

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2012

Thèse N° 033/12

LES NOUVEAUTES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU REIN

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26/03/2012

PAR

Mme. EL ALAOUI ISMAILI FATIHA

Née le 10 Février 1986 à El kbab

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer du rein - Traitement - Conservateur - Mini-invasif
Anti-angiogénique

JURY

M. FARIH MOULAY HASSAN.....	PRESIDENT
Professeur d'Urologie	
M. EL FASSI MOHAMMED JAMAL.....	RAPPORTEUR
Professeur d'Urologie	
M. EL MESBAHI OMAR.....	} JUGES
Professeur agrégé d'Oncologie médicale	
M. KHALLOUK ABDELHAK.....	
Professeur agrégé d'Urologie	

PLAN

Introduction	8
Rappels	11
I. Anatomie du rein.....	12
II. Cancer du rein.....	27
1. Physiopathologie de la croissance tumorale.....	27
2. Epidémiologie du cancer du rein.....	30
3. Facteurs de risques du cancer du rein.....	31
4. Diagnostic positif et bilan d'extension :.....	36
4.1 Etude clinique.....	36
4.2 Etude paraclinique.....	38
4.3 Bilan d extension.....	44
5. Classification du cancer du rein.....	51
6. Anatomopathologie du cancer du rein.....	52
Le traitement classique du cancer du rein :.....	66
I. Traitement chirurgical :	67
1. Néphrectomie totale élargie :.....	67
1.1 Principes.....	67
1.2 Technique.....	68
1.3 Indications.....	70
1.4 Complications.....	70
II. Traitement médical : (cancer du rein métastatique).....	72
1. Chimiothérapie.....	72
2. Immunothérapie :.....	73
2.1 Produits.....	73
2.2 Indications.....	75

Les nouveautés thérapeutiques:	76
I. Chirurgie conservatrice :	77
1. Principes.....	77
2. Indications.....	78
3. Complications.....	79
4. Pronostic.....	79
II. Chirurgie laparoscopique :	80
1. Principes.....	80
2. Indications.....	83
3. Complications.....	84
III. Traitement mini-invasif :	85
1. Mode action et données expérimentales.....	85
2. Complications.....	100
IV. Traitement médical : Anti-angiogénique.....	102
1. Rappel sur l'angiogénèse.....	102
2. Différents traitements.....	109
3. Indications.....	116
4. Complications.....	118
Conclusion.....	122
Résumé	124
Bibliographie	128

LISTE DES ABREVIATIONS

VHL	: Von Hippel Lindau.
LOH	: Loss Of Heterozygoy.
HIF	: Hydroxia inducible factor.
EGFR	: Epithelial Growth Factor Receptor.
PDGF	: Platelet-Derived Growth Factor.
TSM	: Taux Standarisés du Monde.
BHD	: Birt-Hogg Dubé.
STB	: la Sclérose Tubéreuse de Bourneville.
IMC	: Index de Masse Corporelle.
PTHrP	: Parathyroid Hormone-related Protein.
HCG	: Humain Chorionic Gonadotrophin.
ACTH	: Adrenocorticotrophic Hormone.
TDM	: Tomodensitométrie.
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique.
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group performance Status.
CCR	: Carcinome à Cellules Rénales.
PNET	: Primitive Neuro Ectodermic Tumor.
MIC	: Marquage Immuno- Histochimique.
EORTC	: European Organization for Research and Treatment of Cancer.
5-FU	: 5-Fluorouracile.
IFN-alpha	: Interferon-alpha.
IL-2	: Interleukine-2.
RF	: RadioFréquence.
MEC	: Matrice Extra Cellulaire.
FGF	: Fibroblast Growth Factor.

VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor.
PIGF	: Placental Growth Factor.
PDGF	: Facteur de croissance dérivé par les plaquettes.
IV	: Intraveineux.
RC	: Réponse Complète.
RP	: Réponse Partielle.
EAU	: European Association of Urology.
HTA	: Hypertension Arterielle.
mTOR	: Mammalian Target Of Rapamycin.
P	: Prévalance.
HR	: Hazard Ratio.
BSC	: Best Supportive Care.
TKI	: Inhibiteur de la Tyrosine Kinase.
TSH	: thyroïdostimuline Hormone.

Liste des schémas et des images

- Schéma 1 : Localisation et orientation rénale.
- Schéma 2 : Rein droit coupé sur plusieurs plans, montrant le parenchyme et le pelvis rénal.
- Schéma 4 : Artères et veines rénales in situ.
- Schéma 5 : Artères intra-rénales (coupe frontale du rein gauche vue antérieure).
- Schéma 6 : Vaisseaux et nœuds lymphatiques des reins.
- Schéma 7 : Innervation des reins.
- Schéma 8 : La voie VHL/HIF et les gènes cibles.
- Schéma 9 : Localisation rénale de différentes tumeurs.
- Schéma 10 : Les différentes étapes de l'angiogénèse.
- Schéma 11 : Résumé des mécanismes moléculaires responsables de l'angiogénèse et de la croissance tumorale.
-
- Image 1 : Aiguilles de la cryothérapie.
- Image 2 : Position sur le ventre ou sur le côté avec localisation de la tumeur et de la sonde par le scanner.
- Image 3 : Sonde de la radiofréquence.
- Image 4 : Coagulation de la tumeur par la chaleur.
- Image 5 : Photographie des lésions dermatologiques observées dans le syndrome main-pied.

Liste des tableaux

- Tableau 1 : Echelle de performance de Karnofsky.
- Tableau 2 : MSKCC (Motzer) des critères pour prédire la survie des patients à un stade avancé de CCR selon la présence ou l'absence de cinq facteurs de risque distincts.
- Tableau 3 : Quelques facteurs activateurs de l'angiogénèse.
- Tableau 4 : Quelques facteurs inhibiteurs de l'angiogénèse.
- Tableau 5 : recommandations d'EAU 2010 basées sur des preuves pour la thérapie systémique de première et de deuxième ligne dans le traitement du CCR métastatique.

INTRODUCTION

Le cancer du rein est le troisième cancer urologique après celui de la prostate et de la vessie. Il est relativement rare, puisqu'il représente 3 % des tumeurs malignes.

Il existe plusieurs types histologiques de cancers du rein, le plus fréquent étant le carcinome à cellules rénales (90 % des cas). Il est généralement unilatéral.

L'âge moyen de survenue est 62 ans et plus de 80 % des patients ont plus de 50 ans au moment du diagnostic.

Le cancer du rein est deux fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme (sex ratio 2.1/1).

L'incidence du cancer du rein est, en 2003, de 5.7 / 100.000 chez la femme et 12.2 / 100.000 habitants chez l'homme. Elle est en augmentation régulière dans les pays industrialisés, du fait de l'amélioration des techniques diagnostiques, en raison des facteurs environnementaux et aussi du fait des changements du comportement alimentaire. (1)

La découverte est fortuite dans presque 60 % des cas lors d'une échographie ou d'un scanner abdominal. Dans 40 %, ce sont des signes urologiques révélateurs, qui conduisent au diagnostic.

Mais la faible spécificité des symptômes font que ces cancers sont souvent découverts à des stades avancés. Classiquement, on estime qu'environ la moitié des cancers du rein sont ou deviendront métastatiques.

La prise en charge classique des cancers du rein repose principalement sur la néphrectomie totale élargie. L'évolution de la chirurgie du cancer du rein est marquée par l'avènement de la coeliochirurgie et de la chirurgie conservatrice. Pendant longtemps l'immunothérapie avait constitué le traitement de référence des formes métastatiques.

Récemment d'autres alternatives thérapeutiques ont vu le jour, il s'agit d'une part des traitements ablatifs. La cryoablation et la radiofréquence sont des techniques mini-invasives permettant par l'application de moyens physiques (le froid ou le chaud) au centre de la lésion, l'ablation de la tumeur. Il ne s'agit pas d'une exérèse au sens chirurgical, la voie d'abord est la plus souvent per-cutanée mais peut être laparoscopique dans certaines indications.

D'autre part, le développement des thérapies ciblées agissant sur les mécanismes de la croissance tumorale de l'angiogénèse a révolutionné la prise en charge du cancer du rein métastatique.

Malgré le recul insuffisant de ces molécules, elles semblent apporter, néanmoins, un bénéfice notable sur la survie.

RAPPELS

I. Anatomie du rein: (2)

1. Introduction :

Le rein est un organe de couleur brun rougeâtre et en forme de haricot.

Il assure, par la filtration et l'excrétion d'urine, l'équilibre hydro électrolytique (homéostasie), et l'équilibre acido-basique du sang et de l'organisme en général.

2. Configuration du rein :

2.1 Configuration externe :

Ce sont des organes aplatis, ovoïdes. Leur hauteur est de 12 cm, leur largeur est de 6 cm, leur épaisseur est de 3 cm. Ces dimensions sont importantes à connaître. En effet, la fonction rénale est étroitement liée au volume du rein.

Le rein présente deux faces convexes : une face ventro-latérale et une face dorso-médiale.

Le bord latéral est convexe. Le bord médial est creusé d'une échancrure : le hile ou sinus rénal.

Il présente un pôle supérieur et un pôle inférieur.

Il est orienté dans le grand axe en haut et en dedans, dans le sens transversal en bas et en avant.

Le rein droit est plus bas que le gauche: le rein droit va du bord inférieur de la 11ème cote au bord inférieur du processus transverse de L3, le rein gauche va du bord supérieur de la 11ème cote au bord supérieur de L3. (Schéma 1)

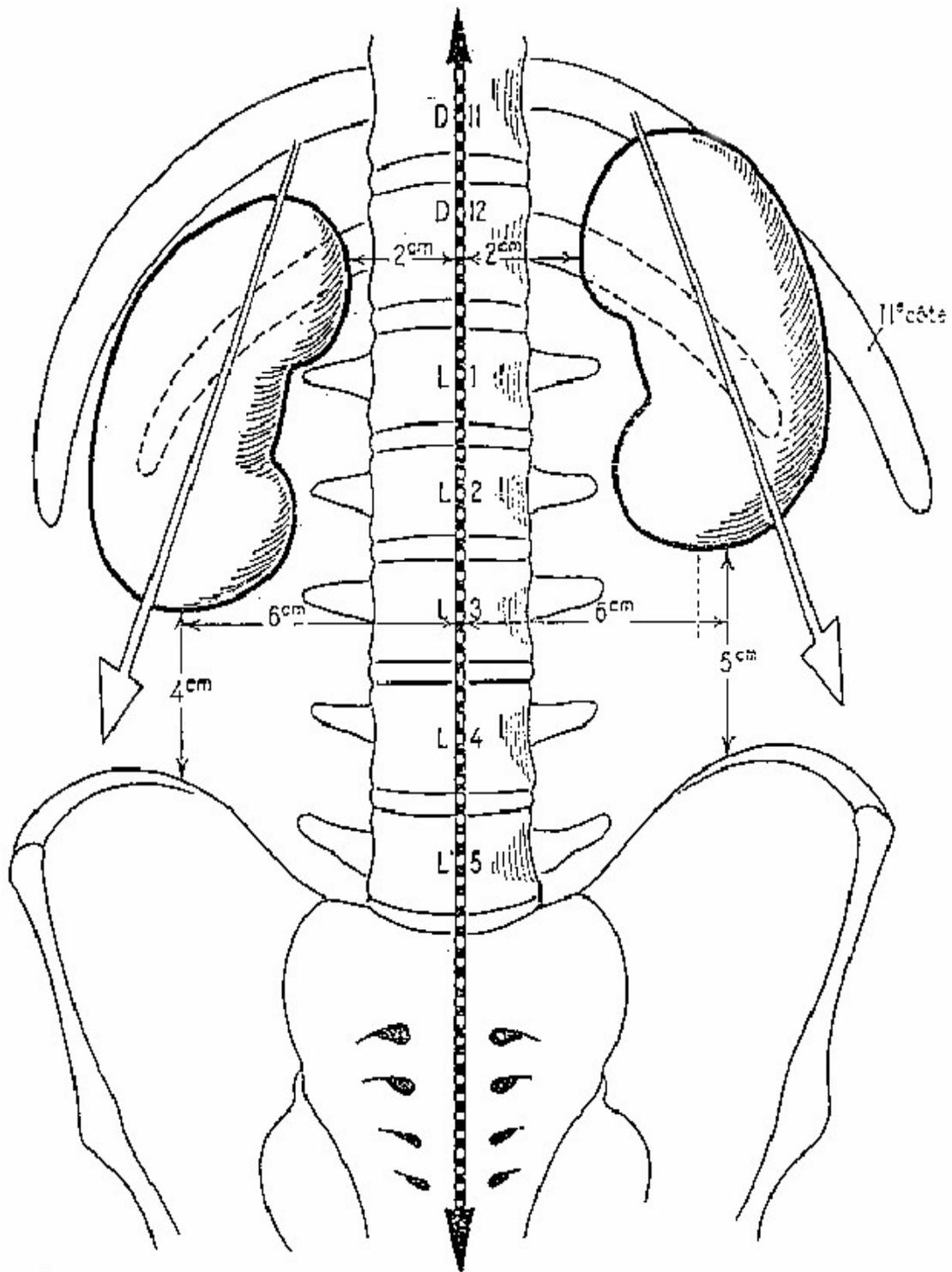


Schéma 1 : localisation et orientation rénale

2.2. Configuration interne :

A. Le parenchyme rénal : (Schéma 2)

Le parenchyme rénal est divisé en deux zones:

- ü le cortex
- ü la médullaire

La corticale d'une épaisseur de 1 cm constitue une zone granuleuse. Elle comprend:

- Ø Le labyrinthe: région s'étendant entre les irradiations médullaires ;
- Ø Les columnae renalis (colonnes de Bertin): régions situées entre les pyramides rénales (pyramides de Malpighi) ;
- Ø Dans la corticale se trouvent les corpuscules rénaux, les tubules contournés proximaux et distaux, une partie des tubes collecteurs, ainsi que les irradiations médullaires.

La médullaire à un aspect strié et une couleur rouge foncée dans la partie externe et plus pâle dans sa partie interne. Elle est disposée concentriquement autour du sinus. Elle contient:

- Ø Des structures coniques appelées pyramides rénales (pyramides de Malpighi), au nombre de 8 à 18 par rein.

La base des pyramides rénales est parallèle au bord convexe du rein, La pointe de la pyramide est la papille.

- Ø La pointe de chaque papille rénale est coiffée par un conduit en forme d'entonnoir très fin appelé petit calice (environ 8 - 18 par rein). La réunion de plusieurs petits calices forme les grands calices. Ils sont au nombre de 3 : calice supérieur, calice moyen, calice inférieur.

∅ Le bassinnet est formé par la réunion des grands calices et se prolonge par l'uretère. Il en existe normalement trois par rein. Ceux-ci se rejoignent pour former le bassinnet.

∅ Entre les pyramides de Ferrein se situe le labyrinthe.

Les pyramides de Ferrein contiennent la partie initiale des tubes collecteurs et des portions plus ou moins longues des anses de Henle des glomérules corticaux.

Le rein est creusé à sa partie interne par une cavité appelée sinus rénal, dans lequel s'implantent les papilles. Le sinus rénal abrite également dans un tissu conjonctivo-graisseux l'artère et la veine rénales, ainsi que leurs branches, les vaisseaux lymphatiques et les faisceaux nerveux rénaux.

∅ Les lobes rénaux: il existe entre 10 à 18 lobes rénaux par rein. Chaque lobe est formé par une pyramide rénale, les irradiations médullaires qui s'en détachent et la zone corticale adjacente.

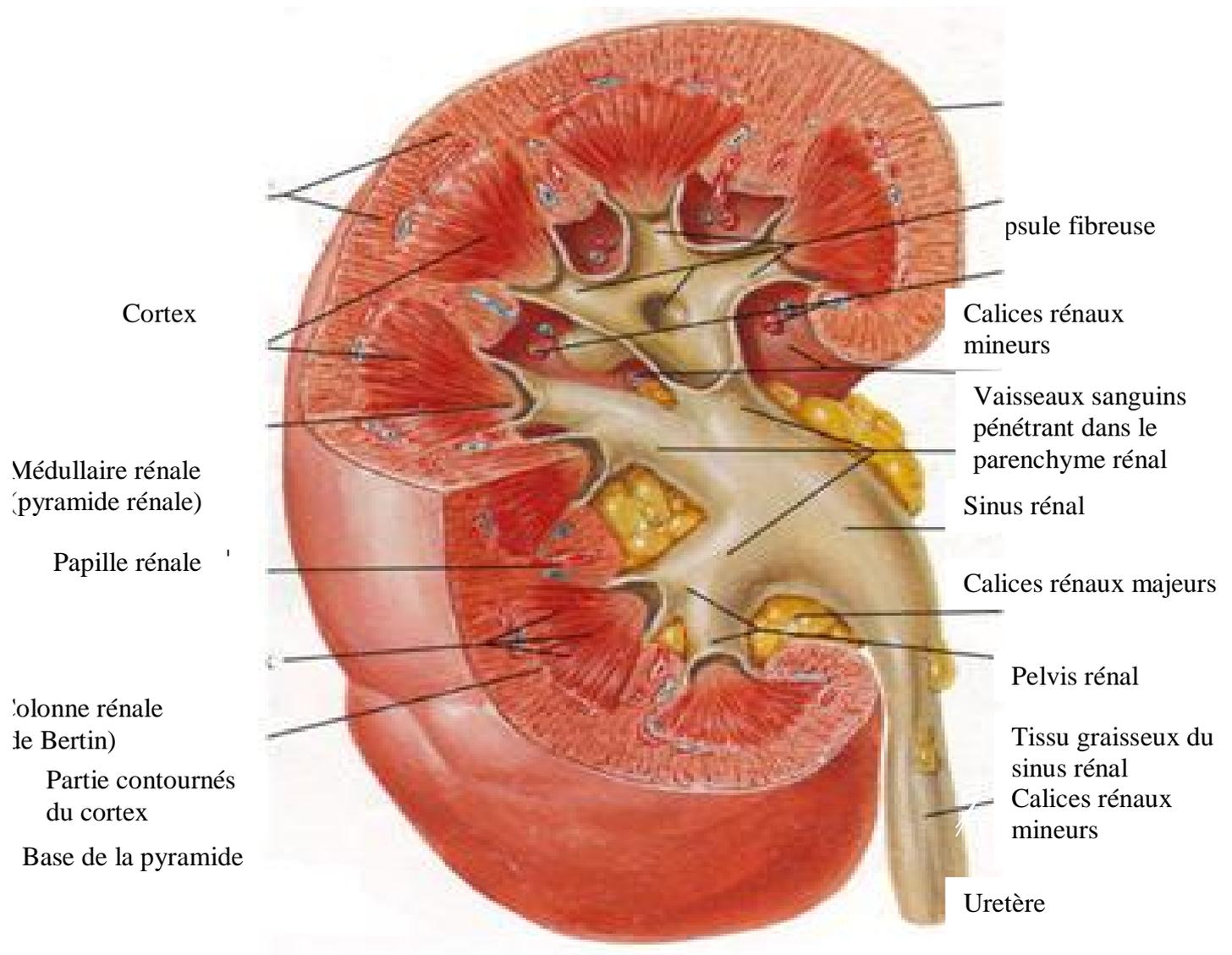


Schéma 2 : Rein droit coupé sur plusieurs plans,
montrant le parenchyme et le pelvis rénal.

3. Les rapports : (Schéma 3)

Il est situé dans la loge rénale ; par elle le rein va avoir ses rapports. Elle va de la 11ème cote à la crête iliaque et aux muscles iliaques.

Elle est limitée par le fascia péri-rénal qui comporte:

- Ø un feuillet dorsal ou rétro-rénal.
- Ø un feuillet ventral ou pré-rénal.

De part et d'autre du rein, entre lui et la paroi de la loge, il y a la graisse péri-rénale.

A. La Face dorso-médiale :

Rapport par l'intermédiaire du diaphragme avec:

- Ø le cul-de-sac pleural costo-diaphragmatique.
- Ø la 11ème cote.
- Ø la 12ème cote (si une de ces cotes se casse il peut y avoir une lésion rénale)

Rapport avec le ligament arqué latéral et son hiatus costo-lombaire qui fait communiquer la loge rénale avec les espaces médiastinaux (si tumeur rénale possibilité d'épanchements pleuraux).

Rapports avec les muscles de la paroi dorsale, et en particulier le muscle psoas en médial et le muscle carré des lombes en latéral.

B. La Face ventro-latérale :

La face ventro-latérale du rein est en rapport avec les organes intra-péritonéaux.

À droite, le rein droit est entièrement sus-mésocolique :

- Ø le Foie en cranial.
- Ø l'angle colique droit en caudal.
- Ø le 2ème duodénum et la tête du pancréas en médial.

À gauche le rein gauche est à la fois sus et sous-mésocolique :

- Ø la queue du pancréas.
- Ø la rate.
- Ø l'estomac (par la poche rétro-gastrique), en sus-mésocolique.
- Ø l'angle colique gauche
- Ø les anses grêles jéjunales, en sous-mésocolique.

C. Le Bord latéral :

Le bord latéral du rein est revêtu de péritoine et prolonge vers le haut la gouttière pariéto-colique.

D. Le Bord médial :

Le bord médial du rein répond en partie au muscle psoas et aux éléments du rétro-péritoine médial :

- Ø aorte à gauche.
- Ø veine cave inférieure à droite.

E. Le Pôle cranial :

Le pôle cranial du rein est en rapport avec la glande surrénale, située dans la loge rénale et séparée du rein par un feuillet: le feuillet inter-surréno-rénal.

F. Le Pôle caudal :

Le pôle caudal du rein est en rapport avec le segment initial de l'uretère et avec les vaisseaux gémiculés.

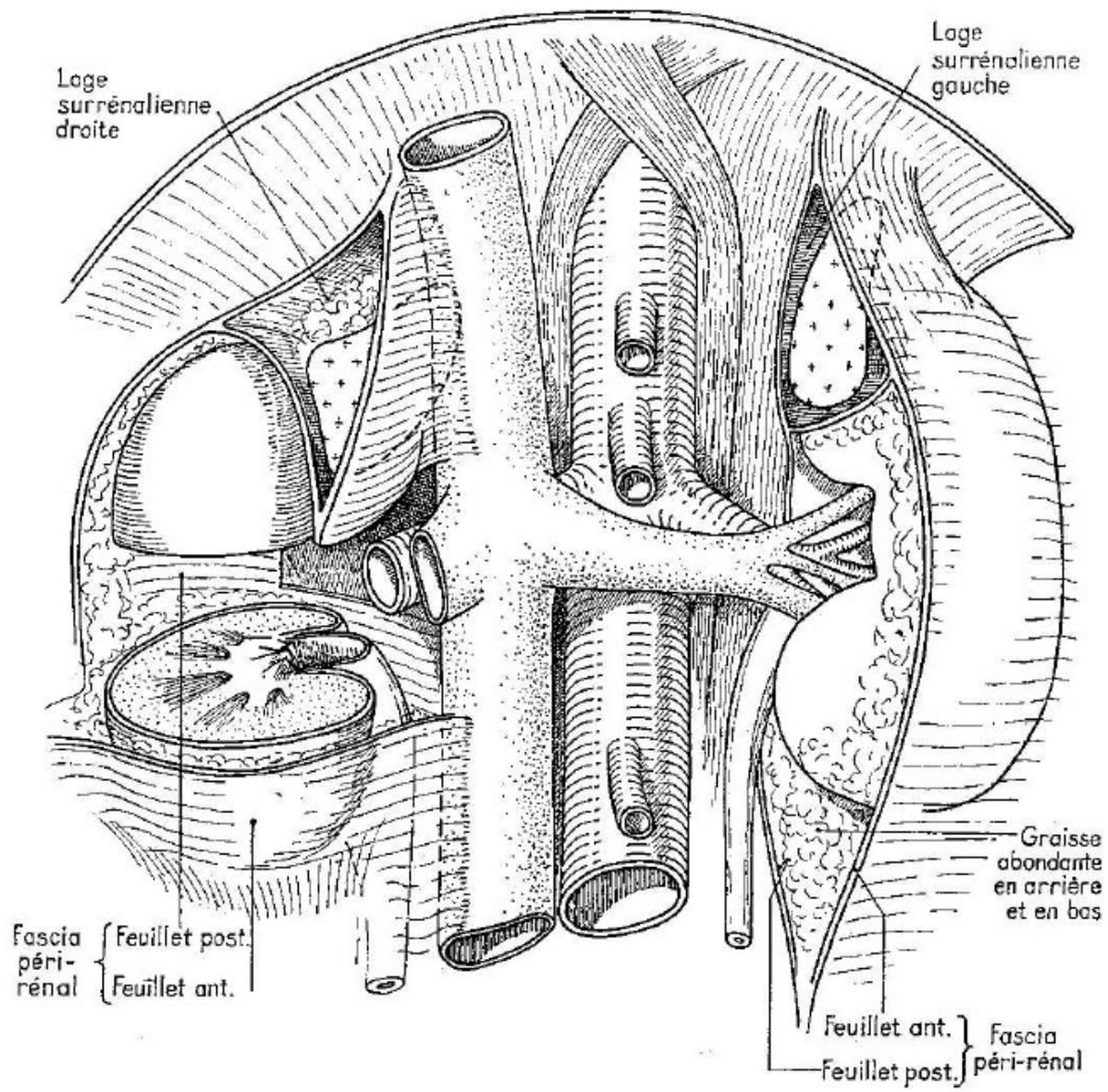


Schéma 3 : rapports et moyens de fixités.

4. Vascularisation et innervation du rein :

A. Vascularisation artérielle du rein :

L'artère rénale droite naît à hauteur du disque L1-L2. Son trajet est oblique latéral et caudal. Elle est longue de 7 centimètres (5 centimètres pour la gauche). Elle décrit une courbe à concavité dorsale car elle se moule sur la vertèbre sous-jacente. Elle passe en arrière de la veine cave inférieure et se termine par deux branches : la branche pré-pyélique et la branche rétro-pyélique.

La branche pré-pyélique se divise en 3-4 branches, dont une branche inférieure ; l'artère pyélique inférieure.

Cette branche pré-pyélique est la plus volumineuse et elle vascularise la partie ventrale du rein.

La branche rétro-pyélique se divise en 3-4 branches dont une, l'artère polaire supérieure. Cette branche rétro-pyélique vascularise la portion dorsale du rein.

L'artère rénale donne deux collatérales: l'une ascendante ou l'artère surrénalienne inférieure et l'autre descendante ou l'artère urétérique supérieure. cette dernière donne des vaisseaux pour le bassin et l'uretère.

Les artères rénales sont terminales (pas d'anastomose dans le rein), volumineuses, sans valvule, de 8 à 10 millimètres de diamètre. (Schéma 4 et 5)

B. Les veines rénales :

Une branche pré-pyélique et une branche rétro-pyélique vont converger pour former les veines rénales qui se jettent au niveau de L1 dans la veine cave inférieure. La veine rénale droite mesure 3 centimètres, la veine rénale gauche 7 centimètres.

La veine rénale gauche passe sur la face ventrale de l'aorte et en arrière de l'artère mésentérique supérieure : pince aorto-mésentérique.

Il y a deux collatérales: la veine mésentérique supérieure et la veine surrénalienne inférieure, inconstante.

