

Papel de la nefrectomía citorreductora en el tratamiento del cáncer renal metastásico

Juan José Camacho Monge
R5 Urología Badajoz.

Introducción

- ▶ Cáncer renal: noveno mas común en hombres y décimo cuarto en mujeres.
- ▶ Incidencia mundial anual 338000.
- ▶ Carcinoma de células claras representa un 80-90% de los casos.
- ▶ Edad media al diagnóstico 64 años.

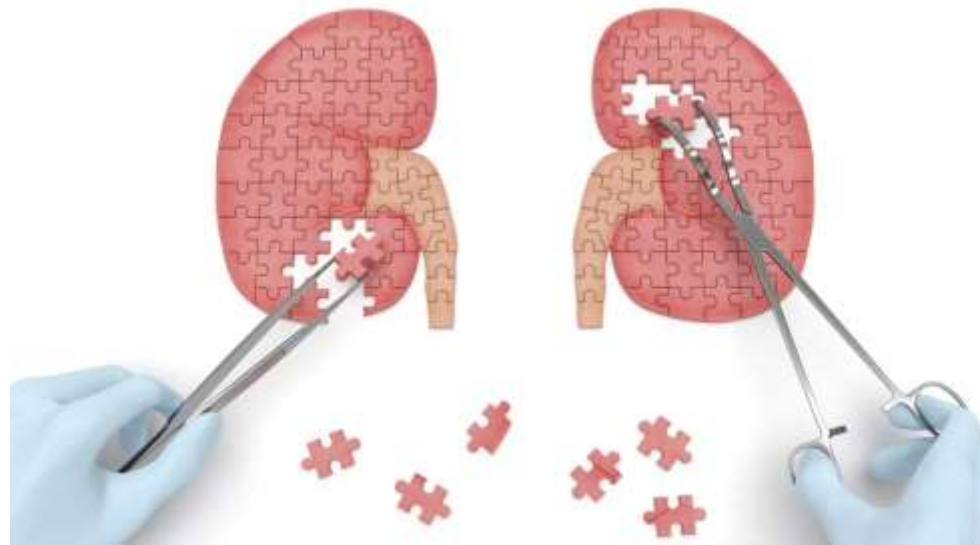
Introducción

- ▶ Supervivencia a los 5 años notablemente incrementada desde 50,1% en 1977 hasta un 74,4% en 2014.
- ▶ Supervivencia a los 5 años en pacientes metastásicos de 11,6%.
- ▶ Datos de la SEER database (US Surveillance Epidemiology and End Results)
 - ▶ Importante aumento de diagnósticos precoces.
 - ▶ Presentación metastásica se estima con una supervivencia media después del diagnóstico inferior a 30 meses
 - ▶ 13-14 meses.

EVALUACIÓN INICIAL

- ▶ La cirugía en pacientes con enfermedad metastásica siempre ha estado rodeada de polémica.
- ▶ Los motivos para ofertar dicha intervención son el beneficio potencial en supervivencia, o la mejoría de la calidad de dicha supervivencia.
- ▶ Las opciones terapéuticas en un paciente con carcinoma renal metastásico y con buen estado general actualmente serían:
 - ▶ Nefrectomía y/o metastasectomía solo.
 - ▶ Cirugía citorreductora seguida de inmunoterapia.
 - ▶ Inmunoterapia inicial seguida de nefrectomía en respondedores.
 - ▶ Inmunoterapia solo.

NEFRECTOMÍA CITORREDUCTORA



Nefrectomía citorreductora

- ▶ “Teóricamente” debe ser realizada previo al tratamiento sistémico y es una opción terapéutica razonable para pacientes cuidadosamente seleccionados.
- ▶ Posibilidad de regresión de las metástasis luego de la intervención extremadamente rara.

Nefrectomía citorreductora

- ▶ Selección de pacientes: Estudio multidisciplinario en base a pronóstico, características radiológicas, sitios de afectación metastásica, la necesidad de muestra para estudio anatómo-patológico.

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG, Zubrod, World Health Organization) performance scale

Performance status	Definition
0	Fully active; no performance restrictions.
1	Strenuous physical activity restricted; fully ambulatory and able to carry out light work.
2	Capable of all self-care but unable to carry out any work activities. Up and about >50% of waking hours.
3	Capable of only limited self-care; confined to bed or chair >50% of waking hours.
4	Completely disabled; cannot carry out any self-care; totally confined to bed or chair.

