permettant de dégager quelques tendances à partir de 12 études. Ces dernières peuvent être séparées en deux groupes. Le premier qui réunit 10 études **rétrospectives**¹⁴ et, le second comprenant 2 études **prospectives** (SURTIME¹⁵ & CARMENA) dans lesquelles les inhibiteurs de tyrosine kinase ont été employés.

On constate que dans le premier groupe, 7 études¹⁶ mettent en évidence l'intérêt de la néphrectomie en situation métastatique pour des malades traités par immunothérapie seule ou associée à des TKIs.

On remarque également que la majorité de ces patients (pour lesquels la néphrectomie a représenté un avantage) ont été opérés en situation différée après traitement des métastases dont la taille a rétréci. C'est également le cas pour les deux études prospectives, même si la comparaison n'est pas stricto sensu cohérente.

On retient que ce sont les patients ayant subi une néphrectomie secondaire qui tirent le bénéfice maximum. Un changement de paradigme semble être apparu avec les résultats de l'étude CARMENA. Cependant, une étude de méta-analyses, initiée en 2014 (donc avant CARMENA), s'est intéressée à la comparaison des patients ayant subi une néphrectomie avec ceux qui n'avaient pas été opérés. Il est alors apparu qu'il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en termes de survie globale et de survie sans récurrence.

Cependant, l'orateur attire l'attention du public sur le fait que dans ces différentes études on a mélangé deux groupes différents de malades, d'une part ceux opérés initialement qui ont évolué en situation métastatique avant d'être traités et, d'autre part les patients souffrant d'un cancer d'emblée métastatique. D'où l'impossibilité médicale de conclure de manière définitive.

La nécessité d'affiner les résultats déjà obtenus et d'attendre les conclusions des études en cours

C'est pour tenter d'y voir plus clair qu'Arnaud Méjean et son confrère hollandais Axel Bex se sont associés dans une recherche¹⁷ publiée l'an dernier. Ils se sont attachés à distinguer, dans les précédentes études, le pourcentage (assez bas) des malades opérés d'une tumeur primaire et comparer les effets d'un traitement par une combinaison de plusieurs immunothérapies par rapport au seul **sunitinib**¹⁸ (le nombre de patients est sensiblement le même pour chaque médication). Là encore, la néphrectomie paraît avantageuse.

¹⁴ Compte tenu du fait que les patients n'ont pas été sélectionnés selon les normes d'essais randomisés en double aveugle, les résultats de ces études sont biaisés et doivent être interprétés avec du recul.

¹⁵ Immediate Surgery or Surgery After Sunitinib Malate in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer.

¹⁶ Il s'agit des études suivantes : Bhindi, Singla, Ghatalia, Teishima, Kato, Shirotake et Bakouny.

¹⁷ *Cytoreductive Nephrectomy :Still Necessary in 2021* publiée en janvier 2022 dans *European Urology Open Science*.

¹⁸ Médicament inhibiteur de tyrosine kinase utilisé dans le traitement du cancer rénal (thérapie ciblée).

Néanmoins, il convient d'attendre les résultats d'études encore en cours. Et le professeur d'en signaler deux importantes parmi celles-ci.

La première menée au Danemark, dont les résultats sont attendus pour 2026, concerne un panel de 400 patients d'emblée métastatiques et traités par une association d'immunothérapies ou par inhibiteur de tyrosine kinase conjuguée avec une immunothérapie. Cette étude se propose de comparer l'effet de la néphrectomie secondaire par rapport à l'absence de chirurgie en survie globale.

La seconde américaine donnera ses conclusions en 2033. Elle implique 364 malades soumis à différentes combinaisons thérapeutiques mais séparés en deux groupes selon qu'ils ont subi une néphrectomie primaire ou secondaire. Cette étude est également entreprise dans le cadre de la survie globale.

