



Session oncologie urologique du rein - Le péri opératoire

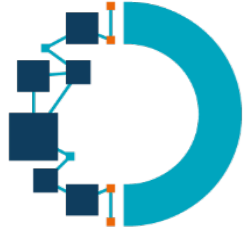


06 Octobre 2021

Niort

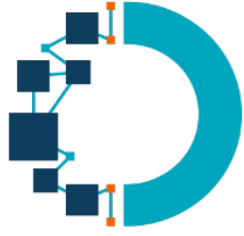
FORGUES Aurélien – CH Saintes

Rétrospective et perspectives en oncologie urologique 2021



Liens d'intérêt

- IPSEN, SANOFI, JANSSEN, MEDTRONIC

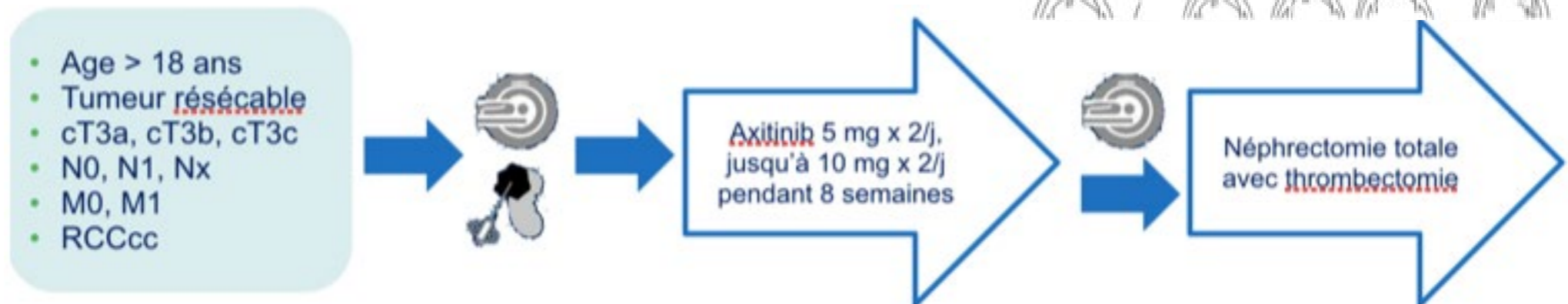
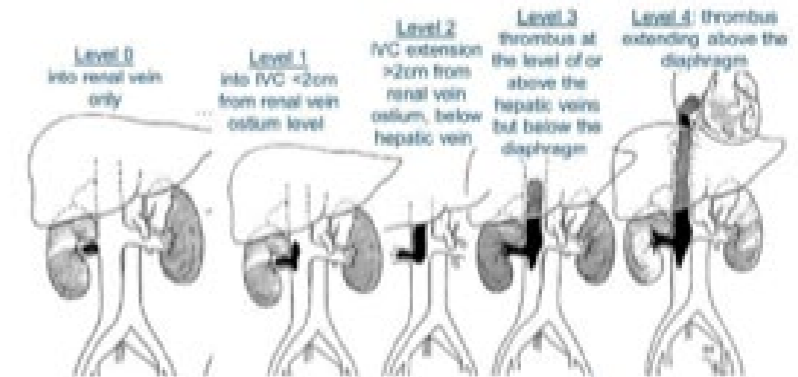


Le préopératoire



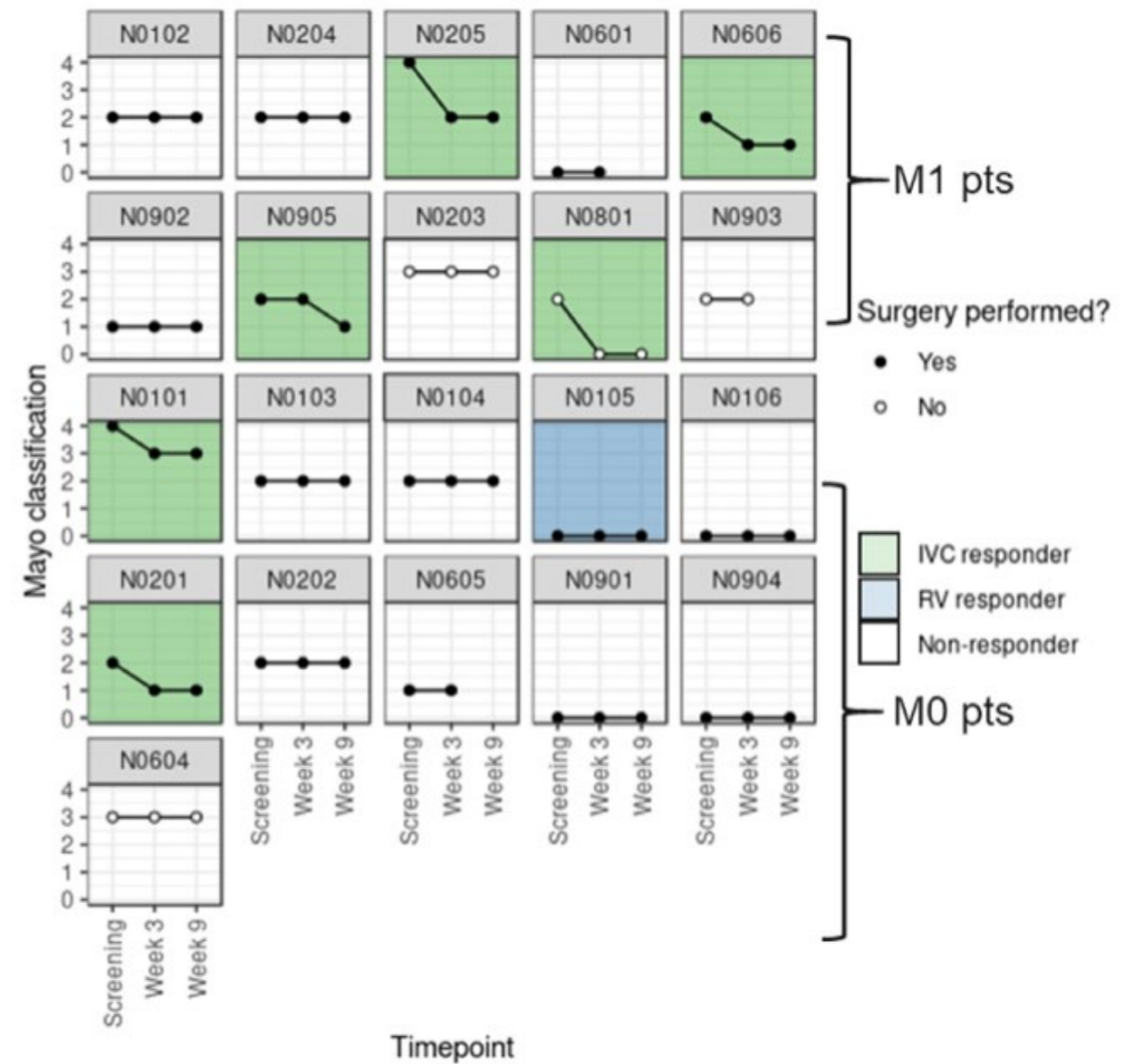
NAXIVA

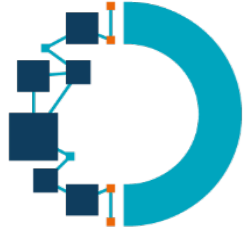
- AXITINIB en néoadjuvant CCRC
- phase 2, multicentrique (5 centres UK)
- objectif : réduction thrombus > 25%
- n=27 patients
 - 17 thrombus cave , 4 thrombus veine renale
 - 11 M0, 10 M+
- inclusion sur 4 mois
- traitement 8 semaines axitinib (5mg au début, puis 10 mg si tolérance ok)
- reevaluation a 9 semaines



NAXIVA

- RESULTATS
 - taux de réponse
 - 35% thrombus cave (6/17 patients)
 - 25 % Thrombus veine renale (1/4)
 - AUCUNE PROGRESSION
 - SOIT UNE REPONSE GLOBALE de 31%
 - pas de commorbidité post opératoire
 - pour 3 patients : chirurgie simplifiée
- etude positive
 - mais population limitée