Adapted from: Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5:649.

- Jerome P Richie, MD, FACSToni K Choueiri, MD. Role of surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma, UpToDate. 2019.

Nefrectomía citorreductora

- ▶ Pacientes con una supervivencia estimada <12 meses o con 4 o más de los siguientes factores, no se benefician de una nefrectomía.
 - ▶ Anemia
 - ▶ Trombocitosis.
 - ▶ Neutrofilia.
 - ▶ Karnofsky <80%.
- ▶ Linfadenectomía: el posible beneficio en el contexto de cirugía y tratamiento sistémico en pacientes con estadio IV no se ha estudiado adecuadamente, algunas publicaciones mencionan no haber beneficio.
 - ▶ La presencia de ganglios retroperitoneales son un factor predictor de fallo a tratamiento sistémico.

EVIDENCIA



Evidencia en la ERA del Interferón.

- ▶ Con el surgimiento de la inmunoterapia con Interferon e IL-2, el papel de la cirugía se evaluó en dos ensayos prospectivos.
 - ▶ Ensayo SWOG 8949 (n=241), evaluó la supervivencia global en paciente sin tratamiento previo randomizados en dos grupos.
 - ▶ Nefrectomía + IFN vs IFN solo.
 - ▶ Grupos no balanceados, > ECOG 0 en pacientes intervenidos. Sesgo de selección.
 - ▶ Mediana supervivencia global 11.1 vs. 8.1 meses.
 - ▶ Ensayo EORTC 30947 (n=85), mismos brazos de intervención.
 - ▶ Mediana supervivencia global de 17 vs. 7 meses.

Evidencia en la ERA del Interferón.

- ▶ Estudio combinado de los dos ensayos.
 - ▶ Mediana de supervivencia de 13.6 vs. 7.8 meses. (HR 0.69, 95% CI 0.55-0.87, P = 0.002).
 - ▶ Beneficio en supervivencia global presente en pacientes ECOG 0 y 1, siendo mayor en pacientes ECOG 0.



- ▶ Con esta información, la nefrectomía se convirtió en un Standard para aquellos pacientes metastásicos y un PS 0-1.
- ▶ Análisis retrospectivos posteriores sustentaron esta indicación, llegando a considerar la “ausencia de nefrectomía” un factor de riesgo para mortalidad.

Evidencia en la era de los tratamientos diana. Información retrospectiva

- ▶ Varios agentes con diana en el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF), tales como sunitinib, pazopanib y bevacizumab han probado ser efectivos en ensayos clínicos.
- ▶ Inhibidores mTOR como el temsirolimus ha demostrado superioridad sobre IFN en pacientes con mal pronóstico.
- ▶ Más recientemente, medicamentos con diana en el “immune checkpoint inhibitor programmed death 1 receptor” PD-1, y su ligando (PDL-1) han mostrado una importante actividad en terapia sola o combinada.
- ▶ En los estudios pivotaes, NC ha sido realizada en cerca del 80% de pacientes, sin embargo, no se ha estudiado los efectos de la cirugía.

Evidencia en la era de los tratamientos diana. Información retrospectiva

- ▶ Hanna et al. (28) evaluó información de la USA National Cancer Database entre 2006 y 2013.
 - ▶ Nefrectomía en el 35% de los pacientes (5374 de 15,390).
 - ▶ Mayor “elegibilidad” en pacientes jóvenes, menor estadiaje, N0.
 - ▶ Pacientes intervenidos tuvieron menos riesgo de muerte (HR 0.45; 95% CI 0.40-0.50; $P < 0.001$).
- ▶ Para el tiempo de la intervención 88,4% de los pacientes (n=4223), fueron intervenidos antes del tratamiento y un 11,6% después.
 - ▶ Supervivencia global a 1, 2 y 3 años fue menor en aquellos pacientes intervenidos previo al tratamiento (61.2%, 37.8%, y 26.6%) vs aquellos que fueron intervenidos posterior al tratamiento (73.3%, 48.1%, y 35.3%) ($P < 0.01$).

CUESTIONAMIENTO

EL PAPEL DE LA NEFRECTOMÍA EN PACIENTES METASTÁSCIOS DEBE SER TOMADO EN CUENTA POSTERIOR AL TRATAMIENTO SISTÉMICO?