Le médecin souligne néanmoins la difficulté d'interprétation de ces travaux qui combinent plusieurs traitements voire même leur obsolescence. De fait, lorsqu'ils livreront leurs conclusions de nouvelles molécules auront été découvertes et les traitements auront certainement évolué.

Toutefois, deux études très récentes menées dans des grands centres spécialisés nord-américains confirment que la néphrectomie cytoréductive effectuée après un traitement par immunothérapie ne présente ni difficulté, ni complication majeure.

Ce qu'on peut retenir de l'étude CARMENA

Arnaud Méjean revient sur l'essai CARMENA qu'il avait dirigé¹⁹ avec son confrère Bernard Escudier et en rappelle brièvement les conclusions qu'il estime extrapolables aux études encore en cours.

En effet, les malades sont soit en phase **oligométastatique**²⁰, soit **non-oligométastatiques**.

Dans le premier cas où les patients sont généralement en bon état général avec, tout au plus, 3 à 5 petites métastases à proximités de la tumeur primaire, une chirurgie de première intention demeure le traitement de référence. C'est la néphrectomie cytoréductive immédiate. Celle-ci est suivie d'un traitement systémique. Le chirurgien précise même que, dans certains cas, l'exérèse de la tumeur primaire peut conduire à la disparition²¹ partielle voire définitive des métastases.

En situation non-oligométastatique, il faut considérer 2 groupes de malades :

1 – D'une part, ceux en **pronostic intermédiaire** selon la classification **IMDC**²² que l'on subdivise en deux sous-catégories :

1.a les patients, avec un seul site métastatique et un seul facteur de risque, pour lesquels la néphrectomie cytoréductive immédiate semble s'imposer.

¹⁹ Cette étude commencée en 2009 visait à étudier prioritairement le taux de survie globale au sein d'une population de 450 patients divisée en deux échantillons. Le premier était soigné par chirurgie suivie d'un traitement au sunitinib et le second, uniquement par sunitinib.

²⁰ Il s'agit d'un cancer qui a déjà développé certaines métastases locales et limitées.

²¹ C'est un phénomène immunologique que la médecine n'explique pas encore.

²² Le sigle **IMDC** – synonyme de « **critères de Heng** » du nom de Daniel Heng, oncologue médical spécialisé en urologie, à l'origine de classification – correspond à une méthode pronostique pour évaluer le taux de survie chez les patients atteints d'un carcinome rénal métastatique.

1.b ceux comprenant plus d'un site métastatique avec plusieurs facteurs de risques qui sont d'abord soumis à un traitement systémique puis à une néphrectomie cytoréductive différée s'ils ont bien réagi au traitement.

Si ces derniers ont mal répondu au traitement systémique ils rejoignent le deuxième groupe pour un traitement systémique adapté.

2 – D'autre part, ceux qui ont un **mauvais pronostic** selon la classification **IMDC** doivent d'emblée bénéficier d'un traitement systémique.

Enfin, le conférencier indique qu'en médecine les choses ne sont jamais figées. Ainsi des passerelles existent entre ces différentes catégories de malades et on peut tout à fait imaginer qu'un patient de mauvais pronostic après avoir bien répondu à un traitement puisse se voir proposer une intervention chirurgicale secondaire.

Que conclure temporairement ?

Répondre définitivement à la question de savoir s'il faut opérer des patients sous immunothérapie nécessite d'attendre les résultats définitifs des études toujours en cours, cependant les conclusions de CARMENA peuvent d'ores et déjà être extrapolées.

Il est indispensable, avant toute décision thérapeutique, de distinguer parmi les malades ceux qui ont un cancer rénal métastatique synchrone et ceux atteints d'un cancer rénal métastatique asynchrone. Il s'agit, en effet, de deux populations distinctes qui ne souffrent pas de la même maladie. Elles doivent, conséquemment, être traitées de façons différentes.

Mais, dorénavant, la néphrectomie effectuée après un traitement par immunothérapie est réalisable et ne présente pas de difficulté particulière.