La veine rénale gauche reçoit la veine surrénalienne moyenne et la veine gonadique gauche. (Schéma 4)

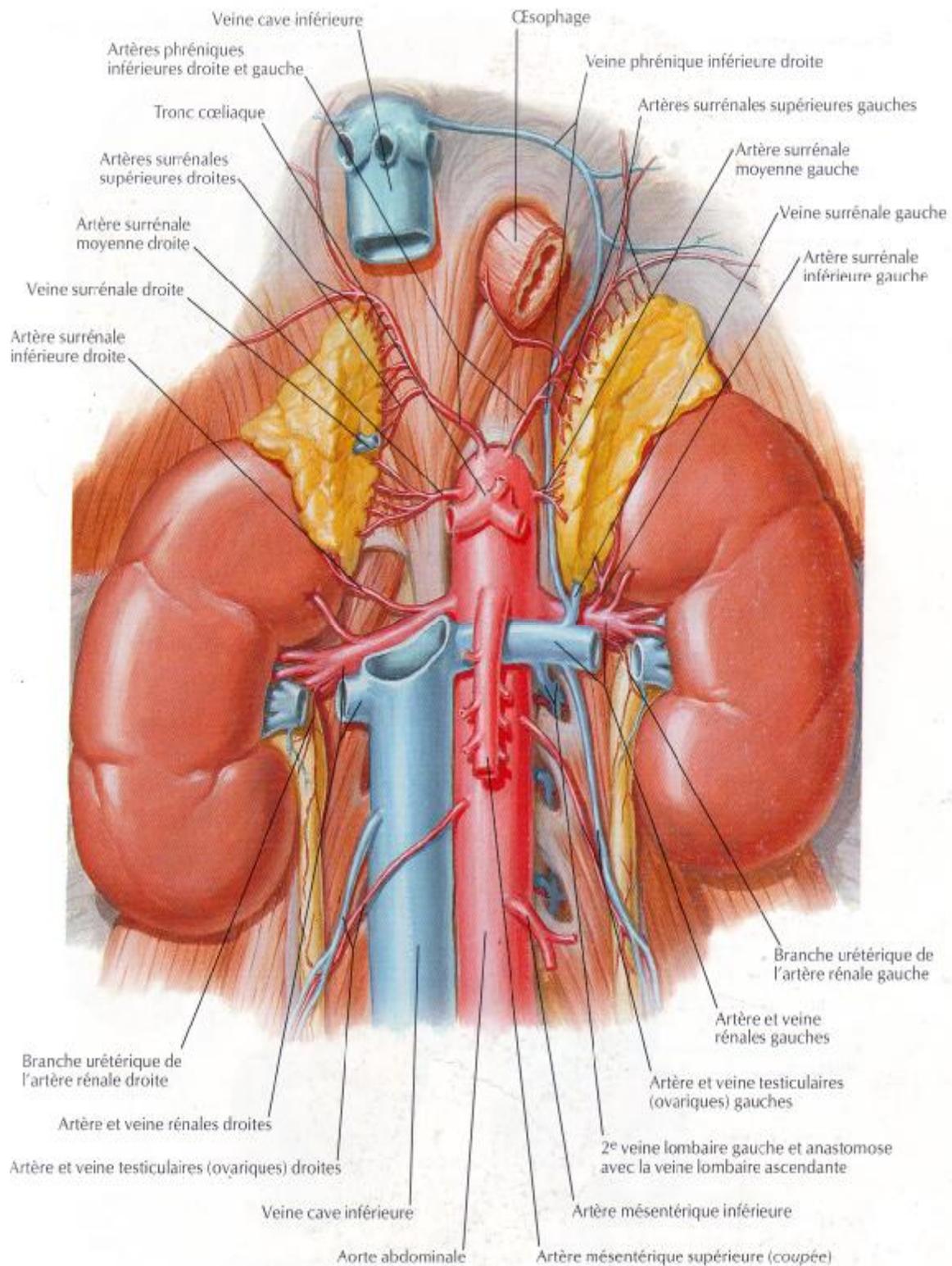


Schéma 4 : Artères et veines rénales in situ.

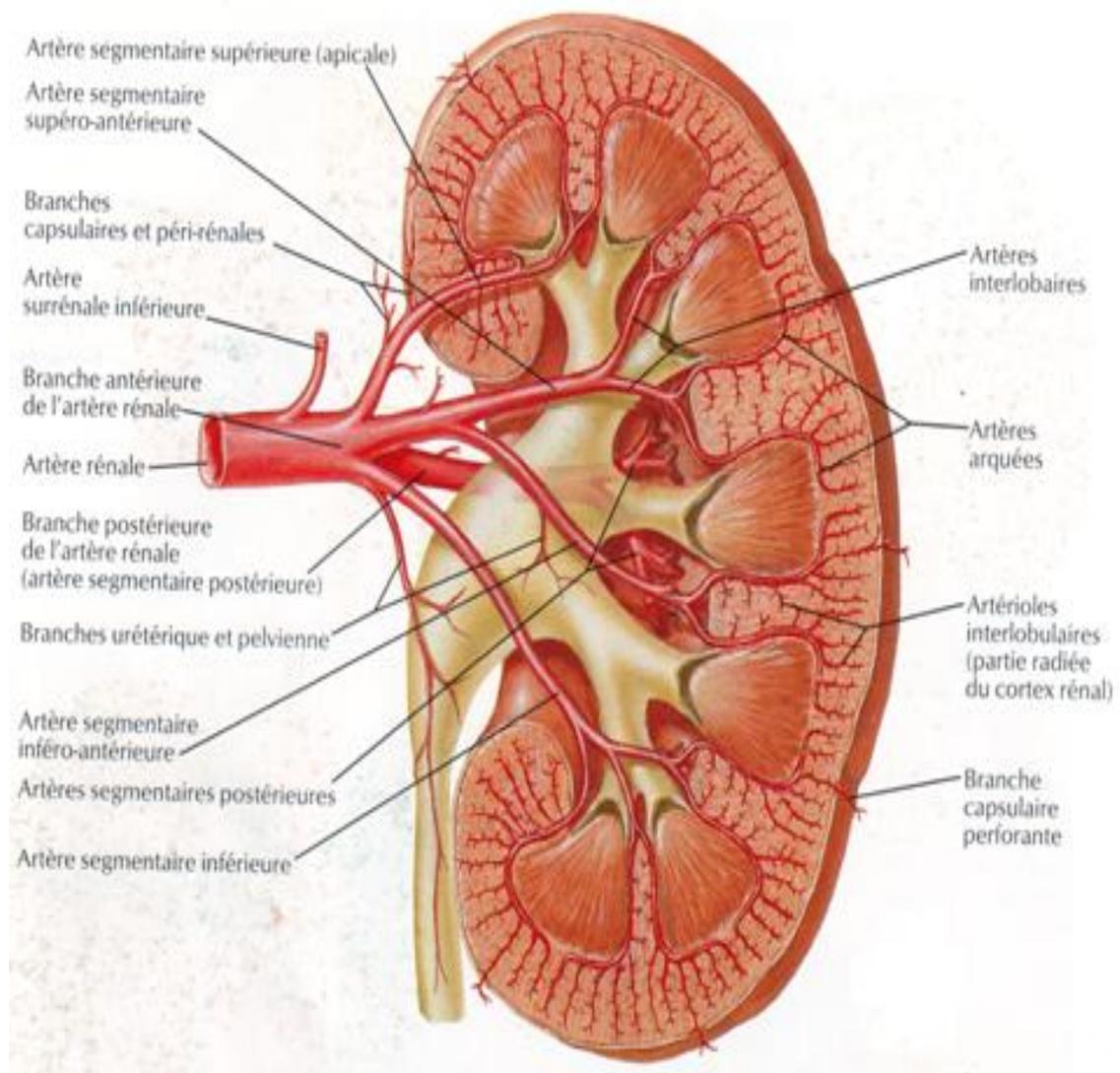


Schéma 5 : Artères intra-rénales (coupe frontale du rein gauche vue antérieur).

C. Lymphatiques :

Les lymphatiques du rein forment dans le sinus et le pédicule rénal 3 réseaux : devant, entre, et derrière les vaisseaux. (Schéma 6)

Ils se terminent dans les ganglions latéro -aortiques droits et gauches situés entre les origines des artères rénales et mésentériques inférieurs.

Ces lymphatiques sont en connexion avec les lymphatiques surrenaliens et génitaux surtout à gauche et avec les lymphatiques du foie et du colon droit à droite.

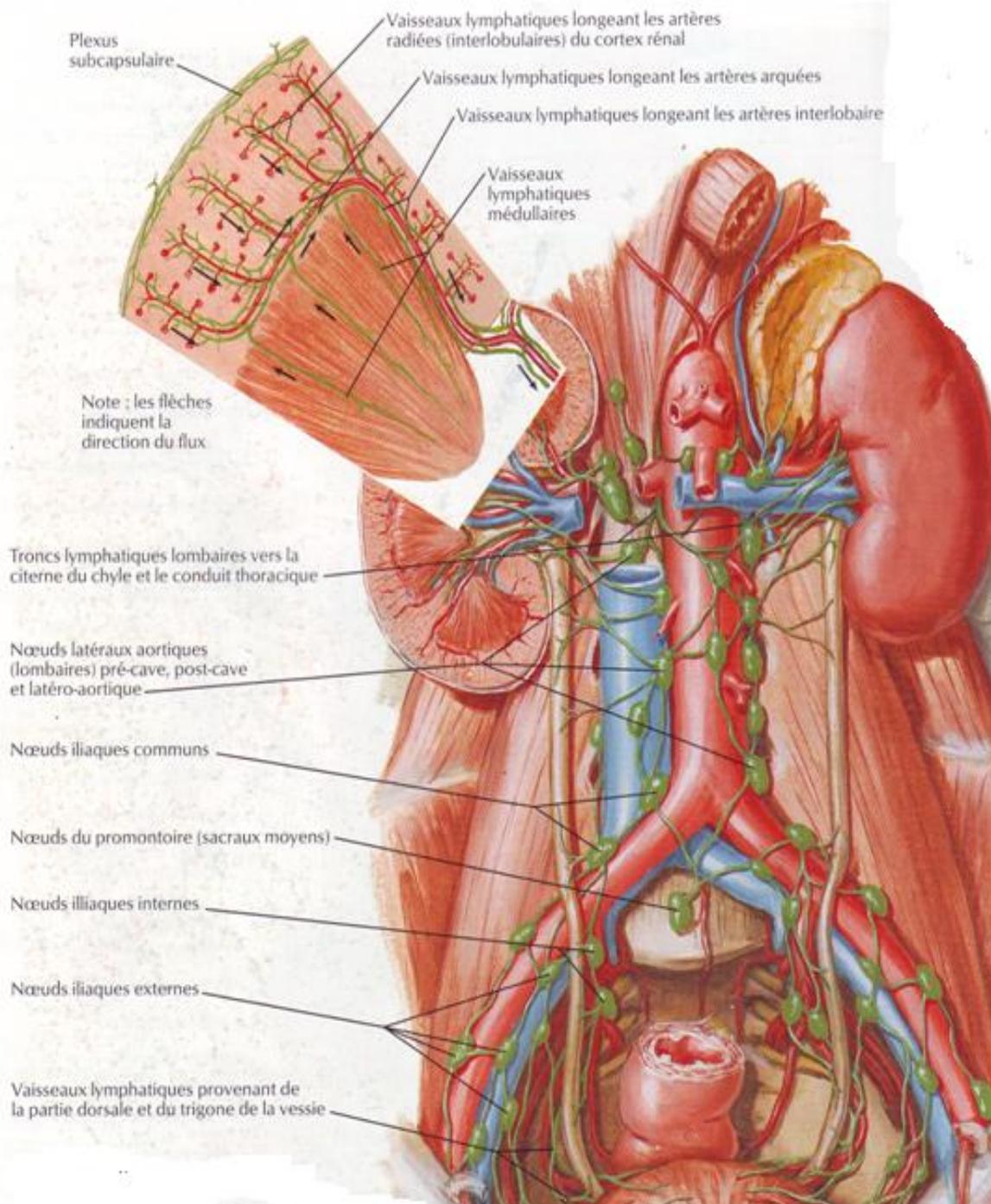


Schéma 6 : Vaisseaux et nœuds lymphatiques des reins.

D. Les nerfs du rein : (3)

Ils appartiennent aux systèmes sympathiques et parasympathiques .ils se détachent du plexus péri-aortique du tronc et des ganglions sympathiques lombaires.

Après un trajet variable avec de larges anastomoses, les filets nerveux gagnent soit l'artère rénale dans un plan péri-artériel, suivant ses branches de division dans le hile, soit accessoirement la capsule du rein.

Ils fourniraient des rameaux intra-parenchymateux pour les glomérules et les tubules. (Schéma 7)

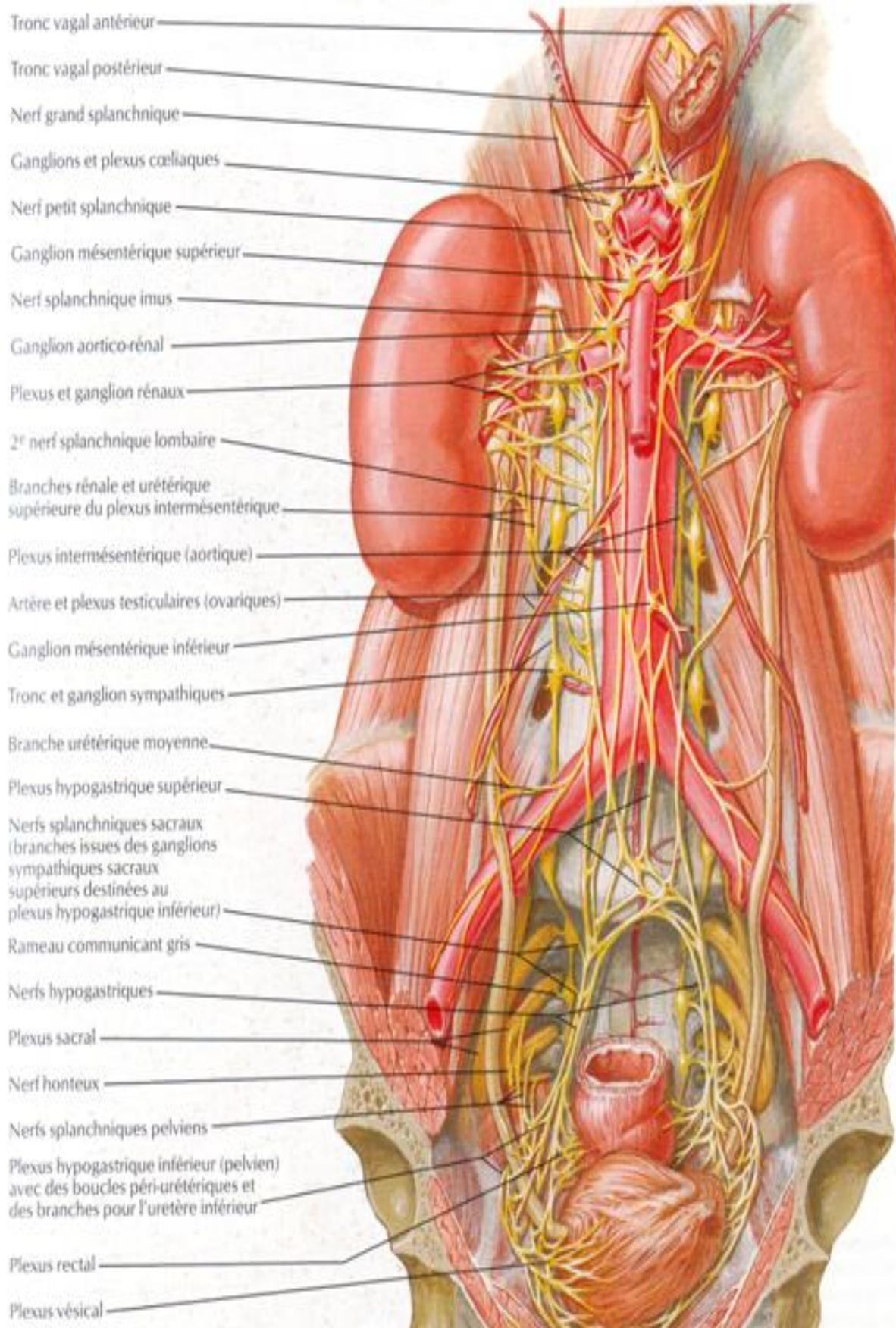


Schéma 7 : Innervation des reins.

II. Cancer du rein :

1. La physiopathogénie de la croissance tumorale :

Le cancer du rein résulte d'événements impliquant une série complexe de mutations dans les cellules tubulaires du néphron.

Au départ, la cellule cancéreuse va se développer puis acquérir des caractéristiques conduisant à l'immobilisation, l'échappement à l'apoptose, la croissance dans un environnement pauvre en oxygène, la résistance aux mécanismes immunologiques naturels de défense, le recrutement de facteurs angiogéniques, une invasion de la membrane basale puis une diffusion métastatique à distance.

Un des événements initiaux fondamentaux du développement du cancer du rein est la perte de fonction du gène Von Hippel Lindau (VHL).

1.1 Gène VHL : (4)

Le gène VHL est un gène suppresseur de tumeur. Il a été identifié par Latif en 1993 dans la maladie de VHL. Il s'agit d'un gène localisé sur le bras court du chromosome 3 et codant pour une protéine de 213 acides aminés appelée protéine VHL ou pVHL. Dans la maladie de VHL, les deux allèles du gène VHL sont mutés.

Dans le cancer sporadique du rein (donc non héréditaire par définition), il existe une délétion du gène VHL par perte d'hétérozygotie (LOH pour loss of heterozygosity) dans 84 % à 98 % et une mutation de l'allèle restant est observée dans à peu près 50 % des cas une inactivation du gène VHL.

Au total, l'ensemble de ces données suggère que l'inactivation bi-allélique du gène VHL est présente dans la très grande majorité des tumeurs du rein essentiellement des carcinomes à cellules claires. Il est probable que cet événement soit l'événement initiateur fondamental dans la genèse de la tumeur du rein. Le pVHL joue un rôle essentiel en régulant la réponse cellulaire normale à l'hypoxie,

elle est un des composants du complexe protéinique E3 composé de pVHL de l'Elongine B, de l'Elongine C et du Ring box 1. Ce complexe est appelé complexe VHL.

Dans des conditions de normoxie et dans le cadre d'un fonctionnement normal du gène VHL, le complexe VHL se lie à des facteurs de transcription appelés HIF (Hypoxia inducible factor) : HIF-1alpha, HIF-2alpha, HIF-3alpha : en situation de normoxie, HIF-1alpha est hydroxylé par mécanisme enzymatique sur un de ces deux résidus proline. Le complexe VHL est alors dégradé dans la protéosome.

En situation d'hypoxie, HIF-alpha n'est pas hydroxylé. Il ne peut donc se lier au complexe VHL qui, par voie de conséquence n'est pas dégradé par la protéolyse. De la même manière, lorsqu' il existe une anomalie du gène VHL, HIF-alpha s'accumule dans la cellule et se lie aux facteurs HIF-beta. Le complexe HIF (composé de la réunion de HIF-alpha et HIF-beta) se transloque alors à l'intérieur du noyau cellulaire et se lie au HRE (HIF responsive élément) induisant une séquence de transcription de gènes induit par l'hypoxie :

- VEGF-A
- EGFR (epithelial growth factor receptor) type 1 : croissance cellulaire tumorale.
- PDGF beta (platelet-derived growth factor) ;
- Glut1 (transporteur de glucose) ;
- TGF alpha ;
- CA 9 ;
- Erythropoïétine.

Parallèlement HIF-alpha diminue l'expression d'E-cadhérine favorisant ainsi les disjonctions cellulaires et la diffusion métastatique.

1.2 L'application de l'angiogénèse dans le cancer du rein (4):

En résumé l'accumulation d'HIF-alpha, consécutivement à l'hypoxie et/ou à la perte du gène VHL, va conduire à une accumulation d'effecteurs provoquant :

- Angiogénèse ;
- Augmentation de la croissance cellulaire et survie en condition d'hypoxie ;
- Adaptation à un pH bas ;
- Environnement pauvre en nutritif ;
- Finalement, développement de la métastase.

Les 2 principaux facteurs de croissance induits par HIF sont VEGF-A et PDGF. PDGF se lie aux récepteurs présents sur la surface des péricytes.

Cette activation du VEGF et du processus angiogénique est particulièrement appliquée dans le cancer du rein métastatique car l'expression du VEGF y est majeure du fait de la très haute fréquence d'inactivation du gène VHL. Il n'est pas surprenant que les stratégies thérapeutiques anti-angiogéniques se soient focalisées sur l'inhibition du VEGF.

La biologie des cancers du rein a permis d'identifier les protéines et les voies responsables de l'angiogénèse qui est une des principales clés de la croissance tumorale et de la dissémination métastatique. De nombreuses molécules inhibant VEGF ou des récepteurs sont maintenant largement prescrites mais encore insuffisamment actives.

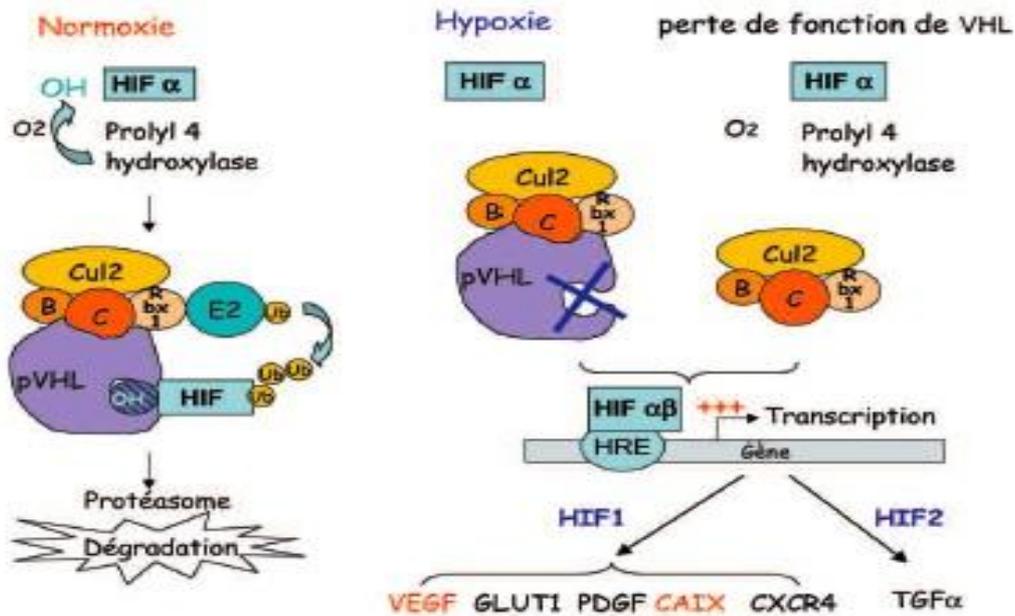


Schéma 8 : La voie VHL/HIF et les gènes cibles.

En condition normoxique, la dégradation de la sous unité HIF α dépend de son hydroxylation et de la liaison de pVHL aux Elongines B, C, Cul2 et Rbx1 pour former un complexe ubiquitine ligase. HIF α 1 et HIF α 2 sont constitutionnellement exprimés soit en situation hypoxique soit en cas d'inactivation de VHL. La stabilisation de HIF α entraîne une activation des gènes cibles tels que VEGF et PDGF. HIF2 α active TGF α et est considéré comme la forme oncogénique de HIF α .

2. Epidémiologie : (5)

La tendance évolutive de l'incidence durant les 25 dernières années montre une augmentation annuelle moyenne de + de 1,8 % chez les hommes et + de 1,6 % chez les femmes. Cette croissance s'est toutefois infléchie depuis 2000 : + 0,3 % chez les hommes et une diminution de -1,4% chez les femmes pour la période récente. Sous l'hypothèse d'une prolongation de ces tendances ancienne, 10542 cas

de cancer du rein sont attendus en 2010 dont 66,7 % chez les hommes (taux standardisés du monde (TSM) 13,7/100000) et 33,3 chez les femmes (TSM 5,6/100000) dans la région ILE en France. Les taux de mortalités présentent une baisse significative dans les deux sexes durant la période 2000-2005.

3. Les facteurs de risque : (6,7,8)

3.1 Les facteurs constitutionnels :

A. Les facteurs héréditaires :

Ø la maladie de Von Hippel-Lindau :

C'est une affection génétique qui se caractérise par une anomalie de formation des vaisseaux.

Le risque de développer un cancer du rein est très élevé chez les patients atteints d'une maladie de Von Hippel-Lindau.

C'est une maladie très rare, l'incidence est de 3 pour 100.000 et l'âge moyen de découverte est de 25 ans.

Cela représente 1500 cas en France. Elle appartient au groupe des phacomatoses. Leur origine est en effet un dysfonctionnement du tissu ectodermique embryonnaire qui formera la peau, le système nerveux et l'œil. Ces trois éléments seront donc atteints à des degrés divers.

Elle se caractérise par des tumeurs des vaisseaux, une atteinte des organes comme le foie, le pancréas et les surrénales. Elle est souvent associée à une tumeur cérébrale appelée l'hémangioblastome du tronc cérébral ou du cervelet.

Sur le plan génétique, c'est une maladie héréditaire autosomique dominante par mutation du chromosome 3. Cette mutation du chromosome 3 qui aboutit à l'inactivation du gène VHL situé sur le locus p25 p26.

Ø Le syndrome de Birt-Hogg Dubé : (9)

Le syndrome de Birt-Hogg Dubé (BHD) est caractérisé par des lésions cutanées, des tumeurs rénales et des kystes pulmonaires qui peuvent conduire à un pneumothorax. .

Les tumeurs rénales vont des oncocytomes bénins aux carcinomes malins à cellules chromophobes, à cellules claires ou du sous-type papillaire. Des tumeurs hybrides peuvent parfois également se développer dans les reins.

Le syndrome de BHD est transmis selon le mode autosomique dominant. Un gène potentiellement responsable a été localisé au niveau du chromosome 17p11.2. Ce gène code pour la folliculine et, bien que sa fonction soit encore inconnue, on estime qu'elle joue un rôle dans le développement des tumeurs rénales et, éventuellement, dans le développement des autres lésions associées.

Ø La léiomyomatose familiale : (10)

La léiomyomatose familiale est définie comme la survenue de multiples léiomyomes cutanés chez plusieurs membres d'une famille.

Les léiomyomes sont des tumeurs bénignes des tissus mous qui se développent à partir du muscle lisse. Les tumeurs se multiplient au fil des décennies.

Les viscères sont souvent atteints avec un développement de léiomyomes utérins et de carcinomes cellulaires rénaux.

La léiomyomatose familiale est généralement transmise de manière autosomique dominante et le gène responsable est HLRCC, situé en 1q42.3-43. Il code pour la fumarate hydratase, enzyme mitochondriale.

Ø La sclérose tubéreuse de Bourneville : (11)

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie génétique autosomique dominante.

À l'âge adulte, 95% des malades sont porteurs de lésions très évocatrices : angiofibromes faciaux, tumeurs de Koenen, plaques fibreuses du front et du cuir chevelu, angiomyolipomes rénaux, nodules sous-épendymaires ou corticaux multiples, hamartomes rétiens.

Deux locus majeurs ont été identifiés, l'un en 9q34 (TSC1), l'autre en 16p13 (TSC2). Ce sont des gènes suppresseurs de tumeurs, le produit du gène TSC2 est la tubérine. Plus de la moitié des cas sont sporadiques (mutations spontanées). La pénétrance est de 95%, avec une expressivité très variable même à l'intérieur d'une même famille.

B. Les facteurs non héréditaires :

Ø le sexe masculin :

Les hommes ont un plus haut risque de cancer du rein que les femmes, sans que l'on sache exactement pourquoi. Cela pourrait être dû à la génétique, à des différences dans certains facteurs de style de vie, comme le tabagisme, ou à une combinaison des deux.

Ø L'âge :

La plupart des patients ont la soixantaine ou plus lorsque le cancer du rein est découvert. L'âge médian lors du diagnostic est de 67 ans.

3.2 Les facteurs environnementaux :

Ø L'atrophie des reins chez les hémodialysés :

Les patients qui ont besoin d'un rein artificiel et subissent des séances de dialyse présentent un risque accru de développer un cancer de rein. Cette augmentation du risque est de l'ordre de 30 fois par rapport à la population générale. Ceci justifie une surveillance particulière.