Le post opératoire

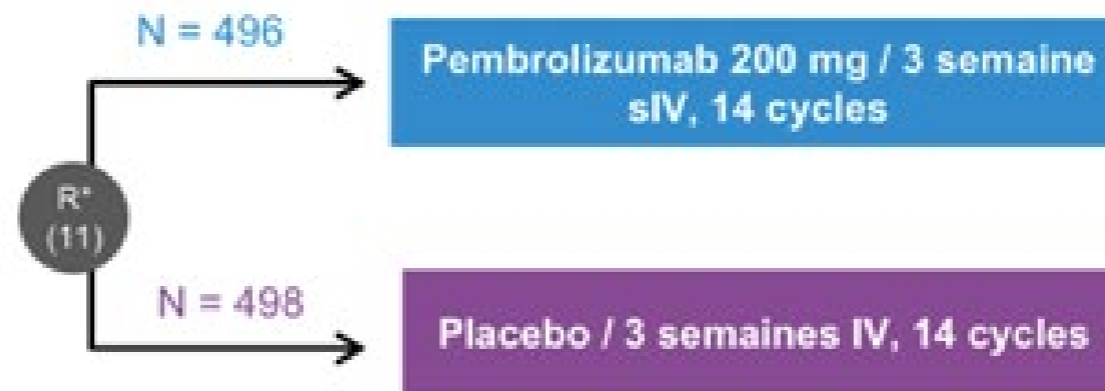


Keynote 564

- Scoop de l'ASCO
- Auparavant 4 essais similaires étaient négatifs en SSR :
 - ASSURE
 - SORCE
 - PROTECT
 - ATLAS
- Seul STRAC (sunitinib) était positif en SSR mais pas en SG et au prix de toxicité (diarrhées, perte d'appétit...)
- Deux données très attendues :
 - SG ... va falloir patienter
 - données de qualité de vie

KN 564 - pembrolizumab en adjuvant CCRC haut risque

Cancer du Rein à cellules claires
 Post néphrectomie
 pT2 grade4 ou sarcomatoïde
 pT3-pT4, N+, tous grades
 M1 réévaluée



Obj I : SSP
 (inv / ITT)
 Obj II : SG ITT
 Et tolérance

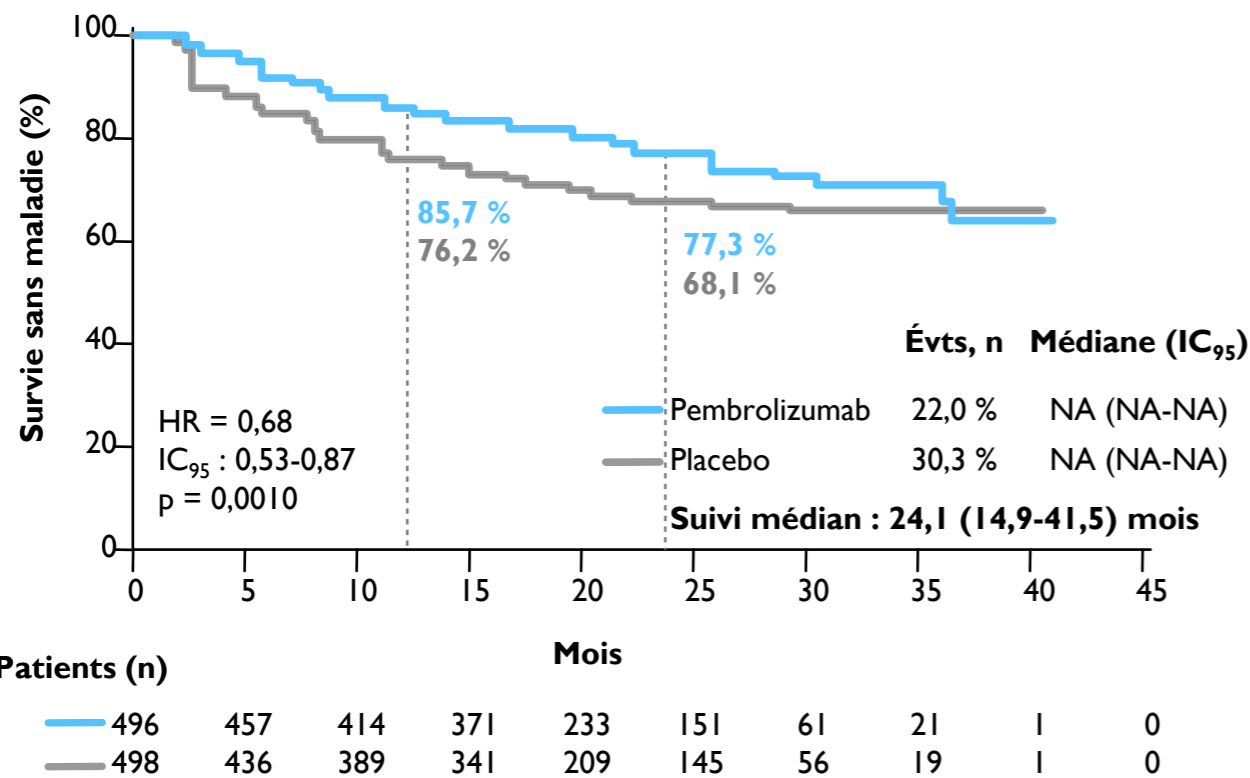
Risque intermédiaire-élevé		Risque élevé		M1 oligométastatique
pT2	pT3	pT4	Tout pT	Résection des sites oligométastatiques ≤ 1 an de la néphrectomie
Grade 4 ou sarcomatoïde	Tout grade	Tout grade	Tout grade	
N0	N0	N0	N+	
M0	M0	M0	M0	

KN 564

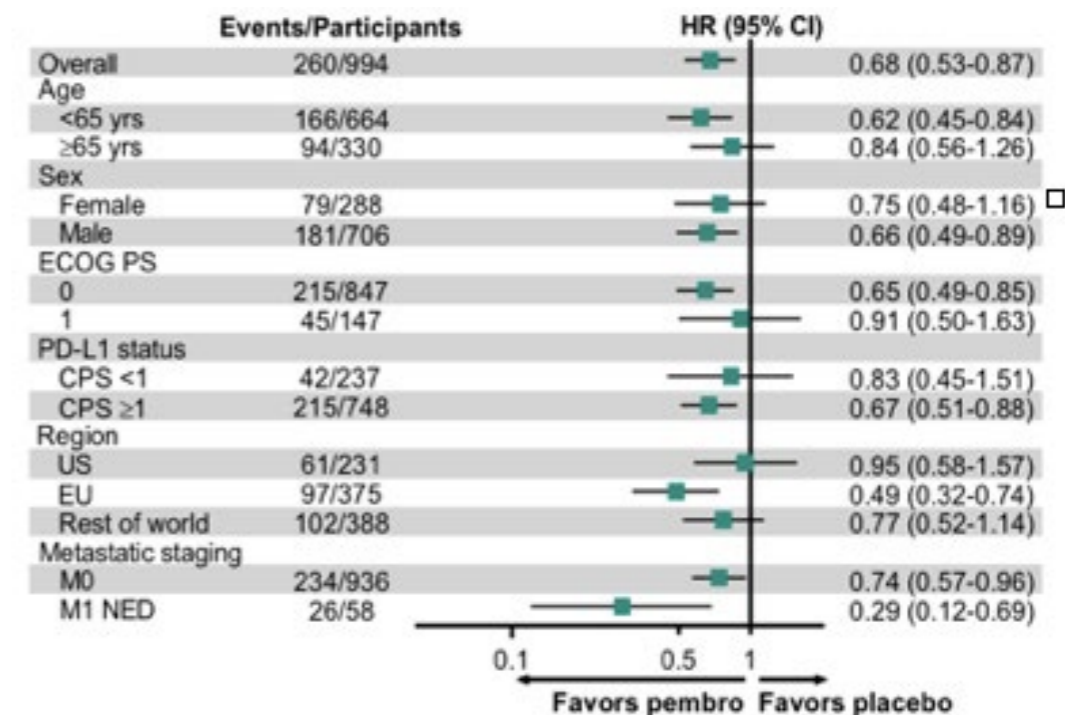
- population

Caractéristiques, n (%)	Pembro (n = 496)	Placebo (n = 498)
Âge (ans), médiane	60 (27-81)	60 (25-84)
Hommes	347 (70,0)	359 (72,1)
ECOG PS		
0	421 (84,9)	426 (85,5)
I	75 (15,1)	72 (14,5)
Risque		
M0 intermédiaire-élevé	427 (86,1)	433 (86,9)
M0 élevé	40 (8,1)	36 (7,2)
MI NED	29 (5,8)	29 (5,8)
Composante sarcomatoïde		
Présente	52 (10,5)	59 (11,8)
Absente	417 (84,1)	415 (83,3)
Inconnue	27 (5,4)	24 (4,8)

