

Rezumatul Tezei de Doctorat

**Aspecte terapeutice ale carcinomului renal
avansat loco-regional și metastatic în contextul
noilor terapii antiangiogenice**

Doctorand Dr. Bogdan-Ovidiu FECICHE

Conducator de doctorat Prof. Dr. Gheorghe FUNARIU

Universitatea de Medicina si Farmacie „Iuliu Hatieganu”

Cluj-Napoca

2012

Cuvinte cheie: carcinom renal, chirurgie citoreductiva, terapie antiangiogenica

CUPRINS

INTRODUCERE	13
.....	
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	17
.....	
Partea I. Aspecte generale	19
.....	
I.1. Cancerul cu celule renale. Definiție. Epidemiologie. Stadializare. Indicații terapeutice.	19
I.2. Nefrectomia radicală clasică	21
.....	
I.3. Chirurgia tumorilor cu extensie venoasă	22
I.4. Nefrectomia parțială pentru carcinom renal	27
I.5. Nefrectomia radicală laparoscopică	27
I.5.1. Tehnica nefrectomiei radicale laparoscopice transperitoneale	28
.....	
I.5.2. Tehnica nefrectomiei radicale retroperitoneoscopice	31
.....	
I.5.3. Nefrectomia radicală laparoscopică transperitoneală prin tehnica „hand assisted”	33
.....	
I.6. Nefrectomia parțială asistată robotic	33
I.7. Tehnici de ablație a tumorilor renale	35
I.8. Terapia cancerului renal metastatic	38
.....	
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	55
.....	
Partea a II-a. Cercetări personale	57
.....	
II.1. Obiective cercetării	57
.....	
II.2. Studiul I. Crearea bazei de date cu pacienții cu carcinom renal monitorizați și integrarea rezultatelor oncologice într-o bază de date multicentrică internațională. Validarea externă a nomogramei	59

Karakiewicz	
II.2.a. Crearea unei baze de date	59
.....	
II.2.b. Integrarea rezultatelor din seria de pacienți monitorizată într-o bază de date internațională multicentrică și validarea externă a unei nomograme	75
.....	
II. 3. Studiul II. Semnificația prognostică a invaziei sistemului colector și a elementelor histopatologice la tumorile pT2. Propunere multicentrică internațională de ameliorare a clasificării TNM 2010 prin integrarea pacienților cu carcinom renal pT2 și invazie urotelială în categoria cancerului local avansat	
.....	79
II. 4. Studiul III. Terapia cancerului renal cu extensie trombotică la nivelul venei cave inferioare	87
.....	
II. 5. Studiul IV. Aspecte de tehnică chirurgicală și rezultate oncologice în chirurgia citoreductivă a tumorilor renale pT3bNxM1	99
.....	
II. 6. Studiul V. Terapia cacinomului renal recidivat loco-regional după nefrectomia radicală. Valoarea terapiei neoadjuvante în tratamentul recidivei locale după nefrectomia radicală.	109
.....	
II. 7. Studiul VI. Valoarea prognostică a expresiei vegf – factorul de creștere endotelial vascular – la nivelul țesutului neoplazic pentru tumorile renale avansate loco-regional și la distanță	117
.....	
II. 8. Abordarea terapeutică a unor cazuri rare de tumori renale	131
.....	
II. 8. a. Tratamentul metastazelor hepatice ale carcinomului renal. Prezentare de caz și review din literatură	131
.....	
II. 8. b. Abordarea chirurgicală a unui caz de tumoră renală bilaterală	138
.....	
II. 8. c. Tumoră renală cu translocăție Xp11survenită în cursul sarcinii	142
.....	
II.9. Concluziile generale ale doctoratului	147

Introducere. Carcinomul cu celule renale reprezintă o patologie importantă pentru medicul urolog practicant datorită incidenței crescute, a dificultății chirurgicale a cazurilor avansate local și datorită evoluției conceptuale în domeniul terapiei cancerelor renale metastatice. În ultimele decade ameliorarea diagnosticului precoce a determinat creșterea procentului de cancere renale în stadii incipiente dar aproximativ 30% dintre tumorile rinichiului sunt metastatice în momentul primului consult determinat de această patologie. Interesul pentru studiul tumorilor metastatice este determinat de faptul că după decenii de absență a unei terapii adjuvante chirurgiei care să prezinte un real beneficiu, începând cu 2007 ghidurile de terapie ale societăților profesionale urologice și oncologice au introdus tratamentul antiangiogenic.

