




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
 EM|consulte  
www.em-consulte.com



ARTICLE DE REVUE

# Place de la chirurgie (néphrectomie cytoréductrice et métastasectomie) dans la prise en charge du cancer du rein métastatique : revue de la littérature

Role of surgery (cytoreductive nephrectomy and metastasectomy) in the management of metastatic renal cell carcinoma: A literature review

F. Arroua\*, C. Maurin, A. Carcenac,  
E. Ragni, D. Rossi, C. Bastide

*Service d'urologie, CHU Nord de Marseille, chemin des Bourrely,  
13915 Marseille cedex 20, France*

Reçu le 16 mai 2010 ; accepté le 2 juin 2010  
Disponible sur Internet le 6 juillet 2010

## MOTS CLÉS

Néphrectomie  
cytoréductrice ;  
Cancer du rein  
métastatique ;  
Métastasectomie ;  
Thérapie ciblée

## KEYWORDS

Cytoreductive  
nephrectomy;  
Metastatic renal cell  
carcinoma;  
Metastasectomy;  
Targeted therapy

**Résumé** La néphrectomie cytoréductrice a montré son importance dans le traitement du cancer du rein métastatique chez des patients bien sélectionnés et traités par immunothérapie. Avec l'avènement des anti-angiogéniques, son intérêt a été de nouveau remis en question. Cette revue reprend le rôle de la néphrectomie cytoréductrice à l'ère de l'immunothérapie et fait le point sur sa place actuelle à l'ère des thérapies ciblées. En attendant les résultats d'essais prospectifs randomisés, cette revue étudie aussi la chronologie optimale d'un traitement souvent multimodal, la place de la métastasectomie, les facteurs pronostiques des patients qui tireront un bénéfice de cette chirurgie, ainsi que le rôle de la néphrectomie cytoréductrice partielle et laparoscopique.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary** Cytoreductive nephrectomy is an established treatment option prior immunotherapy in well-selected patients with metastatic renal cell carcinoma. With the recent introduction of new targeted agents, the role of surgery has been source of controversy. This review examines the role of cytoreductive nephrectomy during the immunotherapy era, then in the new targeted therapies era. This review also summarizes the optimal timing of these treatments, the prognostic factors predicting outcome following cytoreductive nephrectomy, the role of metastasectomy, partial and laparoscopic cytoreductive nephrectomy.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : frederic.arroua@ap-hm.fr (F. Arroua).

## Introduction

Le cancer du rein représente près de 3% des cancers solides de l'adulte, ce qui a représenté environ 10 000 cas en France et 55 000 aux États-Unis en 2009 [1,2].

Malgré une augmentation des découvertes fortuites à un stade précoce, les formes d'emblée métastatiques ne sont pas rares et varient entre 10 à 40% des cas. En outre, environ 30% des patients deviendront métastatiques au cours du suivi après néphrectomie [3].

Le cancer du rein est connu pour sa radiorésistance et sa chimiorésistance, ce qui explique en partie le pronostic sombre des formes métastatiques avec une survie médiane allant de six à dix mois et un taux de survie à cinq ans inférieur à 10% [3].

C'est en 2001 que deux essais prospectifs randomisés de phase III, ont confirmé l'intérêt de la réalisation d'une néphrectomie cytoréductrice en termes de survie globale chez des patients métastatiques avant traitement par interféron alpha (INF- $\alpha$ ) [4,5].

Jusqu'en 2006, le traitement du cancer du rein métastatique reposait donc principalement sur l'immunothérapie (interleukine 2 [IL-2] et INF- $\alpha$ ) avec ou sans chirurgie associée. Cependant, le taux de réponse tumorale sous immunothérapie reste faible.

Dans une méta-analyse publiée récemment, regroupant 53 essais randomisés et portant sur plus de 6000 patients, Coppin et al. n'ont rapporté que 13% de réponse (complète ou partielle) à l'immunothérapie [6].

Avec l'avènement des thérapies ciblées, désormais indiquées en première ligne [7], la réalisation d'une néphrectomie cytoréductrice a été remise en question. D'une part, le taux de réponse tumorale est plus important qu'avec l'immunothérapie et, d'autre part, il n'existe pas à l'heure actuelle de preuve évidente de l'intérêt d'une néphrectomie cytoréductrice à l'ère des anti-angiogéniques.

Une revue systématique de la littérature a donc été réalisée sur la base de données PubMed® en utilisant les mots clés *metastatic renal cell carcinoma*, *cytoreductive nephrectomy*, *metastectomy*, *targeted therapy* et *tyrosine kinase inhibitor*. Seuls les articles en Anglais relatifs au rôle de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique ont été retenus.

## Bases de la néphrectomie cytoréductrice

En 1978, Dekernion évaluait déjà la place de la néphrectomie en situation métastatique. Comme seule modalité thérapeutique, elle n'avait que peu d'effet sur la survie globale [8].

Avec l'avènement de l'immunothérapie, le rôle de la néphrectomie cytoréductrice a été réévalué et plusieurs arguments sont apparus en sa faveur.

Le premier d'entre eux a été la disparition des symptômes liés à la tumeur primitive : douleurs, hématurie, syndromes paranéoplasiques. Dans certains cas, une amélioration du *performans status* a pu être constatée chez les patients ayant subi une néphrectomie [9].

Ensuite, une théorie immunologique a été évoquée. En effet, quelques cas de régression métastatique spontanée après néphrectomie ont été publiés [10–12]. Même si ces cas restent anecdotiques (<1%), le lien entre cancer du rein et immunité a été posé. Pour certains auteurs, la tumeur se comporte comme un « piège immunologique », séquestrant anticorps et lymphocytes et la rendant ainsi responsable d'une diminution de l'immunité [13–15].