Ø Patients transplantés :

De larges séries évoquent le terrain favorisant que représentent les patients transplantés rénaux pour le développement de tumeurs malignes. Une des plus fréquentes est le cancer du rein natif. Le risque est environ 100 fois plus élevé que dans la population générale. Aucun facteur significatif n'a pu être mis en évidence. Il semble licite de proposer systématiquement un contrôle échographique du rein natif dans la surveillance des patients transplantés.

Ø le tabagisme :

Avec une relation dose/effet avec le nombre de paquets/Année. L'augmentation du risque est en moyenne multipliée par 1,8 et est liée à l'importance du tabagisme. On estime que le tabac a une responsabilité majeure dans l'apparition du cancer dans 25 à 30 % des cas.

Les fumeurs ont un plus haut risque de cancer du rein. Quand ils inhalent, les produits chimiques filtrent dans leur urine. L'urine est produite dans les reins. Les produits chimiques causent la transformation des cellules du rein en cellules cancéreuses.

Ø L'obésité et l'alimentation riche en graisse :

Les gens qui maintiennent un poids santé ont un risque inférieur de cancer du rein. L'une des possibilités serait que le tissu adipeux influence les différents niveaux d'hormones du corps. Le tissu adipeux, lorsqu'il se trouve en trop grande quantité, pourrait élever les niveaux d'hormones, et ainsi augmenter le risque de cancer.

Une étude récemment publiée dans le journal « The Lancet » semble montrer, une augmentation du risque relatif chez l'homme et la femme de 24 à 33 %, lorsque l'index de masse corporelle (IMC) est augmenté de 5 kg/m².

Ø Le diabète :

A partir d'une étude récente rétrospective portant sur 153 862 patients, il se confirme qu'en comparaison à la population générale, les patients diabétiques ont un risque significativement augmenté de cancer du rein. Il est important, néanmoins, de moduler ces résultats en fonction des corrélations étroites qui existent entre le diabète et l'obésité.

Ø L'hypertension artérielle :

La pression artérielle est la force que le cœur engendre en pompant du sang. Lorsqu'une personne est victime d'hypertension, cela signifie que le cœur doit fournir plus d'efforts en pompant, et que les artères qui transportent le sang subissent une plus grande pression. L'augmentation de la pression risque de blesser les murs des artères et de causer des dommages au rein. Les personnes souffrant d'hypertension sont exposées à un plus grand risque de cancer du rein.

Ø Le risque professionnel :

Il existe un risque augmenté chez les personnes travaillant dans les blanchisseries, en particulier ceux manipulant les produits utilisés pour le nettoyage à sec.

L'exposition aux vapeurs de peintures, à des produits chimiques (trichloréthylène), à l'amiante, au cadmium et à l'arsenic augmentent le risque de cancer du rein.

Ø Le traitement substitutif de la ménopause :

Certains travaux ont montré une augmentation du risque de cancer du rein inconstante et variable selon les études.

Ø L'irradiation de l'abdomen :

En cas de radiothérapie portant sur l'abdomen, il existe un risque augmenté de cancer du rein dont l'importance est variablement estimée par les chercheurs.

4. Le Diagnostic positif et bilan d'extension :

4.1 Etude Clinique : (12)

A. Les symptômes urologiques :

- Hématurie est le symptôme le plus classique chez un homme de plus de 50 ans, macroscopique, totale, spontanée, indolore et intermittente, observé dans 38 %.
 - Douleur lombaire peut être liée à des hémorragies intratumorales, à des compressions, à une migration d'un caillot dans l'uretère ou à des envahissements nerveux.
 - Masse lombaire qui apparaît tardivement, observé dans 24 %.
- La triade classique est observée seulement dans 10 % des cas.
- Une varicocèle gauche mais aussi droite doit toujours faire suspecter une tumeur du rein avec envahissement de la veine rénale ou de la veine cave en particulier en cas d'apparition récente (2 % des cas).
 - L'hématome spontané rétro-péritonéal doit faire évoquer systématiquement un cancer du rein.

B. Symptômes généraux :

L'altération de l'état général comprenant l'asthénie, l'anorexie, l'amaigrissement est aspécifique du cancer du rein. Dans 10 % des cas, ces signes sont isolés et révélateurs.

C. Signes paranéoplasiques :

Dans 10 à 40 % des cancers du rein, il existe une ou plusieurs manifestations de ce type, qui régressent à l'ablation de la tumeur et réapparaissent en cas de récurrence. Ces syndromes sont la conséquence, soit d'une production d'hormones spécifiques par la tumeur, soit de la réponse immunitaire à la tumeur. Ces hormones peuvent être produites par le rein sain et en quantité anormale (prostaglandines, 1-25 dihydrocholécalférol, rénine, érythropoïétine) ou élaborées spécifiquement par la tumeur (parathyroid hormone-related protein : PTHrP, glucagon, human chorionic gonadotrophin : HCG, insuline). Une augmentation du taux de l'interleukine 6 pourrait être à l'origine de nombre de ces syndromes paranéoplasiques.

L'hypercalcémie est liée à la production de PTHrP (parathyroid hormone-related protein) par la tumeur primitive ou par un des sites métastatiques. En dehors du syndrome paranéoplasique, elle peut être secondaire à une atteinte métastatique osseuse.

L'hypertension est liée à une élévation du taux de rénine plasmatique chez les patients présentant un cancer du rein à un stade avancé. Par ailleurs, elle peut être secondaire à une fistule artério-veineuse au sein de la tumeur, à une hypercalcémie, à une obstruction urétérale, à une métastase cérébrale ou à une polyglobulie.

La polyglobulie est liée à la production accrue d'érythropoïétine, soit par la tumeur, soit par le tissu rénal sain en réponse à l'hypoxie induite par la tumeur.

Le syndrome de Stauffer se caractérise par une atteinte de la fonction hépatique (élévation des phosphatases alcalines, transaminases et de l'alpha-2 globuline) associée à des plages de nécrose intra-hépatiques non métastatiques, de la fièvre, une leucopénie. Sa présence signe un pronostic très défavorable.

D'autres manifestations paranéoplasiques ont été décrites, comme la fièvre au long cours (sécrétion de substances pyrogènes par la tumeur ou réponse immune par libération de cytokines), une anémie (sécrétion par la tumeur, soit d'une substance toxique entraînant une sidération médullaire, soit d'anticorps antiérythrocytaires), un syndrome inflammatoire, un syndrome de Cushing (sécrétion d'adrenocorticotrophic hormone : ACTH like), une galactorrhée (hyperprolactinémie), une amylose et une neuromyopathie.

4.2 Etude paraclinique : (12)

La généralisation de l'échographie abdominale comme examen de débrouillage devant tout syndrome abdominal ou anomalie biologique, et à un moindre degré de la TDM, conduit à ce que 30 à 50 % des cancers rénaux sont découverts de façon fortuite. Ceci a pour conséquence d'augmenter le nombre de tumeurs rénales posant des problèmes de diagnostic différentiel entre lésion bénigne et maligne.

A partir de là, le bilan d'extension pré-thérapeutique fait intervenir la TDM et imagerie par résonance magnétique (IRM) dont les indications sont encore à structurer en routine clinique.

A.L'échographie rénale :

Le cancer du rein désorganise l'architecture normale du rein. Il peut prendre différents aspects : formation arrondie d'échogénicité variable mais différente de celle du parenchyme rénal normal. La limite de détection, avec des appareils actuels, est voisine de 1 cm. Si l'échographie oriente vers le diagnostic de masse solide, elle ne permet pas le diagnostic de nature maligne. Il convient, une fois la suspicion diagnostique posée, d'évaluer le rein controlatéral à la recherche d'une lésion bilatérale. L'apport du doppler couleur pour le diagnostic des masses rénales est limité. Les enregistrements en doppler pulsé montrent des signaux de type veineux,

parfois des signaux issus des shunts artérioveineux à circulation rapide. En cas de tumeur kystique ou massivement nécrosée, le doppler peut repérer des signaux de flux au sein de la paroi ou des cloisons intra-tumorales, mais demeure moins sensible que les autres méthodes d'imagerie.

L'échographie fait, de façon très facile, le diagnostic différentiel avec un kyste rénal simple. En revanche, elle ne donne que des éléments d'orientation pour les autres lésions bénignes. L'angiomyolipome est typiquement hyperéchogène, homogène, mais il a été décrit des cancers rénaux présentant les mêmes caractéristiques. L'hypertrophie d'une colonne de Bertin est un piège classique dans le diagnostic de tumeur rénale en échographie. Typiquement, il s'agit d'une masse en continuité avec le parenchyme périphérique et dont l'échostructure est identique à celle du cortex sain. La cicatrice fibreuse centrale hypoéchogène est typique et la distribution radiaire des vaisseaux intra-tumoraux décrite en artériographie est également repérable en doppler couleur dans l'oncocytome.

B .La tomodensitométrie :

La TDM avec acquisition spiralée et injection de produit de contraste est la méthode idéale, à la fois pour le diagnostic et le bilan d'extension des tumeurs rénales. Son rôle est, d'une part de confirmer l'existence d'une tumeur, d'autre part de faire un bilan locorégional.

Le diagnostic de processus tumoral tissulaire repose sur les arguments suivants : masse tissulaire prenant le contraste de façon hétérogène plutôt qu'homogène (rehaussement nettement supérieur à 10 UH), fréquemment nécrotique ou nécrotico-hémorragique en cas de lésions volumineuses. Il est rarement hypovasculaire, ceci oriente vers la tumeur papillaire.

Les tumeurs à cellules conventionnelles classiquement, se rehaussent, de façon intense en raison de l'hypervascularisation. Sur le temps tardif après

l'injection du produit de contraste, la masse devient hypodense par rapport au parenchyme rénal. L'aspect hétérogène est en rapport avec la nécrose, l'hémorragie ou calcifications qui sont observés dans les processus volumineux. Les contours sont réguliers ou irréguliers, parfois avec une pseudo-capsule. Les lésions des pôles supérieurs et inférieurs sont mieux appréciés grâce aux reconstructions dans les plans frontal et sagittal, voire même oblique, actuellement possibles avec des scanners de dernière génération. Une tumeur de très grande taille refoulant les organes de voisinages pose le problème de son origine, en particulier surrénalienne.

Une tumeur pseudokystique, avec une paroi épaisse et irrégulière et/ou un bourgeon intrakystique fortement rehaussé après injection de produit de contraste, évoque un néoplasme nécrosé.

Des difficultés diagnostiques peuvent être rencontrées dans plusieurs circonstances : une masse kystique à densité élevée avant injection par hémorragie intralésionnelle, un kyste polaire, une dilatation des cavités dont le remplissage apparaît sur les coupes tardives, un kyste compliqué à parois épaisses mais régulières.

L'absence de rehaussement de la densité, après injection de produit de contraste sur les coupes réalisées tardivement, oriente vers une infection ou une hémorragie récente (environ 30 à 50 UH pour l'infection, alors qu'une hémorragie récente à une densité plus élevée de 70 à 80 UH). Cependant, la densité spontanée du sang se modifie dans le temps : elle diminue et devient plus hétérogène.

La TDM est fiable, si la technique est satisfaisante, pour la détection des lésions de 1 cm, voire moins, mais les petites tumeurs de 1 à 1,5 cm sont difficiles à caractériser car la valeur de la densité est faussée par l'effet de volume partiel.

L'examen TDM permet d'éliminer un certain nombre d'autres entités. Le kyste simple ne pose pas de problème s'il est supérieur à 1,5-2 cm. En revanche,

l'apparition de cloisons, de calcifications fines et régulières alors que le contenu du kyste est hyperdense, impose d'autres examens complémentaires ou une surveillance. Des cloisons épaisses et mesurables, des calcifications irrégulières ou un bourgeon endokystique, ou encore un aspect multiloculaire sont très suspects et imposent échographie et IRM avec injection de produit de contraste. Le cancer nécrosé, volumineux, pose peu de problèmes diagnostiques.

Le diagnostic d'angiomyolipome est, en théorie, facile. La présence de densités négatives avant injection de produit de contraste est pathognomonique. Parfois, le diagnostic est difficile lorsqu'il y a très peu de graisse.

Dans tous les autres types tumoraux, on recueille des éléments d'orientation.

Les tumeurs papillaires sont classiquement hypovascularisées et de petite dimension. Elles sont peu denses avant injection, se rehaussant tardivement de façon peu importante et homogène sur l'acquisition retardée. En revanche, certaines lésions papillaires sont identiques à un cancer à cellules conventionnelles avec la présence de zones nécrotiques.

L'oncocytome présente typiquement un aspect stellaire en « rayons de roue » cependant, ceci n'est pas spécifique car seulement présent dans 30 % des cas. En pratique, toute lésion tissulaire qui se rehausse après injection de produit de contraste, sans tissu graisseux détectable, est à considérer comme une tumeur solide, potentiellement maligne. Pour le diagnostic différentiel avec les autres tumeurs malignes, il y a quelques éléments d'orientation.

Les métastases rénales ont la particularité d'être multiples et bilatérales.

Les lymphomes se présentent sous quatre aspects différents : nodule solide isolé de petite dimension, totalement aspécifique, nodules multiples et bilatéraux de taille variable avec néphromégalie sans déformation des contours du rein, engainement périrénal bilatéral, volumineuses adénopathies rétropéritonéales, les

zones tumorales se rehaussent de façon modérée après injection de produit de contraste.

C.L'imagerie par résonance magnétique :

Des derniers perfectionnements technologiques de l'IRM, avec l'apparition de séquences rapides permettant des temps d'examen plus courts (30 à 40 minutes) et l'utilisation de produit de contraste, offrent de nouvelles perspectives pour l'exploration de l'appareil urinaire. Ses applications immédiates sont, d'une part, dans le bilan d'extension des tumeurs, d'autre part, dans la détection et la caractérisation de petites masses suspectes indéterminées en TDM.

Elle est indiquée en cas d'insuffisance rénale (car le produit de contraste utilisé n'est pas néphrotoxique), d'allergie à l'iode et également en cas de contre indication à l'utilisation des radiations ionisantes. Le bilan morphologique est excellent en raison du contraste de l'image sur les deux types de séquences utilisés (pondération T1 et T2) et de l'analyse morphologique multidirectionnelle (plan frontal ou frontal oblique) pour planifier une chirurgie partielle. La principale contrainte technique est la nécessité d'une immobilisation parfaite du patient pour obtenir une bonne qualité d'image.

Les critères sémiologiques sont voisins de ceux de la TDM, fondés sur l'analyse du signal et la cinétique de la prise de contraste. Le cancer rénal dans sa forme classique est caractérisé en T1 par l'isosignal ou un signal légèrement inférieur à celui du cortex rénal, parfois discrètement hétérogène avec des zones en hypersignal au sein de la tumeur dues à une composante hémorragique. En T2, il a un signal intense, le plus souvent hétérogène, traduisant la présence de zones nécrotiques ou plus rarement un iso- ou hyposignal par rapport au parenchyme environnant. Ces deux dernières formes sont plus fréquentes dans les petites lésions.

L'injection de produit de contraste entraîne un rehaussement de signal intense et précoce avec interruption de la différenciation corticomédullaire et plus tardivement un rehaussement de signal moins intense et hétérogène.

Pour la détection des petites tumeurs, les performances de l'IRM se sont considérablement améliorées. La sensibilité, tous types de lésions confondus, varie de 91,1 à 93,8 % pour la TDM et de 91,6 à 93,5 pour l'IRM, mais avec meilleures performances de l'IRM pour des lésions de petite dimension (inférieures à 3 cm). Les cancers de petites tailles ont la particularité d'être homogène, bien limités et peu vascularisés, par opposition aux cancers de grande taille généralement hétérogènes et hypervascularisés. Ce caractère hypovasculaire se traduit par un rehaussement très faible ou absent en phase précoce après injection et faible en phase retardée.

Au total, l'IRM détecte les lésions de 1 cm, voire moins, et améliore la caractérisation des masses indéterminées en TDM, en particulier pour le diagnostic de kyste compliqué ou suspect.

D.L'urographie intraveineuse :

Son rôle dans le diagnostic de cancer du rein se limite désormais à une découverte fortuite devant une symptomatologie urinaire. Elle ne permet la visualisation que des lésions volumineuses à développement exorénal et situées sur la convexité du rein ou au niveau du sinus rénal, déformant les cavités pyélocalicielles.

E.L'Artériographie :

Elle n'a plus d'indication, en dehors de cas exceptionnels. Elle peut permettre une cartographie artérielle, bien que celle-ci puisse aujourd'hui être envisagée par les méthodes d'imagerie en coupe sur les appareils de dernière génération.

4.3 Bilan d'extension : (12-22)

Il repose essentiellement sur le scanner qui est susceptible de se prononcer sur le stade TNM. L'IRM peut aussi être utile chez des patients présentant une insuffisance rénale ou pour évaluer l'extension veineuse d'un thrombus néoplasique ou cruorique.

A. L'extension locorégionale :

Elle est évaluée de façon identique par TDM et par l'IRM.

La TDM reste l'examen de référence pour le bilan d'extension loco-régional et à distance. L'examen doit être réalisé d'une façon rigoureuse, si possible par une acquisition hélicoïdale ou matricielle centrée essentiellement sur l'abdomen (13). Il doit comprendre une acquisition sans injection de produit de contraste mais aussi une phase artérielle. Une phase médullaire et une phase tardive (14). L'acquisition sans injection de produit de contraste permet d'apprécier la cinétique de rehaussement de lésion. Le temps vasculaire améliore la détection des lésions vasculaires présentant une hyper vascularisation fugace qu'il s'agisse d'anomalies vasculaires ou de localisations synchrones notamment hépatiques. La phase médullaire permet de détecter les petites lésions médullaires et analyse du pédicule veineux alors que la phase tardive permet de faire un bilan des cavités excrétrices. L'utilisation des acquisitions matricielles permettrait d'apprécier l'infiltration de la graisse avec une sensibilité de 96 % et une spécificité de 93 %, l'extension extracapsulaire dans l'espace périrénal est soupçonnée devant des spicules ou des nodules dans la graisse périrénale avec un épaississement des fascias périrénaux. L'examen du pelvis dans le même temps n'est pas nécessaire (16).

À l'IRM le seul signal fiable de l'extension tumorale dans l'espace périrénal est la présence de travées ou spicules péri-tumorales de signal faible ou intermédiaire en T1 et en T2. Leur détection est augmentée par l'utilisation de séquences avec

saturation de graisse et avec injection de produit de contraste pour prouver leur rehaussement, en règle de faible intensité. L'IRM a les mêmes limitations que la TDM. La sensibilité de ce signe est de 60 % à 70 %, la spécificité est supérieure à 94 %. La taille de la tumeur n'est pas un critère fiable.

B.L'extension ganglionnaire :

L'extension ganglionnaire est sous évaluée par l'examen échographique. Lorsqu'elle est visible, il s'agit de masses polycycliques d'échogénicité variable, échogène à hypoéchogène, autour des hiles rénaux et au niveau du rétropéritoine.

À la TDM, classiquement il s'agit de nodules situés autour des gros vaisseaux rétropéritonéaux de densité tissulaire se rehaussant après injection de produit de contraste. Ils sont volontiers multiples, formant, lorsqu'ils sont volumineux et regroupés, des masses à contours polycycliques refoulant les structures vasculaires. Un ganglion supérieur à 1,5 cm de diamètre est considéré comme suspect de métastase.

Pour l'atteinte ganglionnaire, l'IRM et la TDM ont les mêmes critères sémiologiques basés sur la taille. Les limitations sont les mêmes, c'est-à-dire un envahissement microscopique dans un ganglion de taille normale ou une hyperplasie inflammatoire dans des ganglions de plus de 1,5 cm. Leurs performances sont identiques (90 % de fiabilité globale). L'IRM est plus performante que la TDM pour distinguer une adénopathie d'une circulation collatérale. Des produits de contraste ferromagnétiques spécifiques du réseau lymphatique sont en développement et permettraient d'augmenter la fiabilité pour les lésions voisines de 1 cm.

C.L'extension veineuse :

L'atteinte de la veine rénale est parfois difficile à affirmer, la veine cave inférieure est mieux explorée par l'échographie chez un patient bien échogène, en particulier dans son segment rétrohépatique. L'extension cave se produit par une masse échogène endoluminale partiellement ou totalement occlusive avec déformation du bord antérieur de la veine cave et élargissement localisé de celle-ci. Lorsque le thrombus est partiellement occlusif, sa mobilité peut être appréciée. En revanche, l'analyse de la veine cave inférieure sous rénale est d'appréciation plus difficile en imagerie noir et blanc et nécessite une évaluation doppler. Le codage couleur facilite la localisation exacte de l'extrémité supérieure du thrombus grâce aux flux circulants emplissant la lumière encore perméable de la veine cave. La présence d'une néovascularisation au sein du thrombus néoplasique est parfois visible en doppler couleur. Le niveau de thrombus doit être précisé par une échographie transoesophagienne. Cette dernière permet aussi, si nécessaire, de monitorer le bourgeon en peropératoire. Une compression de la veine cave par une hypertrophie ganglionnaire rétropéritoneale peut être difficile à distinguer d'un thrombus cave.

À la TDM, l'extension veineuse à la veine rénale peut être visualisée directement sous la forme d'un bourgeon tumoral infralimal élargissant le calibre du vaisseau. Il s'agit d'une masse intraluminaire, hypodense, homogène ou non, se rehaussant après injection de produit de contraste de façon similaire au rehaussement du processus tumoral. La TDM détecte l'existence de plusieurs veines rénales et/ou une extension dans les veines lombaires. Au niveau de la veine cave inférieure, une lacune hypodense, entourée de produit de contraste, est à différencier du phénomène de flux laminaire au temps précoce avant que le sang opacifié des membres inférieurs ne vienne se mêler au sang veineux rénal. Un

volumineux bourgeon déforme les contours de la veine cave, dont le calibre est augmenté. Si la TDM permet de soupçonner ou de faire le diagnostic de thrombus dans la veine cave inférieure dans beaucoup de cas, la localisation du thrombus reste imprécise dans le plan axial. Des reconstructions multiplans sont possible sur des machines de dernière génération.

La cavographie a de grosses insuffisances pour ce diagnostic et n'a plus que des indications exceptionnelles.

Le rôle principal de l'IRM dans la cadre du bilan d'extension d'une tumeur rénale est l'appréciation de l'envahissement veineux. Le problème majeur est de localiser le pôle supérieur du thrombus (par rapport aux veines sus-hépatique, à l'oreillette droite et en intracardiaque) et l'éventuelle extension tumorale ou surtout cruorique sous-rénale. L'avantage de l'IRM est de réaliser des séquences dans le plan frontal et sagittal. Elles sont particulièrement utiles pour apprécier l'extension crâniale d'un thrombus intracave, avec une bonne résolution et un excellent contraste. L'IRM a une efficacité de 100 % pour l'envahissement de la veine cave, de 80 % pour l'envahissement de la veine rénale et de 80 % pour l'atteinte de l'oreillette. Elle précise les dimensions de la lésion. La séquence d'angio-IRM avec injection de produit de contraste associant une phase précoce artérielle puis tardive, veineuse, est actuellement proposée avec des résultats satisfaisants à la fois pour les veines rénales et la veine cave inférieure (sensibilité et spécificité de 100 %). L'IRM distingue un thrombus tumoral d'un thrombus cruorique, qui est fréquemment retrouvé en amont dans la veine cave inférieure sous-rénale. Ces thrombus cruorique sont de signal faible à intermédiaire et ne sont pas rehaussés après injection.

D. Les métastases :

Elles sont à rechercher par ordre de fréquence au niveau du poumon (50 % à 60 % des formes métastatiques), du médiastin, de l'os, du rein, du foie, de la surrénale et du cerveau.

Les métastases hépatiques sont recherchées par l'échographie avec une fiabilité satisfaisante.

Une acquisition TDM au niveau du thorax est souhaitable dans le cadre du bilan préopératoire bien que ne modifiant pas la prise en charge initiale. L'extension de localisations prévalentes osseuses n'est pas exceptionnelle surtout chez le sujet jeune, la scintigraphie osseuse est la plus utile pour la recherche des localisations secondaires sur l'ensemble du squelette. Lorsqu'une immunothérapie est envisagée, un bilan TDM de l'encéphale est nécessaire. Des localisations secondaires au niveau de la graisse rétro-péritonéale, du pancréas et, d'une façon plus exceptionnelle au niveau de la thyroïde ou du sein ont aussi été décrites. L'aspect des lésions secondaires rénales peut être variable. Bien souvent, elles reproduisent l'aspect tomodynamométrique et le comportement hémodynamique de la lésion primitive.

E. Etat du rein controlatéral :

Avant d'envisager une néphrectomie, un bilan fonctionnel du rein controlatéral est essentiel. Il comportera :

Un bilan radiologique : qui se base sur l'aspect échographique et scannographie avec des clichés d'UIV.

La scintigraphie rénale quantitative sera nécessaire au moindre doute, en cas d'atteinte tumorale bilatérale ou de tumeur sur rein unique.

F. L'état général du malade :

Le retentissement général de la maladie peut être mesuré par le « performance status » soit par l'index de Karnofsky, soit par l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance Status).

Ø L'index de Karnofsky:

C'est un outil d'évaluation subjective qui permet une quantification de l'état général d'un malade cancéreux. C'est un instrument dont le rôle principal est de donner à toutes les thérapeutiques un langage commun concernant l'état des patients, ce qui permet d'établir un consensus de suivie de l'état de ces malades sous traitement. L'index de Karnofsky permet de classer les patients en groupes (A, B, C) puis ces groupes ont été subdivisés pour former 11 catégories. On peut ainsi parler de l'état du patient en pourcentage du sujet normal au patient décédé. (Tableau 1)

Ø l'ECOG :

L'ECOG est simple d'utilisation, il a été validé comme facteur pronostique du cancer du rein. Il comprend 4 grades :

0= activité normale.

1= restreinte dans l'activité physique difficile mais ambulatoire.

2=alidité moins de 50 % du temps.

3= complètement alité.

Tableau 1 : Echelle de performance de Karnofsky.

Description simple	%	Critères
Peut mener une activité normale Pas de prise en charge particulière	100%	Etat général normal - Pas de plaintes, ni signes de maladie
	90%	Activité normale - Symptômes mineurs - Signes mineurs de maladie
	80%	Activité normale avec difficultés - Symptômes de la maladie
Incapable de travailler Séjour possible à la maison Soins personnels possibles	70%	Capable de s'occuper de lui-même - Incapable de travailler normalement
	60%	Besoin intermittent d'une assistance mais de soins médicaux fréquents
	50%	Besoin constant d'une assistance avec des soins médicaux fréquents
Incapable de s'occuper de lui-même Soins institutionnels souhaitables	40%	Invalide - Besoin de soins spécifiques et d'assistance
	30%	Complètement invalide - Indication d'hospitalisation - Pas de risque imminent de mort
	20%	Très invalide - Hospitalisation nécessaire - Traitement intensif
Etats terminaux	10%	Moribond
	0%	Décédé

G. Le bilan biologique :

La vitesse de sédimentation : c'est un facteur de mauvais pronostic quand elle est supérieure à 30 min à la première heure (18).

L'hémogramme : une anémie est retrouvée chez 30% des patients (19). On retrouve une polyglobulie dans 3 % des cas (20).

Le bilan hépatique : il est le meilleur paramètre biologique pronostique sur le plan métastatique.

La créatininémie qui est le plus souvent normale.

La calcémie : c'est un paramètre pronostique significatif au stade métastatique (21,22).