KN 564 - SSM



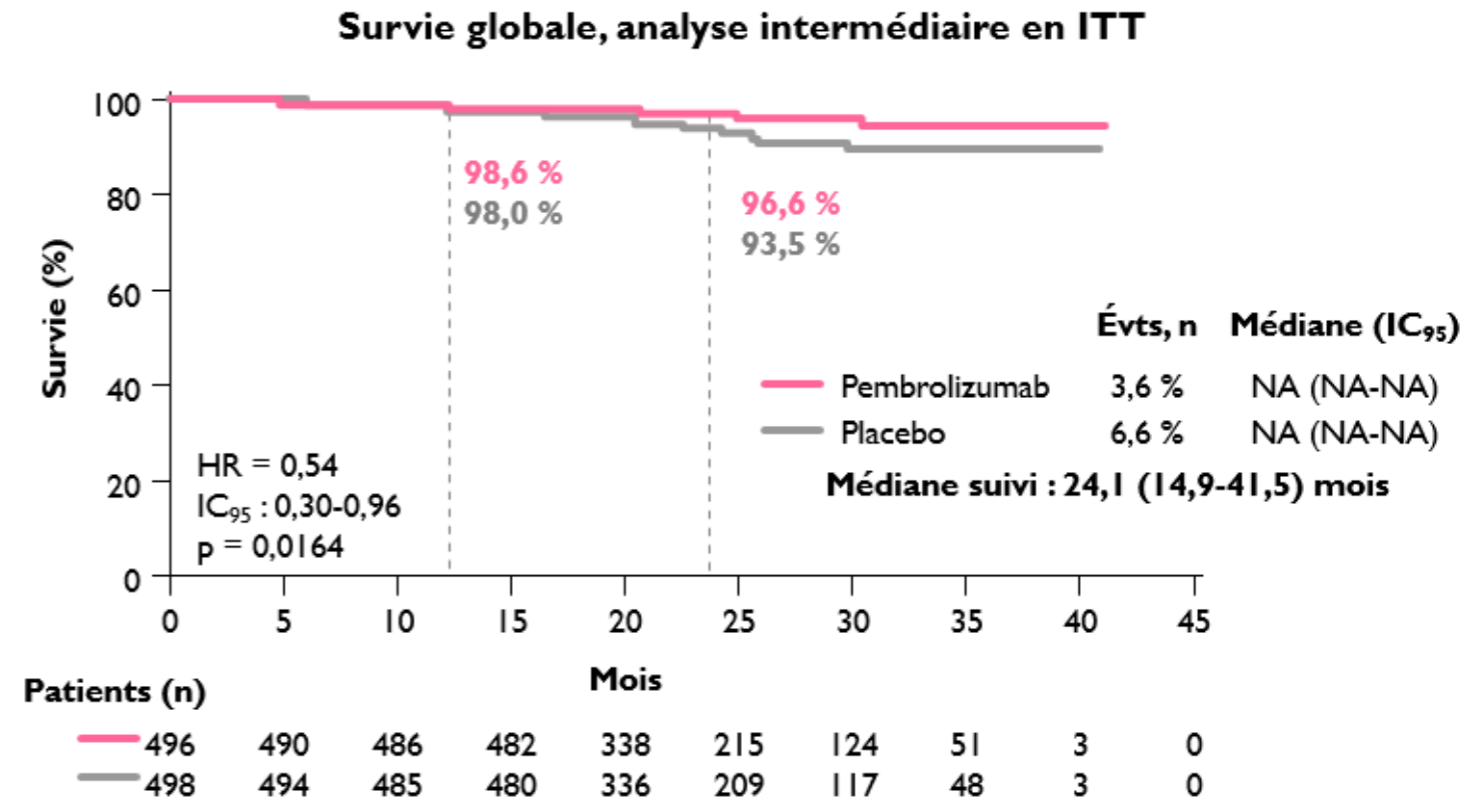
Events/participants		HR (IC ₉₅)	
Population entière	260/994		0,68 (0,53-0,87)
Âge			
< 65 ans	166/664		0,62 (0,45-0,84)
≥ 65 ans	94/330		0,84 (0,56-1,26)
Sexe			
Femme	79/288		0,75 (0,48-1,16)
Homme	181/706		0,66 (0,49-0,89)
ECOG			
0	215/847		0,65 (0,49-0,85)
1	45/147		0,91 (0,50-1,63)
PD-L1			
CPS < 1	42/237		0,83 (0,45-1,51)
CPS ≥ 1	215/748		0,67 (0,51-0,88)
Région			
Amérique du Nord	65/258		0,87 (0,53-1,41)
Union Européenne	97/375		0,49 (0,32-0,74)
Reste du monde	98/361		0,81 (0,55-1,21)
Stade métastatique			
M0	234/936		0,74 (0,57-0,96)
M1 NED	26/58		0,29 (0,12-0,69)



- SSR : benefice significatif (HR : 0,68)

KN 564 -SG

- SG : données a 24 mois
- pas encore matures
- néanmoins on semble voir une séparation des courbes avec HR a 0,54
- ... il faudra attendre l'analyse finale pour conclure sur ce point



KN 564 - Qdv

- Qdv : conditionne observance des patients

- chez des patients en situation postopératoire récente (<3M)

- 2 échelles :

- FKSI spé du cancer du rein
- QLQ C30

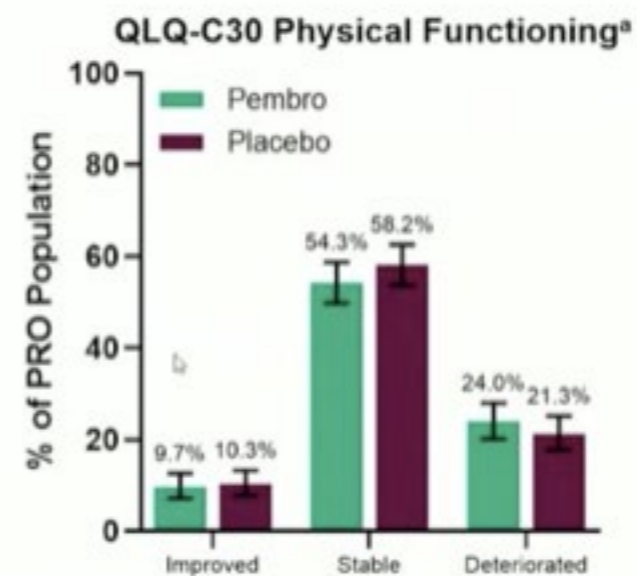
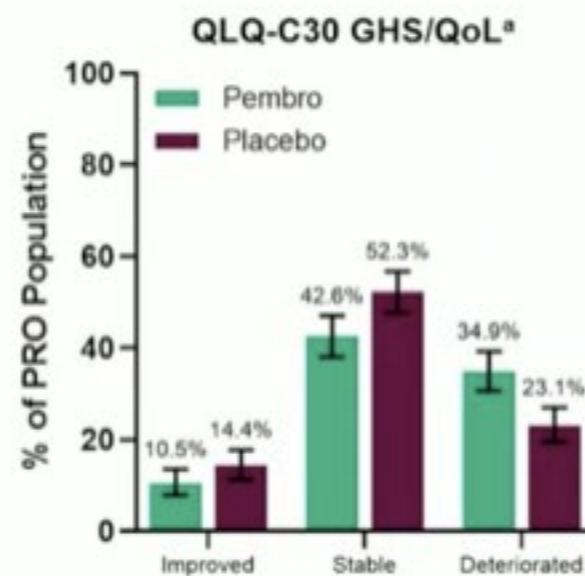
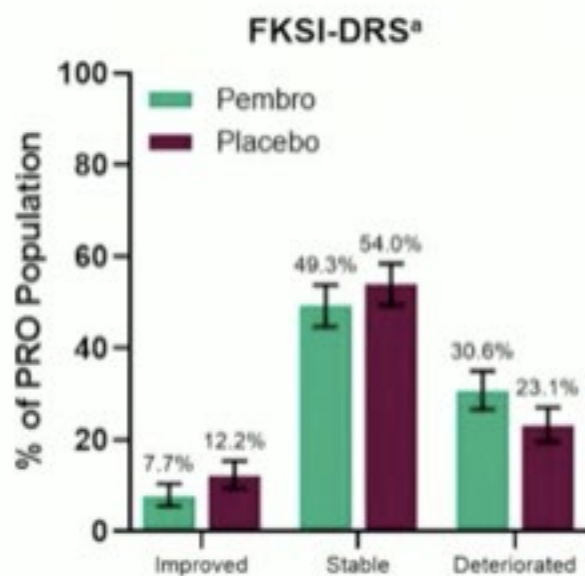
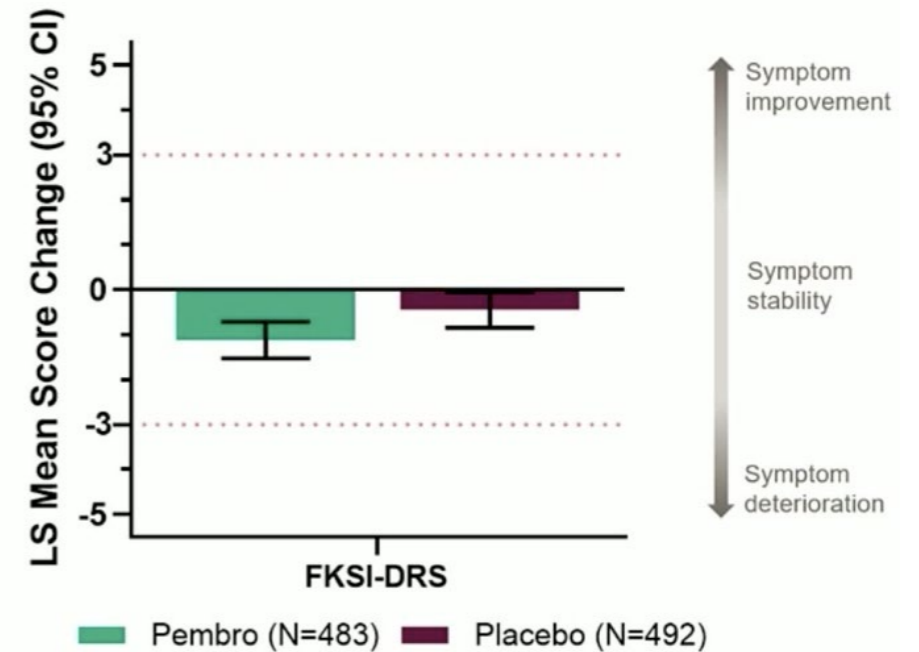
- évaluation au début, pendant et a l'issu du traitement