Outre cette séquestration cellulaire, la tumeur rénale agirait en créant une dysfonction des récepteurs aux lymphocytes T [16] ainsi que du complexe majeur d'histocompatibilité [17] et en produisant des cytokines inhibitrices (IL-10) [18,19].

Une théorie angiogénique a aussi été évoquée par le biais d'une augmentation des facteurs de croissance vasculaires (VEGF) qui a été constatée chez les patients porteurs d'une tumeur rénale [20–22].

Selon ces deux théories, une néphrectomie cytoréductrice permettrait d'augmenter l'immunité (et donc l'effet d'une éventuelle immunothérapie) et de diminuer la croissance des localisations secondaires. De plus, elle permettrait une réduction de la masse tumorale, source de dissémination et de nouvelles localisations métastatiques [23].

Une troisième théorie, impliquerait une augmentation de l'urée et de la créatininémie postopératoires chez les patients ayant eu une néphrectomie, ce qui aurait pour rôle de diminuer la croissance tumorale par hypoxie tissulaire [24].

Enfin, intervient un argument anatomopathologique en faveur d'une néphrectomie cytoréductrice qui permet une étude histologique complète de la pièce opératoire, avec les facteurs pronostiques qui en découlent.

Malgré cela, la réalisation d'une néphrectomie cytoréductrice a pu être remise en question par plusieurs arguments : syndrome paranéoplasique persistant après néphrectomie, régression métastatique spontanée avec une tumeur primitive en place, existence de traitements alternatifs (embolisation), morbidité et mortalité périopératoires, allongement du délai avant l'instauration d'un traitement systémique avec risque de progression, impossibilité d'instaurer un traitement après chirurgie dans près d'un tiers des cas.

## Néphrectomie cytoréductrice à l'ère de l'immunothérapie

Plusieurs études rétrospectives ont évalué le rôle de la néphrectomie cytoréductrice avant immunothérapie [25–31]. Chez des patients correctement sélectionnés, la mortalité de cette intervention reste faible (2,5%) et le nombre de patients pouvant recevoir un traitement systémique après chirurgie avoisine les 70%. Chez ces patients, les taux de réponse partielle et complète sont respectivement de 11 et 5% [32].

D'autres études rétrospectives ont considéré la néphrectomie cytoréductrice avant immunothérapie comme facteur de bon pronostic [33–37].

Parmi elles, l'étude du Memorial Sloan Ketterin Cancer Center (MSKCC), portant sur 670 patients traités par

plusieurs protocoles différents de chimiothérapie et immunothérapie, a permis d'établir cinq critères pronostiques :

- index de Karnofsky inférieur à 80 % ;
- LDH supérieure à 1,5 fois la normale ;
- diminution de l'hémoglobine ;
- calcémie corrigée supérieure à 10 mg/dL ;
- absence de néphrectomie.

Ces cinq critères de mauvais pronostic ont permis l'instauration d'une classification pronostique dite de « Motzer » en risque favorable (zéro facteur), intermédiaire (un ou deux facteurs) et défavorable (trois facteurs ou plus). Dans ces trois groupes, la médiane de survie était respectivement de 20, dix et quatre mois [33].

C'est en 2001 qu'ont été publiés les résultats de deux essais prospectifs randomisés de phase III conduits par le Southwest Oncology Group (SWOG 8949) et l'European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC 30947) [4,5].

Ces deux essais, réalisés selon le même protocole, ont randomisé les patients d'emblée métastatiques en deux groupes : néphrectomie puis INF- $\alpha$  ou INF- $\alpha$  seul. Les patients avaient tous un Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) *performans status* de 0 ou 1.

Dans l'essai EORTC 30947 portant sur 85 patients, Mickisch et al. ont rapporté un gain de survie globale (17 mois versus sept mois ;  $p = 0,03$ ) et de survie sans progression (cinq mois versus trois mois ;  $p = 0,04$ ) chez les patients ayant subi une néphrectomie. La différence dans les taux de réponse partielle ou complète n'était pas statistiquement significative et un seul patient néphrectomisé n'a pu recevoir d'INF- $\alpha$  [5].

Dans l'essai SWOG 8949, portant sur 241 patients, Flanagan et al. ont rapporté un allongement de la survie globale (11,1 mois versus 8,1 mois ;  $p = 0,05$ ) chez les patients ayant subi une néphrectomie. Là encore, la différence observée sur les taux de réponse dans les deux groupes n'était pas statistiquement significative [4].

En 2004, dans une étude combinée de ces deux essais, portant sur 331 patients, la médiane de survie était de 13,6 mois dans le groupe néphrectomie + INF- $\alpha$  versus 7,8 mois dans le groupe INF- $\alpha$  seul ( $p = 0,002$ ). La mortalité périopératoire était de 1,4 et 6 % des patients néphrectomisés n'ont pu recevoir d'INF- $\alpha$ . Il n'a pas été mis en évidence de différence significative en termes de réponse tumorale dans les deux groupes [38].

Plus récemment en 2009, a été publiée une actualisation de l'essai SWOG 8949 avec neuf ans de suivi médian [39]. Cette étude confirmait l'allongement de la survie globale dans le groupe néphrectomie + INF- $\alpha$  ( $p = 0,022$ ).

Pantuck et al. ont comparé, de manière rétrospective, le rôle de la néphrectomie cytoréductrice chez 89 patients ayant les mêmes critères que pour le SWOG 8949, mais traités par IL-2. La médiane de survie de ce groupe était de 16,7 mois et le taux de survie à cinq ans était de 19,6 % [40].

En 2009, Zini et al., dans une étude rétrospective portant sur 5372 patients, ont rapporté une augmentation de la survie globale chez les patients métastatiques ayant subi une néphrectomie. La survie globale à cinq ans était de 19,4 % dans le groupe néphrectomie + traitement systémique versus 2,3 % dans le groupe sans chirurgie ( $p < 0,01$ ) [41].