Evidencia en la era de los tratamientos diana. Información retrospectiva

Reference (year)	Participants (n)	Treatment arms (n)	Median age (years)	Poor PS (KPS > 80 or ECOG ≥ 2)	Poor patient risk category (IMDC or MSKCC)	Clinical stage T1	mOS (months)
Hanna et al. (2016) (28)	15,390	CN (5374)	60	NR	NR	29.5%	32.5
		No CN (10,016)	64	NR	NR	15.3%	14.9
Heng et al. (2014) (29)	1658	CN (982)	60	19%	28%	NR	20.6
		No CN (676)	59	42%	54%	NR	9.6
Conti et al. (2014) (17)	20,104	CN (6915)	61	NR	NR	NR	15
		No CN (13,189)	68	NR	NR	NR	4
Abern et al. (2014) (30)	7143	CN (2629)	61	NR	NR	15%	NR
		No CN (4514)	68	NR	NR	19%	NR

Statistically significant differences in bold.

NR, not reported; CN, cytoreductive nephrectomy; PS, performance status; MSKCC, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; mOS, median overall survival; KPS, Karnofsky Performance Scale; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC, International mRCC Database Consortium.

- Alex Renner , Suraj Samtani , Arnaldo Marín , Mauricio Burotto. Is Cytoreductive Nephrectomy Still a Standard of Care in Metastatic Renal Cell Carcinoma?. Journal of Kidney Cancer and VHL 2019; 6(1): 1-7 1.

Evidencia en la era de los tratamientos diana. Información prospectiva

- ▶ Ensayo SURTIME (European Organisation for Research and Treatment of Cancer EORTC 30073) fue diseñado para comparar dos estrategias distintas, ambas incluyendo nefrectomía.
 - ▶ Nefrectomía + Sunitinib
 - ▶ Sunitinib (3 ciclos) + Nefrectomía.
- ▶ No responde a si efectivamente es necesaria la nefrectomía, sino el mejor momento para realizarla.
- ▶ Correctamente balanceado en cuando a edad, escala MSKCC, PS, tamaño tumoral.
- ▶ Resultados: tasa libre de progresión equivalente a las 28 semanas 42.0% (95% CI 28.2-56.8) y 42.9% (28.8-57.8).
- ▶ Supervivencia global superior en aquellos intervenidos posterior a tratamiento sistémico. 32.4 (95% CI 14.5-65.3) y 15.1 meses (95% CI 9.3-29.5), respectivamente.

Time from diagnosis to systemic treatment
<1 year

Measured ~1 month after stopping
anticoagulation

No 0

Yes +1

Hemoglobin < Lower Limit of Normal

- Men (Normal): 13.5-17.5 g/dL
- Women (Normal): 12.0-15.5 g/dL

No 0

Yes +1

Calcium >10mg/dL (>2.5 mmol/L)

LDH > 1.5x Upper Limit of Normal:
Normal: 140 U/L

Performance status <80% (Karnofsky)

0 points

Favorable Risk Group

Median Survival 20 Months

FACTS & FIGURES

Interpretation:

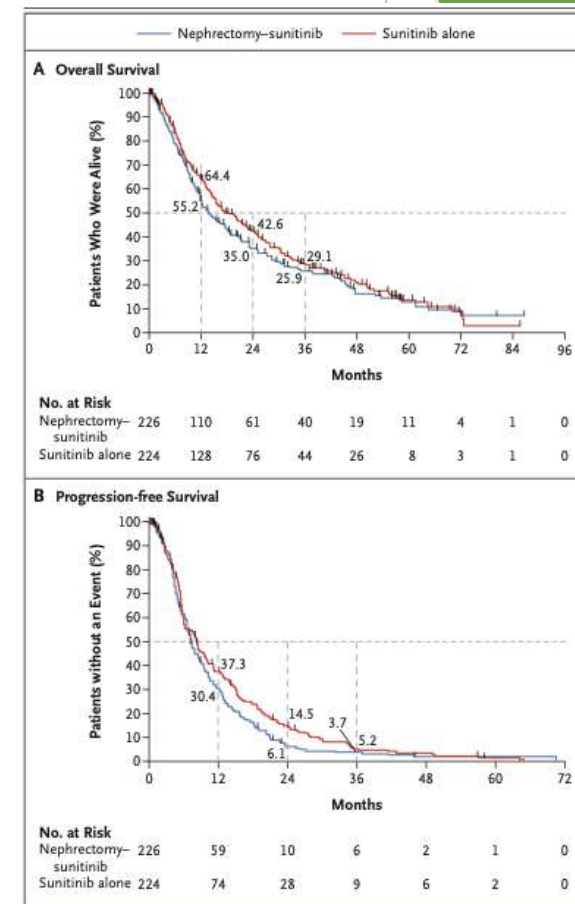
Score	Risk	Median survival
0	Good	20 months
1 - 2	Intermediate	10 months
≥3	High	4 months