Enfin, l'urologue se déclare persuadé que la meilleure solution pour le cancer du rein métastatique consiste à traiter la tumeur primaire comme les métastases tout en reconnaissant ignorer l'ordre dans lequel il faut agir. Il privilégier toutefois la néphrectomie cytoréductive différée car, rappelle-t-il, le patient ne perd rien à différer la chirurgie pour bénéficier d'abord d'un traitement systémique. En effet, une intervention primaire sur un malade dans un état général affaibli peut accentuer sa fatigue et retarder le traitement devant compléter la néphrectomie.

Les promesses du futur

Si les résultats des études actuellement en cours sont prévus entre 2026 et 2033, le chirurgien signale que ceux-ci seront sans doute obsolètes compte tenu de l'évolution des traitements qui progressent sans cesse.

À l'heure où l'intelligence artificielle et des algorithmes tiennent la vedette, l'intervenant indique que ces nouveaux moyens d'investigation permettront d'affiner beaucoup plus le diagnostic à partir de l'état général du patient et, surtout, de la connaissance des caractéristiques de son carcinome rénal.

En effet, les progrès voire la guérison ne sont possibles qu'en intervenant promptement et en précisant un maximum de particularités aussi diverses que :

- le nombre et la localisation des métastases ;
- les symptômes ;
- la classification ;
- l'efficacité, la tolérance et le nombre de cycles des traitements qui peuvent être proposés ;
- l'impact de la chirurgie ;
- la signature génétique de la tumeur.

C'est l'appréciation correcte de tous ces éléments qui permettra d'individualiser le mieux possible la prise en charge de chaque malade pour savoir s'il faut d'abord lui proposer uniquement un traitement médicamenteux, une intervention chirurgicale, ou un traitement puis une néphrectomie ou encore une médication systémique avant une chirurgie.

La médecine est encore loin de cette situation qui permettrait une thérapie sur mesure afin de venir à bout du cancer rénal. Arnaud Méjean pense qu'une enveloppe de vingt millions de dollars consacrés à la recherche permettrait de progresser encore plus vite. Il ne les possède pas actuellement mais révèle avoir quelques idées pour les obtenir avec son confère Bernard Escudier.

C'est sur ce message d'espoir que le professeur conclut son intervention sous les applaudissements du public.

QUESTIONS / RÉPONSES

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

- J'ai été opéré d'une néphrectomie élargie en 2013 [...]. Vous, en tant que le chirurgien, à partir de quand dites-vous au patient d'aller consulter un oncologue ?
Question à 28' 45" (réponse du professeur Méjean)
- Je suis suivi par le Docteur Escudier, j'ai eu un cancer du rein et une métastase sur la surrénale puis une autre métastase sur l'autre surrénale. [...] Est-ce que vous connaissez le pourcentage de risque de récurrence sur ce genre de cancer ?
Intervention à 33' 20" (réponse du professeur Méjean)
- Jusqu'à quel âge faut-il effectuer le suivi ?
Question à 37' 55" (réponse du professeur Méjean)
- Quels sont les manques actuels de l'imagerie médicale concernant la visualisation des différents types de cancer ?
Question à 38' 39" (réponse du professeur Méjean)
- Quelle est la probabilité que je développe des métastases après un cancer local sur les deux reins et où risquent-elles d'apparaître ?
Question à 41' 47" (réponse du professeur Méjean)
- J'ai entendu dire que lorsqu'une métastase apparaissait au scanner, sa taille variait entre 3 et 5 millimètres et qu'elle comportait déjà plusieurs millions de cellules...
Question à 45' 26" (réponse du professeur Méjean)