## Quels patients bénéficient d'une néphrectomie cytoréductrice ?

En 1999, Motzer et al. ont établi une classification pronostique relative au cancer du rein métastatique. Avec une calcémie corrigée supérieure à 10 mg/dL, des LDH supérieures à 1,5 fois la normale, une hémoglobine basse, un index de Karnofsky inférieur à 80 %, l'absence de néphrectomie était considérée comme un facteur de mauvais pronostic [33].

Cependant et selon les mêmes auteurs dans une étude plus récente, l'absence de néphrectomie avant traitement systémique, n'était plus considérée comme facteur pronostique péjoratif significatif [42].

Même si la néphrectomie cytoréductrice suivie d'INF- $\alpha$  a montré un gain en termes de survie globale, il semble que tous les patients n'en tireront pas de bénéfices.

Dans les essais de phase III conduits par le SWOG et l'EORTC, tous les patients avaient un ECOG *performans status* à 0 ou 1 [4,5].

Le *performans status* apparaît comme un facteur pronostique important dans les suites d'une néphrectomie cytoréductrice [33,43,44].

La plupart des patients ayant un *performans status* à 2 ou 3 ne tirent pas de bénéfice de la chirurgie. Shuch et al. ont montré que parmi ces patients, près de 50 % n'ont pu recevoir de traitement systémique et qu'il n'y avait pas de réponse tumorale objective pour les autres [45].

Toutefois et selon ces mêmes auteurs, les patients qui avaient un *performans status* supérieur ou égal à 2 du fait de métastases osseuses étaient à considérer comme ayant un meilleur pronostic que ceux dont le faible *performans status* était dû à des métastases hépatiques ou d'autres comorbidités, et devaient être retenus pour la chirurgie [45].

D'autres facteurs pronostiques relatifs aux patients ayant subi une néphrectomie cytoréductrice ont été rapportés.

Leibovich et al., sur une étude de 727 patients néphrectomisés et ayant des métastases au moment du diagnostic ou à distance, ont identifié plusieurs facteurs de mauvais pronostic : patient symptomatique, métastases osseuses ou hépatiques, sites métastatiques multiples, métastases synchrones ou dans les deux ans, thrombus tumoral, grade IV de Fürhman et nécrose tumorale [46].

D'autres études ont retenu un intervalle entre le diagnostic et l'instauration d'un traitement systémique inférieur à un an [47], une atteinte ganglionnaire [48–50], la présence d'un contingent sarcomatoïde [48,51], et une augmentation de la *thyroid stimulating hormone* [48] comme facteurs de mauvais pronostic.

Culp et al., dans une étude portant sur 586 patients métastatiques néphrectomisés et 138 non-opérés, ont rapporté sept facteurs de mauvais pronostic : augmentation des LDH, diminution de l'albuminémie, présence de métastases hépatiques, métastases symptomatiques, présence d'adénopathies rétropéritonéales ou supra-diaphragmatiques et tumeur supérieure ou égale à T3b. Parmi les patients néphrectomisés, seuls ceux qui avaient aucun ou un seul de ces sept facteurs avaient une survie médiane et une survie spécifique améliorées. Les patients ayant deux facteurs ou plus rejoignaient les résul-

tats du groupe « non opérés » et ne tiraient aucun bénéfice de la néphrectomie [52].

En revanche, la résection complète des métastases, si elle est possible, est un facteur de bon pronostic [3,46].

## Néphrectomie cytoréductrice laparoscopique

Un des arguments évoqué contre la réalisation d'une néphrectomie cytoréductrice a été le risque de progression durant la période postopératoire pendant laquelle le patient ne reçoit pas de traitement systémique.

C'est pourquoi plusieurs équipes ont étudié l'intérêt de la néphrectomie cytoréductrice laparoscopique [53–57].

Dès 1999, Walther et al., ont rapporté un avantage de la technique laparoscopique avec morcellation en termes de douleur postopératoire, de réalimentation précoce, de délai moyen d'instauration du traitement systémique (37 jours) [53].

En 2004, Rabets et al., dans une étude rétrospective portant sur 64 patients (22 laparoscopie et 42 open), ont rapporté là aussi un délai plus précoce d'instauration du traitement systémique (36 jours versus 61 jours), une diminution du saignement et de la durée d'hospitalisation chez les patients opérés en laparoscopie [55].

En 2006, Eisenberg et al., dans une étude rétrospective portant sur 27 patients (16 laparoscopie et 11 open), ont rapporté une diminution du saignement, des transfusions, de la durée d'hospitalisation et une réhabilitation plus précoce dans le groupe laparoscopie sans qu'il y ait de différence en termes de morbidité ou de capacité à recevoir un traitement systémique [57].

La même année, Matin et al. ont rapporté l'expérience du MD Anderson Cancer Center sur 38 patients traité par néphrectomie cytoréductrice laparoscopique. Comparés à une cohorte contemporaine de patients traités en ouvert, il n'y avait pas de différence de morbidité périopératoire, de délai d'instauration du traitement systémique et 97,4% des patients étaient éligibles pour ce traitement au décours de la chirurgie [56].

Au vu de ces études, et même s'il n'existe pas d'étude prospective randomisée, il semble que chez des patients sélectionnés, la néphrectomie cytoréductrice laparoscopique est sûre et permet d'instaurer un traitement systémique chez une majorité de patients dans des délais souvent plus précoces qu'en chirurgie ouverte.

## Néphrectomie partielle cytoréductrice

Que ce soit dans des indications électives ou de nécessité, la néphrectomie partielle est devenue le traitement standard des tumeurs inférieures ou égales à 4 cm.

Cependant, peu d'études ont été publiées sur le sujet en situation métastatique.