Copy Results 

Next Steps 

Evidencia en la era de los tratamientos diana. Información prospectiva

- ▶ The Clinical Trial to Assess the Importance of Nephrectomy (CARMENA).
 - ▶ Ensayo prospectivo, randomizado, abierto y de no inferioridad (n=450)
 - ▶ 2 brazos: Nefrectomía + sunitinib vs. Sunitinib sola.
 - ▶ Todos los pacientes eran candidatos a intervención. PS: 0-1.
 - ▶ Randomización fue realizada según los grupos pronósticos del MSKCC, identificados como riesgo intermedio y alto riesgo en ambos grupos.
 - ▶ Número medio de metástasis: 2.



Evidencia en la era de los tratamientos diana. Información prospectiva

CONCLUSIONS

Sunitinib alone was not inferior to nephrectomy followed by sunitinib in patients with metastatic renal-cell carcinoma who were classified as having intermediate-risk or poor-risk disease. (Funded by Assistance Publique–Hôpitaux de Paris and others; CARMENA ClinicalTrials.gov number, NCT00930033.)

- Alex Renner , Suraj Samtani , Arnaldo Marín , Mauricio Burotto. Is Cytoreductive Nephrectomy Still a Standard of Care in Metastatic Renal Cell Carcinoma?. *Journal of Kidney Cancer and VHL* 2019; 6(1): 1–7 1.

Evidencia en la era de los tratamientos diana. Información prospectiva

Reference (year)	Participants (n)	Treatment arms	Median age (years)	ECOG PS 0-1 (%)	Patient risk (MSKCC)	ORR (%)	mOS (months)
Méjean et al. (2018) (32)	450	CN + Sunitinib	63	0 (57.5%) 1 (42.5%)	Inter (55.6%)	27.4%	13.9
		Sunitinib	62	0 (54.5%) 1 (45.5%)	Poor (44.4%)	29.1%	18.4
Flanigan et al. (2001) (4)	120	CN + IFNa	59	0 (48%) 1 (52%)	Not available	3.3%	11.1
		IFNa	59	0 (40%) 1 (60%)	Not available	3.6%	8.1
Mickisch et al. (2001) (5)	85	CN + IFNa	61	0 (55%) 1 (45%)	Not available	19%	17
		IFNa	56	0 (42%) 1 (58%)	Not available	12%	7

NR, not reported; CN, cytoreductive nephrectomy; PS, performance status; IFNa, interferon alpha; MSKCC, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; ORR, objective response rate; mOS, median overall survival; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

- Alex Renner , Suraj Samtani , Arnaldo Marín , Mauricio Burotto. Is Cytoreductive Nephrectomy Still a Standard of Care in Metastatic Renal Cell Carcinoma?. Journal of Kidney Cancer and VHL 2019; 6(1): 1-7 1.

FUTURO?



- ▶ Era de la inmunoterapia combinada.
- ▶ Ensayo CheckMate 214 trial
 - ▶ Nivolumab + ipilimumab: OS superior comparado vs sunitinib.
 - ▶ Aprobada por la FDA en 2018 para pacientes con riesgo intermedio-alto.
 - ▶ Recientemente aprobado su uso en Europa.
- ▶ Ensayo fase III Immotion 151: atezolizumab + bevacizumab superior en cuanto a PFS vs sunitinib.
- ▶ Otras combinaciones: pembrolizumab plus axitinib (ensayo fase Ib n=52).

