

Quel traitement péri-opératoire pour accompagner une néphrectomie afin de maximiser les chances de guérison ?

Pr Arnaud MÉJEAN, chef de service de chirurgie, d'urologie, d'onco-urologie et de transplantation à l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP)

Professeur des Universités

À l'occasion de cette 18^e Rencontre Patients d'A.R.Tu.R., le conférencier consacre son exposé aux différents traitements susceptibles d'accompagner une néphrectomie.

Ces thérapeutiques peuvent intervenir avant ou après l'acte chirurgical.

Dans le premier cas, on parle de traitement néoadjuvant et, dans le second, de traitement adjuvant.

Ces médicaments accompagnant la chirurgie visent à limiter, voire même à empêcher, les risques de récurrence du cancer.

1/ Un cas clinique concret de carcinome rénal

L'urologue, pour illustrer son propos, présente un cas récemment traité. Il s'agit d'un individu avec les caractéristiques suivantes :

- âge : 39 ans ;
- sexe : masculin ;
- fonction rénale : normale avec un DFG¹ de 108 ;
- signe clinique : hématurie².

Cette hématurie conduit à un examen par scanner.

¹ Le **D**ébit de **F**iltration **G**lomérulaire correspond au volume de liquide filtré par le rein en un temps donné. Sa valeur permet de quantifier l'activité rénale. Pour un individu (de type caucasien) un DFG supérieur à 90 est considéré comme normal. On parle d'insuffisance rénale à partir d'une valeur inférieure à 60. Pour interpréter correctement ce débit, il faut tenir compte de l'âge et de l'état général du patient.

² On appelle hématurie la présence de sang dans les urines. Elle peut être visible ou invisible.

L'imagerie permet d'établir le diagnostic d'un carcinome au rein gauche de 10 cm. Celui-ci correspond à une tumeur localement avancée, au contact de la graisse périrénale, touchant la glande surrénale gauche, la rate et la queue du pancréas. Mais la scanographie ne permet pas de préciser si ces trois organes sont atteints et, si oui, dans quelle mesure. Cependant, aucune métastase à distance n'est décelée.

Lors d'une deuxième consultation, le patient se voit proposer dans une autre institution une intervention chirurgicale assez lourde puisqu'elle inclut une néphrectomie élargie gauche avec splénectomie³ et pancréatectomie caudale⁴.

La prise de décision implique de bien évaluer les risques éventuels de l'acte chirurgical au regard du patient sans jamais ignorer que les études ont démontré que plus une tumeur a été opérée à un stade élevé, plus le risque de récurrence est majoré.

En particulier, 3 chiffres importants évaluent les risques de récurrence après néphrectomie pour un carcinome de risque intermédiaire ou élevé :

- 45 % des patients auront une récurrence dans les 5 ans ;
- 90 % de ces récurrences concernent des métastases ;
- les risques de décès en cas de récurrence sont multipliés par 6.

Ces résultats indiquent clairement que, dans bien des cas pour venir à bout du cancer, la seule intervention chirurgicale ne suffit pas. En effet, un traitement complémentaire dit « péri-opératoire » doit accompagner l'opération. Celui-ci fait appel à des molécules connues et déjà utilisées, avec succès, chez les patients d'emblée métastatiques.

L'idée est d'utiliser ces médicaments afin d'empêcher l'apparition de métastases chez des personnes ayant subi une néphrectomie.

La question qui se pose est de savoir quand un tel traitement doit-il intervenir précisément pour obtenir une efficacité maximale : après ou avant la chirurgie ?

2/ Première situation : traitement adjuvant (post-opératoire)

Arnaud Méjean indique qu'il existe un nombre important de données répertoriées dans différentes études. Parmi celles-ci, il cite cinq essais récents de traitement par immunothérapie administrés à des patients opérés pour un carcinome rénal. Le bilan, encore provisoire, s'établit comme suit :

- Les conclusions de deux études (RAMPART et LITESPARK-022) sont en attente ;
- Les deux essais (IMotion10 et CheckMate-914) ont fourni des résultats négatifs ;
- Seule l'étude clinique recourant au pembrolizumab (KEYNOTE-564) s'est révélée positive.

Les malades non métastatiques, mais à risque élevé, ayant été traités par pembrolizumab (versus placebo) ont bénéficié d'un double gain tant pour la survie sans récurrence que la survie globale. En résumé, l'administration du médicament permet à une majorité de patients de vivre plus longtemps et sans récurrence.