En 2006, Krambeck et al. ont publié une étude portant sur 16 patients ayant subi une néphrectomie partielle cytoréductrice pour une indication de nécessité ( $n=15$ ) ou élective ( $n=1$ ) [58]. Comparés à une cohorte de patients traités par néphrectomie totale, la survie spécifique était équivalente,

mais le taux de complications précoces et tardives était plus important.

Cependant, quand ces patients étaient comparés à une cohorte de patients pM0 traités par néphrectomie partielle, le taux de complication était comparable [58].

Dans une étude multicentrique, Hutterer et al. ont comparé 38 patients métastatiques ayant eu une néphrectomie partielle et 99, une néphrectomie totale. Sans que cela soit statistiquement significatif, le groupe néphrectomie partielle avait une mortalité spécifique 1,5 fois moins importante que le groupe néphrectomie totale [59].

En 2008, Capitanio et al. ont étudié les données du Surveillance, Epidemiology and End Results (Seer) relatives aux patients métastatiques ayant subi une néphrectomie partielle. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative en termes de survie spécifique entre les 46 patients ayant eu une néphrectomie partielle et les 1997 patients ayant eu une néphrectomie totale [60].

Malgré quelques biais (faible effectif, différence de taille tumorale dans les différents groupes, absence de curage ganglionnaire), la chirurgie conservatrice en situation métastatique ne semble pas altérer le contrôle carcinologique ainsi que la survie spécifique des patients.

## Place de la métastasectomie

En cas de localisation unique et si cela est techniquement possible, il est recommandé de proposer une exérèse chirurgicale.

Comme il a été écrit précédemment, le nombre de sites ainsi que la localisation métastatique représentent des facteurs pronostiques importants du cancer du rein [61].

On retiendra dans ce contexte comme facteurs pronostiques favorables : un bon état général, une première métastase, un site métastatique unique, une résection chirurgicale complète, un délai d'apparition de la métastase supérieur à 12 mois et le caractère asynchrone de la métastase [3,62].

Kavolius et al. ont rapporté un taux de survie globale de 54% à cinq ans chez des patients ayant pu avoir une résection complète d'une métastase pulmonaire [62].

Sur une étude rétrospective de 129 patients secondairement métastatiques du MSKCC, Eggener et al. ont montré, que la réalisation d'une métastasectomie représentait un facteur indépendant et significatif d'augmentation de la survie globale [63].

Chez des patients d'emblée métastatiques, Russo et al. ont comparé deux groupes de patients selon leur traitement chirurgical : néphrectomie et métastasectomie versus néphrectomie seule [64]. La survie médiane était respectivement de 30 mois versus 12 mois avec une morbidité périopératoire acceptable. La réalisation d'une métastasectomie permettait en outre une consolidation de la réponse tumorale pour les patients de pronostic favorable.

La réalisation d'une métastasectomie trouve aussi un intérêt chez des patients qui n'ont pas progressé sous traitement systémique. Dans une étude prospective, Daliani et al. ont rapporté un bénéfice en termes de survie globale chez des patients ne progressant pas sous traitement systémique et ayant pu avoir une exérèse complète (médiane de survie : 5,6 ans versus 1,4 ans) [65].

Kwak et al. ont aussi rapporté une augmentation de la survie globale chez des patients ayant pu avoir une métastasectomie après néphrectomie et n'ayant pas reçu de traitement systémique comparés aux patients ne recevant aucun traitement après néphrectomie [66]. Pour les auteurs, la métastasectomie garde une place chez les patients ayant une contre-indication aux traitements systémiques. En outre, se pose la question de l'intérêt d'un traitement systémique après exérèse chirurgicale complète [67].

Plus récemment, Alt et al. ont étudié sur une série de 887 patients, le rôle de l'exérèse de métastases multiples. Chez les patients ayant pu subir une exérèse complète, on notait une amélioration significative de la survie globale et spécifique, comparés aux patients n'ayant eu qu'une résection incomplète ou aucune métastasectomie [68].

Au vu des données de la littérature, il semble que la métastasectomie, lorsqu'elle est possible, joue un rôle non négligeable dans la prise en charge multimodale du cancer du rein métastatique [69]. De plus, ce rôle devrait prendre de l'importance dans l'avenir, avec l'avènement des anti-angiogéniques qui, par leur effet de réduction tumorale, permettront de rendre certaines lésions initialement non opérables, accessibles à un geste chirurgical.

## Néphrectomie cytoréductrice à l'ère des anti-angiogéniques

Avec l'avènement des thérapies ciblées, la réalisation d'une néphrectomie cytoréductrice a été remise en question. En effet, et à la différence de l'immunothérapie, on assiste à une réelle augmentation des taux de réponse objective sur les métastases ainsi que sur la tumeur primitive avec l'utilisation des anti-angiogéniques.

La place de la néphrectomie cytoréductrice à l'ère des anti-angiogéniques reste donc difficile à définir. En effet, la plupart des essais prospectifs randomisés de phase III concernant les thérapies ciblées ont inclus une majorité de patients néphrectomisés.

Dans l'essai de Motzer et al. [70], comparant sunitinib et INF- $\alpha$ , et montrant un avantage pour le sunitinib en termes de survie sans progression (11 mois versus cinq mois) et de taux de réponse (37% versus 9%), seulement 11% des patients n'avaient pas eu de néphrectomie. Aucun bénéfice de la néphrectomie cytoréductrice ne ressortait de cette étude.

Dans l'essai d'Escudier et al. [71], comparant sorafénib versus placebo et montrant un gain en termes de survie sans progression (5,5 mois versus 2,8 mois) et de taux de réponse (10% versus 2%), seulement 6,5% des patients n'avaient pas eu de néphrectomie. Le taux de survie de ce groupe ne différait pas des patients néphrectomisés.

Dans l'essai de Hudes et al. [72], comparant temsirolimus, INF- $\alpha$  et temsirolimus+INF- $\alpha$  chez les patients de mauvais pronostic et objectivant une augmentation de survie globale pour le groupe temsirolimus seul (10,9 mois versus 7,3 mois versus 8,4 mois), 33% des patients n'avaient pas eu de néphrectomie sans que cela altère le taux de survie globale.