Obiective Lucrarea abordează în prima parte aspectele actuale teoretice de definire, stadializare și de terapie a carcinomului renal. Pornind de la acest context al cunoașterii actuale este construită partea de cercetări personale. S-au stabilit următoarele obiective prezentate în capitolele care prezintă activitatea de cercetare:

- Crearea unei baze de date construită în mod prospectiv. **Integrarea bazei de date cu pacienți proprii într-o baza de date internațională** care are drept obiectiv validarea externă a unei nomograme, nomograma Karakiewicz.
- Evaluarea multicentrică internațională a impactului evolutiv pe care îl reprezintă invazia sistemului colector la tumorile stadializate conform actualelor standarde pT2.
- Evaluarea factorilor chirurgicali și oncologici în **terapia cancerului renal cu extensie trombotică**
- **Stabilirea valorii chirurgiei citoreductive** în cazul pacienților metastatici
- Evaluarea terapiei antiangiogenice în **terapia recidivelor loco-regionale** după nefrectomia radicală.
- **Evaluarea expresivității factorului de creștere endotelial vascular** la pacienții cu tumori metastatice respectiv la cele avansate loco-regional

Cercetări personale

Studiul I. Crearea bazei de date cu pacienții cu carcinom renal monitorizați și integrarea rezultatelor oncologice într-o bază de date multicentrică internațională. Validarea externă a nomogramei Karakiewicz

În studiu au fost introduși în mod **prospectiv** un număr de **271** de pacienți respectandu-se criteriile de includere.

Criteriile de includere în studiu:

- Pacient operat în serviciul Clinicii de Urologie a Spitalului Clinic Municipal Cluj-Napoca
- Documentarea histopatologică de carcinom cu celule renale
- Uilizarea criteriilor EAU de stadializare a tumorilor renale
- Uilizarea criteriilor EAU de tratament a tumorilor renale
- Participarea activă a doctorandului la terapia chirurgicală și monitorizarea pacienților

Au fost selecționați 200 de pacienți eligibili pentru studiu.

Studiul multicentric a analizat un număr de 2570 de pacienți și s-a realizat în următoarele centre: Clinica de Urologie a Institutului European de Oncologie Milano, Clinica de Urologie a Universității din Regensburg, Clinica de Urologie San Andrea Roma, Clinica de Urologie a Universității Dortmund, Clinica de Urologie Carl Gustav Carus a Universității Dresda, Clinica de Urologie a Spitalului Clinic Municipal Cluj-Napoca, Clinica San Pio Da Pietrelcina Vasto - Italia, Clinica de Urologie a Universității Napoli.

Rezultate

Baza de date cu pacienți eligibili a cuprins 2046 pacienți (dintre cei 2570 inserați). **Ambele modele au fost modele predictive eficiente. Indexul C stratificat pentru supraviețuirea cancer specifică a fost de 0.776 (95% CI, cu limite de 0.741-0.811) pentru modelul preoperator (aplicat la 2011 pacienți) și de 0.840 (95% CI, cu limite de 0.811-0.868) pentru modelul postoperator (aplicat la 1997 pacienți).**

Studiul II. Semnificația prognostică a invaziei sistemului colector și a elementelor histopatologice la tumorile pT2.

Studiul a cuprins evaluarea a 670 pacienți cu tumori renale pT2 selectați dintr-o bază de date cuprinzând 6442 pacienți tratați între 1984 și 2010 prin nefrectomie radicală sau nefrectomie parțială în 11 spitale din Europa și SUA.

Centrele implicate în studiu au fost: Clinica de Urologie a Institutului European de Oncologie Milano, Clinica de Urologie a Universității din Regensburg, Clinica de Urologie San Andrea Roma, Clinica de Urologie a Universității Dortmund, Clinica de Urologie Carl Gustav Carus a Universității Dresda, Clinica de Urologie a Spitalului Clinic Municipal Cluj-Napoca, Clinica de Urologie a Universității Cottbus, Clinica de Urologie a Universității Graz, Institutul de Patologie Chirurgicală Zurich, Departamentul de Urologie al Colegiului Medical Weill Cornell New York, Departamentul de Urologie al Universității Heidelberg.

Invazia tractului urinar se corelează semnificativ cu scăderea SCS ($p < 0.001$). Analiza Kaplan-Meier efectuată pentru compararea pacienților cu tumori bine diferențiate Fuhrman 1-2 Vs. 3-4 a demonstrat o diferență semnificativă între cele două grupuri ($p < 0.001$). Analiza multivariată a arătat faptul că invazia limfatică, prezența metastazelor, gradul Fuhrman, invazia urotelială sunt factori predictivi semnificativi ai SCS.

Studiul III. Terapia cancerului renal cu extensie trombotică la nivelul venei cave inferioare

Studiul a fost efectuat în intervalul 01.02.2006 – 31.03.2010. Datele au fost inserate într-o bază de date și au fost de tip prospectiv. Pacienții au fost diagnosticați urmărindu-se un protocol imagistic standard – ecografie abdominală 2D și Doppler, tomografie computerizată abdominală cu reconstrucție 3D, imagistică prin rezonanță magnetică

Studiul IV. Aspecte de tehnică chirurgicală și rezultate oncologice în chirurgia citoreductivă a tumorilor renale pT3bNxM1

Studiul prezentat în capitolul de față analizează aspecte chirurgicale și oncologice ale nefrectomiilor efectuate pentru tumori renale cu extensie venoasă microscopică (stadiul pT3b) și diseminare metastatică (M1).