5. Classification du cancer du rein :

A l'issue du diagnostic, il est possible de donner un stade d'extension du cancer. (28)

La classification la plus utilisée est la classification TNM, T pour tumeur, N pour ganglion (node en anglais), et M pour métastases. Dans le cas du cancer du rein, la classification TNM est la suivante :

- T (Tumeur)
 - Tx non déterminée
 - T0 pas de tumeur
 - T1 limitée au rein et ≤ 7 cm
 - § T1a < 4 cm
 - § T1b > 4 et < 7 cm
 - T2 limitée au rein et > 7 cm
 - T3
 - § T3a envahissement de la graisse périrénale et/ou de la surrénale

- § T3b envahissement de la veine rénale et/ou de la veine cave sous-diaphragmatique
 - § T3c envahissement de la veine cave supérieure
 - T4 franchissement du fascia de Gerota.
- N (Adénopathies régionales)
 - § Nx non déterminé
 - § N0 pas de métastase ganglionnaire
 - § N1 métastase au niveau d'un ganglion unique
 - § N2 métastases au niveau de plusieurs ganglions
- M (Métastases à distance)
 - § Mx non déterminé
 - § M0 pas de métastase
 - § M1 métastase(s) à distance

Ceci permet de différencier les formes localisées, sans métastase, et les formes disséminées. Parmi les formes localisées, l'extension locale augmente le risque de rechute.

C'est dans ces situations que l'on discute actuellement l'intérêt d'un traitement adjuvant.

6 .Anatomopathologie du cancer du rein : (23-27)

Souvent réalisée sur pièce de néphrectomie, elle confirme le diagnostic de cancer du rein et permet d'identifier le type histologique et de définir le grade tumoral.

6.1 Les carcinomes à cellules rénales (CCR) :

Répartis en différents types histologiques :

A. Carcinome à cellules claires (80 à 90 %) :

Cette tumeur représente 75 % des carcinomes à cellules rénales. Le sex ratio est de 2 hommes pour 1 femme, avec un pic d'incidence à la sixième décade. Elle se développe à partir des cellules du tube contourné proximal.

Macroscopique :

Il s'agit le plus souvent de tumeurs de taille volumineuses (8cm en moyenne).

Le siège de cette tumeur est réparti uniformément au sein du parenchyme rénal sans localisation préférentielle.

La tumeur est typiquement sphérique et comporte parfois de petits nodules satellites en contiguïté ou à distance de la tumeur principale.

La surface de la tumeur est lisse, brillante, souvent parcourue par un fin lacis veineux. À la coupe, la couleur jaune-châmois est caractéristique. Selon le degré de remaniement, d'autres aspects peuvent être observés et notamment une coloration rougeâtre ou grisâtre, consécutive à des phénomènes hémorragiques, nécrotiques ou fibreux. On peut observer des calcifications centrales ou périphériques.

Enfin, la tumeur peut être de nature kystique avec un contenu clair ou hémorragique.

Selon sa taille et son siège, la tumeur peut atteindre la capsule rénale voire envahir la graisse péri rénale. La tumeur peut s'étendre dans la veine rénale, plus rarement dans la veine cave inférieure.

Histologie :

Il s'agit d'un adénocarcinome constitué d'une prolifération acineuse de cellules au cytoplasme clair, optiquement vide.

La cellule claire qui constitue la prolifération est de grande taille, de forme polygonale, avec un noyau central et un cytoplasme chargé de glycogène et de lipides à l'examen ultrastructural.

Cependant la plupart des carcinomes à cellules claires sont composés de plusieurs types cellulaires : cellules claires, éosinophiles, voire fusiformes. De ce fait, les carcinomes à cellules claires sont désignés par le contingent cellulaire le plus représenté. Il existe un rôle pronostique du type cellulaire, en effet les tumeurs constituées de plus de 75 % de cellules claires ont un meilleur pronostic à stade et à grade identiques, que les tumeurs à cellules éosinophiles ; les tumeurs à cellules fusiformes ayant un pronostic encore plus péjoratif.

D'autres types architecturaux sont aussi observés, papillaires ou kystiques. Les formes kystiques sont une réelle entité anatomo-clinique qui peut poser des problèmes d'interprétation diagnostique car les cellules tumorales peuvent n'être localisées qu'à une petite partie du kyste.

Enfin, quelle que soit l'architecture, les remaniements observés en macroscopie existent aussi à l'examen histologique. Il peut exister des bandes fibreuses qui morcellent le parenchyme tumoral associées à de l'inflammation, des foyers hémorragiques, nécrotiques ou des calcifications.

Le grade nucléaire :

Compte tenu de l'hétérogénéité des carcinomes à cellules claires, la détection d'un nombre croissant de tumeurs rénales de petite taille, ainsi que l'apparition de traitements complémentaires, il semble important d'effectuer un histo-pronostic pour permettre une meilleure évaluation de la tumeur.

Le grade nucléaire de Fuhrman, proposé en 1982, est actuellement le critère pronostique retenu.

Il s'agit d'un grade purement nucléaire, qui est simple et reproductible. Son apprentissage est facile et il tient compte de l'hétérogénéité des tumeurs le grade nucléaire le plus élevé est le seul pris en compte.

Ce grade tient compte uniquement de l'aspect des noyaux, sans intégrer l'architecture tumorale, le type cellulaire ou le contenu cytoplasmique.

Il permet principalement de reconnaître parmi les patients dont la tumeur est localisée, ceux dont l'évolution à moyen terme risque d'être péjorative.

Certaines séries ont montré que le grade nucléaire était corrélé statistiquement avec la survie, sans cependant de différence significative entre les grades 1 et 2.

On peut ainsi définir les carcinomes à cellules rénales de bas grade (grades 1 et 2) et ceux de haut grade (grades 3 et 4).

En pratique, les carcinomes à cellules rénales sont principalement de grades 3 et 4 (71 % selon l'enquête épidémiologique AFU). Cette classification nucléaire est parfaitement adaptée aux carcinomes à cellules rénales, à l'exception des oncocytomes.

La génétique :

L'identité génétique qui caractérise les carcinomes à cellules claires est la délétion du bras court du chromosome 3 (-3q), présente dans 95 % des cas. Cette délétion constitue un événement génétique précoce dans la tumorigénèse. Le gène suppresseur de tumeur de la maladie de Von Hippel-Lindau est situé sur le segment 3p (3p 25-26). Ce gène code pour une protéine qui intervient dans le mécanisme complexe de la transcription.

Ce gène du VHL est muté dans 75 à 80 % des cas de cancers familiaux et dans 40 à 50 % des cancers sporadiques.

D'autres anomalies génétiques non spécifiques sont rapportées. Elles constituent des évènements génétiques plus tardifs. La fréquence de la délétion du chromosome 14 (-14q) augmente avec l'apparition des métastases (70 %).

B- Carcinomes tubulo-papillaires :

Ces tumeurs représentent 10 % des carcinomes à cellules rénales. Elles sont plus fréquentes chez la femme (sex ratio : 8/1). L'âge moyen se situe dans la sixième décennie.

Les cellules tumorales ont pour origine les cellules des tubes contournés distaux ou les reliquats métanéphriques.

Les tumeurs tubulo-papillaires regroupent l'adénome papillaire et le carcinome tubulo-papillaire. L'adénome papillaire se développerait à partir de reliquats métanéphriques et peut être considéré comme le précurseur du carcinome tubulo-papillaire.

Les tumeurs tubulo-papillaires sont souvent multiples et parfois bilatérales. Elles représentent le type histologique le plus fréquemment retrouvé chez les hémodialysés ayant développé une dysplasie multi-kystique acquise.

Elles ont un meilleur pronostic que les carcinomes à cellules claires. Mais selon des études récentes, il semble exister une hétérogénéité pronostique qui serait liée à des paramètres cytogénétiques.

Macroscopie :

Il s'agit le plus souvent de tumeurs de petite taille (moins de 3 cm), homogène, de couleur blanchâtre.

Lorsque la tumeur est volumineuse, il peut exister des lésions kystiques dont le contenu est séreux. De nombreuses calcifications peuvent exister.

Enfin, il faut souligner que les volumineuses tumeurs sont souvent entourées de petits nodules satellites dans le parenchyme rénal adjacent. Des lésions identiques peuvent apparaître dans le parenchyme rénal controlatéral.

Histologie :

L'architecture est tubulo-papillaire dans 95 % des cas, il existe parfois quelque formes tubulaires pures.

L'architecture tumorale est composée de tubes allongés, parfois adossés, parsemés de structures papillaires.

Ces tubes et ces capillaires sont recouverts par des cellules de petite taille, cubiques, au cytoplasme basophile avec un noyau ne comportant que peu d'atypies cytonucléaires et représentant des tumeurs de bas grade (1et2).

Toutefois, il peut exister des tumeurs tubulo –papillaires plus rares présentant des atypies nucléaires de haut grade.

Comme dans toutes les tumeurs, il peut exister des remaniements inflammatoires, nécrotiques ou hémorragiques. Dans ce contexte, il existe des histiocytes spumeux occupant l'axe des papilles tumorales associés à un stroma inflammatoire.

Il existe parfois des calcifications disposées dans l'axe fibreux de certaines papilles.

Génétique :

On ne retrouve pas la délétion du bras court du chromosome 3 associée aux carcinomes à cellules claires.

Par contre, il existe une trisomie 7 et une trisomie 17 associées à une perte de l'Y (-Y) dans les adénomes tubulo-papillaires et les petites tumeurs de bas grade.

De plus, les tumeurs les plus agressives comportent souvent une trisomie 16,12 et 20 et une délétion du 14 (carcinomes tubulo-papillaires et tumeurs invasives de haut grade).

C- Carcinome à cellules chromophobes :

Ces tumeurs ont été identifiées en 1985 par THONES.

Ces carcinomes représentent 5 % des tumeurs à cellules rénales et seraient de malignité atténuée.

Ils sont plus fréquents chez la femme. La moyenne d'âge est la sixième décennie. Ils se développent à partir des cellules intercalaires de type B du tube collecteur, le plus souvent sous la forme d'une tumeur unique.

Macroscopie :

Ces lésions sont volumineuses (taille moyenne 8 cm).

Leur surface uniforme est parfois parsemée de foyers hémorragiques.

À la coupe, leur coloration est homogène, beige rosée.

Histologie :

Il existe deux types histologiques :

Un type composé de cellules volumineuses au cytoplasme microvacuolaire avec un épaississement de la limite cytoplasmique qui réalise un aspect en cadre, cet aspect est très caractéristique.

Un type composé de cellules éosinophiles pouvant simuler un oncocytome.

Ces cellules chromophobes comportent un noyau central qui a parfois de profondes incisures et une chromatine épaisse renforcée par un volumineux nucléole.

Des aspects fréquents de binucléation peuvent exister.

L'architecture de ces tumeurs est compacte réalisant de larges massifs cellulaires au sein d'un stroma peu abondant. Les foyers de nécrose et les remaniements hémorragiques sont rares.

Les cellules tumorales ne contiennent pas de glycogène ni de lipides. Elles sont très nettement colorées par le fer colloïdal (coloration histochimique de Hale) qui révèle la présence de multiples petites formations granulaires de couleur bleuâtre disposées de façon homogène dans le cytoplasme et au niveau du cadre cellulaire. Cette disposition permet de les différencier des oncocytomes.

Génétique :

Il existe des pertes de matériel chromosomique impliquant 7 chromosomes, essentiellement le chromosome 1, le chromosome 2 et le chromosome 13. Dans 56% des cas, la tumeur présente une perte du bras court du chromosome 3.

A ces pertes chromosomiques, s'ajoutent des altérations de l'ADN mitochondrial non encore bien caractérisées.

D. Carcinome des tubes collecteurs extra-pyramidaux (carcinomes de Bellini) :

Ces tumeurs sont rares (1 %) et d'évolution très péjorative.

Il existe une nette prédominance masculine. L'âge moyen est de 55 ans.

Les cellules tumorales dérivent des cellules principales du tube collecteur au niveau de la médullaire.

Macroscopie :

Classiquement situées dans la région médullaire du rein, elles ont une taille moyenne de 5 cm. Cette tumeur s'étend vers les cavités urinaires, infiltre les pyramides mais globalement ne déforme pas le rein. Elle est très dure et de couleur blanchâtre. Il peut exister des zones d'invasion vasculaire.

Histologie :

Ce sont essentiellement des tumeurs d'architecture papillaire.

Les cellules qui composent ces papilles sont cubiques et bombent dans la lumière donnant un aspect « en clou de tapissier » caractéristique. Elles peuvent être claires ou granuleuses.

Ces tumeurs s'entourent d'un stroma à réaction desmoplastique et s'étendent de proche en proche vers les tubes adjacents.

Génétique :

Il y a peu de données concernant l'étude cytogénétique de ces tumeurs. Les anomalies génétiques rapportées sont les pertes du chromosome 1, du chromosome 6 et chromosome 14.

E. Les carcinomes sarcomatoides :

Ils représentent moins de 5 % des cancers du rein.

Il s'agit d'un groupe non homogène de tumeurs au pronostic effroyable qui se développent à partir des cellules des tubes contournés ou des tubes collecteurs ou des tubes collecteurs.

On considère actuellement que ces tumeurs sont indifférenciées et proviennent de l'ensemble des carcinomes à cellules rénales à l'exception de l'oncocytome.

Macroscopie :

Il s'agit de masses volumineuses, avec de nombreux foyers hémorragiques et nécrotiques.

Cette tumeur s'étend souvent dans la graisse périrénale et envahit les vaisseaux du hile.

Histologie :

Elle est proche des sarcomes, surtout de l'histiocytome fibreux malin.

L'immuno-histochimie permet dans ce cas de différencier ces deux types tumoraux.

Il existe des cellules fusiformes associées à des cellules claires ou éosinophiles.

Il s'agit sur le plan cytologique d'une tumeur de haut grade (3 et 4). Le contingent épithélial peut-être difficile à mettre en évidence, ce qui nécessite des prélèvements multiples pour trouver des formes de transition.

Génétique :

Il existe peu d'anomalies génétiques rapportées, à l'exception des pertes des chromosomes 8, 9,14.

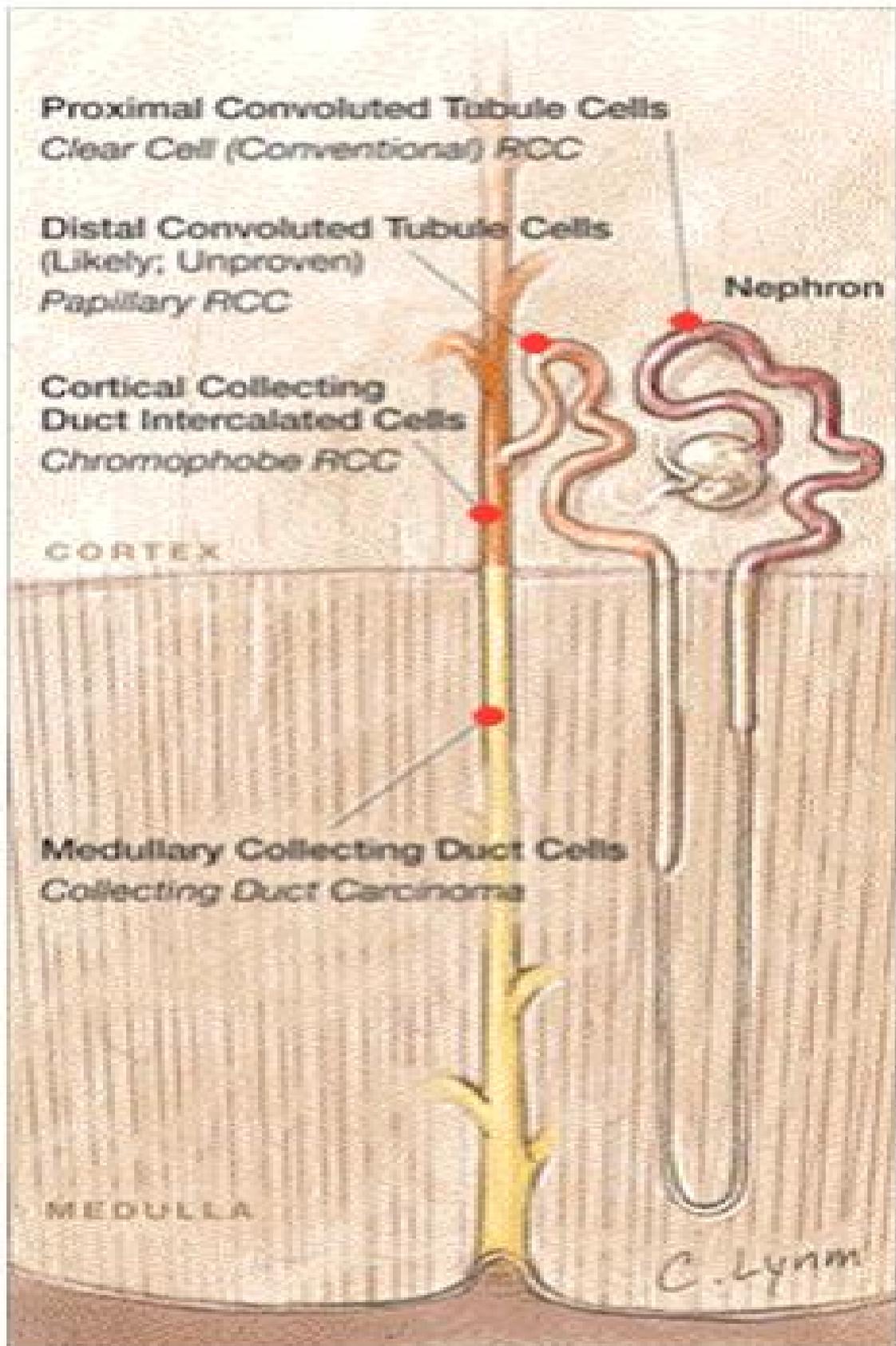


Schéma 9 : Localisation rénale des différentes tumeurs.

6.2 Les autres tumeurs malignes du rein :

A. Les tumeurs primitives neuro-ectodermiques :

Il s'agit de tumeurs rares incluant les tumeurs carcinoïdes et les carcinomes à petites cellules que l'on regroupe actuellement sous le terme de « PNET » (Primitive Neuro Ectodermic Tumor).

Ø Les tumeurs carcinoïdes :

Ces tumeurs surviennent dans la cinquième décennie.

En macroscopie, la tumeur est de couleur beige, le plus souvent volumineuse, bien limitée et comporte des remaniements hémorragiques.

En histologie, les aspects observés sont identiques à ceux des autres tumeurs carcinoïdes : tumeur d'architecture insulaire ou cordonale séparée par un fin tractus conjonctivo-vasculaire et composée de cellules argyrophiles révélées par l'examen immuno-histochimique (kératine, NSE, chromogranine).

Ø Les carcinomes à petites cellules :

Il s'agit de tumeurs d'évolution très péjorative que l'on regroupe sous le terme de « PNET ».

Ces tumeurs sont volumineuses, très extensives avec une invasion des structures locales.

En histologie, il existe des nappes tumorales de petites cellules, avec des foyers de nécrose et des embolies vasculaires.

Un marquage immuno-histochimique MIC2 (traduisant une translocation 11 ; 22) a été proposé. Sa spécificité est discutée puisqu'il serait également exprimé dans d'autres tumeurs du rein, notamment les tumeurs rhabdoides.

B. Les sarcomes du rein :

Il s'agit de tumeurs malignes mésenchymateuses qui représentent environ 1 % de l'ensemble des tumeurs malignes du rein chez l'adulte.

Le diagnostic de sarcome doit être porté après élimination des formes sarcomatoides des carcinomes à cellules rénales, des formes sarcomateuses des néphroblastomes et des métastases rénales de sarcome des tissus mous.

En macroscopie, il s'agit essentiellement de tumeurs volumineuses (taille moyenne 19 cm).

On identifie les tumeurs suivantes : le fibrosarcome (type le plus fréquent), le léiomyosarcome, l'histiocytome fibreux malin, le liposarcome, le rhabdomyosarcome, l'ostéosarcome et le sarcome de Kaposi, décrit dans des reins transplantés ou chez des malades du Sida, dont le pronostic est toujours sévère.

C. Les lymphomes du rein :

Le diagnostic ne peut être établi qu'après avoir exclu un envahissement rénal et rétropéritonéal par un lymphome malin non hodgkinien.

En macroscopie, il s'agit de lésions indurées, situées essentiellement au niveau du hile, parfois multinodulaires avec des ganglions lymphatiques hiliaires. Ils peuvent également se développer sur des transplants rénaux.

En histologie, il s'agit essentiellement de lymphomes diffus à grandes cellules en général de phénotype B.

D. Les tumeurs du blastème de l'enfant chez l'adulte :

Il s'agit essentiellement de néphroblastome, de la tumeur rhabdoïde et du sarcome à cellules claires.

E. Les tumeurs secondaires :

Il s'agit le plus souvent de métastases bilatérales (70%). Les cancers primitifs responsables de métastases rénales sont les carcinomes : bronchique, digestif, mammaire, du col utérin, du pancréas, de la prostate, du testicule et le mélanome.

L'aspect macroscopique montre deux formes : une forme multi-nodulaire avec des métastases le plus souvent de couleur blanchâtre et une forme massive tumorale déformant le rein.

L'aspect histologique n'a pas de signification particulière.

Le traitement classique du cancer du rein

I. Le traitement chirurgical :

1. La néphrectomie totale élargie

1.1 Principes :

La lymphadénectomie systématique sont actuellement controversées. La néphrectomie totale élargie est le traitement de référence. La surrénalectomie et

A .Surrénalectomie :

Actuellement, la plupart des auteurs s'accordent pour ne pas réaliser systématiquement de surrénalectomie (28-37). Dans les cancers du rein au stade local, l'incidence de l'atteinte surrénalienne est faible (0,6%). Certains critères du bilan radiologique préopératoire (TDM et/ou IRM) rendent la surrénalectomie nécessaire: surrénale anormale, tumeur du rein stade supérieur ou égal à T3, localisée au pôle supérieur ou multifocale (28).

B.Lymphadénectomie :

Dans le cadre du cancer du rein localisé, l'intérêt de la lymphadénectomie est encore incertain.

Une étude randomisée de l'Organisation européenne de recherche sur le traitement des cancers (EORTC) a permis de démontrer l'absence d'augmentation de la morbidité de la lymphadénectomie étendue au cours de la néphrectomie totale élargie, la faible incidence de curages positifs (3,3%) chez les patients non suspects en préopératoire (38) ,l'absence d'amélioration en termes de survie apportée par le curage étendu (39) et semble ne pas retrouver d'avantage thérapeutique à la lymphadénectomie étendue chez les patients atteints d'envahissement ganglionnaire sans métastases à distance (40).

C. Embolisation :

L'embolisation est rarement indiquée pour le traitement en urgence d'une hémorragie massive ou le traitement palliatif d'une tumeur chez un patient inopérable

1.2 Technique :

Décrite par Grégoire en 1905 puis confirmée par Robson en 1963 (41), la néphrectomie élargie est définie par l'exérèse du bloc surrenalo-rénale et de la graisse péri-rénale entourée du fascia de Gérota, après ligature première du pédicule rénal (42). Elle respecte les principes de la chirurgie carcinologique. Cette néphrectomie peut être élargie à la veine cave lorsqu'il y a une extension veineuse. Bien sûr le diagnostic précis d'envahissement doit être fait en pré-opératoire afin de choisir la voie d'abord et être préparé à cette chirurgie veineuse particulière qui peut nécessiter l'ouverture (et le clampage) de la veine cave inférieure, la découverte de la veine cave inférieure sus-hépatique et rétro-hépatique (avec mobilisation du foie), voire l'ouverture du diaphragme et de la veine cave intrapéricardique.

La néphrectomie peut être élargie aussi aux organes de voisinage ; côlon et mésocôlon, grand épiploon, rate, queue du pancréas.

Tous les degrés sont possibles, de la simple néphrectomie « élargie » pour une tumeur limitée à une néphrectomie « extensive » ; la voie d'abord peut donc être différente.

Le choix de la voie d'abord est surtout guidé par la préférence individuelle du chirurgien ; cependant il ne faut pas oublier qu'en règle, il faut tout de même choisir une approche qui permettra la ligature précoce du pédicule.

C'est pourquoi dans certains cas d'énormes tumeurs hypervascularisées, on peut commencer par une embolisation de l'artère rénale ; l'hémorragie est réduite et la ligature initiale de la veine rendue plus facile, ce n'est cependant pas une

technique anodine car elle peut se compliquer, aboutissant à un retard de l'intervention. En général, sauf exception, il est toujours possible en choisissant bien la voie d'abord, de lier d'emblée le pédicule. On distingue ainsi :

Ø La lombotomie :

La lombotomie "élargie" est pour beaucoup la voie habituelle, en réséquant la XIème côte ou dans le XIème espace , elle donne une bonne exposition et peut rester extrapéritonéale, son inconvénient principal est qu'elle ne permet pas l'exploration intrapéritonéale, et rend l'abord premier du pédicule difficile si la tumeur est grosse.

Ø La laparotomie médiane :

C'est un abord antérieur qui permet une ligature première du pédicule sans mobilisation rénal avec la possibilité d'explorer les organes intrapéritonéaux.

Ø La voie sous costal :

Elle peut être facilement agrandie, en "chevron" de l'autre côté. Elle permet un abord premier du pédicule et d'exécuter toute la chirurgie quelle que soit l'extension, on peut aisément enlever le cancer du rein gauche et le bourgeon cave même rétro-hépatique par une voie sous-costale, par ailleurs facile (et solide) à refermer.

Ø La thoraco-phréno-laparotomie :

Décrite en 1949 par Chute aux USA et en France par A.Dufour vers 1953, elle donne un grand jour sur le pôle supérieur lorsque la tumeur est polaire supérieure et surtout à gauche.

Si la voie est large, elle est tout de même très latéralisée et de morbidité non négligeable. Il est rare aujourd'hui d'être obligé d'y avoir recours.

En pratique, les voies d'abord antérieurs et notamment sous costales utilisées dans 70 % des cas sont les plus adaptées à la néphrectomie élargie. Pour une petite

tumeur on peut avoir recours à la lombotomie et dans quelques cas exceptionnels d'énormes tumeurs polaires supérieures à la thoraco-phréno-laparotomie.

1.3 Indications :

L'accumulation des résultats oncologiques favorables pour la chirurgie conservatrice permet de limiter les indications de néphrectomie totale élargie au cas où la chirurgie partielle ne peut atteindre ses objectifs carcinologiques associés à une morbidité potentielle limitée.

- Les tumeurs (T1, T2) où une néphrectomie partielle est jugée techniquement difficile.
- Les tumeurs du rein localement avancées, supérieur à 4 cm de diamètre sauf en cas de rein unique (T3).

1.4 Complications :

Les suites de la néphrectomie peuvent être émaillées de complications ; les situations les plus fréquemment rencontrées sont :

- Le collapsus suite à une compensation sanguine insuffisante après néphrectomie, au cas où l'intervention aurait été hémorragique.
- Les troubles respiratoires sont consécutifs à une ouverture pleurale méconnue ou insuffisamment réparée aboutissant à un pneumothorax révélé par la dyspnée et polypnée, une embolie pulmonaire possible surtout au cours de l'ablation d'un thrombus de la veine cave inférieure.
- La fièvre : elle est consécutive à une suppuration pariétale ou une suppuration d'un hématome ou d'une collection au niveau de la loge rénale. Le drainage de la loge rénale est fondamental au cours d'une néphrectomie.

- L'anurie : elle est rarement observée au cours de l'ablation accidentel d'un rein unique ou du meilleur rein lors d'une atteinte bilatérale ou lorsque le collapsus vasculaire n'a pas été convenablement corrigé.
- Les fistules purulentes : elles sont observée en cas de corps étrangers (fil, compresses) égarés dans la loge, un fragment de rein au contact d'une ligature pédiculaire difficile, des débris de capsule ou de graisse nécrosée.

La fistulographie permet de montrer le trajet fistuleux, sa profondeur et de faciliter la mise du foyer.

- ü Les fistules intestinales : sont dues à une blessure méconnue ou réparée de l'intestin ; ou bien à une nécrose secondaire de la paroi intestinale ischémique par atteinte des vaisseaux nourriciers.
- ü Les fistules urinaires : elles ont deux explications
 - Fragment rénal oublié ou duplicité urétérale méconnue ayant laissé le petit rein supérieur.
 - Un reflux vésico-rénal.