Cependant, il existe un biais de sélection dans le sens où la plupart des patients qui n'ont pas subi de néphrecto-

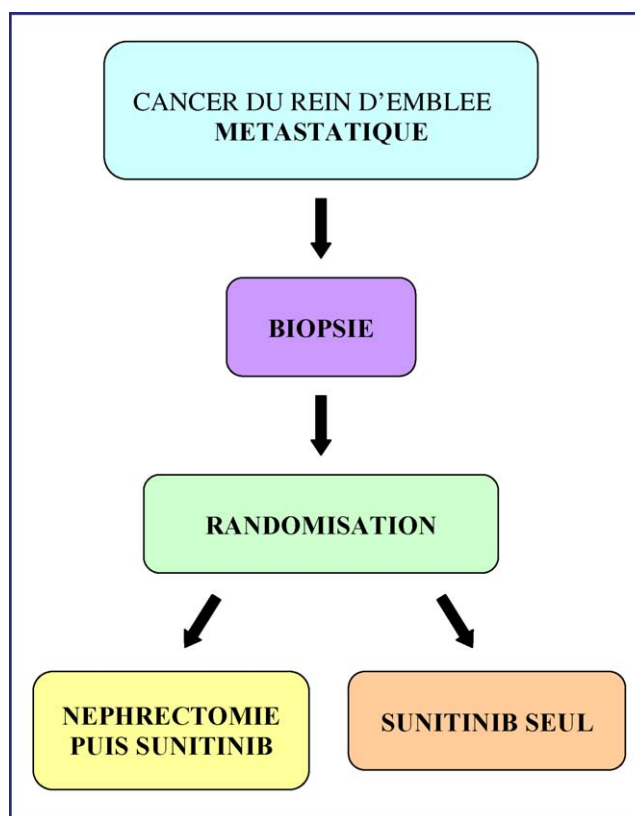


Figure 1. Design de l'essai cancer du rein métastatique et évaluation de la néphrectomie à l'ère des anti-angiogéniques (CARMENA).

mie étaient ceux qui avaient le plus de comorbidités et un mauvais *performans status*.

À l'heure actuelle, peu de séries concernant le rôle d'une néphrectomie cytoréductrice à l'ère des anti-angiogéniques ont été publiées.

Warren et al., dans une étude rétrospective monocentrique récente portant sur 134 patients métastatiques traités par anti-angiogéniques, ont rapporté un allongement de la survie globale chez les patients ayant subi une néphrectomie cytoréductrice [73].

S'il n'existe à ce jour aucune preuve évidente de l'intérêt d'une néphrectomie cytoréductrice avant ou après un traitement par thérapie ciblée, la plupart des auteurs préconisent quand même sa réalisation par extrapolation des résultats rapportés lors des essais de phase III à l'ère de l'immunothérapie [74,75].

La réponse sera peut-être apportée par l'essai prospectif randomisé de phase III CARMENA [76]. Les patients ayant un cancer du rein d'emblée métastatique y sont randomisés en deux groupes : néphrectomie puis sunitinib ou sunitinib seul (Fig. 1).

L'objectif principal de cet essai est de comparer la survie globale de ces deux groupes.

Les objectifs secondaires sont l'étude de la réponse tumorale (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* [RECIST]), la survie sans progression, la non-compliance aux traitements, la morbidité et mortalité postopératoire et la tolérance du traitement.

## Thérapie ciblée néoadjuvante

À la différence de l'immunothérapie, les anti-angiogéniques ont permis d'observer des taux de réponse tumorale objective important, notamment au niveau de la tumeur primitive [77–79]. Ces constatations ont non seulement remis en question la réalisation d'une néphrectomie cytoréductrice mais ont aussi apporté des arguments pour proposer un traitement systémique en néoadjuvant (avant néphrectomie).

Plusieurs études ont rapporté un nombre non négligeable de complications périopératoires (saignement, thrombose, mauvaise cicatrisation) lors de l'administration d'anti-angiogénique avant une chirurgie [80].

En outre, Kutikov et al. ont récemment rapporté dans une étude multicentrique portant sur 141 patients qu'à peu près un tiers des patients néphrectomisés n'ont pu recevoir de traitement systémique après chirurgie (progression tumorale, refus du patient, décès) [51].

Cependant d'autres équipes ont rapporté des résultats encourageants quant à l'utilisation d'anti-angiogéniques avant la chirurgie.

Margulis et al. et Wood et al. ont comparé 44 patients ayant reçu un traitement néoadjuvant (sunitinib, bevasuzimab, sorafenib) avant néphrectomie cytoréductrice ou chirurgie de récurrence rétro-péritonéale à une cohorte de patients ayant une chirurgie avant traitement systémique [81,82]. Aucune différence significative n'a été relevée entre les deux groupes en termes de morbidité périopératoire.

Thomas et al. ont rapporté le cas de 19 patients ayant une tumeur non résécable et traités par sunitinib. Les auteurs ont objectivé trois réponses partielles, sept lésions stables et neuf progressions. Aucune réponse complète n'a été rapportée et quatre patients ont pu être opérés sans que le

traitement néoadjuvant n'augmente les complications de manière significative [83].

Le fait d'instaurer un traitement systémique en néoadjuvant peut non seulement rendre possible ou faciliter la chirurgie mais peut aussi servir de critère pronostique. En effet, un patient progressant sous anti-angiogéniques ne bénéficiera certainement pas d'une néphrectomie cytoréductrice.

De plus, si un traitement anti-angiogénique est administré en néoadjuvant il convient de respecter un délai avant la chirurgie qui est fonction de la demi-vie de la molécule et qui permet de diminuer les complications périopératoires.