Concluziile studiului

Factorii evolutivi nefavorabili în evoluția carcinomului renal T3bNxM1 sunt : extensia trombului tumoral la nivelul venei cave, exereza incompletă a trombului tumoral, metastazele hepatice multiple

Metastazectomiile efectuate cu viză citoreductivă maximală au efect benefic în evoluția pacienților

Studiul V. Terapia cacinomului renal recidivat loco-regional după nefrectomia radicală. Valoarea terapiei neoadjuvante în tratamentul recidivei locale după nefrectomia radicală.

Abordarea terapeutică optimală la pacienții care prezintă recidivă tumorală după nefrectomia radicală pentru carcinom renal este incomplet standardizată. Recidiva locală a bolii este în peste 90% din cazuri asociată metastazelor. Acest studiu analizează valoarea terapiei neoadjuvante anterior exerezei chirurgicale.

Rezultate

Scăderea volumului tumoral a fost decelată la patru cazuri dintre cei cinci pacienți evaluați. Scăderea medie a diametrului maxim al tumorii a fost de 20%.

Toate recidivele au avut histologie de carcinom cu celule renale clare dar țesutul tumoral a reprezentat sub 50% din volumul specimenului de exereză chirurgicală.

Doi pacienți au dezvoltat metastaze pulmonare la 3 luni de la inițierea terapiei medicamentoase. Acești pacienți au decedat la 6 respectiv 7 luni de la inițierea terapiei chirurgicale.

Supraviețuirea medie postchirurgicală în tot lotul de pacienți a fost de 19,2 luni (de la momentul exerezei recidivei).

Supraviețuirea medie fără evoluția bolii a fost de 15,2 luni.

Studiul VI. Valoarea prognostică a expresiei vegf – factorul de creștere endotelial vascular – la nivelul țesutului neoplazic pentru tumorile renale avansate loco-regional și la distanță

Obiectivele studiului

I. Stabilirea valorii prognostice a expresivității VEGF ca și marker evolutiv dar și ca și indicator al răspunsului la terapia antiangiogenică în cazul tumorilor metastatice (ca o paralelă față de răspunsul la terapia carcinomului mamar cu receptori hormonali pozitivi la hormonoterapie)

II. Stabilirea valorii prognostice a expresivității VEGF ca și marker evolutiv al tumorilor local avansate dar nonmetastatice – T3a cu diametrul tumoral peste 10 cm, T3b, T4, N+, M0.

Concluziile studiului

Un procent superior de cazuri metastatice sunt VEGF + comparativ cu procentul de cazuri avansate loco-regional VEGF + (52% Vs. 38%)

Supraviețuirea globală a cazurilor metastatice VEGF + este superioară celor VEGF – (11 luni Vs. 5 luni)

Pentru cazurile metastatice caracterul VEGF + a reprezentat un factor evolutiv favorabil din punct de vedere a răspunsului la terapie și din punct de vedere al supraviețuirii globale

Pentru cazurile avansate loco-regional non-metastatice caracterul VEGF + a reprezentat un factor evolutiv nefavorabil din punct de vedere a posibilității de a dezvolta metastaze și din punct de vedere al supraviețuirii globale

Concluziile generale ale doctoratului

Nomograma Karakiewicz pentru predicția supraviețuirii globale la pacienții cu carcinom renal tratați prin nefrectomie radicală este un instrument validat prin indicele de concordanță

Nomograma postoperatorie prezintă o valoare de predicție superioară celei preoperatorii

În evoluția tumorilor renale pT2 invazia urotelială este un factor prognostic important

În evoluția tumorilor renale pT2 gradingul tumoral Fuhrman este un factor prognostic important

Subdivizarea tumorilor pT2 în funcție de dimensiune în tumori pT2a și pT2b aduce informații prognostice inferioare față de precizarea invaziei tractului urinar și a gradingului tumoral

Tehnica chirurgicală a cazurilor cu tromb tumoral cav presupune nefrectomia perifascială cu viză radicală sau citoreductivă asociată cu trombectomia cavă și limfodisecția retroperitoneală extensivă pentru elucidarea factorului prognostic N.

Marginile de rezecție venoasă infiltrate reprezintă un factor prognostic infaust prin creșterea riscului de recidivă locală și de metastazare

Factorii evolutivi nefavorabili în evoluția carcinomului renal T3bNxM1 sunt : extensia trombului tumoral la nivelul venei cave, exereza incompletă a trombului tumoral, metastazele hepatice multiple

Metastazectomiile efectuate cu viză citoreductivă maximală au efect benefic în evoluția pacienților cu tromb tumoral și metastaze la distanță

Intervenția chirurgicală citoreductivă este indicată în cazurile M+ dacă starea biologică a pacientului permite o operație complexă

Terapia sistemică antiangiogenică postchirurgicală este valoroasă și aduce beneficii din punct de vedere al supraviețuirii fiind indicată la toate cazurile avansate loco-regional.