- Ma question s'adresse plus à l'oncologue qu'au chirurgien. Est-ce que les cellules dormantes sont sensibles aux traitements ?
Question à 47' 17" (réponses du professeur Méjean & du docteur Escudier)
- Y-a-t-il des avancées dans la recherche de biomarqueurs dans le sang pour une détection précoce du cancer du rein ?
Question à 49' 10" (réponse du professeur Méjean)
- Existe-t-il une ou plusieurs générations de métastases ?
Question à 50' 30" (réponses du professeur Méjean & du docteur Escudier)
- Comme il n'y a pas de marqueur particulier pour le cancer du rein, le suivi reste sanguin et radiologique...
Question à 54' 25" (réponse du professeur Méjean)
- Comme vous avez parlé d'ablation, êtes-vous allé jusqu'à la greffe de rein dans le cas d'un cancer ?
Question à 55' 01" (réponse du professeur Méjean)
- J'ai eu un carcinome rénal à cellules claires dont l'analyse histologique a révélé la nature multikystique. Est-ce que certains types de tumeurs prédisposent davantage à des métastases par la suite ?
Question à 57' 30" (réponse du professeur Méjean)

Pour terminer cette 16^e Rencontre Patients de l'association A.R.Tu.R., le docteur Escudier propose un quart d'heure de questions libres au public.

- J'ai été opéré d'un cancer du rein il y a douze ans. Puis-je faire un don d'organe ?
Question à 58' 32" (réponses du professeur Méjean & du docteur Escudier)
- J'ai eu un cancer à 40 ans, quels conseils pour le suivi puis-je donner à mes enfants ?
Question à 1h 01' 52" (réponse du docteur Escudier)
- J'ai également eu un cancer du rein assez jeune et des tests oncogénétiques n'ont rien révélé de particulier. Il y a cependant un autre cas de cancer du rein dans la famille au deuxième degré et les médecins sont perplexes...
Question à 1h 03' 40" (réponses du professeur Méjean & du docteur Escudier)
- Peut-on faire un don d'organe en cas de cancer hématologique ?
Question à 1h 05' 31" (réponse du docteur Escudier)
- Vous faites des choses magnifiques dans le domaine du curatif, du psychologique et du social mais qu'en est-il du « préventif », en fait du « dépistage » (après correction du terme par le docteur Escudier) ?
Question à 1h 05' 50" (réponse du docteur Escudier)
- Question **inaudible**...
Question à 1h 09' 00" (réponse du docteur Escudier)

- J'ai eu un cancer du rein de troisième degré avec des métastases au poumon.
Question à 1h 09' 10" (réponse du docteur Escudier)
- A-t-on moins de chance de développer un cancer du rein en vieillissant ? Et lorsque l'on a des métastases, celles-ci vont-elles se développer moins vite que lorsque l'on est jeune ?
Question à 1h 09' 43" (réponses du professeur Méjean & du docteur Escudier)
- Êtes-vous d'accord avec le principe qu'il faut passer tous les six mois un scanner et tous les six mois une IRM car ces deux examens ne révèlent pas les mêmes choses ?
Question à 1h 11' 57" (réponses du professeur Méjean & du docteur Escudier)
- Dans ces réunions, nous parlons toujours du cancer de l'adulte mais qu'en est-il du cancer du rein de l'enfant ?
Question à 1h 14' 24" (réponses du professeur Méjean & du docteur Escudier)
- Je souhaiterais savoir si le cancer du rein devient de plus en plus fréquent ?
Question à 1h 16' 34" (réponses du professeur Méjean & du docteur Escudier)
- Existe-t-il plus de patients jeunes atteints du cancer du rein notamment à causes de facteurs xénobiotiques que vous avez évoqués ?
Question à 1h 18' 00" (réponses du professeur Méjean & du docteur Escudier)
- Est-ce que les différents traitements utilisés dans le cadre des carcinomes rénaux nous protègent d'autres cancers ?
Question à 1h 19' 54" (réponses du professeur Méjean & du docteur Escudier)

Compte rendu rédigé par Emmanuel de Brye, bénévole de l'association A.R.Tu.R. Ce compte-rendu n'a pas encore été relu et validé par le professeur 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.