II. Traitement médical : (cancer du rein métastatique).

Un patient sur deux présente, au moment du diagnostic ou lors de son évolution, des métastases de son cancer du rein. Jusqu'à présent, les traitements qui ont été utilisés dans cette situation se sont révélés peu performants. Les sites métastatiques sont le plus fréquemment le poumon, les ganglions, et plus rarement le foie, le squelette, le cerveau, la surrénale ou d'autres organes tels que la thyroïde ou le vagin.

En cas de métastase, il peut s'agir d'une métastase unique qui, si elle est extirpable, doit être traitée chirurgicalement et, si elle n'est pas extirpable, doit être traitée médicalement ou par irradiation. Si les métastases sont multiples, elles relèvent essentiellement d'un traitement médical et il faut pour tenir compte des éléments pronostiques actuellement connus du cancer du rein qui sont l'état général, le délai d'apparition de la métastase par rapport au diagnostic du cancer du rein, le nombre de sites métastatiques, l'âge et la perte de poids.

1. Chimiothérapie :

Les carcinomes à cellules rénales se développent à partir des tubules proximaux, ils ont des niveaux élevés d'expression de plusieurs protéines résistantes aux médicaments, la glycoprotéine P, et sont donc résistants à la plupart des chimiothérapies. La chimiothérapie semble être modérément efficace que si le 5-fluorouracile (5FU) est combiné avec des agents d'immunothérapie (43).

Seuls 5FU en association avec une immunothérapie semble être efficace chez les patients atteints de CCR métastatique.

2. Immunothérapie :

2.1 Produits :

A. Interferon-alpha :

Dans des études randomisées, l'IFN-alpha a prouvé la supériorité de la survie par rapport au traitement hormonal chez les patients atteints CCR métastatique (44). L'interféron-alpha a fourni un taux de réponse de 6-15%, avec une diminution de 25% du risque de la progression tumorale et un bénéfice de survie modeste de 3-5 mois par rapport à un placebo équivalent (45,46).

L'effet positif de l'IFN-alpha est particulièrement important chez les patients avec des carcinomes à cellules claires histologiquement, avec bas risque selon les critères de Motzer et une métastase pulmonaire seulement(46).

Dans une étude prospective randomisée, l'IFN-alpha a montré une équivalence en efficacité à l'association IFN-alpha + IL2 + 5FU (47).

Une combinaison de bevacizumab + IFN-alpha a récemment démontré l'augmentation des taux de réponse et de survie sans progression dans le traitement de première ligne par rapport à l'IFN-alpha en monothérapie(48).

Toutes les études des essais randomisés récentes comparant les médicaments anti-angiogéniques dans un contexte de première ligne à l'IFN-alpha en monothérapie ont montré une supériorité soit de Sunitinib, Bevacizumab + IFN-alpha ou Temsirolimus (48-50).

Tableau 2: MSKCC (Motzer) des critères pour prédire la survie des patients à un stade avancé de CCR selon la présence ou l'absence de cinq facteurs de risque distincts (46).

Facteurs de risque	Le seuil défini
Indice de Karnofsky	<80
Temps depuis le diagnostic jusqu'au traitement par IFN- α	< 12 mois.
l'hémoglobine	< Limite inférieure de la fourchette de référence du laboratoire.
La lactate déshydrogénase	> 1,5 fois la limite supérieure de la plage de laboratoire.
La calcémie corrigée	> 10,0 mg / dL (2,4 mmol / L).

Bas risque : 0 facteur de risque /risque intermédiaire : 1-2 facteurs de risque/ haut risque : >3 facteurs de risque.

B. Interleukin-2 :

L'interleukine-2 (IL-2) a été utilisé pour traiter les CCR métastatiques depuis 1985 avec des taux de réponse allant de 7 à 27% (50-52).

Le traitement optimal par l'IL-2 ne donne pas des résultats, mais à long terme (> 10 ans) une réponse complète a été obtenue avec de fortes doses d'IL-2 en bolus (53).

La toxicité de l'IL-2 est plus élevée que celui de l'IFN-alpha. Seuls les carcinomes à cellules claires répondent à l'immunothérapie. L'interleukine-2 n'a pas été validée dans des études randomisées contrôlées (46).

L'interleukine-2 a plus d'effets secondaires que l'INF-alpha.

Les fortes doses IL-2 donnent une réponse complète durable dans un nombre limité des cas.

L'interleukine-2 peut être utilisé en monothérapie chez des patients sélectionnés avec un profil de bon pronostic.

2.2 Indications :

- L'Interféron-alpha en monothérapie n'est plus recommandée comme traitement de première intention pour les CCR métastatiques.
- l'IFN-alpha en monothérapie ou IL2 à forte dose en bolus ne peut être recommandée comme un traitement de première ligne pour les CCR métastatiques que dans des cas sélectionnés avec un type histologique à cellules claires et de bons facteurs pronostiques (bon état général, carcinome à cellule claire, métastase pulmonaire seulement)..
- Le bevacizumab + IFN-alpha est recommandé comme traitement de première intention chez les patients à faible et à risque intermédiaire.
- Les Combinaisons de cytokines, avec ou sans chimiothérapie supplémentaire, n'améliorent pas la survie globale par rapport à une monothérapie.

Les nouveautés thérapeutiques dans le
traitement du cancer du rein:

I. La chirurgie conservatrice :

1. Principes :

Ils reposent sur l'exérèse complète de la lésion avec une marge de sécurité de parenchyme sain et la graisse péri-rénale adjacente. Seule l'énucléation ne se soumet pas à ces règles. L'échographie per-opératoire peut être d'un apport considérable pour orienter le geste sur des tumeurs intra parenchymateuse (55). La qualité de l'hémostase peut être améliorée par l'utilisation de colle de fibrine, de laser Yag, d'argon, voire plus récemment de bistouris à ultrasons, à micro-ondes, de water jet, de la radiofréquence ou de la bioglu.

Les patients avec un stade non avancé de RCC (T1) devraient subir une néphrectomie conservatrice. La néphrectomie radicale n'est plus le traitement de référence dans ces cas (56-60).

La surrénalectomie (avec néphrectomie) n'est pas nécessaire chez la plupart des patients, sauf quand il ya une grande tumeur du pôle supérieur et un envahissement directe de la glande surrénale est suspecté (61-68).

La lymphadénectomie étendue n'améliore pas la survie chez les patients atteints de CCR et devrait être limitée aux situations avec une dissection des ganglions lymphatiques palpables (23).

Les métastases lymphatiques à distance sont deux fois plus fréquentes chez les patients atteints d'une CCR avec un thrombus tumoral. L'augmentation de l'agressivité biologique de la maladie a une plus grande influence sur le pronostic clinique que l'extension crânienne d'une thrombose intra-cave (69-73).

L'embolisation peut être une approche palliative bénéfique chez les patients inappropriés à la chirurgie et souffrant d'une hématurie massive ou des douleurs au niveau du flanc (74-79).

2. Les indications :

Les indications standard pour la chirurgie conservatrice sont répartis dans les catégories suivantes:

- absolue : rein unique anatomique ou fonctionnel.
- relative : le fonctionnement du rein controlatéral est affecté par une condition qui pourrait altérer la fonction rénale dans l'avenir;
- élective : CCR localisé unilatéral avec un rein sain controlatéral.

Les indications relatives comprennent les formes héréditaires de CCR, qui comportent un risque élevé de développer une tumeur dans le rein controlatéral.

Pour les indications électives, la chirurgie conservatrice pour les tumeurs limitées au diamètre (T1a). Les taux de survie sans récurrence et à long terme sont similaires à ceux observés après une chirurgie radicale (56-60, 80, 81). Pour les plus grandes tumeurs (T1b), la néphrectomie partielle a démontré la faisabilité et la sécurité carcinologique chez des patients soigneusement sélectionnés (82-86).

Chaque fois que cela est techniquement possible, la chirurgie conservatrice est la procédure standard pour les tumeurs rénales uniques jusqu'à un diamètre de 7 cm.

Une marge chirurgicale de sécurité minimale suite à une résection partielle du RCC est suffisante pour éviter les récurrences locales.

Il y a un risque accru de récurrences intra-rénale dans les grandes tumeurs (> 7 cm) traitées par chirurgie conservatrice, ou quand il y a une marge positive. Le suivi doit être rigoureux chez ces patients.

3. Les complications :

Les taux de complications observées avec la néphrectomie partielle sont légèrement plus élevés, mais encore très tolérables en comparaison avec la néphrectomie radicale (87).

La chirurgie conservatrice réalisée pour des indications absolues plutôt que des indications électives présente un taux élevé de complication et un risque accru de récurrence locale, probablement en raison de la grande taille de la tumeur (88-91).

4. Le pronostic :

Un patient avec une tumeur rénale sporadique solitaire de 4-5 cm de diamètre maximum et un rein controlatéral normal, à long terme la fonction rénale est mieux préservée avec une approche conservatrice qu'avec une néphrectomie radicale (93).

Grâce à une meilleure préservation de la fonction rénale, on constate une amélioration de la survie globale par rapport à une néphrectomie totale élargie (93-95).

Si la tumeur est complètement réséquée, l'épaisseur de la marge chirurgicale n'a pas d'impact sur la probabilité de récurrence locale (93-97).

II. La chirurgie laparoscopique :

1. Principes :

Depuis son introduction, la néphrectomie laparoscopique pour le CCR est devenue une procédure établie dans le monde entier. Représente une alternative à la chirurgie conventionnelle pour le traitement des tumeurs du rein.

Depuis le premier cas de néphrectomie élargie coelioscopique, rapporté en 1991 par Clayman (98), de très nombreuses séries ont été publiées dans la littérature, et leur analyse permet l'établissement des recommandations suivantes :

1.1 La néphrectomie élargie :

La néphrectomie radicale laparoscopique est le standard du traitement pour les patients atteints des tumeurs T2 et les petites masses rénales non traitables par chirurgie conservatrice (112-116). Elle donne des résultats à long terme équivalents à la néphrectomie radicale ouverte concernant le taux de survie (123, 124, 125, 114, 115, 117-122).

Avec la néphrectomie radicale laparoscopique on a constaté une diminution de la morbidité par rapport à la chirurgie ouverte, si en se référant aux quelques études utilisant la qualité de vie dans l'évaluation.

Les taux de contrôle tumoral apparaissent équivalentes pour les tumeurs T1-T2 (123, 124, 125, 114, 115, 117-122).

A. La voie d'abord :

La néphrectomie élargie est réalisable par deux voies d'abord différentes : trans-péritonéale (coelioscopique) et rétro-péritonéale (lomboscopique).

Chacune des deux permet de respecter les principes de la chirurgie du cancer rénal :

Abord premier du pédicule, dissection dans le plan de la néphrectomie élargie, absence de contact direct avec la tumeur, absence de contact tumeur- paroi lors de l'extraction.

La voie transpéritonéale expose à un risque théorique de lésions viscérales plus élevé.

La voie lomboscopique permet un accès théorique plus rapide sur le pédicule. Elle peut en revanche représenter une limite à la dissection des tumeurs volumineuses principalement en cas de développement polaire supérieur et antérieur. Enfin elle conduit à une extraction naturelle de la pièce par agrandissement de l'incision initiale lombaire et expose à un risque objectif d'éventration à ce niveau.

Dans une étude prospective comparative, Gill (99) retrouve un temps opératoire plus court pour la voie rétro-péritonéale, mais ne constate aucune différence entre les deux voies en terme de perte sanguine, de complications, de douleurs post opératoire et de durée d'hospitalisation.

B. Le traitement du pédicule :

Il doit représenter la première étape de l'intervention, avant toute mobilisation du rein.

L'abord de sa portion tronculaire et la dissection élective des éléments artériels et veineux sont recommandés. Le contrôle vasculaire est assuré par clips, ligatures ou pinces mécaniques.

L'existence d'un thrombus de la veine rénale n'est pas une contre indication formelle à l'abord laparoscopique (100).

C. L'extraction de la pièce :

Elle est idéalement réalisée en « mono bloc », dans un sac étanche, par une incision iliaque ou un agrandissement de l'incision lombaire.

La morcellation est possible mais non recommandée en France. En effet, elle doit être réalisée dans un sac étanche résistant. La rupture du sac expose à un risque objectif de diffusion tumorale locale (récidive locale, métastase sur l'orifice du trocart).

Elle empêche dans tous les cas un staging de la tumeur.

1.2 La néphrectomie partielle :

La chirurgie conservatrice laparoscopique est indiquée pour les tumeurs rénales de petite taille et situées en périphérie (107).

Pendant la résection partielle par laparoscopie, la durée d'ischémie intra-opératoire est plus longue qu'avec la néphrectomie partielle ouverte (107, 108,109). À long terme la fonction rénale dépend de la durée de l'ischémie intra-opératoire (110).

La néphrectomie partielle laparoscopique doit être réalisée par des chirurgiens expérimentés.

Elle permet un geste comparable à celui pratiqué en chirurgie conventionnelle (avec ou sans clampage pédiculaire).

La néphrectomie laparoscopique peut être grevée d'un taux de complications per-opératoire et de marges lésionnelles plus important que la néphrectomie chirurgicale.

Même s'il n'existe pas de différence significative entre la néphrectomie laparoscopique et chirurgicale en terme de taux de récurrence locale et de survie à 5 ans, le niveau de difficulté technique de cette intervention représente une limite à sa

diffusion et empêche d'en faire une recommandation en dehors de centres experts en chirurgie laparoscopique.

2. Indications:

Il semble exister un consensus pour une limitation de l'abord laparoscopique pour un traitement radical aux tumeurs de stade T1, T2N0M0. La taille de 5 cm avait été initialement proposée comme limite à l'abord laparoscopique. toutefois, cette taille limite a été fixée de façon empirique, et avec l'expérience croissante des opérateurs, la taille de la tumeur ne semble plus représenter une limite catégorique à elle seule.

La taille maximale constatée a été de 12 cm (101) et 13 cm (102). Plusieurs cas de tumeurs de stade T3 traitées par voie laparoscopique ont été rapportés et certifiés en marges d'exérèse saines (101).

L'approche laparoscopique est une option pour la pratique d'une néphrectomie partielle dans le cadre du traitement d'une tumeur rénale exophytique de moins de 4 cm.

Les critères d'extension tumorale semblent plus importants pour contre indiquer l'approche laparoscopique : dépassement des limites de fascia de Gérota, extension veineuse jusqu'à l'axe cave, adénopathies pédiculaires.

Toutefois, l'approche laparoscopique peut être indiquée pour pratiquer une néphrectomie élargie de réduction dans le cadre d'une tumeur rénale métastatique et permettre une immunothérapie secondaire précoce. Le délai avant l'immunothérapie serait réduit grâce à l'approche laparoscopique (103), mais les conditions techniques de la néphrectomie par cette voie peuvent être difficiles en raison de la taille de la tumeur et du niveau de l'extension locale.

3. Complications :

Les complications majeurs sont essentiellement de type vasculaire, lors de la dissection pédiculaire, avec pertes hémorragiques pouvant dépasser les limites du contrôle laparoscopique et obliger à une conversion chirurgicale rapide (102, 104, 105,106).

Une lésion traumatique de la rate peut représenter une autre cause de saignement et parfois imposer une splénectomie laparoscopique ou chirurgicale (92).

Sur le plan carcinologique, la voie d'abord laparoscopique peut, en théorie du moins, induire une greffe tumorale sur l'orifice du trocart (complication spécifique). Elle a par ailleurs été suspectée de pouvoir faciliter le risque de récurrence tumorale locale ou de diffusion métastatique.

Certaines conditions techniques lors de l'intervention peuvent faciliter ce risque carcinologique : dissection traumatique du rein avec effraction tumorale (erreur de plan de dissection, ou traitement de tumeurs localement avancées) avec risque d'essaimage de cellules tumorales ; rupture du rein lors de son extraction dans un sac mal fermé ou lors d'une déchirure du sac au moment de l'extraction.

Chez les patients avec un seul rein, les résultats de la néphrectomie partielle laparoscopique dans une ambiance chaude avec une durée d'ischémie prolongée a un taux plus élevé de complications. La dialyse temporaire ou permanente est peut être nécessaire (107, 110,111).

III. Traitement mini-invasif :

De nouvelles techniques dites mini-invasives sont actuellement en cours de développement : ablation par cryothérapie, radiofréquence ou ultrasons de haute intensités focalisé (HIFU). Le terme d'ablation est classiquement réservé.

Il s'agit d'obtenir « l'ablation » de tumeurs rénales de petit volume et de bas grade et de diminuer les risques et la morbidité liés à la néphrectomie partielle ou élargie. Les modalités thérapeutiques actuellement disponibles entraînent toutes une ablation de la tumeur mais différent par le type d'énergie, le mécanisme de cytonécrose et le système délivrant l'énergie.

1. Mode d'action et données expérimentales:

1.1 La cryothérapie :

La congélation du tissu tumoral entraîne une congélation de la matrice extracellulaire puis du milieu intracellulaire avec éclatement de la membrane et mort cellulaire. Pendant la phase de réchauffement se constitue une ischémie de la zone traitée consécutive à une vasoconstriction, aux lésions endothéliales et aux thromboses microvasculaires (126). Les critères d'efficacité de la cryoablation sont définis par la tomодensitométrie ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM). La perte complète de rehaussement au contraste considérée comme un signe de destruction complète de tissu cancéreux (127).

La destruction des tissus par la congélation et la décongélation a été utilisée pour une variété d'indications médicales depuis plus de 150 ans, mais cette technique a évolué après le développement des sondes isolées avec vide d'azote liquide ou de l'argon refroidi (128). Grâce à l'effet Joule-Thomson (le refroidissement rapide de la pointe d'une sonde par une forte compression de l'azote liquide ou de l'argon en expansion), des températures de -175 ° C à -190 ° C

peuvent être mises en évidence dans les tissus mous. Des sondes cryogéniques de 1,5 à 8 mm de diamètre sont maintenant disponibles. Une boule de glace est rapidement générée autour de ce noyau et peut être surveillée en temps réel par échographie per-opératoire, TDM ou IRM. La nécrose tissulaire est obtenue par : les dommages directs au niveau cellulaire et les dommages indirectes pendant la phase de mal perfusion au cours de la décongélation. Les anciennes sondes cryogéniques avaient des effets secondaires par la formation de glace intracellulaire, la destruction cellulaires et la formation de glace extracellulaire avec pour conséquence des lésions de déshydratation et des effets sur le soluté cellulaire des lipides et le fonctionnement biophysique des protéines (129). Même si sublétales, les lésions de reperfusion secondaire aboutit finalement à la mort cellulaire. Histologiquement, le résultat final est la nécrose de coagulation, suivie par une fibrose et une cicatrisation (130).

La cryoablation rénale a démontré provoquer une destruction des tissus et, est reproductible dans des modèles animaux (131). Son ampleur dépend de la vitesse de congélation, le nombre des cycles de congélation-décongélation, la taille ainsi que la zone de contact avec la sonde cryogénique (132). La destruction complète du parenchyme rénal normal se produit à des températures inférieures à $-19,4^{\circ}\text{C}$ (133). Les cellules cancéreuses peuvent avoir besoin d'une température encore plus basse pour une mort cellulaire certaine (134).

En pratique clinique, la boule de glace est donc en général prolongée de 5 à 10 mm au-delà de la marge de la tumeur. Ainsi, pour un traitement fiable des tumeurs de 2,5 cm de diamètre, une cryosonde de 3-4 mm ou plus, ou plusieurs sondes plus fines doivent être utilisés (136).

En comparant la taille des lésions et le volume de la nécrose confluente, les lésions les plus importantes ont été constatées avec le double cycle congélation-décongélation qu'avec une congélation unique (137). Contrairement aux hypothèses précédentes de la décongélation active avec les gaz d'hélium à 15 ° C à 20 ° C / min il n'agit pas sur la taille des lésions, mais réduit le temps de la procédure de manière significative (128;138).

L'occlusion de l'artère rénale pendant la congélation n'augmente la taille de la cryolésion que marginalement (130;131,139). En pratique, la progression de la boule de glace, avec une extension de 10 mm au-delà des marges tumorales, est cliniquement carcinologique (136).

La cryoablation est la technique préférée actuellement, elle peut être réalisée par l'accès chirurgical ouvert, par laparoscopie, ou par voie percutanée.



Aspect congelé des aiguilles

Image1 : aiguilles de la cryothérapie.

A. la cryoablation chirurgicale et laparoscopique :

Après les rapports de cas isolés sur la cryoablation utilisant un accès ouvert (140), un premier rapport sur l'utilisation systématique de cette approche pour traiter des tumeurs en moyenne de 2,2 cm de diamètre chez 29 patients a été publiée (141). En utilisant l'échographie peropératoire pour la surveillance et le ciblage, des températures contrôlées avec une marge de -40°C , des congélations en double-cycle ont été réalisées avec une à trois cryosondes. Avec un suivi médian de 16 mois, un seul patient a eu une confirmation par biopsie d'une récurrence tumorale. La morbidité postopératoire a été modérée, avec cinq patients ayant nécessités une intervention après cryoablation pour contrôler le saignement sur le site de l'ablation.

L'approche laparoscopique permet une exposition similaire et une réduction du risque d'avoir un traumatisme rénal. Pour les tumeurs situées en antérieur ou médial sont abordées par voie transpéritonéale, et les tumeurs postérieures par un accès rétropéritonéal. Un transducteur à ultrasons laparoscopique déformable est utilisé pour l'insertion précise de la crysonde et le suivi de l'avancée de la boule de glace (136). Après avoir retiré le crysonde, l'hémostase est faite par une compression locale avec des traversins bioadhésif ou le laser à Argon, ou les deux.

Dans la première série clinique, plus de 32 patients avec des petites tumeurs rénales périphériques étaient traités. L'utilisation d'un double cycle congélation-décongélation, le temps de cryoablation moyenne de 15,1 minutes et le temps opératoire de 2,9 heures. La morbidité était minime avec une perte sanguine moyenne de 67 ml, aucune complication nécessitant une intervention supplémentaire, et un séjour moyen à l'hôpital de 1,8 jour. Cinq des 20 patients suivis par IRM séquentielles n'ont plus de lésions résiduelles démontrables après 1 an, et dans les 15 autres, les lésions ont diminué de taille en moyenne de 66% (136).

L'échec survient essentiellement avec des tumeurs de plus de 3 cm de diamètre et située au centre du rein (142).

B. Cryoablation percutanée

Les premières tentatives de la cryoablation des tumeurs du rein chez l'homme ont été réalisées par voie percutanée, mais elles se sont avérées insatisfaisantes en raison des limitations de la technique (143). Le développement des cryosondes amagnétique ultraminces et l'accès interventionnel de l'IRM, permettent la surveillance simultanée de la procédure dans les plans sagittal et coronal avec imagerie au-delà des boules de glace (144). Shingleton et Sewell (2001) ont utilisé des cryosondes de 2 ou 3 mm de longueur, de 5 mm des marges, et de triple séquence de congélation-décongélation de -80°C à -70°C . Pour traiter les tumeurs plus volumineuses, la sonde a été insérée à plusieurs reprises pour créer des boules de glace recouvrantes. La procédure a été réalisée avec une anesthésie générale ou sédation, avec une hospitalisation de moins de 24 heures dans 95% des patients traités. Ils ont actualisé leur expérience chez 70 patients, y compris les patients avec von Hippel-Lindau et CCR dans un rein transplanté (145). Avec un suivi moyen de 24 mois pour 59 patients, 9 (15%) patients ont nécessité une reprise en raison d'une ablation tumorale initiale incomplète. Seul un patient a nécessité une transfusion secondaire à un hématome périnéphrétique et il n'y avait pas eu de décès liés au cancer. L'efficacité de la cryoablation percutanée dans la réalisation de l'ablation complète de la tumeur n'a pas été confirmée histologiquement en série clinique. La Cryoablation percutanée avec guidage échographique a été décrit (146), mais l'échogénicité médiocre des cryosondes, rendent le suivi de la boule de glace en antérieur difficile, et la mobilité des reins à la perforation rendent la cryoablation percutanée une approche potentiellement difficile.

Les résultats cliniques prometteurs montrent qu'il s'agit d'une approche minimalement invasive et réalisable pour traiter des lésions périphériques de moins de 3 cm de diamètre. La morbidité est faible : la douleur du site interventionnel, des paresthésies et une hémorragie mineure, avec une plus grande incidence après la cryoablation percutanée (147). Les complications majeures ont été rapportées chez environ 2% de patients, principalement l'hémorragie et fistules urinaires (147).

1.2 Ablation par radiofréquence (RFA) :

Chauffage au-dessus de 60 ° C entraîne une nécrose de coagulation instantanée et irréversible de tous les tissus biologiques, avec la dénaturation des protéines cellulaires, la fonte des lipides, et la désintégration des membranes cellulaires. Les températures dans cette gamme sont constamment atteintes en fournissant un courant électrique alternatif à une fréquence dans le segment du spectre électromagnétique à la cible grâce à une électrode aiguille interstitielle (148-150). Ceci peut être réalisé soit avec des électrodes bipolaires, où le courant circule à partir d'une électrode active à une électrode négative intégrée dans l'aiguille de livraison, ou avec un système monopolaire. Avec ce dernier, le patient reçoit une électrode appliquée sur la peau pour compléter le circuit électrique et l'énergie de la RF est libérée au bout de l'aiguille monopolaire non isolée. L'énergie de la RF administrée au tissu provoque une agitation ionique dans les cellules conséquence de l'impédance électrique des tissus, et le chauffage local. L'énergie se dissipe ensuite par chauffage par conduction.

À cause de l'impédance électrique des tissus qui reste faible, une extension dynamique sphérique induit des dommages aux tissus par la chaleur(148).

La mort des tissus dépend de la distance de l'électrode, l'intensité du courant de la RF, et la durée de son application. Si l'intensité du courant est trop élevée ou appliquée trop rapidement, la dessiccation et la carbonisation se produit,

l'impédance augmente fortement, et le processus de chauffage s'arrête (151). Les électrodes Multiarray à partir desquelles jusqu'à 10 fils espacés sont déployés dans le tissu d'une manière « parapluie » à un rayon constant, quand l'impédance des tissus adjacents à une électrode particulière augmente, le courant est automatiquement redistribué aux zones de faible impédance, induisant des lésions plus homogène (148).

Différentes études expérimentales, ont été démontrées que la RF cause une nécrose complète d'une manière homogène. Une aiguille de le RF seule, indépendamment du fait que monopolaire ou bipolaire, produit toujours des lésions avec dépassement des zones viables de la cellule (150).

L'augmentation rapide de l'impédance peut être évitée par le refroidissement de l'électrode par la circulation d'eau glacée. Les tissus proches des électrodes ne sont pas en sur-chauffage, ce qui permet un plus grand dépôt d'énergie globale (152). Sinon, une solution salée hypertonique ou du gel peuvent être perfusés dans le tissu grâce à une sonde canule de la RF. L'agent électriquement conducteur facilite le rendement énergétique de l'électrode aux tissus environnants, en jouant le rôle d'une électrode «virtuelle».

Dans les reins des animaux de laboratoire, la RF à "la chaleur humide" produit plus de lésions de nécrose incomplète (153; 154), contrairement à la cryoablation.

Dans les reins du porc, l'ablation sèche (sans liquide conducteur) par RF induit habituellement une lésion plus grande et plus homogène surtout si l'artère rénale a été obstruée au cours de l'ablation, mais la différence avec des lésions obtenues dans des reins normalement perfusés apparait faible (155; 156) et donc à cause du risque d'infarctus rénal périphérique à la lésion thermique , il s'agit d'une indication très discutée(157).

En raison du faible contraste entre les tissus normaux, des tissus pathologiques et des artefacts causés par la formation de bulles de gaz, l'imagerie de la lésion peropératoire avec l'échographie, l'IRM, ou la TDM s'est avéré peu fiable (154). En général, les techniques d'imagerie sont utilisées uniquement pour placer les électrodes, et la RF est contrôlée en mesurant les changements de température ou d'impédance, ou les deux, généralement avec des « feedback » des thermo-capteurs intégrés à la fin de la RF.