		Not at all	A little bit	Some-what	Quite a bit	Very much
GP1	I have a lack of energy.....	0	1	2	3	4
GP4	I have pain.....	0	1	2	3	4
C2	I am losing weight.....	0	1	2	3	4
BP1	I have bone pain.....	0	1	2	3	4
H17	I feel fatigued.....	0	1	2	3	4
B1	I have been short of breath.....	0	1	2	3	4
L2	I have been coughing	0	1	2	3	4
BRM 3	I am bothered by fevers (episodes of high body temperature).....	0	1	2	3	4
RCC2	I have had blood in my urine	0	1	2	3	4

KN 564 - Qdv

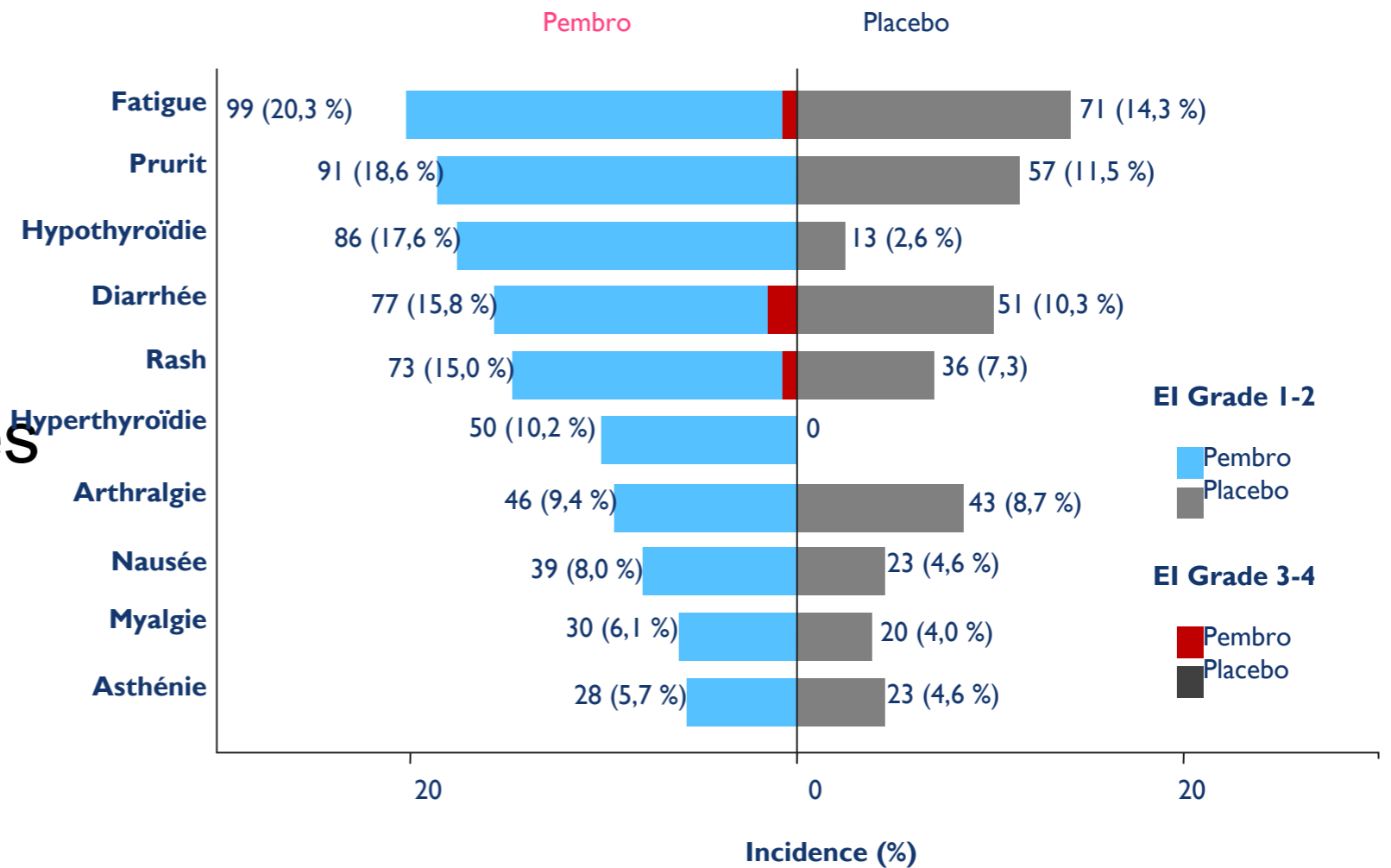
- légère détérioration dans bras pembro
- MAIS pas de différence significative
- d'ailleurs seuls 18% des patients ont stoppé leur ttt a 1 an surement corrélé a une bonne Qdv (rappel STRAC : 28%)

Change from Baseline to Week 52



KN - 564 Toxicité

- qui dit Qdv dit aussi toxicité
- 20-30% de tox grades 3-4 dans le bras pembro

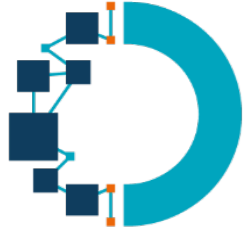


Essais adjuvant

Risque intermédiaire-élevé		Risque élevé		M1 oligométastatique
pT2 Grade 4 ou sarcomatoïde N0 M0	pT3 Tout grade N0 M0	pT4 Tout grade N0 M0	Tout pT4 Tout grade N+ M0	Réssection des sites oligométastatiques \leq 1 an de la néphrectomie
80 % 5-ans SSMaladie UISS	55-80 % 5-ans SSMaladie UISS	55 % 5-ans SSMaladie UISS	32 % 5-ans SSMaladie UISS	20 % 3-ans SSMaladie E2810

Zisman et al. JCO 2002

essais	N	critères inclusion	traitement	résultats
IMmotion 010	778	T2G4, pT3aG3-4, pT3b-T4Gx, pTxN1, pTxNxM1 (resection complète); cellules claires	Atézolizumab vs placebo	1/2022
CheckMate 914	1600	pT2aG3-4N0, pT2b-T4GxN0, pTxGxN1; cellules claires	Nivolumab + ipilimumab vs nivolumab + placebo vs placebo	1/2023
Prosper	766	T2Nx, TxN1, TxNxM1 (resection complète); Quelle que soit l'histologie	Nivolumab vs observation	11/2023
Rampart	1750	Score de Leibovich 3-11 Quelle que soit l'histologie	Durvalumab + trémélimumab vs durvalumab vs observation	7/2024