Un procent important dintre cazurile de recidivă locală non-metastatică prezintă depozite tumorale sistemice microscopice dar care nu au fost încă depistate

Tumorile recidivate loco-regional răspund într-un procent important la terapia antiangiogenică diametrul tumoral scăzând cu aproximativ 20%

Diagnosticul tumorilor excizate post-terapie antiVEGF poate fi dificil prin metodele histopatologice standard și beneficiază de imunohistochimie cu anticorpi CD10

Terapia neoadjuvată la cazurile de recidivă după nefrectomia radicală este o opțiune fezabilă

Pentru cazurile metastatice caracterul VEGF + a reprezentat un factor evolutiv favorabil din punct de vedere a răspunsului la terapie și din punct de vedere al supraviețuirii globale

Pentru cazurile avansate loco-regional non-metastatice caracterul VEGF + a reprezentat un factor evolutiv nefavorabil din punct de vedere a posibilității de a dezvolta metastaze și din punct de vedere al supraviețuirii globale

Tumorile renale cu extensie trombotică prezintă un caracter intens VEGF+

Tumorile cu diferențiere sarcomatoidă sunt VEGF-

PhD Thesis Abstract

**Therapeutical aproach in locally advanced
and methastatic renal cell carcinoma in
targeted therapies era**

PhD Bogdan-Ovidiu FECICHE

PhD Coordinator Prof. Dr. Gheorghe FUNARIU

2012

Keywords: renal carcinoma, citoreductive surgery, targeted therapy

CONTENTS

INTRODUCTION	13
.....	
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	17
.....	
Chapter I. General aspects	19
I.1. Definition. Epidemiology. Staging. Therapeutical indication.	19
.....	
I.2. Clasic radical nephrectomy	21
I.3. Surgery for tumoral thrombus	22
I.4. Partial nephrectomy	27
I.5. Laparoscopic radical nephrectomy	27
I.5.1. Laparoscopic transperitoneal nephrectomy	28
I.5.2. Retroperitoneoscopic radical nephrectomy	31
.....	
I.5.3. „Hand assisted” radical nephrectomy	33
.....	
I.6. Robot assisted partial nephrectomy	33
I.7. Ablative techniques for renal tumors	35
I.8. Therapy of metastatic renal cancer	38
PERSONAL CONTRIBUTION	55
.....	
Chapter II.	57
II.1. Objectives	57
II.2. Study I. Developing of a data base with renal cell carcinoma patients. External validation of Karakiewicz nomogram	
.....	

	59
II.2.a. Developing of a data base.....	59
II.2.b. Integration of the datas in an international data base in the aim of eternal validation of a nomogram.....	75
II. 3. Study II. Pronostic semnification of collector system invasion in pT2 patients. Multicentric proposal for better staging of TNM 2010	
	79
II. 4. Study III. Therapy of renal cell cancer with thrombotic invasion in vena cava	87
II. 5. Study IV. Technical aspects and oncological outcomes in citoreductive surgery of pT3bNxM1 tumors	99
.....	
II. 6. Study V. Therapy of loco-regional relapse after radical nephrectomy. Value of neoadjuvant targeted therapy.	109
II. 7. Study VI. Pronostic value of vegf expression level in locally advanced and metastatic tumors	117
II. 8. Therapeutical approach in rare cases of renal carcinoma	131
.....	
II. 8. a. Treatment of hepatic methastasis. Case report and literature review	131
II. 8. b. Surgical treatment of bilateral renal tumor	138
II. 8. c. Renal tumor with Xp11 translocation during pregnancy	142
II.9. Final conclusions	147
BIBLIOGRAPHY	149
.....	

Introduction. Renal cell carcinoma represents an important issue for the practicing urologist due to the difficulty of surgical treatment in the advanced cases, but also because of the conceptual changing in the fields of treatment of metastatic patients. In the last decades the improvement of the early diagnosis and the increase of small tumors percent changed the epidemiological profile of this disease. Instead of these there is still an important issue regarding the locally advanced and metastatic patients who represents 30% at the first diagnosis. The interest in this field was raised by developing of the new targeted therapies with antiangiogenic effect.

Objectives This study discussed in the first part the theoretical aspects of diagnosis and treatment. Beginning from this point of knowledge is developed the second part of the study which represents the personal contribution. There were established the next objectives:

- Creation of a data base with a prospective way of enrolling patients. **Integration of this data base in a larger one with the aim of external validation of Karakiewicz nomogram.**
- Multicentric evaluation of the evolutive impact of collector system invasion by pT2 tumors
- Evaluation of surgical factors in the treatment of **renal cell carcinoma with vena cava thrombus**
- **Establishing of oncological value of citoreductive nephrectomy** in metastatic patients
- Evaluation of neoadjuvant therapy value in the treatment of **loco-regional relapse after radical nephrectomy.**
- **Evaluation of VEGF expression in tumoral tissue** of patients with metastatic and locally advanced tumors

Personal research

Study I. Data base development with renal cell carcinoma patients and integration of the oncological results in a multicentric data base. External validation of Karakiewicz nomogram

In this study there were enrolled in a prospective way 271 patients being respected inclusion criteria.