Des températures supérieures à 70 ° C le long de la zone de la lésion sont nécessaires pour l'ablation complète. Pour atteindre l'uniformité thérapeutique, des températures de 105 ° C doivent être ciblés à la pointe de chaque sonde de la RF, et cela peut même être insuffisant avec des tumeurs centrales situées à proximité des gros vaisseaux (159). La thermographie infrarouge avec une caméra infrarouge laparoscopique renseigne de manière fiable sur les températures rénales au-dessus de 70 ° C, mais seulement à la surface de l'organe (160).

Finalement, le suivi de la distribution spatiale de chauffage avec la thermométrie en temps réel basé sur l'imagerie est nécessaire. Les tentatives visant à atteindre cet objectif en utilisant l'échographie, la thermométrie l'IRM, la tomographie d'impédance, ou de radiométrie micro-ondes semblent prometteurs, mais ils sont encore au stade expérimental (161).



Image2 : Position sur le ventre ou sur le côté avec localisation de la tumeur et de la sonde par le scanner.

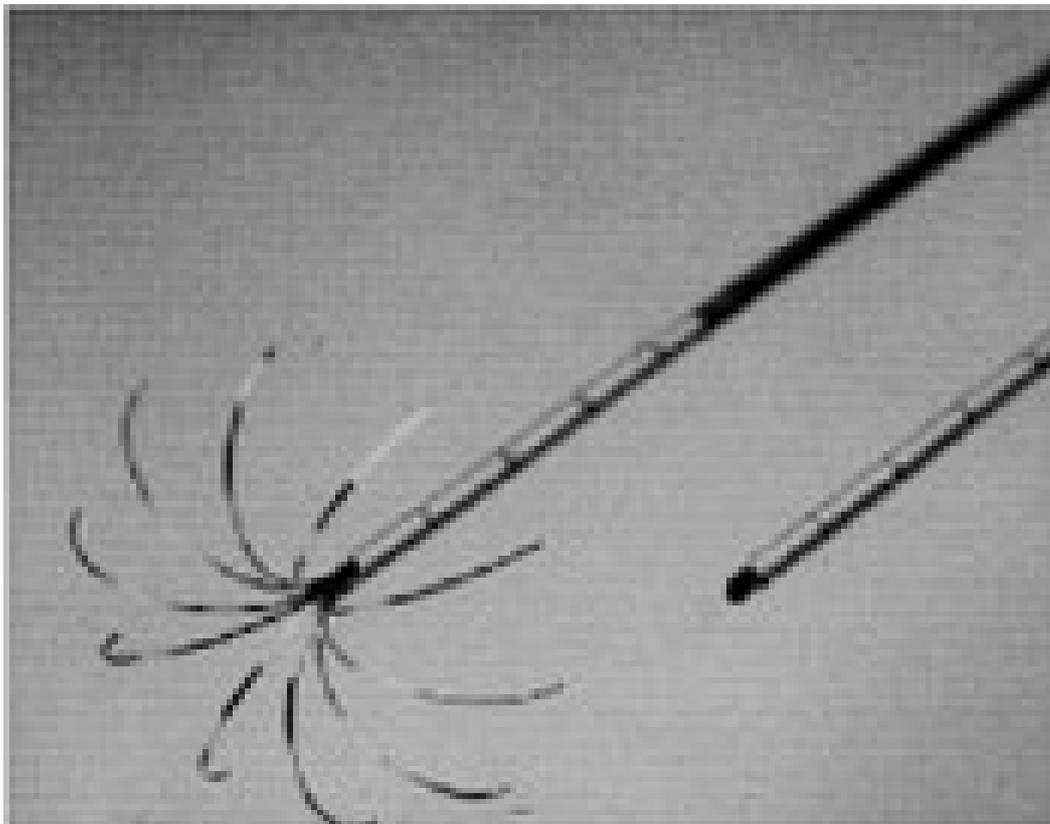


Image 3 : Sonde de la radiofréquence.

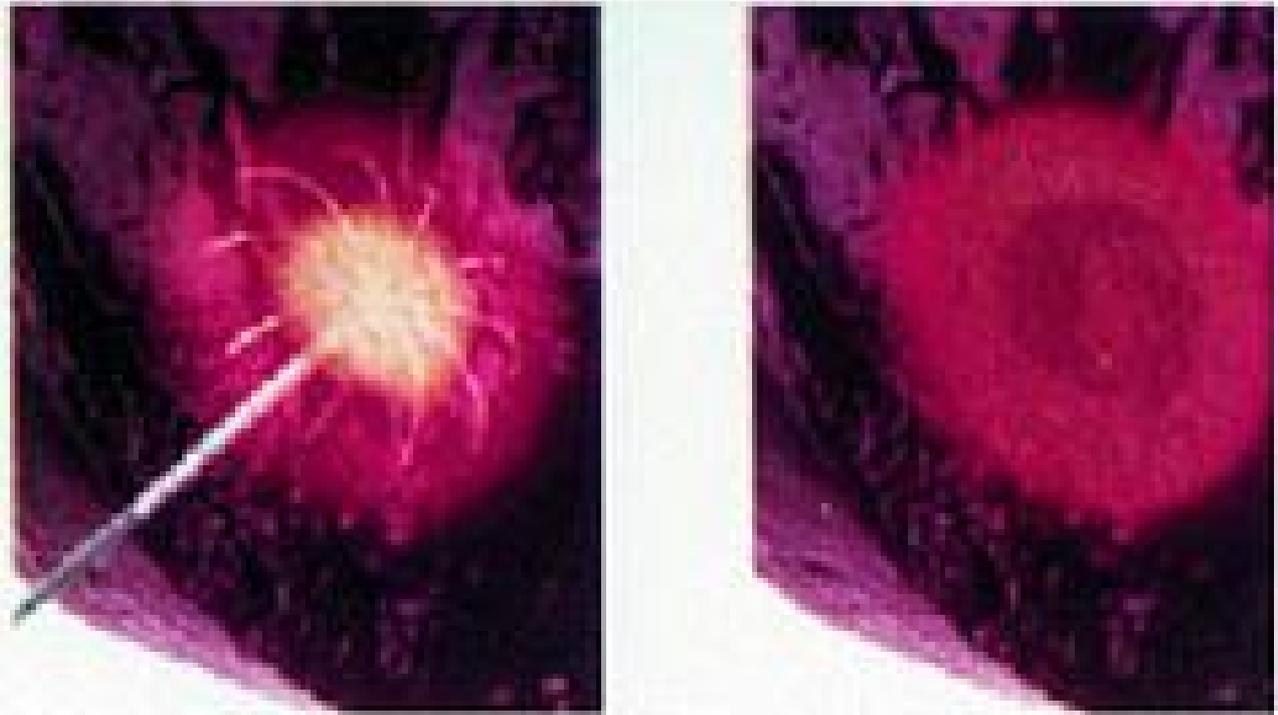


Image 4 : Coagulation de la tumeur par la chaleur.

A. Ablation par radiofréquence laparoscopique :

L'ablation par RF a été utilisée par laparoscopie, tant pour l'ablation de tumeurs in situ que d'assurer l'hémostase. Dans une série de Jacomides et Al (162), 11 tumeurs de 1.1 à 3.6 cm de diamètre, qui se trouvaient dans des positions où la néphrectomie partielle a été considérée comme difficile à réaliser. La sonde RF a été introduite par voie percutanée et, sous contrôle laparoscopique, la tumeur était mise à une thermo-ablation à 105 ° C, avec une impédance inférieure à 75 ohms, et la zone cible étendue à au moins 1 cm autour du diamètre de la tumeur. Le suivi moyen de 9,8 mois n'a montré aucune évolution chez six patients et cinq lésions ont complètement disparu. Les auteurs recommandent néanmoins l'excision après RF où cette approche est techniquement simple, et ils l'ont effectué sans complication chez les six patients. Un de ces patients avait une marge focale positive à l'évaluation histologique. La RF a également été employé pour la coagulation circonférentielle autour de la tumeur (163).

Le contrôle laparoscopique toutefois, n'exclut pas des complications intéressant surtout les structures adjacentes telles que le système collecteur (164) ou l'altération de la fonction rénale (160).

B. Ablation par radiofréquence percutanée :

Le faible diamètre des sondes de la RF ainsi que l'apport de l'imagerie rendent possible une approche percutanée. Depuis un premier rapport en 1997 (165), un certain nombre d'études de phase II ont été publiées. La persistance ou la récurrence tumorale semble dépendre principalement de la sélection des patients. Avec les petites tumeurs exophytiques, périphériques la rémission radiographique complète a été obtenue chez 50 des 51 (98%) masses traitées en une seule série, tandis que cela a été obtenu pour seulement 16 sur 22 (72%) des masses situés au centre, bien que de taille comparable (166). La morbidité est faible et, en général

limitée à de petits hématomes périnéphrétique, bien que les fistules biliaires et urinaires, pseudokystes du pancréas, et une sténose urétérale ont été rapportés (147; 167).

1.3 Ablation par MICRO-ONDES :

Les premières études expérimentales avec thermothérapie par micro-ondes et antennes en forme d'aiguille ont montré que les températures autour de 60 ° C peuvent être atteintes et soutenue au cours du temps dans les reins de lapin, ce qui entraîne une nécrose de coagulation focale (168; 169). Des températures plus élevées sont difficiles à réaliser dans un rein normalement perfusé, et donc l'utilisation des aiguilles multiples est nécessaire pour l'ablation de lésions plus importantes. Un coagulateur à micro-ondes a été développé pour faciliter l'hémostase à la résection partielle des organes parenchymateux sans ischémie. Une aiguille d'antenne de 10 à 40 mm de longueur est insérée dans le parenchyme le long du plan prévu de la résection et une zone à la forme de cône de nécrose est produite entre l'aiguille et une électrode de cercle à sa base. La dissection du parenchyme, suit ce plan dans un trajet sans effusion de sang. Une série de documents cliniques décrit que cette technique permet une néphrectomie partielle de petites tumeurs rénales sans avoir recours au clampage des vaisseaux hilaires (170; 171; 172).

1.4 Coagulation INTERSTITIELLE par laser :

En insérant des fibres laser à nu, la pointe directement dans le tissu, l'énergie du laser peut être utilisé pour l'ablation des tissus focaux par une combinaison de cavitation et des procédés thermiques. Les deux néodymes: yttrium-aluminium-grenat (Nd: YAG, 1064 nm) lasers et lasers à l'iode (830 à 980 nm) ont été utilisées expérimentalement et chez des patients sélectionnés pour l'application au niveau interstitielle (173-176). La nécrose a été obtenu avec des températures dose-

dépendantes, le cible arrivant jusqu'à 85 ° C, mais de petites zones à coloration NADH positifs documentés systématiquement viables correspond à un tissu résiduel (176). L'utilisation de lasers de diffusion et de multiples traitements de laser à fibre pourrait apporter des améliorations. Par ailleurs, le succès du traitement dépend aussi de la livraison précise de la fibre laser à la zone cible, avec un système de stabilisation de la sonde lors de la livraison d'énergie pour compenser les mouvements respiratoires, et en temps réel le suivi de l'effet du traitement.

1.5 Les ULTRASONS focalisés de haute intensité :

Quand une onde ultrasonore se propage dans les tissus biologiques, elle est progressivement absorbée et l'énergie est convertie en chaleur. Si le faisceau d'ultrasons est amené à une concentration précise pénètre à une profondeur choisie dans le corps, la haute densité d'énergie produite dans cette région donne des températures dépassant le seuil de la dénaturation des protéines. En conséquence, la nécrose survient. L'énergie diminue fortement en dehors de la zone focale de telle sorte que les tissus environnants restent intacts. L'utilisation de ces principes physiques oriente vers un nouveau prospect dans l'ablation des tissus par une thérapie ciblée minimalement invasive à partir d'une approche extracorporelle. La taille et la localisation de la région d'ablation dépend de la forme de l'élément piézoélectrique de son système de focalisation, la fréquence des ultrasons, la durée d'exposition, le coefficient d'absorption des tissus cibles, et de son intensité in situ (177). Avec des intensités plus élevée ($> 3500 \text{ W / cm}^3$) se produisent des phénomènes de cavitation, qui sont plus difficiles à contrôler. Dans une multitude d'études expérimentales, l'utilisation des ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) dans le traitement des tumeurs malignes n'entraîne pas la diffusion des cellules tumorales ou une augmentation du taux de métastases (178).

Certaines des premières tentatives de l'HIFU extracorporelle du tissu rénal ont utilisé un système fait de multiples éléments piézoélectriques arrangé sur un disque concave qui cible une zone de contact commun. Conçue à partir de lithotriteurs piézo-électriques, ils ont généré des intensités au-delà de 10 000 W / cm³, et donc entraînent des cavitations. Les études sur les reins de porc et des essais cliniques ont démontré des lésions rénales (179), et donc ce système s'est avéré peu fiable pour une utilisation clinique.

Tous les systèmes actuellement utilisés à des fins thérapeutiques ont des transducteurs d'HIFU unique, qui sont axés soit en ayant une forme concave ou avec des lentilles acoustiques. Les premiers sont petits et ont été employés principalement pour l'utilisation clinique intracavitaire, tels que transrectale HIFU dans la prostate (177). Quand les distances focales sont plus petites, des fréquences dans la gamme de 3 à 4 MHz peuvent être utilisées. Ils produisent des lésions plus petites, mais mieux définies. Un système de ce type a été développé pour utilisation laparoscopique, ce qui permet chez le porc l'ablation partielle sans endommager les structures environnantes (180).

1. Les indications et les contre-indications du traitement ablatif :

Les indications du traitement ablatif sont :

- les petites tumeurs corticales chez les patients âgés.
- Patients à risque génétiques de développement de tumeurs multiples.
- Les tumeurs bilatérales (181).
- Les patients présentant un rein unique (fonctionnel ou anatomique) et plus particulièrement les patients ayant bénéficié d'une néphrectomie pour tumeur (182).

Il existe peu de contre-indications absolues aux traitements ablatifs à part les troubles sévères de la coagulation.

Les autres contre-indications sont relatives

- Espérance de vie courte rendant un traitement inutile.
- Situations à risque d'échec ou de complications :
 - Tumeurs de grande taille > 4 cm de diamètre pouvant nécessiter des traitements itératifs, de multiples sondes ou des procédures plus complexes et morbides.
 - Tumeurs hilaires ou proches des cavités en particulier de l'uretère proximal. La cryothérapie semble moins agressive sur la voie excrétrice que la radiofréquence.

2. Complications :

Récemment une série a publié les complications mineures et majeures colligées dans 4 centres de référence ayant effectués un traitement ablatif sur respectivement 139 patients par CA et 133 par RFA, un seul décès a été enregistré. Le traitement était administré par voie percutanée (n=181) ou laparoscopique (n=92). Le taux de complications global était de 11.1% essentiellement des complications mineures (douleurs et paresthésies). Aucune des techniques ou aucune des voies d'administration ne semblait plus délétère. Le taux de complications dites majeures c'est-à-dire selon les auteurs donnant lieu à une augmentation de la durée de séjour (autre intervention ou transfusion) était de 1.8% (183). Toutefois il semble que les taux de complications urinaires et notamment d'atteinte de la voie excrétrice soit moindre avec la CA qu'avec la RFA (184,185). Enfin il existe un risque au moins théorique d'hypertension artérielle réno-vasculaire.

Le risque de dissémination tumorale n'a été, pour l'instant, observé que chez l'animal avec les deux techniques (186).

2.1 Complications de l'ablation tumorale par radiofréquence :

Compte tenu de la lésion de coagulation induite, l'hémorragie est une complication rare (187).

Une étude multicentrique effectuée par Johnson retrouvait un taux de complications de 8,3 % dont trois complications considérées comme majeures (occlusion du grêle, sténose de la jonction pyélo-urétérale entraînant une perte du rein et une fistule urinaire) (188). Bird et al, a décrit une série comparative de radiofréquence laparoscopique et de chirurgie partielle du rein. Les complications chirurgicales per et postopératoires étaient aussi fréquentes (8,2 % pour la radiofréquence laparoscopique vs 12 % pour la chirurgie partielle) (189).

La fonction rénale ne semble pas significativement altérée par la radiofréquence (189).

2.2 Complications de l'ablation tumorale par cryothérapie :

Les complications varient en fonction de la voie d'abord.

Atwell et al, sur 115 patients traités par cryothérapie percutanée retrouvait 6% de complications majeures incluant 3 cas d'hémorragie nécessitant une embolisation et deux caillotages nécessitant une dérivation urinaire (190). Hegarty et al, trouvait un taux de complications de 11 % par voie percutanée également (191). Il n'existe pas de différence de complications entre la technique laparoscopique ou percutanée.

Les principaux effets indésirables sont représentés par les paresthésies sur le point de ponction (5 % des cas) (192).

IV. Le traitement médical : Anti-angiogénique.

1. Rappel sur l'angiogénèse :

1.1 Définition :

L'angiogénèse est un phénomène physiologique qui permet la formation de nouveaux vaisseaux à partir des vaisseaux existants, notamment dans certaines situations telles que le développement postnatal, la cicatrisation ou les cycles menstruels. Ce processus favorise la prolifération cellulaire et par conséquent, dans le cas d'un cancer, le développement des tumeurs.

L'angiogénèse est actuellement le centre de nombreuses recherches pour améliorer les traitements contre les cancers, en l'occurrence le cancer du rein métastatique. En effet, actuellement, des molécules anti-angiogéniques ont révolutionnés la prise en charge du cancer du rein.

1.2 Physiologie :

L'activation des cellules endothéliales conduit à la dégradation de la membrane basale et de la matrice extracellulaire environnante. La migration orientée des cellules épithéliales est suivie d'une phase proliférative.

Les cellules endothéliales se différencient ensuite en une structure de type capillaire pour former un réseau vasculaire nécessaire au développement des tissus.

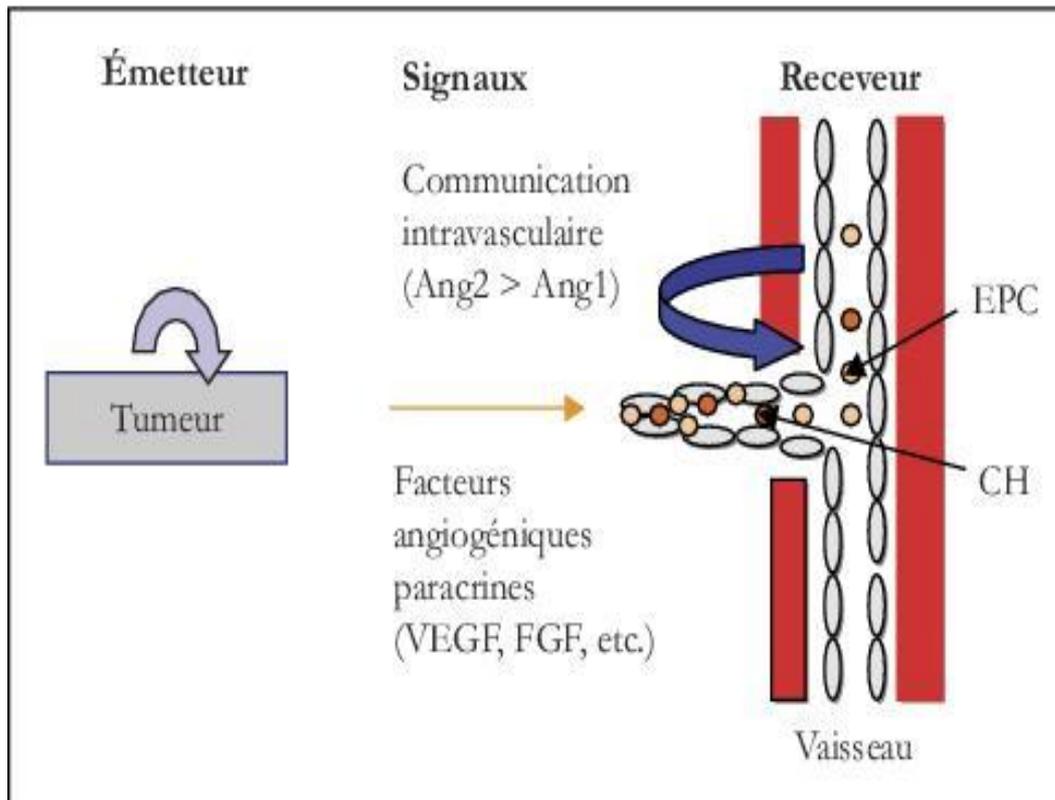


Schéma 10 : Les différentes étapes de l'angiogénèse.

Après le switch angiogénique, la tumeur produit plus de facteurs pro-angiogéniques qu'anti-angiogéniques, ce qui induit la formation de néovaisseaux. Cela est le résultat de deux types de mécanismes : 1) l'angiogénèse à partir de vaisseaux préexistants ; 2) la vasculogénèse à partir de progéniteurs (EPC) endothéliaux. Par ailleurs, des cellules hématopoïétiques (CH) sont aussi recrutées grâce à la stimulation du VEGFR1 qui est exprimé à la surface des cellules. La communication intravasculaire entre cellules endothéliales et péricytes est également perturbée à cause d'une augmentation de l'angiopoïétine 2 (Ang2) par rapport à l'angiopoïétine 1 (Ang1), ce qui conduit à une couverture péricytaire défectueuse et incomplète.

A. Les facteurs de l'angiogénèse :

Au cours de ces dernières années, il est devenu clair que l'angiogénèse n'est pas contrôlée par un seul facteur, mais par une balance des facteurs produits par les cellules normales ou tumorales. Parmi, ceux-ci, le facteur de croissance des fibroblastes-2 (FGF-2), et le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (vascular endothelial growth factor, VEGF) sont apparus comme étant des régulateurs clés de l'angiogénèse.

Ø Fibroblast growth factor :

Les FGF (facteur de croissance des fibroblastes) est une famille de 22 protéines identifiées chez l'homme. Ce sont des protéines qui activent la migration et la multiplication de cellules cibles. Ces facteurs sont généralement sécrétés par des fibroblastes.

Le mécanisme d'action des FGF, sur leurs cellules cibles, passe par leur liaison à des récepteurs spécifiques à la surface de ces cellules. Les récepteurs aux FGF (FGFR) constituent un groupe de molécules capables de recevoir des signaux de l'extérieur et de les transmettre à l'intérieur de la cellule et induire de nombreux messages cellulaires secondaires. Ces récepteurs ont généralement une activité tyrosine kinase dans leur domaine intracellulaire.

Ø Le vascular endothelial growth factor :

Le Vascular endothelial growth factor (ou VEGF) est le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, il a été découvert dans les années 1980. C'est une protéine dont le rôle dans l'organisme est de déclencher la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogénèse) qui est nécessaire pour accompagner la croissance des tissus et le développement des organes du corps humain.

Cinq molécules différentes ont été identifiées, VEGF-A à VEGF-D ainsi que le PlGF (« placental growth factor »). Le VEGF-A surtout le plus impliqué dans la croissance tumorale.

Deux récepteurs ont été identifiés, VEGFR1 et VEGFR2, seul le second semblant avoir une certaine importance.

In vitro, VEGF stimule la mitogenèse et la migration des cellules endothéliales. Il augmente également la perméabilité microvasculaire et il est parfois nommé facteur de perméabilité vasculaire.

Le VEGF est particulièrement intéressant car il joue un rôle dans la croissance des tumeurs. En effet les tumeurs, pour se développer, ont besoin d'une importante quantité de nouveaux vaisseaux sanguins et le VEGF est impliqué dans cette néoangiogenèse.

Le VEGF est sécrété par la plupart des cellules tumorales, et en partie dû au manque d'oxygénation locale. De même, un certain nombre de cellules tumorales portent des récepteurs au VEGF.

Tableau 3 (29) : Quelques facteurs activateurs d'angiogénèse

VEGF (vascular endothelial growth factor) A-E
Placenta growth factor
FGF acide et basique (fibroblast growth factor)
TGF α et β (transforming growth factor)
Angiogénine
EGF (Epidermal growth factor)
HGF/SF (hepatocyte growth factor/scatter factor)
TNF- α (tumor necrosis factor)
PDeGF (platelet-derived growth factor)
Granulocyte colony-stimulating factor
Interleukine-8
Proliférine
TP-PD-ECGF thymidine phosphorylase - platelet-derived endothelial cell
HIF (hypoxia inducible-factors)
Angiopoïétine 1, 2, 3, 4 et 5

Tableau 4 : Quelques facteurs inhibiteurs d'angiogénèse

Thrombospondine 1 et 2
CXC chémokine facteur plaquettaire 4
Endostatine
Angiostatine
Fragment hémopexine
Endorépelline
α 2-antiplasminogène
Fragment du facteur de croissance épithélial
Inhibiteur tissulaire de la métalloprotéinase-1,2
Kininogène de haut PM.
Vasostatine
Restine
Interféron- α - β

B. Switch angiogénique : (3)

L'angiogénèse tumorale s'organise selon le concept switch angiogénique. On pourrait la comparer à une balance dont la position varie en fonction du poids des mécanismes pro-angiogéniques et de celui des mécanismes anti-angiogéniques.

Ce switch angiogénique peut-être en « on » lorsque la balance est en faveur des mécanismes de l'angiogénèse ou en « off » lorsque l'effet des molécules anti-angiogéniques est prédominant sur les molécules pro-angiogéniques. Il existe de nombreux facteurs génétiques mais également métaboliques ou inflammatoires responsables de l'activation ou de l'inhibition de l'angiogénèse. En effet l'hypoxie et/ou l'activation de l'oncogènes (comme RAS ou EGFR), vont stimuler l'activation de cytokines de l'angiogénèse (comme VEGF) et d'enzymes protéolytiques (comme les métalloprotéinases) et freiner les inhibiteurs de l'angiogénèse comme la thrombospondine. Ainsi le switch se fait en faveur de l'angiogénèse dont les conséquences sont la croissance tumorale et la diffusion métastatique. Il faut comprendre que la balance se fait en faveur d'un mécanisme au dépend d'un autre et qu'il existe donc une sorte de lutte entre la multitude de phénomènes impliqués.

On sait que les molécules pro et anti-angiogéniques peuvent provenir non seulement des cellules tumorales mais aussi des cellules endothéliales, des cellules du stroma, du sang et de la matrice extracellulaire. Il faut imaginer que la cellule tumorale est noyée dans un environnement dont on sait aujourd'hui qu'il a une importance capitale et un rôle primordial dans la diffusion métastatique.

Cela explique que tous les cancers n'ont pas la même « dépendance » à l'angiogénèse par des variations d'expression des molécules pro et anti-angiogéniques.

Ceci étant, l'angiogénèse reste un des piliers de la tumorigénèse. Il est probable qu'il y ait aussi des modifications du switch en fonction de la croissance tumorale elle-même ou de sa régression.

2. Différents traitements :

Les avancées récentes en biologie moléculaire ont permis le développement de nouveaux agents pour le traitement de plusieurs CCR.

Au niveau des cellules claires dans les cas sporadiques, l'accumulation de HIF due à l'inactivation du gène de von Hippel Landau (VHL), induit la surexpression du VEGF et de PDGF (facteur de croissance dérivé des plaquettes), promoteurs de la néo-angiogénèse (193-195). Ce processus contribue de manière substantielle au développement et à la progression du CCR. Actuellement, plusieurs médicaments ciblant ont été approuvés à la fois aux Etats-Unis et en Europe pour le traitement du CCR métastatique:

- Sorafenib (Nexavar®);
- Sunitinib (Sutent®);
- Bevacizumab (Avastin®) en combinaison avec l'IFN- α ;
- Pazopanib (Votrient®);
- Temsirolimus (Torisel®);
- Everolimus (Afinitor®).

Plusieurs autres nouveaux agents ciblant l'angiogénèse sont sous enquête, ainsi que des combinaisons de ces nouveaux agents entre eux ou avec des cytokines.