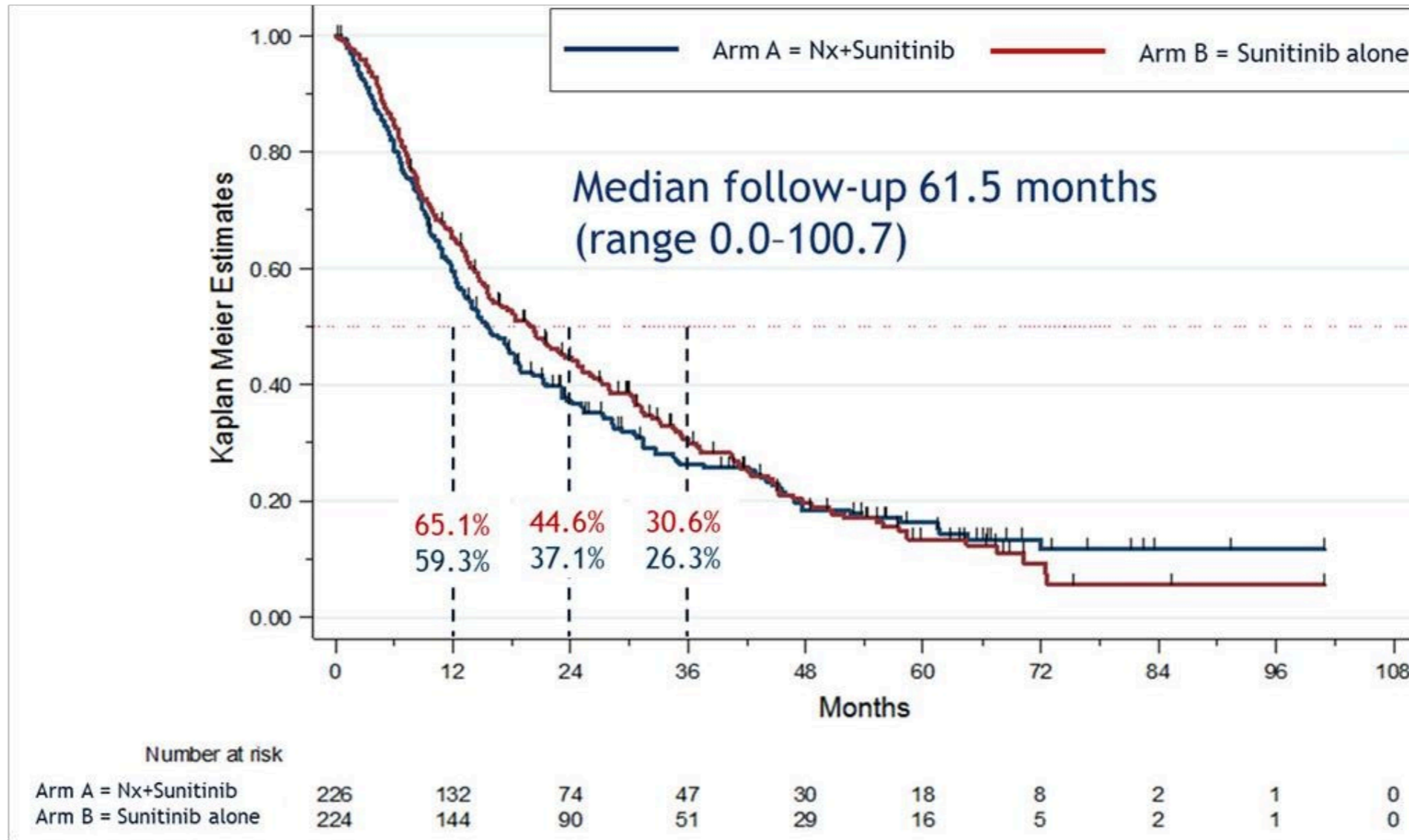


Place de la néphrectomie cytoréductrice

Rappel RECO AFU

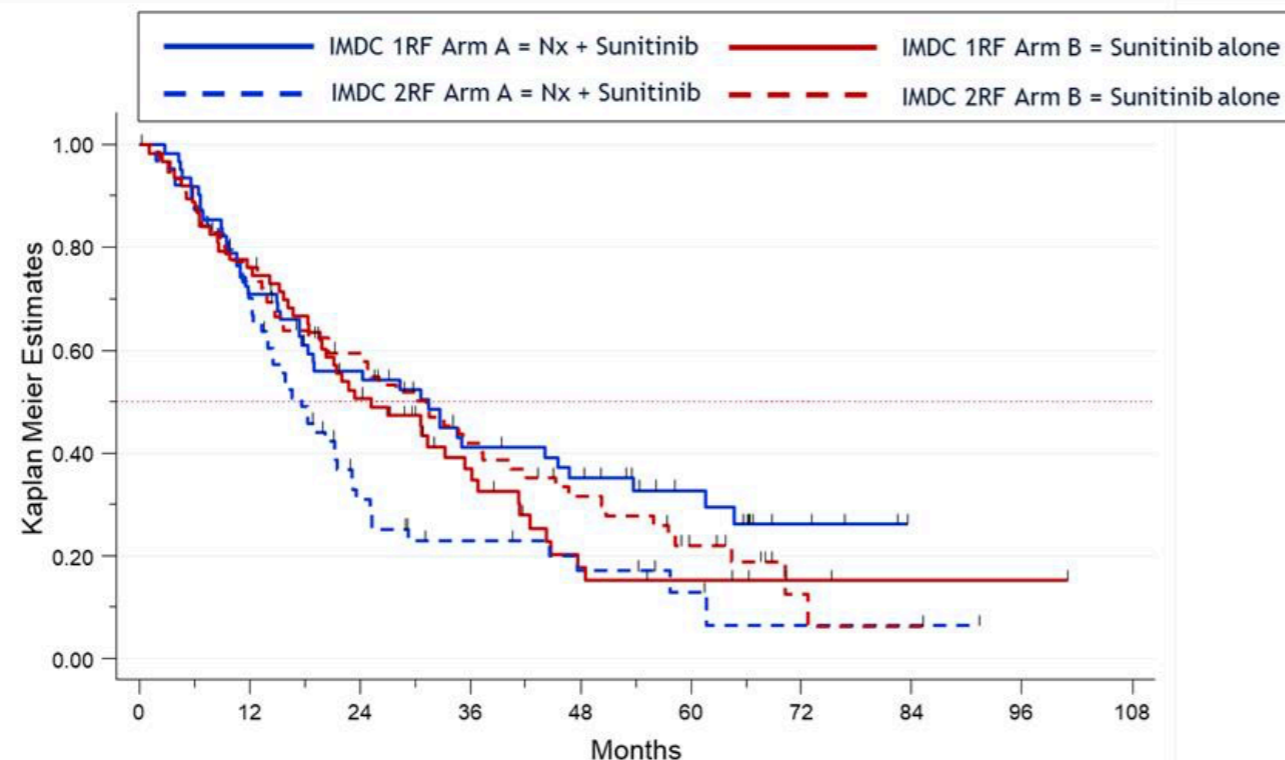
Recommendations	Level
Cytoreductive nephrectomy is not recommended in patients with metastatic kidney cancer with a poor prognosis	Strong
It is recommended to start with primary systemic therapy in patients with intermediate risk	Weak
Deferred cytoreductive nephrectomy may be discussed in patients who have responded well to systemic therapy	Weak
Immediate cytoreductive nephrectomy may be offered to metastatic patients in good general health who do not require systemic treatment	Weak
Immediate cytoreductive nephrectomy may be offered to oligometastatic patients in combination with local treatment of metastases if it can be complete	Weak
Immediate cytoreductive nephrectomy is not recommended in patients at intermediate risk who require treatment with tyrosine kinase inhibitors	Weak
Immediate cytoreductive nephrectomy may be discussed in intermediate-risk patients who have only one prognostic risk factor and a single metastatic site	Weak

CARMENA



CARMENA : caractéristiques population

IMDC risk factors	Arm A: Nephrectomy + sunitinib (n=226)	Arm B: Sunitinib alone (n=224)	Total (n=450)
1	127 63 (27.9%)	139 63 (28.1%)	126 (28.0%)
2	64 (28.3%)	76 (33.9%)	140 (31.1%)
3	56 (24.8%)	44 (19.6%)	100 (22.2%)
4	28 (12.4%)	22 (9.8%)	50 (11.1%)
5	9 (4.0%)	7 (3.1%)	16 (3.6%)
6	6 (2.7%)	12 (5.4%)	18 (4.0%)