La réponse concernant la chronologie entre chirurgie et traitement systémique sera peut-être apportée par l'essai prospectif randomisé EORTC 30073 [76]. Les patients d'emblée métastatiques y sont randomisés en deux groupes selon leur traitement : néphrectomie puis sunitinib ou sunitinib puis néphrectomie (Fig. 2). L'objectif principal de cet essai étant d'étudier la survie sans progression de ces deux groupes.

## Conclusion

Même s'il n'existe pas encore de preuve évidente de la nécessité d'une néphrectomie cytoréductrice avant ou après thérapie ciblée, il semble qu'elle conserve une place importante dans le traitement du cancer du rein métastatique. En outre, chez des patients bien sélectionnés, la néphrectomie partielle ou laparoscopique ainsi que la métastectomie jouent aussi un rôle non négligeable dans cette prise en charge multimodale. Les critères pronostiques permettant de prévoir un bénéfice ou pas de cette chirurgie s'affinent. Enfin, les réponses quant à la nécessité ainsi que la chronologie d'une néphrectomie cytoréductrice à l'ère des anti-angiogéniques seront peut-être apportées par deux essais prospectifs randomisés actuellement en cours (CARMENA, EORTC 30073).

## Conflit d'intérêt

Aucun.

## Références

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59(4):225–49.
- [2] <http://www.invs.sante.fr/>.
- [3] Mejean A, Le Bret T. Prise en charge of metastatic renal carcinoma. *Prog Urol* 2008;18(suppl. 7):S298–308.
- [4] Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345(23):1655–9.
- [5] Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):966–70.
- [6] Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1:CD001425.

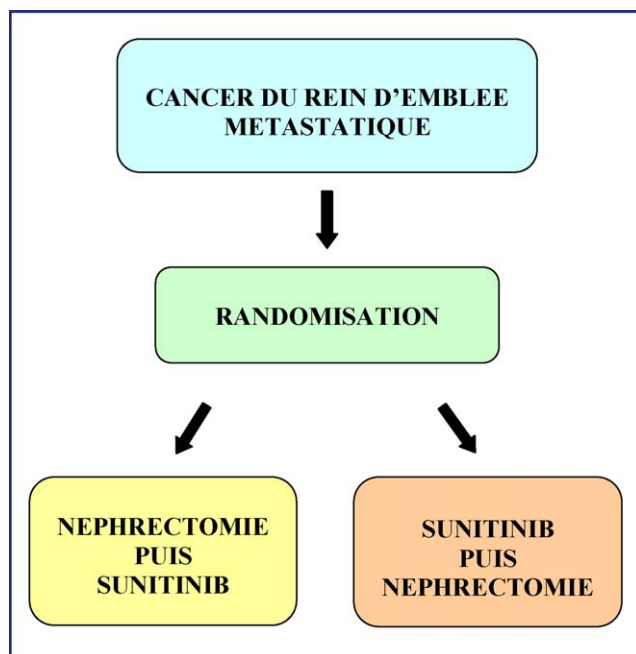


Figure 2. Design de l'essai European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC 30073).