³ Retrait chirurgical de la rate.

⁴ Ablation chirurgicale de la queue du pancréas.

L'intervenant rappelle, qu'en dépit de ses bénéfices incontestables, le pembrolizumab n'est pas dénué d'effets secondaires qui peuvent s'avérer très pénibles. Et le médecin de s'interroger avec ses collègues sur l'opportunité de donner cette médication à des patients qui pourront – peut-être – ne jamais développer de métastases après avoir été opérés. Faut-il alors courir le risque d'utiliser l'immunothérapie en sachant, par exemple, que cette dernière peut provoquer des pathologies définitives comme, par exemple, le diabète ?

Il y a donc une balance bénéfice/risque à établir pour chaque malade. Celle-ci s'établit autour de trois questions pour lesquelles la science n'a pas encore de réponse définitive :

- À quels patients administrer le traitement ?
- Comment évaluer le bénéfice (éviter une récurrence) face au risque (effets secondaires) pour une majorité de patients qui ne développeront pas de métastases ?
- Quels traitements donner en cas de récurrence ?

La prise de décision n'est pas aisée car il existe une multitude de situations possibles entre le patient guéri par immunothérapie (sans effets secondaires pénibles) suite à une intervention chirurgicale et celui, soumis au même protocole, mais qui a souffert d'effets secondaires virulents et a malheureusement récidivé.

3/ Deuxième situation : traitement néoadjuvant (pré-opératoire)

Pourquoi ne pas recourir aux traitements déjà évoqués avant d'opérer le malade puisqu'ils existent ? La littérature médicale sur la question, poursuit le professeur Méjean, n'est hélas pas très abondante.

Il n'existe à ce jour qu'une seule étude chinoise à la couverture médiatique réduite. Cet essai, dont les résultats ont été publiés au dernier trimestre de l'an dernier concerne des cancéreux du rein avec un thrombus⁵ de la veine cave. On sait que ces patients présentent un risque élevé de récurrence.

Les résultats de cette étude ont montré :

- une diminution du thrombus dans 44 % des cas ;
- une modification de l'intervention chirurgicale vers plus de simplicité dans 66% des cas.

C'est naturellement cette facilitation du geste qui intéresse le chirurgien au premier chef.

On se souvient que le patient de 39 ans avec une tumeur localement avancée de 10 cm – évoqué précédemment – s'était vu proposé une intervention assez lourde, longue et avec des risques non négligeables. Aussi, l'urologue a-t-il préféré opter pour un traitement néoadjuvant associant pembrolizumab et lenvatinib dont l'association est connue pour sa grande efficacité dans la réduction des masses tumorales.

Au terme de ce traitement, la tumeur a presque été réduite de moitié et a permis, de ce fait, une néphrectomie totale très aisée par voie robotique. L'analyse histologique de la pièce opératoire n'a révélé aucune trace tumorale.

On dispose d'études plus détaillées pour comparer l'avantage d'un traitement adjuvant ou néoadjuvant dans d'autres cancers. C'est le cas du mélanome⁶ où un bénéfice majeur apparaît pour les patients traités par néoadjuvant, c'est-à-dire avant la chirurgie.

⁵ Caillot sanguin.

La réalité scientifique semble se prononcer en faveur de l'intérêt d'un traitement du patient avant l'acte chirurgical. C'est ainsi que la chirurgie deviendrait adjuvante au traitement médical prioritairement donné par l'oncologue.

4/ Troisième situation : traitement « sandwich »

Le médecin nous informe que l'on songe parfois à un troisième protocole au cours duquel le patient serait soumis d'abord à un traitement néoadjuvant, ensuite à une opération, puis pour finir à un traitement adjuvant.

C'est le cas dans le carcinome rénal avec des études qui pourraient comparer deux groupes de malades, chacun soumis à l'une des deux stratégies thérapeutiques suivantes :

- Traitement néoadjuvant (pembrolizumab : 3 mois) + chirurgie + traitement adjuvant (pembrolizumab : 9 mois) ;
- Chirurgie + traitement adjuvant (pembrolizumab : 12 mois) ;

Il n'y a pas de réponse définitive aujourd'hui sur la meilleure méthode à adopter mais les choses évoluent. La réflexion du corps médical doit s'insérer, selon le conférencier, dans le cadre d'une « stratégie thérapeutique ». Ceci est d'autant plus nécessaire alors que les médecins ne sont pas tous d'accord entre eux et que certaines propositions de traitement sont hors du cadre « AMM »⁷.