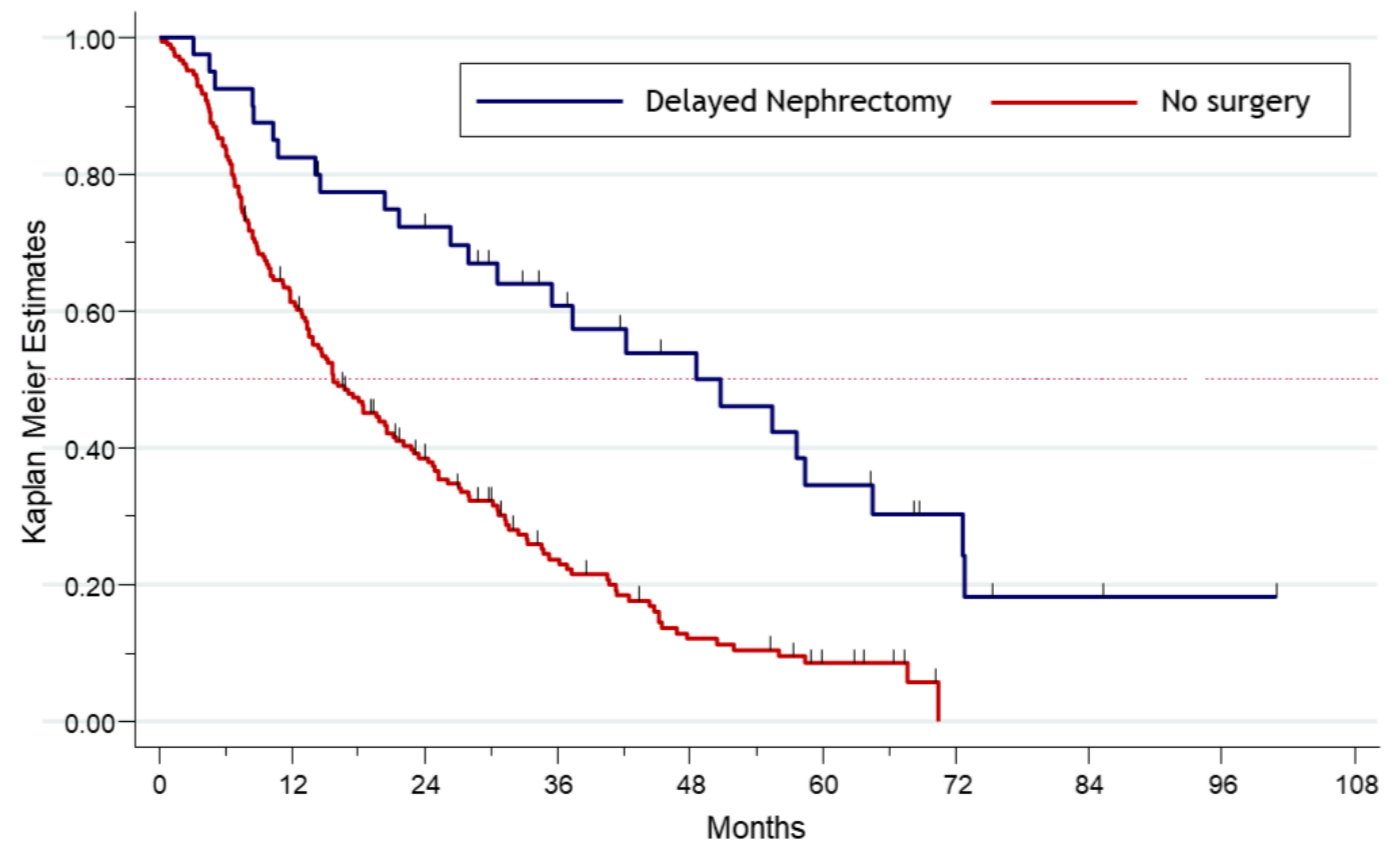
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108
IMDC 1RF Arm A = Nx + Sunitinib	63	44	33	22	18	10	4	0	0	0
IMDC 1RF Arm B = Sunitinib alone	63	48	31	17	7	5	2	1	1	0
IMDC 2RF Arm A = Nx + Sunitinib	64	44	16	9	6	3	1	1	0	0
IMDC 2RF Arm B = Sunitinib alone	76	57	39	25	17	9	2	1	0	0

- intérêt chir + traitement systémique si IMDC intermédiaire + 1 seul FDR ???

CARMENA

OS et chir différée

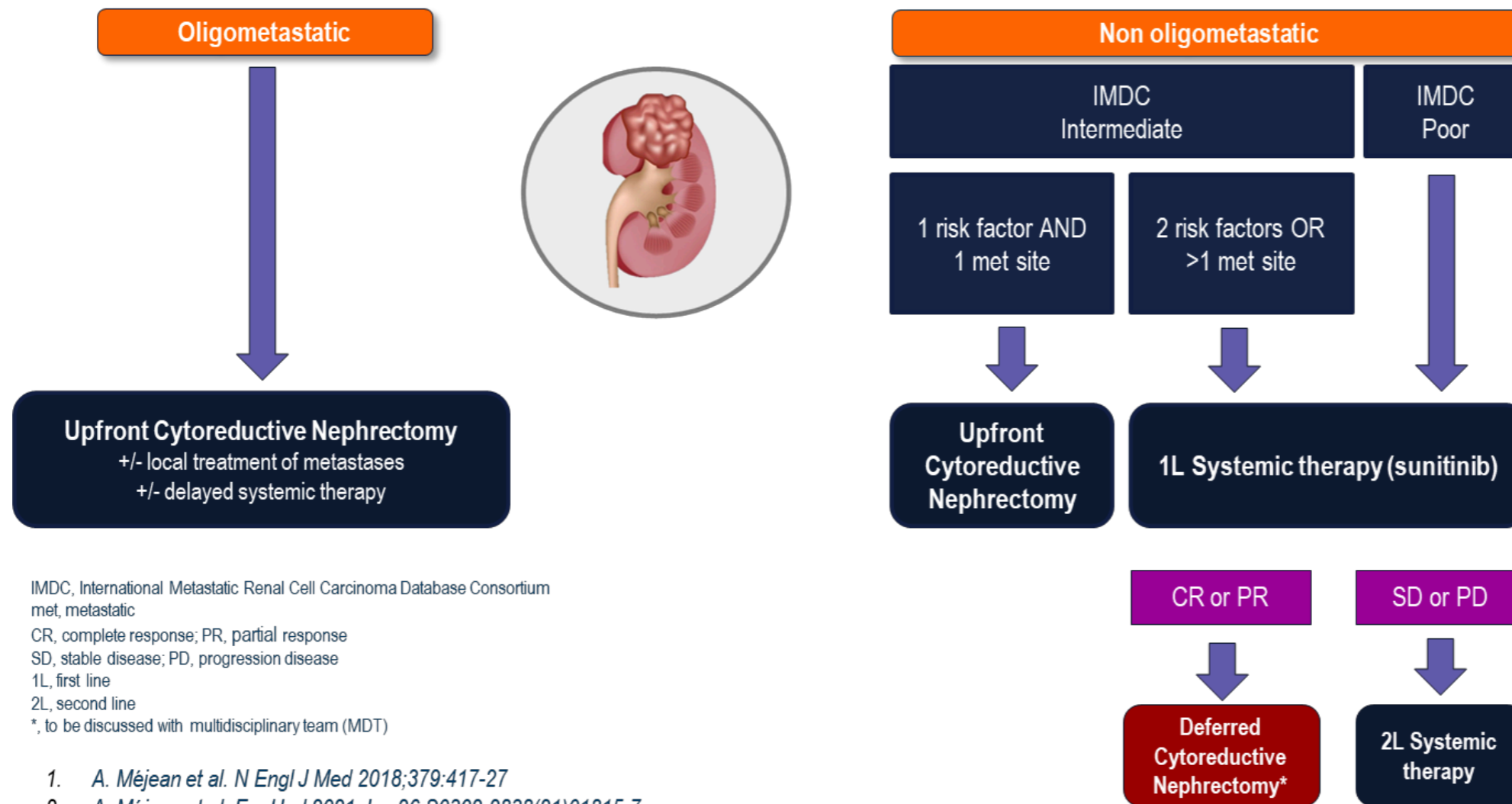
	Median OS, months (95% CI)
Sunitinib and delayed nephrectomy (n=40)	48.5 (27.9-64.4)
Sunitinib alone without nephrectomy (n=183)	15.7 (13.3-20.5)
HR (95% CI)	0.34 (0.22-0.54)



		Number at risk									
		0	12	24	36	48	60	72	84	96	108
No surgery	184	111	63	32	15	7	0	0	0	0	
Delayed Nephrectomy	40	33	27	19	14	9	5	2	1	0	

Que nous a appris CARMENA ?

What have we learned with Carmena ? ^{1,2}



chir cytoréductrice et combinaison TKI/immuno

Essai	Type d'essai	Bras de traitement (n) Critère principal	Taux de RO dans le bras expérimental
CABOSUN	Phase II/ITK	Cabozantinib vs sunitinib	33 %
CheckMate 214	Phase III/Inhibiteurs de PD-L1 et CTLA-4	Nivolumab + ipilimumab puis nivolumab vs. sunitinib	41,9 %
JAVELIN Renal 101	Phase III/PD-L1 + ITK	Avélumab + axitinib vs. sunitinib	55,2 %
CheckMate 9ER	Phase III/PD-L1 + ITK	Nivolumab + cabozantinib vs sunitinib	55,7 %
KEYNOTE-426	Phase III/PD-I + ITK		59,3 %

- II à 30% des patients CCR M+ qui ont reçu une première ligne avec tumeur primitive en place
- Résultats favorables sur la SG et la SSP... indication a ttt différé ???