2.1 Les inhibiteurs de la tyrosine kinase :

A.Sorafenib :

Le Sorafénib est un inhibiteur multible des tyrosines kinases par voie orale avec une activité contre Raf-1 sérine / thréonine kinase B-Raf, VEGFR-2, platelet-derived growth factor receptor (PDGFR), FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT-3) et c-KIT. Un essai de phase III de Sorafenib contre le placebo, chez des patients après l'échec d'un traitement par immunothérapie systémique préalable ou inappropriés à l'immunothérapie. Le résultat montre une amélioration de survie de 3 mois sans progression en faveur du Sorafenib (196). La survie semble améliorée chez des patients en passant du placebo au traitement par Sorafenib (197).

B.Sunitinib

Le Sunitinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase (TK). Il inhibe sélectivement PDGFR, VEGFR, c-KIT et FLT-3 et a des propriétés anti-tumorales et anti-angiogénique. Des essais de phase II avec le Sunitinib en tant que deuxième ligne en monothérapie chez les patients atteints de CCR métastatique ont démontré un taux de réponse partielle de 34 à 40% des patients et une maladie stable > 3 mois chez 27 à 29% des patients (198).

Dans un essai de phase III récent de première ligne en monothérapie comparant le traitement par le Sunitinib contre l'IFN-alpha, le Sunitinib atteint un taux de survie sans progression plus long que l'IFN-alpha (11 vs 5 mois, $p < 0,000001$).

Les résultats suggérant une monothérapie par l'IFN-alpha ont été inférieurs par rapport au Sunitinib chez des patients à risque faible et moyen de développement de CCR métastatique (199). La survie globale était respectivement de 26,4 et 21,8 mois dans le bras Sunitinib et l'IFN-alpha, respectivement ($p = 0,05$) (199). Chez les patients passant de l'IFN-alpha au Sunitinib ($n = 25$), la médiane de

survie était respectivement de 26,4 contre 20,0 mois pour le Sunitinib et l'IFN-alpha, ($p = 0,03$). Chez les patients qui ne reçoivent aucun traitement après l'étude, la survie médiane globale a atteint 28,1 mois dans le groupe de Sunitinib comparativement à 14,1 mois dans le groupe IFN-alpha ($p = 0,003$).

C.Pazopanib

Le Pazopanib est un inhibiteur de l'angiogénèse par voie orale ciblant le VEGFR, PDGFR, c-KIT. Dans une étude randomisée prospective de Pazopanib versus placebo dans le traitement des patients atteints de CCR métastatique et chez les patients traités par cytokines, il y avait une amélioration significative pour la survie sans progression tumorale de (9,2 vs 4,2 mois) (200).

2.2 ANTICORPS MONOCLONAUX HUMANISÉS :

A.Bevacizumab en monothérapie et combiné à l'interféron-alpha :

Le Bevacizumab (Avastin®), est un anticorps monoclonal anti-VEGF humanisé (93 p. 100 humain et 7 p. 100 murin) qui est capable de se lier à toutes les isoformes du VEGF. Une étude de phase I a mis en évidence une demie-vie de 21 jours et l'absence d'apparition d'anticorps dirigés contre le Bevacizumab 201.

Une étude de phase II randomisée en double aveugle a évalué l'efficacité du Bevacizumab aux doses respectives de 3 et 10 mg/kg en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines versus placebo chez 116 patients ayant un cancer du rein métastatique résistant à l'immunothérapie (202). L'étude a été arrêtée en raison d'une prolongation significative de la survie sans progression dans le bras Bevacizumab forte dose. Les résultats de l'analyse en intention de traiter montraient une augmentation significative du temps jusqu'à progression dans le bras Bevacizumab 10 mg/kg par rapport au bras placebo (respectivement 4,8 mois versus 2,5 mois, $P = 0,001$), tandis qu'une augmentation non significative du temps jusqu'à progression était observée dans le bras Bevacizumab 3 mg/kg versus

placebo (respectivement 3 mois versus 2,5 mois, $P = 0,04$). Seulement 4 réponses partielles ont été documentées survenant toutes dans le bras 10 mg/kg, soit un taux de réponse objective de 10 p. 100 à cette dose. La survie globale n'était pas significativement différente entre les 3 bras.

Une étude de phase III a été rapportée à l'ASCO 2007 évaluant l'intérêt en première ligne de l'association Interféron alpha/Bevacizumab (dose de 10 mg/kg IV toutes les 2 semaines) versus placebo chez 649 patients ayant un cancer du rein métastatique (203). L'objectif principal de cette étude est la survie globale. Ce critère est encore indisponible en raison d'un nombre d'événements insuffisants. En termes de réponse objective, l'association Interféron/Bevacizumab est significativement plus efficace comparée à l'association Bevacizumab/placebo (31 p. 100 vs 13 p. 100, $P = 0,0001$). L'association Interféron/Bevacizumab s'accompagne d'une augmentation significative de la survie sans progression comparée à l'association Bevacizumab/placebo (10,2 mois vs 5,4 mois, $HR = 0,63$; $P < 0,0001$).

Une étude de phase II randomisée a testé l'association du Bevacizumab IV, 10 mg/kg, toutes les 2 semaines, avec l'Erlotinib (inhibiteur du EGF-R) 150 mg/j (par voie orale) en première ligne, chez 104 patients néphrectomisés, avec un CCR métastatique (204). La survie sans progression n'est pas différente entre les deux bras (9,9 mois pour l'association Bevacizumab/Erlotinib vs 8,5 mois pour le Bevacizumab seul ; $P = 0,58$). De même, le taux de réponse objective est superposable entre les deux bras (14 p. 100 vs 13 p. 100).

2.3 INHIBITEUR DE mTOR

A. Le temsirolimus

Le Temsirolimus est un inhibiteur spécifique de mTOR (Mammalian target of rapamycin). La stimulation de mTOR s'accompagne de l'expression de nombreuses protéines intervenant dans le cycle cellulaire et la réponse à l'hypoxie (notamment HIF-1 α).

Le Temsirolimus a été étudié chez 111 patients ayant un cancer du rein métastatique réfractaire aux cytokines avec trois niveaux de dose 25, 75 ou 250 mg/semaine en IV sur 30 minutes (205). Le taux de réponse objective était de 7 p. 100 (1 réponse complète et 7 réponses partielles) et le taux de réponse mineure de 26 p. 100. Le bénéfice clinique (RC + RP + réponse mineure + stabilisation de plus de 24 semaines) est de 51 p. 100. La médiane de survie sans progression et de survie globale était de 5,8 et 15 mois, respectivement. De même, le Temsirolimus (5-25 mg/semaine IV) a été étudié avec l'interféron (6 à 9 MUI trois fois par semaine par voie sous-cutanée) en phase I/II (205). À partir des 71 patients traités par cette association, le taux de réponse partielle a été de 11 p. 100 et de stabilisation durant plus de 24 semaines de 30 p. 100. La médiane de survie sans progression était de 9,1 mois. Dans cette étude, la dose maximale tolérée était de 15 mg/semaine pour le Temsirolimus et de 6 MUI pour l'interféron alpha. Une étude de phase III en première ligne a comparé chez des patients présentant un cancer du rein métastatique de mauvais pronostic, le Temsirolimus seul ou en association avec l'interféron alpha à l'interféron alpha seul (206). Les patients étaient randomisés dans l'un des trois groupes de traitements : Interféron alpha (18 MUI trois fois par semaine par voie sous-cutanée), Temsirolimus (25 mg/semaine IV) ou interféron alpha (6 MUI trois fois par semaine par voie sous-cutanée) plus Temsirolimus (15 mg/semaine IV). L'analyse a montré une prolongation de 49 p. 100 de la médiane de

survie en faveur du groupe Temsirolimus comparé au groupe interféron alpha (10,9 mois vs 7,3 mois ; P = 0,0069, HR = 0,73).

Cependant aucune amélioration de la survie globale n'était noté entre l'association Temsirolimus plus interféron versus interféron seul (8,4 mois vs 7,3 mois ; P = 0,69).

B.Evérolimus

L'Évérolimus est un inhibiteur de mTOR par voie orale. Une récente étude de phase III compare l'Évérolimus, associé aux meilleurs soins de soutien (BSC) versus placebo chez des patients associé au BSC en échec d'une première ligne de traitement par un anti-VEGF-R, la médiane survie sans progression était de 4 mois avec l'Évérolimus contre 1,9 mois avec le placebo (p <0,001) (193,207).

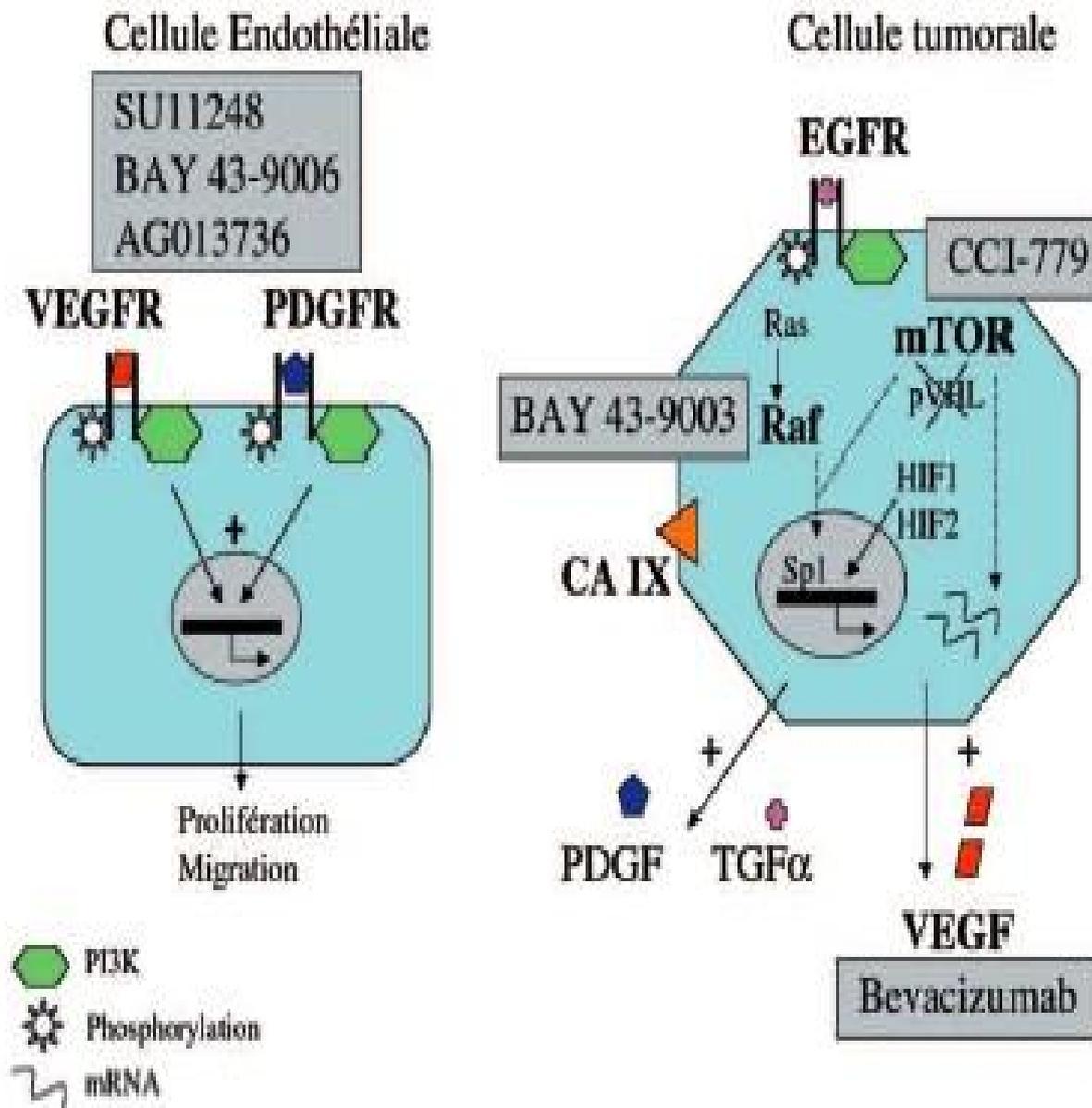


Schéma 11 : Résumé des mécanismes moléculaires responsables de l'angiogenèse et de la croissance tumorale.

Les nouvelles molécules anti-angiogéniques et leurs cibles sont indiquées à la fois sur les cellules endothéliales et tumorales. (SUI 1248 : Sunitinib, BAY 43-9006 :Sorafenib, CCI-779 :Temsirrolimus, AG013736 : Pazopanib)

3. Les indications :

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) augmentent la survie sans progression et la survie globale à la fois, utilisés comme traitement de première et de deuxième ligne du CCR métastatique.

Le Sorafenib a une efficacité prouvée autant qu'un traitement de deuxième intention après échec d'un traitement par cytokine ou chez les patients inappropriés au traitement par les cytokines.

Le Sunitinib est plus efficace que l'IFN-alpha dans le traitement des tumeurs à risque faible et intermédiaire.

L'association entre le Bevacizumab et l'IFN-alpha est plus efficace que l'IFN-alpha dans le traitement des tumeurs à risque faible et intermédiaire.

Le Pazopanib est supérieure au placebo en l'utilisant chez des patients traités par cytokine pour un CCR de bas grade.

Le Temsirolimus en monothérapie chez les patients avec CCR est plus efficace que l'IFN-alpha ou Temsirolimus+IFN-alpha.

Évérolimus prolonge la survie sans progression chez les patients ayant un échec de traitement par TKI.

Le rôle des nouveaux médicaments est encore en évaluation et des études de combinaison sont en cours.

À ce jour, aucune donnée n'est disponible indiquant que les nouveaux agents ont un effet curatif. Ces agents semblent aider à stabiliser les CCR métastatiques pour une durée prolongée.

Tableau 5 : recommandations d'EAU2010 basées sur des preuves pour la thérapie systémique de première et de deuxième ligne dans le traitement du CCR

métastatique :

traitement	le risque et traitement administré	L'agent recommandé
Traitement de la première ligne	Faible et intermédiaire	Sunitinib
		Bevacizumab + IFN-alpha
		Pazopanib
	Haut	Temsirolimus
Traitement de la deuxième ligne	Cytokine	Sorafénib
		Pazopanib
	Inhibiteur de VEGFR	Évérolimus
	mTOR	Des essais cliniques

Recommandations pour la thérapie systémique du RCC métastatique :

Le Sunitinib est recommandée comme traitement de première intention chez les patients à faible et à risque intermédiaire.

Le Sorafénib est recommandée comme traitement de deuxième ligne pour les CCR métastatiques après l'échec des cytokines.

Le Temsirolimus est recommandé comme traitement de première ligne chez les patients à haut risque.

Le Bevacizumab + IFN-alpha est recommandé comme traitement de première intention chez les patients à faible et à risque intermédiaire.

Le Pazopanib est recommandé comme traitement de première ligne et après l'échec des cytokines.

Évérolimus peut être utilisé comme traitement de deuxième intention après échec des inhibiteurs de la tyrosine kinase.

4. Complications :

4.1 La toxicité cardio-vasculaire et l'HTA :

S'il existe une HTA préexistante et mal contrôlée, le Bévacicumab est contre-indiqué. Un traitement de l'HTA doit être envisagé en cas d'augmentation de la pression systolique de plus de 2 points. Si la TA n'est pas contrôlée, il faut envisager un arrêt temporaire du traitement.

Sur le plan cardiaque, le Sunitinib doit être arrêté si la fraction d'éjection ventriculaire gauche est inférieure à 40 % ou si elle diminue de plus de 20 % par rapport à la valeur de base, s'il existe des signes d'insuffisance cardiaque gauche ou s'il apparaît une micro-angiopathie thrombotique (208).

4.2 la toxicités neurologique :

Il existe de rares cas d'encéphalopathie postérieure réversible (céphalées, altération des fonctions mentales, troubles visuels...), liée à une rupture de la barrière hémato-encéphalique et à un œdème vasogénique de la substance blanche.

La responsabilité de l'HTA est mise en cause. Les symptômes disparaissent à l'arrêt du traitement.

4.3 La toxicité rénale :

La protéinurie est peu fréquente avec le Sunitinib ou le Sorafénib (plus fréquente avec le Bévacicumab). Elle est souvent associée à une HTA. Il faut arrêter le Bévacicumab si la protéinurie est supérieure à 2 g/24 h et/ou si l'HTA n'est pas contrôlée et/ou en cas de syndrome néphrotique.

Le Sunitinib peut donner des micro-angiopathies nécessitant l'arrêt du traitement. L'aggravation de la fonction rénale est probablement d'origine multifactorielle (toxicité liée aux injections scanner, rein unique, âge, déshydratation...) ; avec le Sorafénib, on a la possibilité de poursuivre le traitement

en diminuant la dose, alors qu'il s'agit de contre-indication formelle pour le Bévacizumab ou les inhibiteurs de mTOR.

4.4 Retentissement sur l'état général :

L'asthénie est la principale cause de réduction de dose par le patient ou son médecin. L'anorexie (liée à la dysgueusie ou à une mucite) et l'amaigrissement (lié à l'asthénie, l'anorexie, la dysgueusie, la mucite ou les diarrhées) peuvent justifier un arrêt temporaire ou une réduction des doses jusqu'à récupération ou stabilisation.

4.5 La toxicité gastro-intestinale :

Les diarrhées (d'une fréquence de l'ordre de 38 % avec le Sunitinib et le Sorafénib) (209) sont invalidantes car répétées et impérieuses (4 à 8 selles par jour, diurnes et nocturnes, parfois « urgentes » nécessitant le port de protections). Elles sont généralement inférieures à 1 litre par 24 h, mais il faut toujours se méfier du risque de déshydratation elles surviennent surtout après la troisième semaine et à n'importe quel moment du traitement. Les diarrhées diminuent avec la diminution du traitement, mais ne réapparaissent pas toujours à sa reprise.

En cas de survenue de diarrhées de grade 3, on peut proposer une interruption du traitement pendant 7 jours pour permettre la résolution des symptômes, suivie d'une réintroduction avec réduction de la dose pendant 28 jours puis une reprise à dose pleine par la suite en l'absence de perte de poids. En cas de second épisode de diarrhées de grade 3, la réduction de dose sera définitive. Si les diarrhées et/ou la perte de poids persistent malgré la réduction de dose, la décision d'arrêt de traitement sera prise en accord avec le patient.

4.6 Le syndrome mains-pieds

Il est extrêmement fréquent, avec 3 grades :

- grade 1 : engourdissement, dysesthésie, paresthésie, fourmillement et érythème, avec un inconfort n'empêchant pas les activités

normales. La prise en charge repose sur des mesures de prévention.

- grade 2 : érythème douloureux et œdème, avec un inconfort limitant les activités normales. La prise en charge repose sur des mesures de prévention et des conseils dermatologiques.
- grade 3 : desquamation humide, ulcération, phlyctène, douleurs importantes, avec un inconfort sévère qui empêche toutes activités normales.

Les rash cutanés nécessitent une diminution de dose, plus rarement un arrêt temporaire du traitement.



Image 5 : Photographie des lésions dermatologiques observées dans le syndrome main-pied.

4.7 La toxicité muqueuse :

Il s'agit le plus souvent de mucites, atteignant la muqueuse buccale. La toxicité est différente de celles liées à la chimiothérapie. On les retrouve avec le Sorafénib ou le Sunitinib, généralement après 3 semaines de traitement.

Cette toxicité est dose dépendante et est responsable d'une anorexie parfois très invalidante. En cas de grade ≥ 3 , une diminution de dose est nécessaire.

Les autres muqueuses peuvent également être atteintes : muqueuse nasale (épistaxis), muqueuse gastrique (épigastral-gies), muqueuse anale (avec poussées hémorroïdaires).

4.8 La toxicité hématologique :

Il peut s'agir d'une thrombopénie, d'une neutropénie et/ou d'une lymphopénie. En cas de grade 3 ou 4 (5 à 10 % des cas) une réduction de dose, voire un arrêt temporaire, est nécessaire. L'anémie doit faire rechercher un saignement digestif (gastrique).

4.9 La toxicité endocrinienne :

L'hypothyroïdie latente peut également être impliquée. En effet, les antiangiogéniques peuvent agir sur la vascularisation des acini thyroïdiens ou plus vraisemblablement par l'inhibition de la voie des MAP-kinases impliquée dans la prolifération des thyrocytes induite par la TSH (208).

CONCLUSION

Depuis quelques années, la prise en charge thérapeutique des cancers du rein bénéficie de progrès considérables. Les traitements ablatifs ont pour caractéristiques d'être : mini-invasif, l'épargne néphronique et leurs complications moins fréquents que le traitement chirurgical, leurs indications thérapeutiques peuvent être élargies chez des patients à haut risque chirurgical. Les résultats des anti-angiogéniques ont révolutionné les stratégies thérapeutiques dans la prise en charge du cancer du rein. Concernant les molécules déjà référencées, les essais cliniques se focalisent maintenant sur l'amélioration de leur efficacité, les relations effets-dose, les données de survie globale, les critères de réponse et la toxicité.

Les patients atteints d'un cancer du rein doivent être inclus dans les nombreux essais en cours afin d'administrer au mieux les molécules anti-angiogéniques, que ce soit en situation adjuvante ou néoadjuvante.

RESUME

Résumé

Les cancers du rein représentent environ 3% des tumeurs malignes chez l'être humain. Au cours des dernières décennies, l'incidence de ce cancer a progressivement augmenté principalement en raison des progrès de l'imagerie et de son utilisation plus précoce dans les investigations.

La prise en charge classique des cancers du rein repose principalement sur la néphrectomie totale élargie, et pendant des décennies, l'interféron- α et l'interleukine-2 furent les seuls médicaments disponibles, avec une efficacité modeste. L'évolution de la chirurgie du cancer du rein est marquée par l'avènement de la coelochirurgie et de la chirurgie conservatrice, et la mise au point des techniques mini-invasives, surtout la radiofréquence (une thérapie par le chaud, l'élévation thermique), et la cryothérapie (une thérapie par le froid). Le procédé consiste à implanter une ou plusieurs électrodes sous contrôle radiologique (échographique et IRM) jusqu'au sein de la tumeur.

Actuellement, La compréhension du microenvironnement de la tumeur et plus particulièrement le processus de néovascularisation tumorale ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques basées principalement sur l'inhibition de différentes voies de l'angiogenèse. Un certain nombre de molécules ont été développées comprenant soit des anticorps monoclonaux dont le Bevacizumab, soit des molécules inhibitrices de l'activité fonctionnelle tyrosine kinase (Sorafenib, Sunitinib), soit des inhibiteurs de mTOR, agissant de façon directe sur l'angiogenèse.

Summary

Renal cancers represent almost 3% of malignant human tumors. In recent decades, due to the use of imaging in the investigation of those cancers, its incidence has progressively increased.

The classic support of kidney cancer is mainly based on the radical nephrectomy, and for decades, interferon- α and interleukin-2 were the only medication available, with modest efficacy. The evolution of surgery for kidney cancer is marked by the advent of laparoscopic surgery and conservative surgery, and the development of minimally invasive techniques, especially the radio frequency (therapy by heat, the thermal rise), and cryotherapy (cold therapy). The process involves implanting one or more electrodes under radiological (ultrasound and MRI) to the tumor.

Currently, the understanding of tumor microenvironment and in particular the process of tumor neovascularization opens new therapeutic perspectives based primarily on the inhibition of different pathways of angiogenesis. A number of molecules have been developed including monoclonal antibodies such as; Bevacizumab, or molecules that inhibit the functional activity of tyrosine kinases (sorafenib, sunitinib) or mTOR inhibitors, acting directly on angiogenesis.

ملخص

يمثل سرطان الكلي حوالي 3 ٪ من الأورام الخبيثة عند الإنسان. وقد ساعد التطور في مجال التصوير الإشعاعي واستخدامه في التشخيص على تحديد نسبة انتشاره.

ويعتبر الاستئصال الجذري للكلية العلاج الكلاسيكي لسرطان الكلي، وعلى مدى عقود، أعتبر كل من (أنترفرون و أنترلوكين 2) الأدوية الوحيدة المتاحة، مع فعالية متواضعة.

مكّن تطوير جراحة سرطان الكلي من إدراج الجراحة بالمنظير والجراحة الجزئية، وتطوير تقنيات بأقل تدخل جراحي خصوصا الترددات الإشعاعية (العلاج عن طريق الحرارة، ورفع درجة الحرارة)، والعلاج بالتبريد (العلاج بالبرودة)، وتتطوي العملية على زرع أقطاب كهربائية واحدة أو أكثر تحت مراقبة بالتصوير الإشعاعي (الموجات فوق الصوتية والتصوير بالرنين المغناطيسي) للورم .

حاليا ، مكّن فهم البيئة الدقيقة للورم؛ وخصوصا عملية تجديد الأوعية الدموية؛ من فتح آفاق علاجية جديدة تعتمد في المقام الأول على كبح المسارات المختلفة لعملية تكوين الأوعية الدموية. فتم تركيب عدد من الجزيئات بما في ذلك الأجسام المضادة (بيفاسيزوماب)، و جزيئات تمنع النشاط الوظيفي للتيروزين كينيسات (سورافينيب، سونيتينيب)، و كابحات mTOR التي تتدخل مباشرة في عملية تكوين الأوعية الدموية.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Progrès en urologie, journal de l'Association française d'urologie, de l'association des urologues du Québec, et de la société Belge d'urologie, rapport AFU 2008, les métastases des cancers urologiques, progrès d'urologie(2008), suppl 7, S298-S308.
- [2] Département de médecine. Unité d'anatomie université de Fribourg. M.Adé-Damilano : 2005-2006.
- [3] DELMAS V.BENOIT G Anatomie du rein et de l'uretère. Encycl. Méd. Chir (Paris-France). Rein, 18001 C 10, 12-1989, 24p.
A.Méjean, T.Lebret Genèse de la métastase
La cascade métastatique : Angiogenèse et nouveaux concepts.
- [4] Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010. Rapport technique. Avril 2010. Detailed results and comments (online) 07 04 2010.
<http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/> accessed
Hospices civils de Lyon/Institut de veille sanitaire/institut national de la santé et de la recherche médicale.
- [5] Etude PETRI (prévention et épidémiologie des tumeurs en région ILE de France.
- [6] Sitemon cancer, center et Barnes Jewish Hospital et Washington university school of medicine.
- [8] Institut Pasteur.
- [9] ARCADY GROUPE GINECO : Association de recherche sur les cancers dont gynécologiques.
- [10] Drs X.J Yang et T.Lertsurapa (mars 2008) Traduction Orphanet
- [11] Auteur : Dr J.Smal (Mars 2004).
- [12] Dr P.Wolkenstein (octobre 2005)

- [13] Lang H, Lindner V , Roy C, et Jacqmin D. Cancer du rein. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris , tous droits réservés), Néphrologie-Urologie, 18-096-A-10, 2002, 16p.
- [14] BUSUTTI L, JACOPINO B, FERRI C, BENATI A. Adjuvant radiotherapy after simple nephrectomy for kidney carcinoma with extracapsular diffusion. 6th Annual Estro Meeting, Lisbonne. 25 mai 1987.
- [15] CARTER S.K, WASSERMAN T.H. The chemotherapy of urologic cancer. Cancer, 1975,36,729.
- [16] BENICHOU J. CHOW W.H.,MCLAUGHLIN J.K.,MANDEL J.S.,FRAUMENI IF.JR. Population attributable risk of renal cell cancer in minnesota. Am.J.Epidemiol.,1998 ; 148 :424-30.
- [17] BUKOWSKI RM, OLENCKI T, MACLAIN D, ET AL.
Pleiotropic effects of cytokines : clinical and preclinical studies .
Stem Cells 1994; 12(suppl. 1) :129-40 discussion 140-141.
- [18] CHOW W.H., GRIDLEY G., FRAUMENI J.F JR., JARVHOLM B.
Obesity, hypertension and the risk of kidney cancer in men.
N.engl.j.med.,2000 ; 343 : 1305-11.
- [19] BLOOM HJG. Adjuvant therapy for adenocarcinoma of the kidney : present position and prospects. Br J Urol 1973 ; 45 : 237-57.
- [20] ROSENBERG SA, AEBERSOLD P, CORNETTA K, ET AL. Gene transfer into humans-immunotherapy of patients with advanced retroviral gene transduction. N Engl J Med 1990 ; 323 :570-8.
- [21] TRASHER JB,PAULSO, N DF. Prognostic factors in renal cancer.
Urol Clin North Am, 1993,20 : 2,247.

