

Place de la néphrectomie chez les patients d'emblée métastatiques

Pr Arnaud Méjean, Chef du Service d'Urologie à l'HEGP

Après avoir renouvelé les remerciements de son confère Bernard Escudier pour les Arturiens, les malades et leurs proches, les équipes avec lesquelles il travaille et les chercheurs, Arnaud Méjean se propose de faire le point sur la chirurgie du cancer rénal métastatique suite aux conclusions de l'étude CARMENA¹. Le conférencier ouvre son intervention en rappelant brièvement la typologie des tumeurs malignes du rein.

L'urologue rappelle que la majorité des cancers rénaux sont découverts de façon fortuite à l'occasion d'un examen de routine ou dans le cadre d'une imagerie médicale (scanner, IRM² ou échographie) demandée pour l'auscultation d'un autre organe.

On peut classer ces carcinomes dans deux catégories :

- Les cancers non métastasés caractérisés par une tumeur unique à l'intérieur du rein. Cette situation correspond à 70% des cas. Une exérèse chirurgicale aboutit généralement à la guérison.
- Les cancers métastasés qui, outre le cancer rénal primaire, impliquent également des locations tumorales secondaires en dehors du rein (ganglions lymphatiques, poumon, os, cerveau par exemple). Cette conjoncture concerne 30% des cas.

C'est sur ce type de cancer d'emblée métastatique que l'orateur se propose d'axer son propos. Plus précisément, il s'agit de savoir si, après les conclusions de CARMENA, la CN (Cytoreductive Nephrectomy ou *néphrectomie cytoréductive* en français), conserve toute sa pertinence.

La CN consiste en une chirurgie radicale de la tumeur rénale, c'est-à-dire en l'exérèse du rein sans retirer les métastases. Elle intervient avant le démarrage d'un traitement

¹ **C**ancer du **R**ein **M**étastatique et **É**valuation de la **N**éphrectomie à l'ère des **A**ntiangiogéniques.

² L'Imagerie par **R**ésonance **M**agnétique permet d'obtenir des images en 2 ou en 3 dimensions beaucoup plus précises qu'une radiographie classique.

systémique censé agir sur l'ensemble du patient. Ce fut longtemps le traitement de référence du cancer rénal avec métastases.

Cependant, il a fallu reconsidérer cette approche compte tenu des importants progrès obtenus avec les antiangiogéniques. Ces derniers, depuis 2005, se sont révélés de plus en plus performants.

1 - Historique avant l'arrivée des thérapies ciblées (1992-2005)

Le professeur rappelle que l'interféron³ α et l'interleukine⁴, deux précurseurs de l'immunothérapie, ont, pendant presque 15 ans, constitué le traitement essentiel du cancer rénal métastaté après l'intervention chirurgicale pratiquée en première action médicale.

À cette époque, 2 études prospectives avaient confirmé l'intérêt de la CN.

2 - La nécessité de repenser la CN à partir de 2005

Des classifications permettent de distinguer les patients de bon pronostic, de mauvais pronostic ou de pronostic intermédiaire comme celle du MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC/Motzer)) ou celle plus récente de l'IMDC (l'International Metastatic for Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC/Heng)). L'urologue attire l'attention du public sur le fait qu'une intervention n'est jamais anodine. Elle comporte toujours des risques même si ceux-ci sont de mieux en mieux maîtrisés. Et le conférencier d'insister sur l'importance, avant toute prise de décision chirurgicale, d'évaluer le plus précisément possible :

- L'état général du patient (âge, IMC⁵, comorbidité éventuelle, etc.)
- La localisation précise de la tumeur primaire rénale, le nombre de sites métastatiques à l'extérieur de l'organe et, pour tous, la taille et le volume tumoral.

Il faut aussi tenir compte de l'aspect psychologique du patient qui redoute souvent une opération « lourde » surtout si elle conduit à l'amputation d'un organe entier. La perspective de vivre avec un rein unique peut s'avérer traumatisante.

Plus l'intervention chirurgicale est importante et plus le temps de récupération est long ce qui retarde d'autant le traitement qui doit suivre.

³ Les interférons sont des protéines naturellement produites par le système immunitaire. Ils sont répartis en 3 groupes majeurs : alpha, bêta, gamma. Les interférons sont utilisés dans le traitement des maladies virales et en cancérologie.

⁴ L'interleukine est une protéine sécrétée par les globules blancs (leucocyte) qui active la réaction immunitaire.

⁵ L'Indice de Masse Corporelle sert à mesurer la corpulence d'un individu.

Enfin, la CN conduit à une importante diminution de la fonction rénale. Toutefois cette dernière peut d'autant mieux être préservée que la néphrectomie est limitée (néphrectomie partielle) ce qui n'est évidemment pas le cas lors de l'ablation d'un rein entier. Ceci n'est pas sans conséquence, à long terme, pour le bien-être et même la survie du patient.

Ce mode opératoire radical pose de sérieux problèmes. Cependant, depuis 2005, une nouvelle classe de médicaments s'est révélée beaucoup plus efficace contre le carcinome rénal.

En effet, des produits comme le Sorafenib (2005), le Sunitib (2006) ou l'Axitinib (2012) jusqu'à la combinaison du Nivolumab avec l'Ipilimumab (2017) ont très largement amélioré le taux de survie global et la qualité de vie des patients. Les trois premiers sont des antiangiogéniques. Ce sont des molécules agissant par inhibition d'un ou plusieurs facteurs de croissance au sein des cellules cancéreuses. Les deux derniers produits sont des anticorps utilisés dans le cadre d'une immunothérapie.