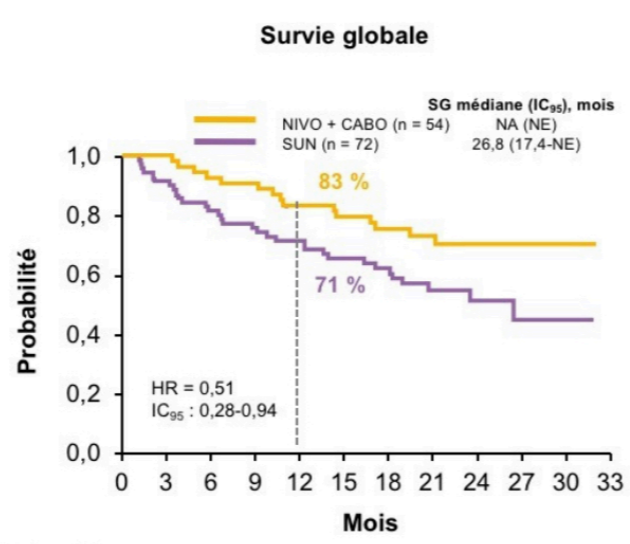
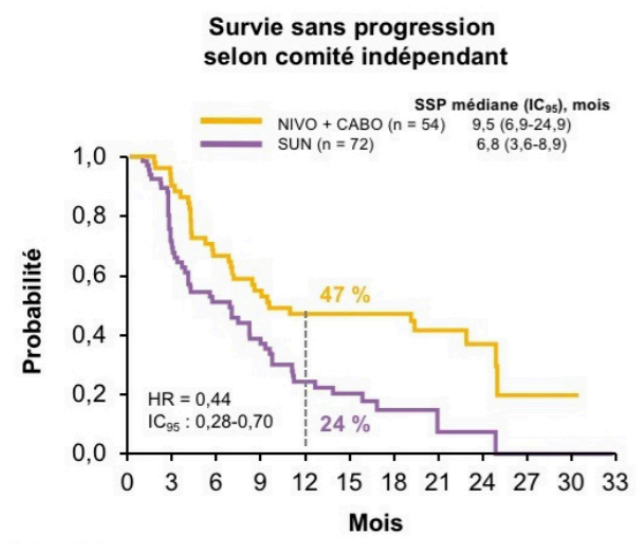
CheckMate 9ER

Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma

T.K. Choueiri, T. Powles, M. Burotto, B. Escudier, M.T. Bourlon, B. Zurawski, V.M. Oyervides Juárez, J.J. Hsieh, U. Basso, A.Y. Shah, C. Suárez, A. Hamzaj, J.C. Goh, C. Barrios, M. Richardet, C. Porta, R. Kowalyszyn, J.P. Feregino, J. Żołnierek, D. Pook, E.R. Kessler, Y. Tomita, R. Mizuno, J. Bedke, J. Zhang, M.A. Maurer, B. Simsek, F. Ejzykowicz, G.M. Schwab, A.B. Apolo, and R.J. Motzer, for the CheckMate 9ER Investigators*

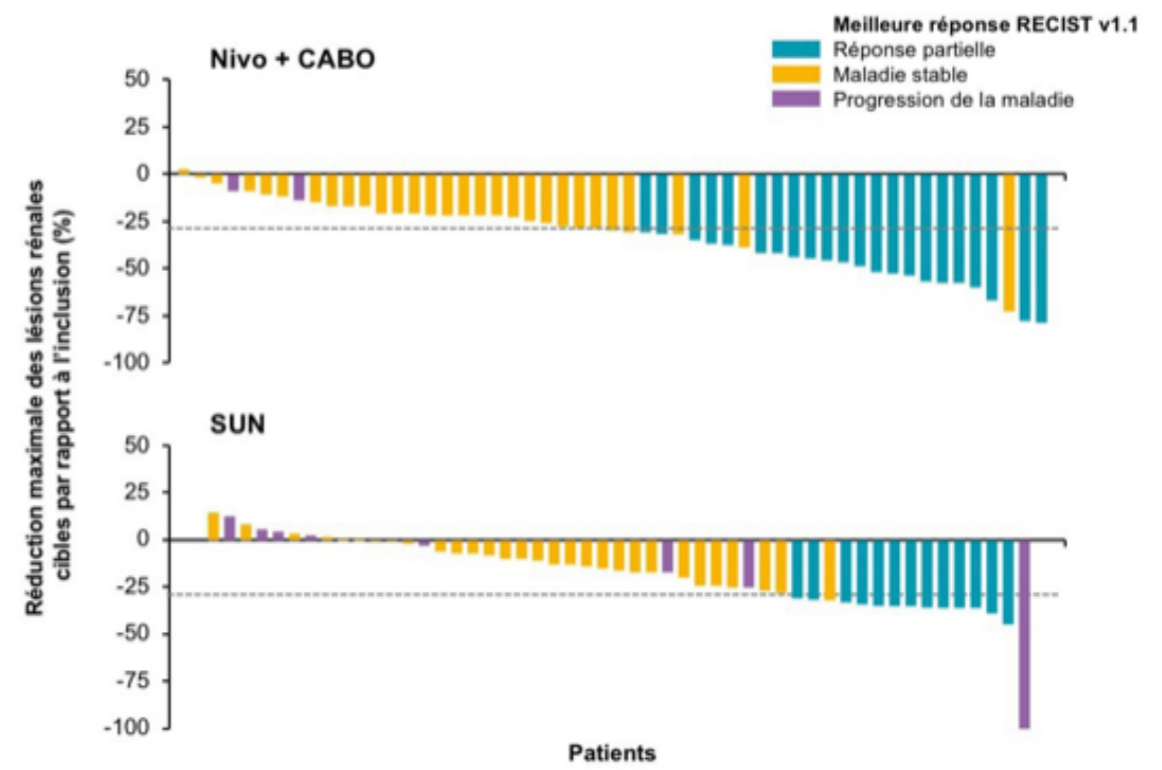
- Supériorité cabo+nivo vs sunitinib en SG, SSR et TRO
- supériorité encore plus marquée dans la population ayant eue une néphrectomie dans les 3 mois précédent l'inclusion (donc déjà sûrement a un stade M+)
 - nette supériorité cabo-nivo vs sunitinib pour la réduction des lésions rénale (51% vs 29%) et aucune progression
- analyse post hoc ne remplace vraie randomisation
- pas d'évaluation chir différée

	Néphrectomie Oui	Néphrectomie Oui ≤ 3 mois	Néphrectomie Non
SSP (CN versus S), HR	0,50	0,44	0,62
SG (CN versus S), HR	0,54	0,51	0,87 (NS)
TRO (CN versus S), %	60,8 versus 30,5	50,0 versus 22,2	41,6 versus 23,2



Patients (n)	54	46	34	27	24	23	21	12	6	1	1	0
NIVO + CABO	54	46	34	27	24	23	21	12	6	1	1	0
SUN	72	41	29	21	12	8	5	1	1	0	0	0

Patients (n)	54	54	50	49	45	42	36	27	18	7	2	0
NIVO + CABO	54	54	50	49	45	42	36	27	18	7	2	0
SUN	72	64	57	53	49	44	37	24	14	5	1	0



JAVELIN Renal 101

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 21, 2019

VOL. 380 NO. 12

Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma

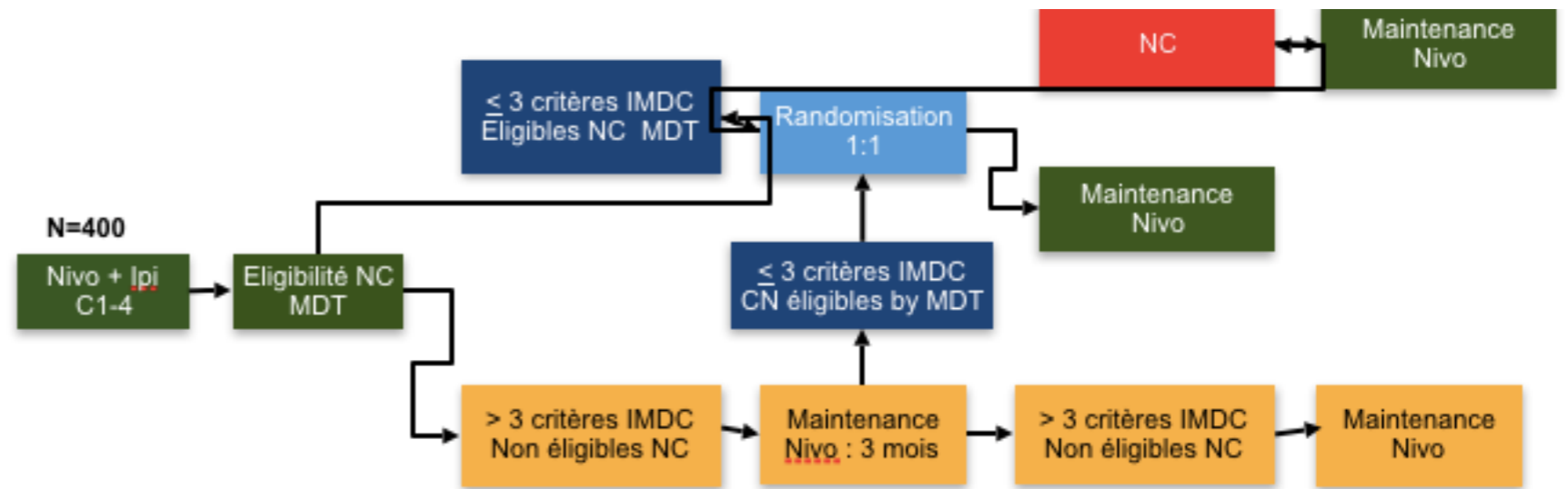
Robert J. Motzer, M.D., Konstantin Penkov, M.D., Ph.D., John Haanen, Ph.D., Brian Rini, M.D., Laurence Albiges, M.D., Ph.D., Matthew T. Campbell, M.D., Balaji Venugopal, M.D., Christian Kollmannsberger, M.D., Sylvie Negrier, M.D., Ph.D., Motohide Uemura, M.D., Ph.D., Jae L. Lee, M.D., Ph.D., Aleksandr Vasiliev, M.D., Wilson H. Miller, Jr., M.D., Ph.D., Howard Gurney, M.D., Manuela Schmidinger, M.D., James Larkin, M.D., Ph.D., Michael B. Atkins, M.D., Jens Bedke, M.D., Boris Alekseev, M.D., Jing Wang, Ph.D., Mariangela Mariani, Ph.D., Paul B. Robbins, Ph.D., Aleksander Chudnovsky, M.D., Camilla Fowst, M.D., Subramanian Hariharan, M.D., Bo Huang, Ph.D., Alessandra di Pietro, M.D., Ph.D., and Toni K. Choueiri, M.D.