Inclusion criteria were:

- Patient surgically treated in the Urology Department of Clinical Municipal Hospital Cluj-Napoca
- Histology of renal cell carcinoma
- Staging using EAU criteriae
- Treatment using EAU criteriae
- Active participation of PhD student in surgical treatment and follow-up

There were 200 eligible patients for the study

The multicentric study enrolled 2570 patients and involved the next centers: European Institute of Oncology Milano, Urology Department Regensburg, Urology Department San Andrea Roma, Urological Department Dortmund, Urological Department Of Carl Gustav Carus University Dresda, Urological Department Clinical Municipal Hospital Cluj-Napoca, Clinica San Pio Da Pietrelcina Vasto - Italia, University Urological Department Napoli.

Results

Data base with eligibil patients include 2046 patients (from a total of 2570 followed-up). **Both predictive models of preoperative and postoperative nomogram were efficient. The stratified C Indexed for cancer specific survival was 0.776 (95% CI, limits 0.741-0.811) for preoperative model (aplied to 2011 patients) and 0.840 (95% CI, limits 0.811-0.868) for postoperative model (aplied for 1997 patients).**

Study II. Prognostic relevance of collector system invasion in pT2 tumors.

The study enrolled 670 patients with pT2 patients selected from a multicentric data base involving 6442 patients treated between 1984 and 2010 with radical nephrectomy or partial nephrectomy in 11 hospitals in Europe and USA.

The centers involved in study were: European Institute of Oncology Milano, Urology Department Regensburg, Urology Department San Andrea Roma, Urological Department Dortmund, Urological Department Of Carl Gustav Carus University Dresda, Urological Department Clinical Municipal Hospital Cluj-Napoca, Clinica San Pio Da Pietrelcina Vasto - Italia, University Urological Department Napoli, Urology Department Cottbus, University Urological

Department Graz, Institute of Surgical Department Zurich, Urological Department of Medical College Weill Cornell New York, University Urological Department Heidelberg.

Urothelial invasion is correlated with a lower cancer-specific survival ($p < 0.001$). Kaplan-Meier analyse performed for compare patients with welland low diferentiated tumors Fuhrman 1-2 Vs. 3-4 showed a semnificative difference between the two groups ($p < 0.001$).

Study III. Therapy of renal cell carcinoma with thrombus at vena cava level

This study was performed during 01.02.2006 and 31.03.2010 and was a prospective one. The patients were diagnosed using a standard EAU protocol – 2D and Doppler ultrasound, computer tomography with 3D reconstruction, magnetic resonance imagery.

Study IV. Technical aspects and oncological outcomes in citoreductive nephrectomy for pT3bNxM1 tumors

This study analyses surgical aspects and oncological outcomes of citoreductive nephrectomy for renal tumors with microscopic venous extension (stage pT3b) and methastatic spread (M1).

Conclusion of the study

Unfavorable evolutive factors in the evolution of renal tumors pT3bNxM1 are : extension of the tumoral thrombus at the level of vena cava, suboptimal excision of the tumoral thrombus, multiple hepatic metastases

Methastasectomy performed with citoreductive aim improved overall survival

Study V. Therapy of loco-regional relapses after radical nephrectomy. The value of neoadjuvant therapy in the traitement of local relapse

The optimal approach for the patients who present loco-regional relapses after radical nephrectomy for renal cell carcinoma is not yet standardised. The local relapse is in more than 90% of the cases associated with methastases. This study analyse the value of neoadjuvante therapy prior to surgical approach.

Results

There were obtained an increasing of the tumoral diameter with an average of 20%.

All the relapses were renal cell carcinoma but the viable tumoral tissue represented under 50% of the surgical specimens'volume.

Disease-free survivall was 15,2 months

Study VI. Pronostic value of vegf expression at the level of tumoral tissue in patients with locally advanced and methastatic cancers

Study objectives

Establishing the prognostic value of VEGF expression as marker for oncological trend but also as marker for the therapeutic response at antiangiogenic drugs in methastatic patients

To underlined the prognostic value of VEGF expression as evolutive marker for locally advanced renal cell carcinoma – T3a tumors with more than 10 cm diameter, T3b, T4, N+, M0.