C'est dans ce contexte novateur que s'est posé la question de savoir s'il était encore nécessaire de procéder à une néphrectomie totale dans le cas d'un mRCC⁶ (cancer rénal métastatique). De là, la nécessité d'effectuer de nouvelles études, non plus rétrospectives, mais prospectives. De tels essais cliniques doivent, au préalable, définir des objectifs plus précis et s'appuyer sur une sélection beaucoup plus rigoureuse des patients.

C'était précisément le cas de l'étude CARMENA conduite par le professeur Arnaud Méjean, assisté de son équipe, et organisée comme un essai prospectif, randomisé de phase III.

3 - CARMENA : un premier bilan

Il s'agit d'une étude décidée en 2005 et menée durant 8 ans (septembre 2009 – septembre 2017) sur 450 patients. Ceux-ci ont été séparés en deux groupes A et B d'effectifs quasiment identiques.

Les malades intégrés dans l'étude possédaient les caractéristiques suivantes :

- Carcinome rénal à cellules claires métastatiques présentant un risque intermédiaire ou élevé pouvant justifier une CN
- Capables d'une activité normale ou légèrement gênée selon les critères (0-1) de l'échelle ECOG-PS⁷

⁶ mRCC : **M**etastatic **R**enal **C**ell **C**arcinoma.

⁷ **E**astern **C**ooperative **O**ncology **G**roup **P**erformance **S**tatus. C'est une échelle de 6 mesures (0 état normal à 5 = mort) destinées à évaluer l'état du patient.

- Éligibles pour la prise d'une thérapie ciblée, en l'occurrence le Sunitinib⁸
- Absence de métastases cérébrales
- Pas de traitement systémique antérieur pour un cancer rénal.

Les patients ont été randomisés dans 2 groupes distincts, selon le traitement administré :

- Bras A (226 individus dont 75% d'hommes, âgés de 33 à 84 ans avec un âge médian de 63 ans avec 1 tumeur primaire de taille moyenne de 88 mm et 1 à 5 autres sites métastatiques).
Ce premier groupe a subi une néphrectomie et, après un délai de 3 à 6 semaines, s'est vu administrer du Sunitinib (cycles de 4 semaines de traitement suivis de 2 semaines de pause).
- Bras B (224 individus dont 75% d'hommes, âgés de 30 à 87 ans avec un âge médian de 62 ans avec 1 tumeur primaire de taille moyenne de 86 mm et 1 à 5 autres sites métastatiques).
Ce second groupe n'a pas subi d'intervention chirurgicale mais a reçu le même traitement au Sunitinib avec la même posologie (cycles de 4 semaines de traitement suivis de 2 semaines de pause).

On note que l'administration de l'antiangiogénique Sunitinib a été identique dans les deux groupes.

Pour 38 patients du groupe B, un recours à une néphrectomie s'est avéré nécessaire mais on peut considérer que l'intervention chirurgicale a été retardée par l'antiangiogénique.

Le premier critère d'évaluation portait sur la survie globale dans chaque groupe. On constate qu'il ne fut pas inférieur dans le groupe B (64,4% de taux global de survie contre 55,2% à 1 an ; 42,6% contre 35,0% à 2 ans et 29,1% contre 25,9% à 3 ans).

La survie sans progression de la maladie, le taux de réponse objective, le bénéfice clinique et la tolérance constituaient les paramètres secondaires de l'évaluation de CARMENA. Le taux de survie sans progression s'est à nouveau révélé non inférieur dans le groupe soumis au seul traitement médical (Sunitinib).

Il ressort de l'étude qu'un cancer rénal métastasé n'est pas moins bien traité avec le Sunitinib uniquement que dans le cadre d'une association de cette thérapie ciblée avec la chirurgie.

⁸ Commercialisé sous le nom de Sutent par le laboratoire américain Pfizer, le Sunitinib par son action vise à inhiber la croissance tumorale, l'angiogénèse (création de vaisseaux sanguins alimentant la tumeur) et la formation de métastases. Ce médicament est également utilisé dans certains cancers digestifs.

4 - En conclusion

Arnaud Méjean indique que les résultats de l'étude CARMENA ont été publiés dans *The New England Journal of Medicine*⁹ dans un article intitulé : *Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma*.

L'orateur insiste sur la nécessité d'élargir le champ d'étude ouvert par CARMENA pour mieux évaluer la stratégie thérapeutique la plus efficace à adopter vis-à-vis d'un cancer rénal d'emblée métastatique. À ce propos, il évoque un autre essai randomisé en phase III, SURTIME, visant à savoir si dans le cadre d'un traitement au Sunitinib, une intervention chirurgicale doit être envisagée avant la prise de la thérapie ciblée (dans le but de diminuer les masses tumorales à traiter) ou après (dans l'espoir d'une intervention moins lourde pour l'exérèse d'une tumeur largement réduite par l'action anti-tumorale).

Enfin, si l'étude CARMENA met fin au dogme de la chirurgie immédiate dans le cas d'un mRCC, elle invite l'urologue à réfléchir avant de proposer toute intervention à un patient car il n'existe pas de situation unique. L'immunothérapie et surtout les progrès qu'elle laisse espérer devraient modifier le traitement de la maladie. On pourrait être amené prochainement à restreindre le recours à la chirurgie pour ne le réserver qu'à quelques cas bien délimités comme :

- Présence de petites métastases pulmonaires
- Existence d'une métastase unique
- Initiation retardée du traitement systémique
- Symptômes sévères liés à la tumeur primaire.

Néanmoins, il est aujourd'hui difficile d'extrapoler les résultats de l'étude. Il est nécessaire d'effectuer des recherches complémentaires et multiplier les essais randomisés en phase III de ce type, conclut le professeur Arnaud Méjean en remerciant le public pour son attention.

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 Pr Arnaud Méjean. Ce compte-rendu 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.

⁹ Livraison du 2 août 2018.