- [7] Haas NB, Uzzo RG. Tyrosine kinase inhibitors and anti-angiogenic therapies in kidney cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2007;8(3):211–26.
- [8] Dekernion JB, Ramming KP, Smith RB. The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. *J Urol* 1978;120(2):148–52.
- [9] Mosharafa A, Koch M, Shalhav A, Gardner T, Logan T, Bihrl R, et al. Nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: Indiana university experience. *Urology* 2003;62(4):636–40.
- [10] Marcus SG, Choyke PL, Reiter R, Jaffe GS, Alexander RB, Linehan WM, et al. Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy. *J Urol* 1993;150(2 Pt 1):463–6.
- [11] Oliver RT, Nethersell AB, Bottomley JM. Unexplained spontaneous regression and alpha-interferon as treatment for metastatic renal carcinoma. *Br J Urol* 1989;63(2):128–31.
- [12] Snow RM, Schellhammer PF. Spontaneous regression of metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 1982;20(2):177–81.
- [13] Freed SZ. Nephrectomy for renal cell carcinoma with metastases. *Urology* 1977;9(6):613–6.
- [14] Spencer WF, Linehan WM, Walther MM, Haas GP, Lotze MT, Topalian SL, et al. Immunotherapy with interleukin-2 and alpha-interferon in patients with metastatic renal cell cancer with in situ primary cancers: a pilot study. *J Urol* 1992;147(1):24–30.
- [15] Robertson CN, Linehan WM, Pass HI, Gomella LG, Haas GP, Berman A, et al. Preparative cytoreductive surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with adoptive immunotherapy with interleukin-2 or interleukin-2 plus lymphokine activated killer cells. *J Urol* 1990;144(3):614–7 [discussion 617–618].
- [16] Finke JH, Zea AH, Stanley J, Longo DL, Mizoguchi H, Tubbs RR, et al. Loss of T-cell receptor zeta chain and p56lck in T-cells infiltrating human renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1993;53(23):5613–6.
- [17] Seliger B, Hohne A, Knuth A, Bernhard H, Ehring B, Tampe R, et al. Reduced membrane major histocompatibility complex class I density and stability in a subset of human renal cell carcinomas with low TAP and LMP expression. *Clin Cancer Res* 1996;2(8):1427–33.
- [18] Lahn M, Fisch P, Kohler G, Kunzmann R, Hentrich I, Jesuiter H, et al. Pro-inflammatory and T cell inhibitory cytokines are secreted at high levels in tumor cell cultures of human renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1999;35(1):70–80.
- [19] Wang Q, Redovan C, Tubbs R, Olencki T, Klein E, Kudoh S, et al. Selective cytokine gene expression in renal cell carcinoma tumor cells and tumor-infiltrating lymphocytes. *Int J Cancer* 1995;61(6):780–5.
- [20] Dosquet C, Coudert MC, Lepage E, Cabane J, Richard F. Are angiogenic factors, cytokines, and soluble adhesion molecules prognostic factors in patients with renal cell carcinoma? *Clin Cancer Res* 1997;3(12 Pt 1):2451–8.
- [21] Edgren M, Lennernas B, Larsson A, Nilsson S. Serum concentrations of VEGF and b-FGF in renal cell, prostate and urinary bladder carcinomas. *Anticancer Res* 1999;19(1B):869–73.
- [22] Sato K, Tsuchiya N, Sasaki R, Shimoda N, Satoh S, Ogawa O, et al. Increased serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with renal cell carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1999;90(8):874–9.
- [23] Wood CG. The role of cytoreductive nephrectomy in the management of metastatic renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2003;30(3):581–8.
- [24] Gatenby RA, Gawlinski ET, Tangen CM, Flanigan RC, Crawford ED. The possible role of postoperative azotemia in enhanced survival of patients with metastatic renal cancer after cytoreductive nephrectomy. *Cancer Res* 2002;62(18):5218–22.
- [25] Rackley R, Novick A, Klein E, Bukowski R, McLain D, Goldfarb D. The impact of adjuvant nephrectomy on multimodality treatment of metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1994;152(5 Pt 1):1399–403.
- [26] Wolf Jr JS, Aronson FR, Small EJ, Carroll PR. Nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: a component of systemic treatment regimens. *J Surg Oncol* 1994;55(1):7–13.
- [27] Bennett RT, Lerner SE, Taub HC, Dutcher JP, Fleischmann J. Cytoreductive surgery for stage IV renal cell carcinoma. *J Urol* 1995;154(1):32–4.
- [28] Fallick ML, McDermott DF, LaRock D, Long JP, Atkins MB. Nephrectomy before interleukin-2 therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997;158(5):1691–5.
- [29] Walther MM, Yang JC, Pass HI, Linehan WM, Rosenberg SA. Cytoreductive surgery before high dose interleukin-2 based therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997;158(5):1675–8.
- [30] Figlin RA, Pierce WC, Kaboo R, Tso CL, Moldawer N, Gitlitz B, et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with nephrectomy, interleukin-2 and cytokine-primed or CD8(+) selected tumor infiltrating lymphocytes from primary tumor. *J Urol* 1997;158(3 Pt 1):740–5.
- [31] Levy DA, Swanson DA, Slaton JW, Ellerhorst J, Dinney CP. Timely delivery of biological therapy after cytoreductive nephrectomy in carefully selected patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1998;159(4):1168–73.
- [32] Flanigan RC. Debulking nephrectomy in metastatic renal cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10(18 Pt 2):6335S–41S.
- [33] Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2530–40.
- [34] Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000;163(2):408–17.
- [35] Muss HB, Costanzi JJ, Leavitt R, Williams RD, Kempf RA, Pollard R, et al. Recombinant alfa interferon in renal cell carcinoma: a randomized trial of two routes of administration. *J Clin Oncol* 1987;5(2):286–91.
- [36] Minasian LM, Motzer RJ, Gluck L, Mazumdar M, Vlamis V, Krown SE. Interferon alfa-2a in advanced renal cell carcinoma: treatment results and survival in 159 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993;11(7):1368–75.
- [37] Mani S, Todd MB, Katz K, Poo WJ. Prognostic factors for survival in patients with metastatic renal cancer treated with biological response modifiers. *J Urol* 1995;154(1):35–40.
- [38] Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171(3):1071–6.
- [39] Lara Jr PN, Tangen CM, Conlon SJ, Flanigan RC, Crawford ED. Predictors of survival of advanced renal cell carcinoma: long-term results from Southwest Oncology Group Trial S8949. *J Urol* 2009;181(2):512–6 [discussion 516–517].
- [40] Pantuck AJ, Belldegrun AS, Figlin RA. Nephrectomy and interleukin-2 for metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2001;345(23):1711–2.
- [41] Zini L, Capitanio U, Perrotte P, Jeldres C, Shariat SF, Arjane P, et al. Population-based assessment of survival after cytoreductive nephrectomy versus no surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 2009;73(2):342–6.
- [42] Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22(3):454–63.
- [43] Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Belldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000;163(4):1090–5 [quiz 1295].
- [44] Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using