Conclusions of the study

A larger percent of methastatic cases are VEGF + comparative with locally advanced patients (52% Vs. 38%)

Overall survivall of methastatic VEGF + is better than methastatic VEGF – (11 months Vs. 5 months)

For methastatic patients VEGF + expression represented a favorable evolutive factor regarding to the overall survival

For locally advanced tumors but non-methastatic tumors VEGF + represented an unfavorable evolutive factor with a higher risk of developing methastases

General conclusions of the PhD thesis

The Karakiewicz nomogram as predictive tool for overall survival in renal cell carcinoma is valuable

Postoperative nomogram have a higher predictive value than the preoperative one

Urothelial invasion is an important evolutive factor for pT2 tumors

For pT2 tumors Fuhman tumoral grading is an important prognostic factor

Subdivization of the pT2 tumors using only the tumoral diameter show pronostic information inferior than histological factors – urothelial invasion, tumoral grading

Surgical technique used for renal cell carcinoma with tumoral thrombus is represented by radical nephrectomy, caval thrombectomy and retroperitoneal lymph node dissection

Positive venous margins represent an infaust pronostic factor regarding to a higher risk of developing methastases

Unfavorable evolutive factors in the evolution of renal tumors pT3bN_xM1 are : extension of the tumoral thrombus at the level of vena cava, suboptimal excision of the tumoral thrombus, multiple hepatic metastases

Methastasectomy performed with citoreductive aim improved overall survival

Targeted therapy improve overall survival in locally advanced cases

An important percent of locally relapses present distant methastases in microscopic stage without clinically evidence from the beggining

Locally relapsed tumors respond to antiangiogenic therapy and tumoral shrinkage is observed to about 20% of the tumoral diameter

The histological diagnoses of tumors excised after antiVEGF therapy could be difficult using standard methods and might need immunohistochemistry methods using CD10 antibodies

Neoadjuvant therapy in local relapse is feasible

A larger percent of metastatic cases are VEGF + comparative with locally advanced patients (52% Vs. 38%)

Overall survival of metastatic VEGF + is better than metastatic VEGF - (11 months Vs. 5 months)

For metastatic patients VEGF + expression represented a favorable prognostic factor regarding to the overall survival

For locally advanced tumors but non-metastatic tumors VEGF + represented an unfavorable prognostic factor with a higher risk of developing metastases

Résumé de Thèse

Aspects thérapeutiques du carcinome rénal avancé loco-régional et métastatique dans le contexte des nouvelles thérapies anti- angiogéniques

**Doctorant: Dr. Bogdan-Ovidiu
FECICHE**

**Sous la direction du Professeur Dr.
Gheorghe FUNARIU**

2012

Mots clés:

Carcinome rénal, chirurgie cytoréductrice, thérapie anti-angiogénique

Introduction.

Le carcinome à cellules rénales représente une pathologie importante pour le médecin urologue praticien, vue son incidence accrue, la difficulté chirurgicale des cas avancés localement et grâce à l'évolution conceptuelle dans le domaine de la thérapie des cancers du rein au stade métastatique. Dans les dernières décennies, l'amélioration du diagnostic précoce a déterminé la croissance du pourcentage des cancers du rein au stades naissants, mais approximativement 30% des tumeurs du rein sont métastatiques au moment de la première consultation établie par cette pathologie. L'intérêt pour l'étude des tumeurs métastatiques est déterminé par le fait qu'après des décennies d'absence d'une thérapie adjuvante à la chirurgie qui puisse présenter un réel bénéfice, à partir du 2007 les guides de thérapie des sociétés professionnelles de l'urologie et oncologie ont introduit le traitement anti-angiogénique.

Objectifs Cette thèse approche dans un premier temps les aspects actuels théoriques de la définition, stadialisation et la thérapie du carcinome rénal. À partir de ce contexte de la connaissance actuelle, on a construit la partie portant sur les recherches personnelles. On a établi les objectifs suivants présentés dans les chapîtres qui portent sur l'activité de recherche:

- La création d'une base des données construite d'une manière prospective. Integration de la base des données des patients propres dans une base des données internationale qui ait pour but la validation

externe d'une nomogramme, la nomogramme Karakiewicz.

- L'évaluation multicentrique internationale de l'impacte évolutif représenté par l'invasion du système collecteur au tumeurs stadialisées conformément aux standards actuels pT2.
- L'évaluation des facteurs chirurgicaux et oncologiques dans la thérapie du cancer du rein à extension trombotique.
- L'établissement de la valeur de la chirurgie cytoréductrice dans le cas des patients métastatiques
- L'évaluation de la thérapie anti-angiogénique dans la thérapie des récives loco-régionales après la néphrectomie radicale.
- L'évaluation de l'expressivité du facteur de croissance endothélial vasculaire chez les patients aux tumeurs métastatiques, respectivement dans le cas des tumeurs avancées loco-régionales.

Recherches personnelles

L'étude no. I. Création de la base des données avec les patients avec carcinome rénal monitorisés et intégration des résultats oncologiques dans une base des données multicentrique internationale. Validation externe de la nomogramme Karakiewicz.

D'une manière prospective, un nombre de **271** patients ont été introduits dans cette étude, tout en respectant les critères d'inclusion.

Les critères d'insertion dans l'étude:

- patient opéré dans le service de la Clinique d'Urologie de l'Hopital Clinique Municipal de Cluj-Napoca
- documentation histopathologique de carcinome à cellules rénales
- usage des critères EAU de la stadialisation des tumeurs rénales
- usage des critères EAU du traitement des tumeurs rénales

- participation active du doctorant dans la thérapie chirurgicale et la surveillance des patients.