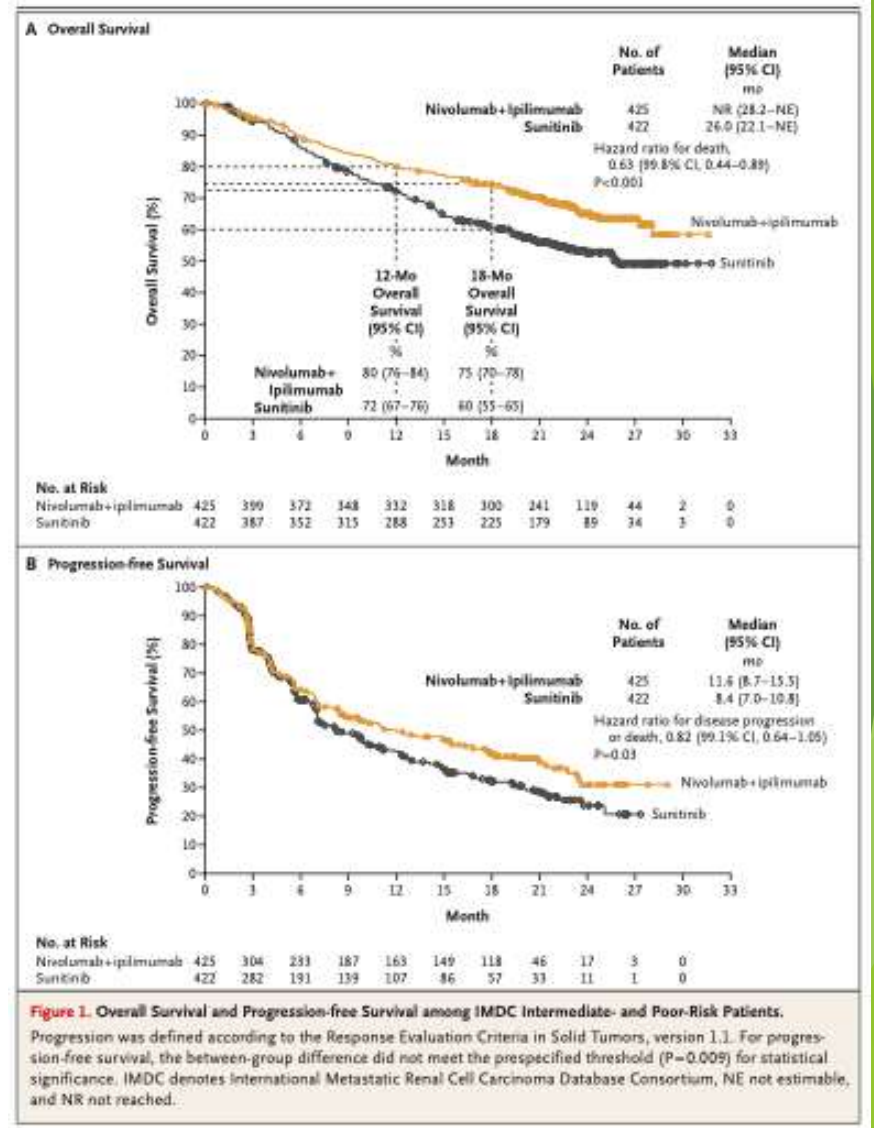
ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma

R.J. Motzer, N.M. Tannir, D.F. McDermott, O. Arén Frontera, B. Melichar, T.K. Choueiri, E.R. Plimack, P. Barthélémy, C. Porta, S. George, T. Powles, F. Donskov, V. Neiman, C.K. Kollmannsberger, P. Salman, H. Gurney, R. Hawkins, A. Ravaud, M.-O. Grimm, S. Bracarda, C.H. Barrios, Y. Tomita, D. Castellano, B.I. Rini, A.C. Chen, S. Mekan, M.B. McHenry, M. Wind-Rotolo, J. Doan, P. Sharma, H.J. Hammers, and B. Escudier, for the CheckMate 214 Investigators*