Cependant, Arnaud Méjean rappelle que depuis un certain temps déjà, face à des carcinomes rénaux d'emblée métastatiques, il a – en général – opté avec son confrère Bernard Escudier pour un traitement médical avant d'opérer. Ce protocole permet de diminuer la tumeur primaire et les métastases (parfois même de faire disparaître ces dernières). Le traitement néoadjuvant conduit, en définitive, à un acte chirurgical plus simple, moins long et à un temps de récupération plus rapide pour le bénéficiaire.

5/ Conclusion

Certes, les études sur le sujet manquent encore, ajoute l'urologue, mais d'ores et déjà, on peut s'appuyer sur les résultats suivants :

- les thérapies utilisées en IO⁸ sont particulièrement efficaces dans le cancer du rein ;
- dans la majorité des cas, la tolérance au traitement est tout à fait acceptable ;
- la stratégie néoadjuvante paraît la plus prometteuse contre les cancers localement avancés⁹ ;

Le professeur se déclare en faveur d'un traitement préalable à l'intervention chirurgicale. Il souhaite voir les recherches et les essais cliniques se développer dans ce sens pour confirmer (ou infirmer) son avis.

⁶ Cancer de la peau.

⁷ Autorisation de Mise sur le Marché.

⁸ L'Immuno-Oncologie (IO) constitue une thérapie innovante en stimulant le système immunitaire afin d'attaquer et détruire les tumeurs cancéreuses.

⁹ En l'absence de preuve scientifique définitive, c'est pourtant bien ce que tendent à prouver les résultats de phase 3 dans de nombreux cancers, notamment pour le mélanome comme indiqué plus haut.

Enfin, Arnaud Méjean clôt ces actualités chirurgicales en annonçant une excellente nouvelle : la création de l'INKCC (**I**nternational **N**eo**a**djuvant **K**idney **C**ancer **C**onsortium). Il s'agit d'un consortium d'experts dans le cancer du rein dont les travaux seront précisément consacrés à l'étude des traitements adjuvants pour déterminer s'ils apportent, ou non, la meilleure solution face au carcinome rénal localement avancé.

Questions / Réponses

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

- Pourquoi ne pas se servir de l'IA dans les décisions thérapeutiques ?
Question à 21' 37" (réponses du professeur Méjean et du docteur Frayssé)
- Est-ce que le traitement donné pour les micro-métastases ne risque pas d'être suivi à vie ?
Question à 24' 38" (réponse du professeur Méjean)
- Pourriez-vous rappeler la signification des sigles « IO » et « AMM » ?
Question à 26' 09" (réponse du professeur Méjean)
Après la réponse, Bernard Escudier reprend la parole quelques instants pour revenir sur l'IA.
- Question inaudible...
Question à 29' 40" (réponse du docteur Escudier sur les Pet Scanners)
- Vous avez indiqué qu'après le pembrolizumab et une récurrence (diapositive 12), il y a un point d'interrogation sur le traitement impliqué. S'il n'y avait pas eu de pembrolizumab, on passerait à un traitement de première ligne parmi lesquels figure toute une panoplie possible comprenant immunothérapie, thérapie ciblée etc. Est-ce que cela signifie que ces traitements ne sont plus accessibles aux patients ?
Question à 30' 10" (réponse du professeur Méjean)
- Est-ce que les traitements néoadjuvants que vous utilisez ici, avec votre équipe, sont disponibles partout en France ?
Question à 31' 56" (réponse du professeur Méjean)
- Pourquoi les études n'existent-elles pas ? (demande le professeur Méjean pour compléter sa réponse à la précédente question)
Question à 34' 00" (réponses du professeur Méjean et du docteur Escudier)
- Question inaudible...
Question à 36' 11" (réponse du professeur Méjean sur le pembrolizumab)
- Question inaudible...
Intervention à 38' 25" (réponses du professeur Méjean et du docteur Escudier sur le coût et le déroulement des essais cliniques)

Compte rendu rédigé par Emmanuel de Brye, bénévole de l'association A.R.Tu.R. Ce compte-rendu a 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.