200 patients admissibles ont été sélectionnés pour l'étude

L'étude multicentrique a analysé un nombre de 2570 patients et a été menée dans les centres suivants: la Clinique d'Urologie de l'Institut Européen d'Oncologie de Milano, la Clinique d'Urologie de l'Université de Regensburg, la Clinique d'Urologie San Andrea de Rome, la Clinique d'Urologie de l'Université de Dortmund, la Clinique d'Urologie Carl Gustav Carus de l'Université de Dresde, la Clinique d'Urologie de l'Hôpital Clinique Municipal de Cluj-Napoca, la Clinique San Pio Da Petrelcina Vasto-Italie, la Clinique d'Urologie de l'Université de Naples.

Résultats

La base des données aux patients admissibles a inclu 2046 patients (parmi les 2570 intégrés). Les deux modèles ont été des modèles prédictifs efficaces. L'index C stratifié spécifique pour survivre au cancer a été de 0.776 (95%CI, avec des limites de 0.741 – 0.811 pour le modèle pré-opératoire (appliqué chez un nombre de 2011 patients) et de 0.840 (95%CI, avec des limites de 0.811 – 0.868) pour le modèle post-opératoire (appliqué chez un nombre de 1997 patients).

Étude II. La signification pronostique de l'invasion du système de collection et des éléments histopathologiques aux tumeurs pT2.

Cette étude a porté sur l'évaluation d'un nombre de 670 patients aux tumeurs rénales pT2 sélectionnés d'une base des données incluant 6442 patients traités entre 1984 et 2010 par néphrectomie radicale ou néphrectomie partielle dans 11 hôpitaux de l'Europe et des Etats-Unis. Les centres impliqués dans cette étude ont été: la Clinique d'Urologie de l'Institut Européen d'Oncologie de Milano, la Clinique d'Urologie de l'Université de Regensburg, la Clinique d'Urologie San Andrea de Rome, la Clinique d'Urologie de l'Université de Dortmund, la Clinique d'Urologie Carl

Gustav Carus de l'Université de Dresde, la Clinique d'Urologie de l'Hopital Clinique Municipal de Cluj-Napoca, la Clinique d'Urologie de l'Université Cottbus, la Clinique d'Urologie de l'Université de Graz, l'Institut de Pathologie Chirurgicale de Zurich, le Département d'Urologie du Collège Médical Weill Cornell New York, le Département d'Urologie de l'Université de Heidelberg.

L'invasion de la voie urinaire est significativement corrélée à la diminution de SCS ($p < 0.001$). L'analyse Kaplan-Meier effectuée afin de comparer les patients aux tumeurs bien différenciées Fuhrman 1-2 vs. 3-4 a démontré une différence significative entre les deux groupes ($p < 0.001$). L'analyse multivariée a montré le fait que l'invasion lymphatique, la présence des métastases, le degré Fuhrman, l'invasion urotéliale sont des facteurs prédictifs significatifs du SCS.

Étude III La thérapie du cancer du rein à extension thrombotique au niveau de la veine cave inférieure

L'étude a été menée dans la période 01.02.2006 – 31.03.2010. Les données ont été insérées dans une base des données et ont été du type prospectif. Les patients ont été diagnostiqués en suivant un protocole imagistique standard – échographie abdominale 2D et Doppler, tomographie computerisée abdominale à reconstruction 3D, imagistique par résonance magnétique.

Étude IV Aspects de technique chirurgicale et résultats oncologiques dans la chirurgie cytoréductrice des tumeurs rénales pT3bNxM1.

L'étude présentée dans ce chapitre analyse des aspects chirurgicaux et oncologiques des néphrectomies pratiquées pour des tumeurs rénales à extension veineuse microscopique (stade pT3b) et dissémination métastatique (M1).

Les conclusions de l'étude

Les facteurs évolutifs non-favorables dans l'évolution du carcinome rénal T3bNxM1 sont: l'extension du thrombus tumoral au niveau de la veine cave, l'exérèse incomplète du thrombus tumoral, les métastases hépatiques multiples.

Les métastaséctomies effectuées à visée cytoréductrice maximale ont un effet bénéfique dans l'évolution des patients.

L'Etude V. La thérapie du carcinoma renal récidivé loco-régional après la néphrectomie radicale. La valeur de la thérapie néo-adjuvante dans le traitement de la récurrence locale après la néphrectomie radicale.

L'approche thérapeutique optimale chez les patients qui présentent une récurrence tumorale après la néphrectomie radicale pour le carcinome rénal est incomplètement standardisée. La récurrence locale de la maladie est dans plus de 90% des cas associée aux métastases. Cette étude analyse la valeur de la thérapie néo-adjuvante antérieurement à l'exérèse chirurgicale.

Résultats

La diminution du volume tumoral a été décelée aux quatre cas parmi les cinq patients évalués. La diminution moyenne du diamètre maximal de la tumeur a été de 20%.