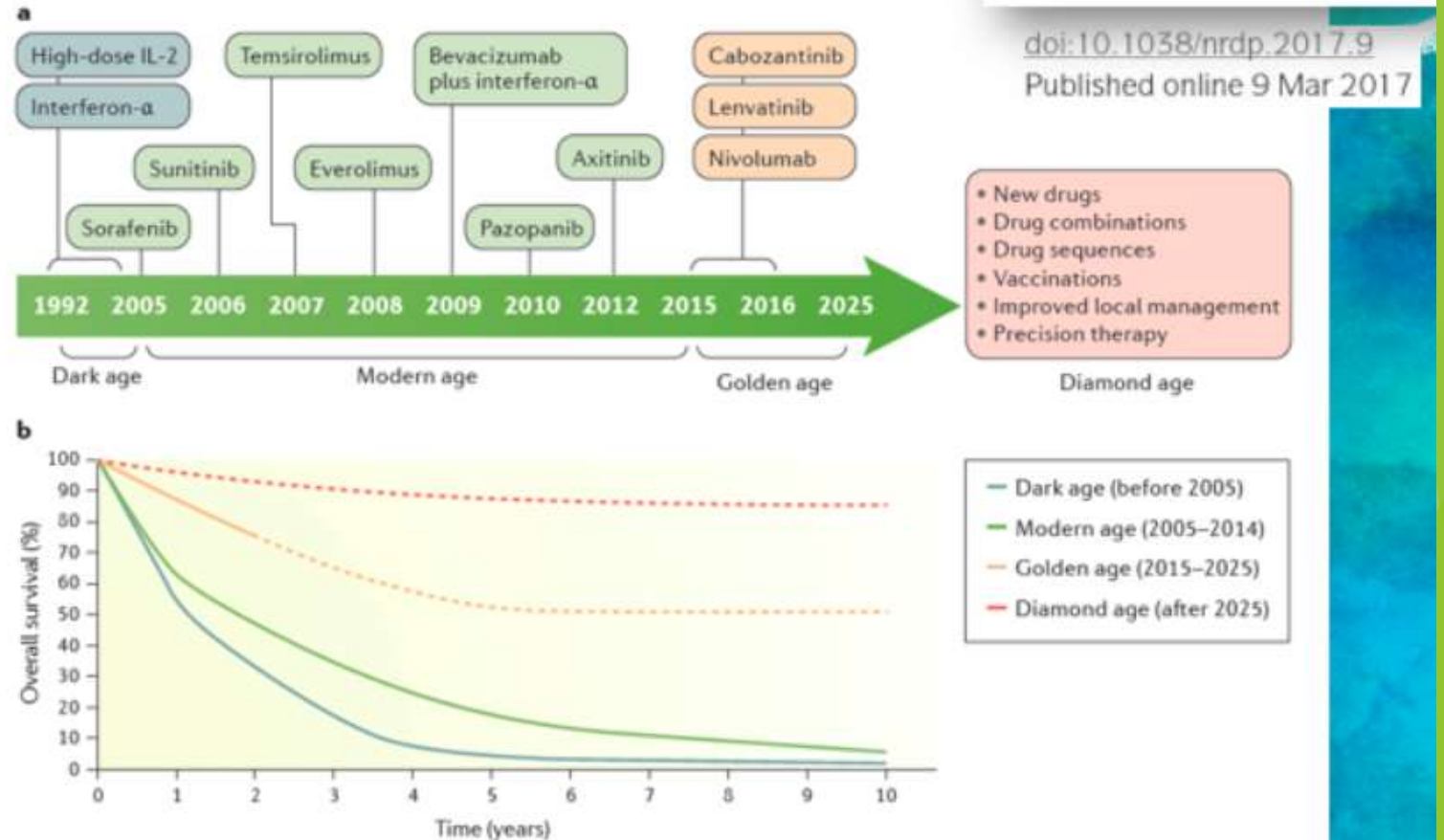
CONCLUSIONS

Overall survival and objective response rates were significantly higher with nivolumab plus ipilimumab than with sunitinib among intermediate- and poor-risk patients with previously untreated advanced renal-cell carcinoma. (Funded by Bristol-Myers Squibb and Ono Pharmaceutical; CheckMate 214 ClinicalTrials.gov number, NCT02231749.)



Inmunoterapia

- ▶ Los rápidos avances en el desarrollo de la inmunoterapia han llevado a estos tratamientos a ser considerados como “preferidos” para casos de carcinoma de células renales de intermedio y pobre riesgo.



Metastasectomía

- ▶ Selección de pacientes:
- ▶ En determinados pacientes es una opción con resultados a largo tiempo de supervivencia libre de enfermedad.
- ▶ Estudios con 278 pacientes, 51% se realizaron metastasectomía , 25% resección parcial y 24% fueron tratados sin intervención.
 - ▶ A los 5 años, la supervivencia global fue mayor en aquellos pacientes en los que se realizó la intervención.
 - ▶ El predictor mas importante de supervivencia fue el intervalo libre de enfermedad desde la nefrectomía hasta la detección de las metástasis > 1 año, una única metástasis, afectación pulmonar, ECOG 0-1 y la ausencia de tratamientos previos con quimioterapia.