- supériorité en terme de SSP et TRO asso avelumab-axitinib vs sunitinib dans CCRC M+ en 1L
 - mais pas en SG
- après ajustement
 - baisse mortalité dans population chir + ave-axi (HR:0,593, IC:0,379-0,930)
 - diminution risque récurrence (HR:0,78)
- contrairement CARMENA, il pourrait y avoir un bénéfice a la chir cytoreductrice d'emblée dans asso ITK-IO

NORDIC-SUN
(NCT03977571)

Inclusion
- RCCm
- Naïf de traitement
- Risque IMDC Int/Def

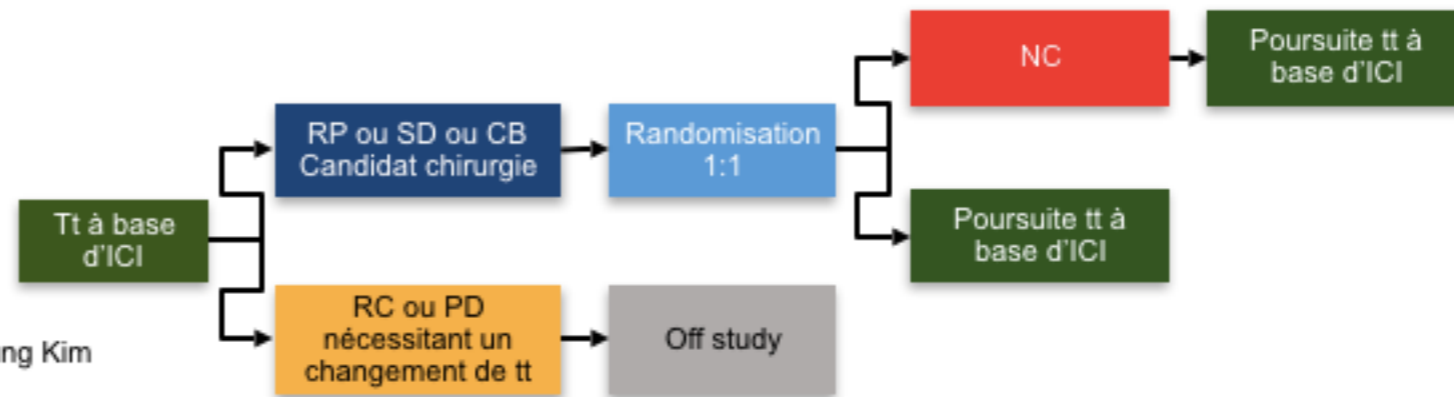
Critère principal : SG
PI: Frede Donskov



Essai PROBE
(SWOG – en dév)

Inclusion
- RCCm
- Naïf de traitement

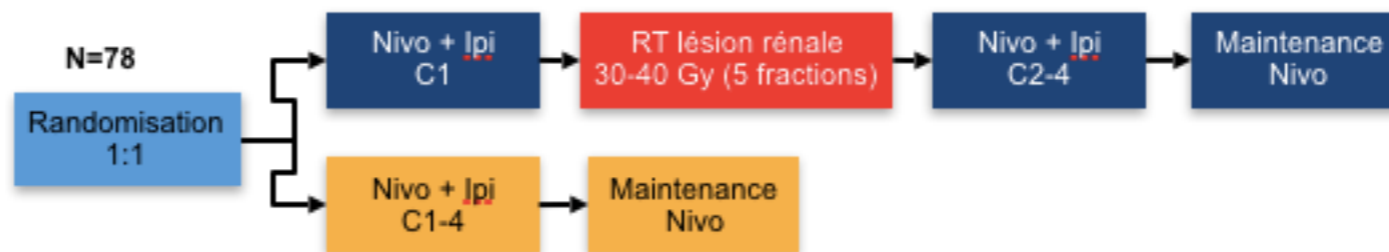
Critère principal : SG
PI: Ulka Vaishampayan & Hyung Kim



CYTOSHRINK
(NCT04090710)

Inclusion
- RCC avancé
- Naïf de traitement
- Risque IMDC int/déf. – Non candidat NC

Critère principal : SSP
PI: Aly-Khan Lalaji



Chirurgie après ICI pour CCRC M+

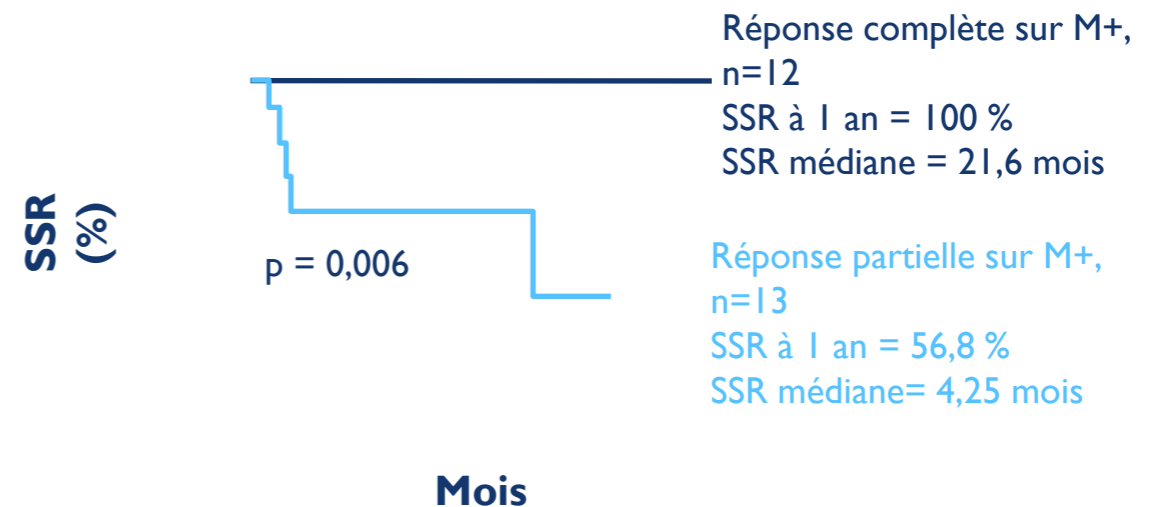
- P0647, G. Pignot et al

- 25 néphrectomies pour CCR M+ en réponse complète/partielle sur sites métastatiques
- 80% IMDC intermédiaire, 20% IMDC défavorable
- Durée ICI : 11.8 mois [3-38]
- Difficulté chirurgicale 80%
- 36% complications post-opératoires
- 12% pT0
- Survie sans récurrence à 1 an 79.5%, survie globale à 1 an 89.3%

- P0649, N. Graafland, A. Bex et al

- 14 patients
- Délai ICI-néphrectomie 8 mois (4-13)
- 12 patients ipilimumab/nivolumab
- 2 patients nivolumab/cabozantinib

- 5 NE ouvertes / 9 robotiques
- Saignement 511 ml / Durée 158 min
- 6 patients (43%) adhérences +++
- Hospitalisation 4 jours (2-15)



Ce qu'il faut retenir

- année riche en données sur le management péri opératoire dans le cancer du rein
- piste intéressante concernant l'idée de traitement néoadjuvant dans les situations de thrombus veineux
 - étude(s) de plus grande ampleur nécessaire(s)
- place de la chirurgie cytoréductrice encore à évaluer et à affiner
- intérêt du traitement adjuvant par pembrolizumab en terme de survie sans maladie
 - objectif de curabilité des situations à haut risque et/ou oligométastatique ?
 - données de SG attendues
- réfléchir aussi en terme de Qdv et toxicité
 - étude(s) randomisées avec échelle(s) d'évaluation adaptées ?

- il faut être vigilant en situation de traitement adjuvant ... attention au sur traitement
 - pas de facteurs prédictifs concernant bons/mauvais candidats
 - sinon surveillance + ttt 1L standard ?
 - update recent reco ESMO
- comment gérer la récurrence ... comment se placer ? en 1L ? en 2L ?...
- finalement discussion
 - en RCP
 - patient-médecin concernant la balance bénéfice risque ...

En conclusion



- **Disease-free survival**
- **Overall survival**
- **Risk of over treatment**
- **Side effect of therapy**
- **Quality of life**
- **Financial cost**



MERCI

www.onco-nouvelle-aquitaine.fr