Toutes les récurrences ont eu une histologie de carcinome à cellules rénales claires mais le tissu tumoral a représenté sous 50% du volume du spécimen de l'exérèse chirurgicale. Deux patients ont développé des métastases du poumon à trois mois depuis l'initiation de la thérapie médicamenteuse. Ces patients ont décédé à 6, respectivement 7 mois depuis l'initiation de la thérapie chirurgicale.

La rate moyenne de survie postchirurgicale pour ce lot de patients a été de 19,2 mois (depuis le moment de l'exérèse de la récurrence).

La survivance moyenne sans l'évolution de la maladie a été de 15,2 mois.

L'étude VI La valeur pronostiquée de l'expression VEGF – le facteur de croissance endothélial vasculaire – au niveau du tissu néoplasique pour les tumeurs rénales avancées loco-régionales et à distance.

Les objectifs de l'étude

1. établir la valeur pronostiquée de l'expressivité VEGF en tant que marker évolutif mais aussi comme indicateur de la réponse à la thérapie anti-angiogénique au cas des tumeurs métastatiques (comme une parallèle envers la réponse à la thérapie du carcinome mammaire aux récepteurs hormonaux positifs à la hormonothérapie).
2. établir la valeur pronostiquée de l'expressivité VEGF en tant que marker évolutif des tumeurs localement avancées mais non-métastatiques – T3 au diamètre tumoral qui dépasse 10 cm, T3b, T4, N+, M0.

Les conclusions de l'étude

Un pourcentage supérieur des cas métastatiques sont VEGF+ par rapport au pourcentage des cas avancés loco-régionaux VEGF+ (52% vs. 38%).

La survivance globale des cas métastatiques VEGF+ est supérieure aux VEGF -)11 mois vs. 5 mois).

Pour les cas métastatiques le caractère VEGF + a représenté un facteur évolutif favorable du point de vue de la réponse à la thérapie et du point de vue de la survivance globale.

Pour les cas avancés loco-régionaux non-métastatiques le caractère VEGF+ a représenté un facteur évolutif non-

favorable du point de vue de la possibilité de développer des métastases et du point de vue de la survivance globale.

Les conclusions générales du doctorat

La nomogramme Karakiewicz pour la prédiction de la survivance globale chez les patients à carcinome rénal traités par la néphrectomie radicale est un instrument validé par l'indice de concordance.

La nomogramme postopératoire présente une valeur de prédiction supérieure à celle pré-opératoire.

Dans l'évolution des tumeurs rénales pT2, l'invasion urotéliale est un important facteur pronostic.

Dans l'évolution des tumeurs rénales pT2 le grading tumoral Fuhman est un important facteur pronostic.

La sub-division des tumeurs pT2 par rapport à la dimension des tumeurs pT2a et pT2b apporte des informations de pronostic inférieures par rapport à la prédiction de l'invasion de la voie urinaire et du grading tumoral.

La technique chirurgicale des cas à thrombus tumoral cave suppose la néphrectomie périfasciale à vise radicale ou cytoréductrice associée à la trombectomie cave et la limphodissection rétropérinéale extensive afin d'élucider le facteur pronostic N.

Les marges de résection veineuse infiltrées représentent un facteur pronostic défavorable par la croissance du risque de récidence locale et de métastase.

Les facteurs évolutifs défavorables dans l'évolution du carcinome renal T3bNxM1 sont: l'extension du thrombus

tumoral au niveau de la veine cave, l'exérèse incomplète du thrombus tumoral, les métastases hépatiques multiples.

Les métastasectomies pratiquées à visée cytoréductrice maximale ont un effet bénéfique dans l'évolution des patients à thrombus tumoral et métastases à distance. L'intervention chirurgicale cytoréductrice est recommandée dans les cas M+ si l'état biologique du patient permet une opération complexe.

La thérapie systémique anti-angiogénique post-chirurgicale est importante et apporte des bénéfices du point de vue de la survivance, étant indiquée dans tous les cas avancés loco-régionaux.

Un pourcentage important des cas de récurrence locale non-métastatique présentent des dépôts tumoraux systémiques microscopiques mais qui n'ont pas été encore tracés.

Les tumeurs récidivées loco-régionales répondent dans un pourcentage important à la thérapie anti-angiogénique, le diamètre tumoral se diminuant avec approximativement 20%.

Le diagnostic des tumeurs excisées post-thérapie anti VEGF peut être difficile par les méthodes histopathologiques standard et bénéficie d'immunohistochimie à anticorps CD10.

La thérapie néoadjuvante au cas de récurrence après la néphrectomie radicale est une option faisable.

Pour les cas métastatiques le caractère VEGF+ a représenté un facteur évolutif favorable du point de vue de la réponse à la thérapie, ainsi que du point de vue de la survivance globale.

Pour les cas avancés loco-régionaux non-métastatiques, le caractère VEGF+ a représenté un facteur évolutif

défavorable du point de vue de la possibilité de développer des métastases et du point de vue de la survivance globale.

Les tumeurs rénales à extension thrombotique présentent un caractère intense VEGF+.

Les tumeurs à différentiation sarcomatoïde sont VEGF-.