Nefrectomía paliativa

- ▶ En general, nefrectomía sola para enfermedad metastásica sin tratamiento adyuvante es inútil.
- ▶ Debería considerarse en pacientes con dolor incontrolable, sangrado, hipertensión incontrolable, síntomas paraneoplásicos (hipercalcemia, eritrocitosis).
- ▶ Sin embargo, tener en cuenta que la sintomatología puede ser secundaria a las metástasis y no al tumor primario.

Nefrectomía citorreductora

Summary of evidence	LE
Cytoreductive nephrectomy (CN) followed by sunitinib is non-inferior to sunitinib alone in patients with metastatic ccRCC.	1a
Deferred CN with presurgical sunitinib in intermediate-risk patients with metastatic ccRCC leads to a survival benefit in secondary endpoint analysis and selects out patients with inherent resistance to systemic therapy.	2b
Sunitinib alone is non-inferior compared to immediate CN followed by sunitinib in patients with MSKCC intermediate and poor risk who require systemic therapy with VEGFR-TKI.	1a
Cytoreductive nephrectomy for patients with simultaneous complete resection of a single metastasis or oligometastases may improve survival and delay systemic therapy.	3
Patients with MSKCC or IMDC poor risk (≥ 4 risk factors) do not benefit from local therapy.	1a

Nefrectomía citorreductora

Recommendations	Strength rating
Do not perform cytoreductive nephrectomy (CN) in MSKCC poor-risk patients.	Strong
Do not perform <i>immediate</i> CN in MSKCC intermediate-risk patients who have an asymptomatic synchronous primary tumour and require systemic therapy with vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-tyrosine kinase inhibitor (TKI).	Weak
Start systemic therapy without CN in MSKCC intermediate-risk patients who have an asymptomatic synchronous primary tumour and require systemic therapy with VEGFR-TKI.	Weak
Discuss delayed CN in MSKCC intermediate-risk patients under VEGFR-TKI therapy who derive long-term sustained benefit and/or minimal residual metastatic burden.	Weak
Perform immediate CN in patients with good performance who do not require systemic therapy.	Weak
Perform immediate CN in patients with oligometastases when complete local treatment of the metastases can be achieved.	Weak


NCx probablemente todavía tiene un papel en el tratamiento inicial de pacientes con **buen estado funcional y carga metastásica limitada**, en aquellos que requieren paliación, y **en los que obtengan una respuesta favorable o enfermedad estable después de tratamiento inicial con terapias diana**

Mal Estado Funcional y pobre clasificación de riesgo IMDC / MSKCC son predictivos de una falta de beneficio OS con NCx

Buen Estado Funcional y buena / intermedia clasificación de riesgo IMDC / MSKCC fueron predictivos de beneficio en OS con NCx

En los pacientes considerados adecuados para la NCx, el **enfoque inicial de tratamiento y secuenciación óptima de NCx y Terapia Diana quedan por definir**

Cytoreductive nephrectomy is dead, long live cytoreductive nephrectomy

Umberto Capitanio*[†] , Alessandro Larcher*[†] and Francesco Montorsi*[†]

**Department of Urology, San Raffaele Scientific Institute, and [†]Division of Experimental Oncology/Unit of Urology, URI, IRCCS San Raffaele Hospital, Milan, Italy*

Conclusiones:

- ▶ Cirugía sigue siendo una herramienta terapéutica importante.
- ▶ Nefrectomía como parte de una modalidad de tratamiento combinado.
- ▶ Deberá definirse la secuenciación del tratamiento.
- ▶ Nefrectomía paliativa puede realizarse para control de síntomas locales severos y sistémicos del tumor primario.

GRACIAS

Bibliografía

- Alex Renner , Suraj Samtani , Arnaldo Marín , Mauricio Burotto. Is Cytoreductive Nephrectomy Still a Standard of Care in Metastatic Renal Cell Carcinoma?. *Journal of Kidney Cancer and VHL* 2019; 6(1): 1–7 1.
- Renal Cell Carcinoma. *EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2.*
- Alex Renner , Suraj Samtani , Arnaldo Marín , Mauricio Burotto. Is Cytoreductive Nephrectomy Still a Standard of Care in Metastatic Renal Cell Carcinoma?. *Journal of Kidney Cancer and VHL* 2019; 6(1): 1–7 1.
- Motzer, R. J., Tannir, N. M., McDermott, D. F., Arén Frontera, O., Melichar, B., Choueiri, T. K., ... Escudier, B. (2018). *Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine, 378(14), 1277–1290.*doi:10.1056/nejmoa1712126.