- an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1649–57.
- [45] Shuch B, La Rochelle JC, Wu J, Klatte T, Riggs SB, Kabbinavar F, et al. Performance status and cytoreductive nephrectomy: redefining management in patients with poor performance. *Cancer* 2008;113(6):1324–31.
- [46] Leibovich BC, Chevillet JC, Lohse CM, Zincke H, Frank I, Kwon ED, et al. A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *J Urol* 2005;174(5):1759–63 [discussion 1763].
- [47] Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon- $\alpha$  as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(1):289–96.
- [48] Leibovich BC, Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, Dorey FJ, Figlin RA, et al. Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003;98(12):2566–75.
- [49] Vasselli JR, Yang JC, Linehan WM, White DE, Rosenberg SA, Walther MM. Lack of retroperitoneal lymphadenopathy predicts survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2001;166(1):68–72.
- [50] Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, Chao DH, Han KR, Said J, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes. Impact on survival and benefits of immunotherapy. *Cancer* 2003;97(12):2995–3002.
- [51] Kutikov A, Uzzo RG, Caraway A, Reese CT, Egleston BL, Chen DY, et al. Use of systemic therapy and factors affecting survival for patients undergoing cytoreductive nephrectomy. *BJU Int* 2010;106(2):218–23.
- [52] Culp SHAEJ, Margulis V, Bill KL, Tamboli P, Jonasch E, Matin SF, et al. Identifying patients with metastatic renal cell carcinoma who will not benefit from cytoreductive nephrectomy. *J Urol* 2009;181(4):498.
- [53] Walther MM, Lyne JC, Libutti SK, Linehan WM. Laparoscopic cytoreductive nephrectomy as preparation for administration of systemic interleukin-2 in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a pilot study. *Urology* 1999;53(3):496–501.
- [54] Finelli A, Kaouk JH, Fergany AF, Abreu SC, Novick AC, Gill IS. Laparoscopic cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int* 2004;94(3):291–4.
- [55] Rabets JC, Kaouk J, Fergany A, Finelli A, Gill IS, Novick AC. Laparoscopic versus open cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 2004;64(5):930–4.
- [56] Matin SF, Madsen LT, Wood CG. Laparoscopic cytoreductive nephrectomy: the M.D. Anderson cancer center experience. *Urology* 2006;68(3):528–32.
- [57] Eisenberg MS, Meng MV, Master VA, Stoller ML, Rini BI, Carroll PR, et al. Laparoscopic versus open cytoreductive nephrectomy in advanced renal-cell carcinoma. *J Endourol* 2006;20(7):504–8.
- [58] Krambeck AE, Leibovich BC, Lohse CM, Kwon ED, Zincke H, Blute ML. The role of nephron sparing surgery for metastatic (pM1) renal cell carcinoma. *J Urol* 2006;176(5):1990–5 [discussion 1995].
- [59] Hutterer GC, Patard JJ, Colombel M, Belldegrun AS, Pfister C, Guille F, et al. Cytoreductive nephron-sparing surgery does not appear to undermine disease-specific survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2007;110(11):2428–33.
- [60] Capitanio U, Zini L, Perrotte P, Shariat SF, Jeldres C, Arjane P, et al. Cytoreductive partial nephrectomy does not undermine cancer control in metastatic renal cell carcinoma: a population-based study. *Urology* 2008;72(5):1090–5.
- [61] Motzer RJ, Bukowski RM, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Kim ST, et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2008;113(7):1552–8.
- [62] Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998;16(6):2261–6.
- [63] Eggener SE, Yossepowitch O, Kundu S, Motzer RJ, Russo P. Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma. *J Urol* 2008;180(3):873–8 [discussion 878].
- [64] Russo P, Synder M, Vickers A, Kondagunta V, Motzer R. Cytoreductive nephrectomy and nephrectomy/complete metastasectomy for metastatic renal cancer. *Sci World J* 2007;7:768–78.
- [65] Daliani DD, Tannir NM, Papandreou CN, Wang X, Swisher S, Wood CG, et al. Prospective assessment of systemic therapy followed by surgical removal of metastases in selected patients with renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009;104(4):456–60.
- [66] Kwak C, Park YH, Jeong CW, Lee SE, Ku JH. Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: comparison with conservative treatment. *Urol Int* 2007;79(2):145–51.
- [67] Kwak C, Park YH, Jeong CW, Lee SE, Ku JH. No role of adjuvant systemic therapy after complete metastasectomy in metastatic renal cell carcinoma? *Urol Oncol* 2007;25(4):310–6.
- [68] Alt ALBSA, Lohse CM, Leibovich B, Blute ML. Metastasectomy for patients with multiple metastases of renal cell carcinoma: a comparison of complete versus incomplete resection. *J Urol Suppl* 2009;181(28):497.
- [69] Steaehler MDKJ, Haseke N, Stadler TC, Bruns C, Graeb C, Hatz R, et al. Metastasectomy significantly prolongs survival in patients with metastatic renal cell cancer. *J Urol Suppl* 2009;181(28):498.
- [70] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon  $\alpha$  in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115–24.
- [71] Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):125–34.
- [72] Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon  $\alpha$ , or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(22):2271–81.
- [73] Warren M, Venner PM, North S, Cheng T, Venner C, Ghosh S, et al. A population-based study examining the effect of tyrosine kinase inhibitors on survival in metastatic renal cell carcinoma in Alberta and the role of nephrectomy prior to treatment. *Can Urol Assoc J* 2009;3(4):281–9.
- [74] Pantuck AJ, Belldegrun AS, Figlin RA. Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: is it still imperative in the era of targeted therapy? *Clin Cancer Res* 2007;13(2 Pt 2):693s–6s.
- [75] Kassouf W. Impact of tyrosine kinase inhibitors and cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Can Urol Assoc J* 2009;3(4):292.
- [76] <http://clinicaltrials.gov/>.
- [77] Rini BI, Campbell SC. The evolving role of surgery for advanced renal cell carcinoma in the era of molecular targeted therapy. *J Urol* 2007;177(6):1978–84.
- [78] van der Veldt AA, Meijerink MR, van den Eertwegh AJ, Bex A, de Gast G, Haanen JB, et al. Sunitinib for treatment of advanced renal cell cancer: primary tumor response. *Clin Cancer Res* 2008;14(8):2431–6.
- [79] Shuch B, Riggs SB, LaRochelle JC, Kabbinavar FF, Avakian R, Pantuck AJ, et al. Neoadjuvant targeted therapy and advanced kidney cancer: observations and implications for a new treatment paradigm. *BJU Int* 2008;102(6):692–6.



- [80] Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol* 2005;91(3):173–80.
- [81] Margulis V, Matin SF, Tannir N, Tamboli P, Swanson DA, Jonasch E, et al. Surgical morbidity associated with administration of targeted molecular therapies before cytoreductive nephrectomy or resection of locally recurrent renal cell carcinoma. *J Urol* 2008;180(1):94–8.
- [82] Wood CG, Margulis V. Neoadjuvant (presurgical) therapy for renal cell carcinoma: a new treatment paradigm for locally advanced and metastatic disease. *Cancer* 2009;115(10 suppl.):2355–60.
- [83] Thomas AA, Rini BI, Lane BR, Garcia J, Dreicer R, Klein EA, et al. Response of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2009;181(2):518–23 [discussion 523].