- [22] CHOU T, CHANG AE, SHU SY. Generation of therapeutic t lymphocytes from tumor-bearing mice by in vitro sensitization, culture requirements and characterization of immunologic specificity. *J Immunol* 1988 ; 140 : 2453-61.
- [23] Fidler IJ. Inhibition of pulmonary metastasis by intravenous injection of specifically activated macrophages. *Cancer Res* 1974; 34: 1074-8.
- [24] FUHRMAN S.A., LASK L.C., LIMAS C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinomas. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1982,6,655-663.
- [25] KOVACS G. Molecular cytogenetics of renal cell tumors. *Adv. Cancer Res.*, 1993,62,89-124.
- [26] MURPHY W.M., BECKWITH J.B., FARROW G.M. Tumors of the kidney, bladder and related urinary structures. In: *Atlas of Tumor Pathology*. Washington Armed Forces Institute of pathology, vol.11,p. 1,1994.
- [27] THOENES W.,STORKEL S., RUPLET H.J. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. *Pathol. Res. Pract.*, 1986, 181, 125-143.
- [28] Tsui KH, Shvarts O, Barbaric Z, Figlin R, De Kernion JB, Belldegrun A, Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors, *Urol* 2000; 163; 437-441.
- [29] Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, De Kernion JB, Belldegrun A, Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J Urol* 2000; 163: 437-441.
- [30] Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, De Kernion 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: 1090-1095.

- [31] Van der Velden JJ, van Bockel JH, ZwartendijkJ, van Rieken JH, Terpstra JL Long-term results of surgical treatment of renal carcinoma in solitary kidneys by extracorporeal resection and autotransplantation. *Br J Urol* 1992; 69: 486-490.
- [32] van Poppel H, iessVandendriessche H, Boel K, Mertens V, Goethuys H, Haustermants K et al. Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997; 158: 45-49.
- [33] Walther CM, Shawker TH, Libutti SK, Lubensky I, Choyke PL, venzon D et al. A phase 2 study of radio frequency interstitial tissue ablation of localized renal tumors. *J Urol* 2000; 163; 1424-1427.
- [34] WeissL, Gelb AB, Meideros j, Aduit renal epithelial neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1995; 103; 624-635.
- [35] Wunderlich H, Schlichter A, Reichelt O, Zermann DH, janitzky V, Kosmehl H et al. real indications for adrenalectomy in rena cell carcinoma. *Eur Urol* 1999; 35: 272-276.
- [36] Yoshiba SO, Imam A, Olson CA, Taylor CR. Proximal rena tubular surface membrane antigens identified in primary and metastatic renal cell carcinomas. *Aech Pathol Med* 1986; 110:825-832.
- [37] Yun JM, Casyelao JE, Gago-Dominguez M, Yu MC, Rass RK. Tobacco use relation to renal cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1998; 7; 429-433.
- [38] Marechal JM, Jacqmin D, Sylvester R, SchroderFHetal. Radical Nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of the EORTEC randomized phase III protocol 30881. *Eur Urol* 1999; 36: 570-575.

- [39] Jacqmin D, Blom JH, Van Poppel H et al. valeur de la lymphadénectomie dans le cancer du rein non métastatique. Resultats preliminaries d'une etude phase III de l'EORTC. (abstract). Prog Urol 1992; 2 (suppl): A3.
- [40] Blom J, SchroderFH, Van Poppel etal. The therapeutic value of lymph node dissection in conjunction with radical nephrectomy in non-metastatic renal cancer. Result of an EORTEC phase III study. EORTC Genitrouinary Group. EAU Proc1994; 313:A597.
- [41] ROBSON C.J, CHUCHILL B.M., ANDERSON W., The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma.. J. Urol, 1969,101.
- [42] GLENN J.F, Urologi surgery. Philadelphia, 1991,22.
- [43] Stadler WM, Huo D, George C, et al. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. J Urol 2003 Oct;170(4 Pt 1):1141-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501711>
Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic.
renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Lancet 1999 Jan;353(9146):14-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10023944>
Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2002 Jan; 20(1):289-96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773181>

- [45] Coppin C, Porzsolt F, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Jan;(1):CD001425.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674877>
- [46] Gore ME, Griffin CL, Hancock B, et al. Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010 Feb 20;375(9715):641-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20153039>
- [47] Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al; AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007 Dec;370(9605):2103-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156031>
- [48] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 Jan;356(2):115-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215529>.
- [49] Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 May;356(22):2271-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538086>
- [50] Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993 Apr;21(85):622-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8468720>

- [51] Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995 Mar;13(3):688-96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7884429>
- [52] McDermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005 Jan;23(1):133-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625368>
- [53] Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003 Aug;21(16):3127-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915604>
- Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti RS, et al. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006 Dec;12(24):7215-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17189392>
- [54] Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003 Jul;349(5):427-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12890841>
- [55] Choyke PL, Paviovich CP, Daryanini KD, Hewitt SM, Linenan WM, Walther CM. Intraoperative ultrasound during renal parenchymal sparing surgery for hereditary renal cancers: a 10-year experience. *J Urol* 2001; 165: 397-400.

- [56] Raz O, Mendlovic S, Shilo Y, et al. Positive surgical margins with renal cell carcinoma have a limited influence on long-term oncological outcomes of nephron sparing surgery. *Urology* 2009 Nov 4. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19896179>
- [57] Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, et al. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *Eur Urol* 2009 May;55(5):1171-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19232819>
- Peycelon M, Hupertan V, Comperat E, et al. Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *J Urol* 2009 Jan;181(1):35-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012929>
- [58] Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007 Jul;178(1):41-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17574056>
- [59] Delakas D, Karyotis I, Daskalopoulos G, et al. Nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma with a normal contralateral kidney: a European three-center experience. *Urology* 2002 Dec;60(6):998-1002.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12475657>

- [60] Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000 Apr;163(4):1090-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737472>
- Javidan J, Stricker HJ, Tamboli P, et al. Prognostic significance of the 1997 TNM classification of renal cell carcinoma. *J Urol* 1999 Oct;162(4):1277-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10492179>
- [60] Kobayashi T, Nakamura E, Yamamoto S, et al. Low incidence of ipsilateral adrenal involvement and recurrences in patients with renal cell carcinoma undergoing radical nephrectomy: a retrospective analysis of 393 patients. *Urology* 2003 Jul;62(1):40-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837419>
- [61] Kuczyk M, Wegener G, Jonas U. The therapeutic value of adrenalectomy in case of solitary metastatic spread originating from primary renal cell cancer. *Eur Urol* 2005 Aug;48(2):252-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15936136>
- [62] Alamdari FI, Ljungberg B. Adrenal metastasis in renal cell carcinoma: a recommendation for adjustment of the TNM staging system. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39(4):277-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16118103>
- von Knobloch R, Seseke F, Riedmiller H, et al. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: is adrenalectomy necessary? *Eur Urol* 1999 Oct;36(4):303-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10473989>

- [63] Paul R, Mordhorst J, Leyh H, et al. Incidence and outcome of patients with adrenal metastases of renal cell cancer. *Urology* 2001 May;57(5):878-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11337286>
- von Knobloch R, Schrader AJ, Walthers EM, et al. Simultaneous adrenalectomy during radical nephrectomy for renal cell carcinoma will not cure patients with adrenal metastasis. *Urology* 2009 Feb;73(2):333-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19038420>
- [64] Kuczyk M, Münch T, Machtens S, et al. The need for routine adrenalectomy during surgical treatment for renal cell cancer: the Hannover experience. *BJU Int* 2002 Apr;89(6):517-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11942955>
- [65] Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM, et al; EORTC Genitourinary Tract Cancer Group. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 2009 Jan;55(1):28-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18848382>
- [66] May M, Brookman-Amisshah S, Pflanz S, et al. Pre-operative renal arterial embolisation does not provide survival benefit in patients with radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Br J Radiol* 2009 Aug;82(981):724-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255117>
- [67] Subramanian VS, Stephenson AJ, Goldfarb DA, et al. Utility of preoperative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena caval thrombi. *Urology* 2009 Jul;74(1):154-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19428069>

- [68] Baird AD, Woolfenden KA, Desmond AD, et al. Outcome and survival with nonsurgical management of renal cell carcinoma. *BJU Int* 2003 May;91:600-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12699467>
- [69] Kuczyk MA, Münch T, Machtens S, et al. The impact of extracorporeal circulation on therapy-related mortality and long-term survival of patients with renal cell cancer and intracaval neoplastic extension. *World J Urol* 2002 Sep;20(4):227-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12215851>
- [70] Kuczyk MA, Bokemeyer C, Köhn G, et al. Prognostic relevance of intracaval neoplastic extension for patients with renal cell cancer. *Br J Urol* 1997 Jul;80(1):18-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9240174>
- [71] Becker F, Siemer S, Humke U, et al. Elective nephron-sparing surgery should become standard treatment for small unilateral renal cell carcinoma: long-term survival data of 216 patients. *Eur Urol* 2006 Feb;49(2):308-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16359779>
- [72] Matin SF, Gill IS, Worley S, et al. Outcome of laparoscopic radical and open partial nephrectomy for the sporadic 4 cm or less renal tumor with a normal contralateral kidney. *J Urol* 2002 Oct;168:1356-9; discussion 1359-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352392>
- [73] Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol* 2004 May;171(3):1066-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767272>

- [74] Maxwell NJ, Saleem Amer N, Rogers E, et al. Renal artery embolization in the palliative treatment of renal carcinoma. *Br J Radiol* 2007 Feb;80(950):96-102.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17495058>
- [75] Munro NP, Woodhams S, Nawrocki JD, et al. The role of transarterial embolization in the treatment of renal cell carcinoma. *BJU Int* 2003 Aug;92(3):240-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12887475>
- [76] Serafin Z, Karolkiewicz M, Strzesniewski P, et al. Palliative percutaneous kidney embolization with enbucrilate in patients with renal cell carcinoma: safety and symptom control. *Med Sci Monit* 2007 May;13 Suppl:98-104.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17507893>
- [77] Hallscheidt P, Besharati S, Noeldge G, et al. Preoperative and palliative embolization of renal cell carcinomas: follow-up of 49 patients. *Rofo* 2006 Apr;178(4):391-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16612730>
- [78] Lamb GW, Bromwich EJ, Vasey P, et al. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy—natural history, complications and outcome. *Urology* 2004 Nov;64(5):909-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533476>
- [79] Kickuth R, Waldherr C, Hoppe H, et al. Interventional management of hypervascular osseous metastasis: role of embolotherapy before orthopedic tumor resection and bone stabilization. *AJR Am J Roentgenol* 2008 Dec;191(6):W240-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19020210>

- [80] Margulis V, Tamboli P, Jacobsohn KM, et al. Oncological efficacy and safety of nephron-sparing surgery for selected patients with locally advanced renal cell carcinoma. *BJU Int* 2007;100(6):1235-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17979923>
- [81] Simmons MN, Weight CJ, Gill IS. Laparoscopic radical versus partial nephrectomy for tumors >4 cm: intermediate-term oncologic and functional outcomes. *Urology* 2009 May;73(5):1077-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394509>
- [82] Leibovich BC, Blute ML, Chevillet JC, et al. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol* 2004 May;171(3):1066-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767272>
- [83] Margulis V, Tamboli P, Jacobsohn KM, et al. Oncological efficacy and safety of nephron-sparing surgery for selected patients with locally advanced renal cell carcinoma. *BJU Int* 2007;100(6):1235-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17979923>
- [84] Simmons MN, Weight CJ, Gill IS. Laparoscopic radical versus partial nephrectomy for tumors >4 cm: intermediate-term oncologic and functional outcomes. *Urology* 2009 May;73(5):1077-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394509>
- [85] Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2181-5, quiz 2435.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126781>

- [86] Thompson RH, Siddiqui S, Lohse CM, et al. Partial versus radical nephrectomy for 4 to 7 cm renal cortical tumors. *J Urol* 2009 Dec;182(6):2601-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19836797>
- [87] Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC); National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG); Southwest Oncology Group (SWOG); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2007 Jun 51(6):1606-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17140723>
- [88] Thompson RH, Frank I, Lohse CM, et al. The impact of ischemia time during open nephron sparing surgery on solitary kidneys: a multi-institutional study. *J Urol* 2007 Feb;177(2):471-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17222613>
- [89] Pasticier G, Timsit MO, Badet L, et al. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: detailed analysis of complications over a 15-year period. *Eur Urol* 2006 Mar;49(3):485-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16443321>
- [90] Lane BR, Novick AC, Babineau D, et al. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney. *J Urol* 2008 Mar;179(3):847-51; discussion 852.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18221958>

- [91] McKiernan J, Simmons R, Katz J, et al. Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. *Urology* 2002 Jun;59(6):816-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12031359>
- [92] WILLE AH, ROIGAS J, DEGER S, TULLMANN M, TURK I, LOENING S.A. Laparoscopic radical nephrectomy : technic, results, and oncological outcome in 125 consecutive cases. *Eur Urol*, 2004, 45, 483-489.
- [93] Huang WC, Elkin EB, Levey AS, et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors—is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol* 2009 Jan;181(1):55-61; discussion 61-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012918>
- [94] Sutherland SE, Resnick MI, Maclennan GT, et al. Does the size of the surgical margin in partial nephrectomy for renal cell cancer really matter? *J Urol* 2002 Jan;167(1):61-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11743276>
- [95] Rosoff JS, Raman JD, Sosa RE, et al. Laparoscopic radical nephrectomy for renal masses 7 centimeters or larger. *JSLs* 2009 Apr-Jun;13(2):148-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19660207>
- [96] Srivastava A, Gupta M, Singh P, et al. Laparoscopic radical nephrectomy: a journey from T1 to very large T2 tumors. *Urol Int* 2009;82(3):330-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19440023>
- [97] Chung SD, Huang KH, Lai MK, et al. Long-term follow-up of hand-assisted laparoscopic radical nephrectomy for organ-confined renal cell carcinoma. *Urology* 2007 Apr;69:652-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445645>

- [98] CLAYMAN RV, KAVOUSSI LR, SOPER NJ, Laparoscopic nephrectomy: initial case report. *J. Urol*, 1991, 146, 278-282.
- [99] MATIN SF, GILL IS, Laparoscopic radical nephrectomy: retroperitoneal versus transperitoneal approach. *Curr Urol Rep*. 2002 Apr. 164-171.
- [100] SAVAGE SJ, GILL IS. Laparoscopic radical nephrectomy for renal carcinoma in patients with level I renal vein thrombus. *J Urol*, 2000, 163, 1243-4.
- [101] CHAN DY, CADDEDU JA, JARRET TW. Laparoscopic radical nephrectomy: cancer control for renal cell carcinoma. *J Urol*, 2001, 166, 2095-100.
- [102] GILL IS, MERANEY AM, SCHWEIZER D. Laparoscopic radical nephrectomy in 100 patients: a single center experience from the united states cancer. *Cancer*, 2001, 92, 1843-1855.
- [103] WALTHER MM, LYNE JC, LIBUTTI LK. Laparoscopic cytoreductive nephrectomy as preparation for administration of systemic interleukin 3 in the treatment of metastatic renal carcinoma; a pilot study. *Urology*, 1999, 53, 496-501.
- [104] SIMON SD, CASTLE EP, FERRIGNI R G, LAMM DL, SWANSON SK, NOVICKI DE, AND ANDREWS PE. Complications of laparoscopic nephrectomy: the mayo clinic experience. *J Urol*, 171, 1447-1450, april 2004.
- [105] SIQUEIRA TM, KUO JR, GARDNER RL, PATERSON TA, STEVENS RF, LINGEMAN MAJOR JE. Complications of laparoscopic nephrectomy cases: the indianapolis experience. *J Urol*, 2002, 168, 1361.
- [106] SOULIE M, SEGUIN P, RICHEUX L, MOULY P, VAZZOLER N, PONTONNIER F. Urological complications of laparoscopic surgery experience with 350 procedures at a single center. *J urol*, 2000, 168, 1361.

- [107] Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. J Urol 2007 Jul;178(1):41-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17574056>
- [108] Godoy G, Ramanathan V, Kanofsky JA, et al. Effect of warm ischemia time during laparoscopic partial nephrectomy on early postoperative glomerular filtration rate. J Urol 2009 Jun;181(6):2438-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19371905>
- [109] Lane BR, Babineau DC, Poggio ED, et al. Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy. J Urol 2008 Dec;180(6):2363-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930264>
- [110] Abou Youssif T, Kassouf W, Steinberg J, et al. Active surveillance for selected patients with renal masses: updated results with long-term follow-up. Cancer 2007 Sep 1;110(5):1010-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17628489>
- [111] Benway BM, Bhayani SB, Rogers CG, et al. Robot assisted partial nephrectomy versus laparoscopic partial nephrectomy for renal tumors: a multi-institutional analysis of perioperative outcomes. J Urol 2009 Sep;182(3):866-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616229>
- [112] Sutherland SE, Resnick MI, Maclennan GT, et al. Does the size of the surgical margin in partial nephrectomy for renal cell cancer really matter? J Urol 2002 Jan;167(1):61-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11743276>

- [113] Rosoff JS, Raman JD, Sosa RE, et al. Laparoscopic radical nephrectomy for renal masses 7 centimeters or larger. *JSL* 2009 Apr-Jun;13(2):148-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19660207>
- [114] Srivastava A, Gupta M, Singh P, et al. Laparoscopic radical nephrectomy: a journey from T1 to very large T2 tumors. *Urol Int* 2009;82(3):330-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19440023>
- [115] Chung SD, Huang KH, Lai MK, et al. Long-term follow-up of hand-assisted laparoscopic radical nephrectomy for organ-confined renal cell carcinoma. *Urology* 2007 Apr;69:652-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445645>
- [116] Hemal AK, Kumar A, Gupta NP, et al. Oncologic outcome of 132 cases of laparoscopic radical nephrectomy with intact specimen removal for T1-2N0M0 renal cell carcinoma. *World J Urol* 2007 Dec;25:619-26.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17786453>
- [117] Burgess NA, Koo BC, Calvert RC, et al. Randomized trial of laparoscopic v open nephrectomy. *J Endourol* 2007 Jun;21:610-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17638555>
- [118] Nambirajan T, Jeschke S, Al-Zahrani H, et al. Prospective randomized controlled study: transperitoneal laparoscopic versus retroperitoneoscopic radical nephrectomy. *Urology* 2004 Nov;64(5):919-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533478>
- [119] Permpongkosol S, Chan DY, Link RE, et al. Long-term survival analysis after laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* 2005 Oct;174:1222-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145374>

- [120] Wille AH, Roigas J, Deger S, et al. Laparoscopic radical nephrectomy: techniques, results and oncological outcome in 125 consecutive cases. *Eur Urol* 2004 Apr;45(4):483-8; discussion 488-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15041113>
- [121] Portis AJ, Yan Y, Landman J, et al. Long-term follow-up after laparoscopic radical nephrectomy.
J Urol 2002;167(3):1257-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832709>
- [122] Jiang J, Zheng X, Qin J, et al. Health related quality of life after hand-assisted laparoscopic and open radical nephrectomise of renal cell carcinoma. *Int J Nephrol* 2009;41(1):23-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18633726>
- [123] Luo JH, Zhou FJ, Xie D, et al. Analysis of long-term survival in patients with localized renal cell carcinoma: laparoscopic versus open radical nephrectomy. *World J Urol* 2009 Nov 15. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19916010>
- [124] Portis AJ, Yan Y, Landman J, et al. Long-term followup after laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* 2002 Mar;167(3):1257-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832709>
- [125] Gabr AH, Gdor Y, Strobe SA, et al. Patient and pathologic correlates with perioperative and long-term outcomes of laparoscopic radical nephrectomy. *Urology* 2009 Sep;74(3):635-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616826>
- [126] GILL I.S: Minimally invasive nephron-sparing surgery. *Urol Clin N. Am.*, 2003; 30 : 551-579.

- [127] Matsumoto et al., 2004. Matsumoto ED, Watumull L, Johnson DB, et al: The radiographic evolution of radio frequency ablated renal tumors. *J Urol* 2004; 172:45-48.
- [128] Gage, 1998. Gage A: History of cryosurgery. *Semin Surg Oncol* 1998; 14:99-109.
- [129] Hoffmann and Bischof, 2002. Hoffmann NE, Bischof JC: The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology* 2002; 60(Suppl):40-49.
- [130] Campbell et al., 1998. Campbell SC, Krishnamurthi V, Chow G, et al: Renal cryosurgery: Experimental evaluation of treatment parameters. *Urology* 1998; 52:29-33.
- [131] Campbell et al, 1998; Chosy et al, 1998; Collier et al, 2004
- [132] Smith et al., 1999. Smith DJ, Fahssi WM, Swanlund DJ, et al: A parametric study of freezing injury in AT-1 rat prostate tumor cells. *Cryobiology* 1999; 39:13-28.
- [133] Chosy et al., 1998. Chosy SG, Nakada SY, Lee Jr. FT, Warner TF: Monitoring renal cryosurgery: Predictors of tissue necrosis in swine. *J Urol* 1998; 159:1370-1374.
- [134] Larson et al., 2000. Larson TR, Robertson DW, Corica A, et al: In vivo interstitial temperature mapping of the human prostate during cryosurgery with correlation to histopathology outcome. *Urology* 2000; 55:547-552.
- [135] Bargman et al., 2003. Bargman VG, Newark NJ, Ghafar MA, et al: Cryotherapy assisted partial nephrectomy for localized renal masses. *J Urol* 2003; 169(Suppl):3.
- [136] Gill et al., 2000. Gill IS, Novick AG, Meraney AM, et al: Laparoscopic renal cryoablation in 32 patients. *Urology* 2000; 56:748-753.

- [137] Woolley et al., 2002. Woolley ML, Schulsinger DA, Durand DB, et al: Effect of freezing parameters, freeze cycle and thaw process on tissue destruction following renal cryoablation. *J Endourol* 2002; 16:519-522.
- [138] Gill and Novick, 1999. Gill IS, Novick AC: Renal cryosurgery. *Urology* 1999; 54:215-219.
- [139] Collier et al., 2004. Collier W, Venkatesh R, Valangendock R, et al: Enhanced renal cryoablation with hilar clamping and intrarenal cooling in a porcine model. *Urology* 2004; 63:1209-1212.
- [140] Delworth et al., 1996. Delworth MG, Pisters LI, Fornage BD, et al: Cryotherapy for renal cell carcinoma and angiomyolipoma. *J Urol* 1996; 155:252-254.
- [141] Rukstalis et al., 2001. Rukstalis DB, Korsand M, Garcia FU, et al: Clinical experience with open renal cryoablation. *Urology* 2001; 57:34-39.
- [142] Jang et al., 2005. Jang TL, Wang R, Kim SC, et al: Histopathology of human renal tumors after laparoscopic renal cryosurgery. *J Urol* 2005; 173:720-724.
- [143] Uchida et al., 1995. Uchida M, Imaida Y, Sugimoto K, et al: Percutaneous cryotherapy for renal tumors. *J Urol* 1995; 75:132-136.
- [144] Harada et al., 2001. Harada J, Dohi M, Mogami T, et al: Initial experience with percutaneous renal cryosurgery under the guidance of a horizontal open MRI system. *Radiat Med* 2001; 19:291-296.
- [145] Shingleton, 2003. Shingleton WB: Long term follow up of percutaneous renal cryoablation. *J Urol* 2003; 169(Suppl):2.
- [146] Bassignani et al., 2004. Bassignani MJ, Moore Y, Watson L, Theodorescu D: Pilot experience with real time ultrasound guided percutaneous renal mass cryoablation. *J Urol* 2004; 171:1620-1623.

- [147] Johnson et al., 2004. Johnson DB, Solomon SB, Su L, et al: Defining the complications of cryoablation and radiofrequency ablation of small renal tumors. A multi-institutional review. *J Urol* 2004; 172:874-877.
- [148] Leveen, 1997. Leveen RF: Laser hyperthermia and radiofrequency ablation of hepatic lesions. *Semin Interv Radiol* 1997; 14:313-324.
- [149] Rendon et al., 2001. Rendon RA, Gertner MR, Sherap MD, et al: Development of a radiofrequency based thermal therapy technique in an in vivo porcine model for the treatment of small renal masses. *J Urol* 2001; 166:292-298.
- [150] Rehman et al., 2004. Rehman J, Landman J, Lee D, et al: Needle-based ablation of renal parenchyma using microwave, cryoablation, impedance and temperature based monopolar and bipolar radiofrequency, and liquid and gel chemoablation: Laboratory studies and review of the literature. *J Endourol* 2004; 18:83-104.
- [151] Djavan et al., 2000. Djavan B, Partin AW, Hoey MF, et al: Transurethral radiofrequency therapy for benign prostatic hyperplasia using a novel saline-liquid conductor: The virtual electrode. *Urology* 2000; 55:13-16.
- [152] Lorentzen, 1992. Lorentzen T: A cooled needle electrode for radiofrequency tissue ablation: Thermodynamic aspects of improved performance compared with conventional needle design. *Acad Radiol* 1992; 3:556-563.
- [153] Patel et al., 2000. Patel VR, Leveillee RJ, Hoey MF, et al: Radiofrequency ablation of rabbit kidney using liquid electrode: Acute and chronic observations. *J Endourol* 2000; 14:155-159.
- [154] Renshaw, 2004. Renshaw A: The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer* 2004; 101:650-652.

- [155] Corwin et al., 2001. Corwin TS, Lindberg G, Traxer O, et al: Laparoscopic radiofrequency thermal ablation of renal tissue with and without hilar occlusion. *J Urol* 2001; 166:281-284.
- [156] Marcovich et al., 2002. Marcovich R, Aldana J, Morgenstern N, et al: Histological characteristics following radiofrequency ablation of porcine kidney with and without hilar control. *J Endourol* 2002; 16(Suppl):23.
- [157] Kariya et al., 2003. Kariya Z, Nakatuka A, Onoda M, et al: Radiofrequency ablation with and without balloon occlusion of the renal artery: An experimental study in porcine kidneys. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14:241-245.
- [158] Gettman et al., 2002a. Gettman MT, Lotan Y, Corwin TS, et al: Radiofrequency coagulation of renal parenchyma: Comparing effects of energy generation on treatment efficacy. *J Endourol* 2002; 16:83-88.
- [159] Ogan and Cadeddu, 2002a. Ogan K, Cadeddu JA: Percutaneous radio frequency ablation of small renal tumors: Initial results. *J Urol* 2002; 168:660.
- [160] Ogan et al., 2003. Ogan K, Robert WW, Wilhelm DM, et al: Infrared thermography and thermocouple mapping of radiofrequency renal ablation to assess treatment adequacy and ablation margins. *Urology* 2003; 62:146-151.
- [161] Varghese et al., 2002. Varghese T, Zagzebski JA, Chen Q, et al: Ultrasound monitoring of temperature change during radiofrequency ablation: Preliminary in-vivo results. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28:321-329.
- [162] Jacomides et al., 2003. Jacomides L, Ogan K, Watumull L, et al: Laparoscopic application of radiofrequency energy enables insitu renal tumor ablation and partial nephrectomy. *J Urol* 2003; 169:49-53.

- [163] Coleman et al., 2003. Coleman JA, Philips J, Wood B, et al: Circumferential radiofrequency coagulation for partial nephrectomy and partial adrenalectomy. *J Urol* 2003; 169(Suppl):3.
- [164] Johnson et al., 2003. Johnson DB, Saboorian MH, Duchene DA, et al: Nephrectomy after radiofrequency ablation-induced ureteropelvic junction obstruction: Potential complication and long-term assessment of ablation adequacy. *Urology* 2003; 62:351-352.
- [165] Zlotta et al., 1997. Zlotta AR, Wildschutz T, Wood BJ, et al: Radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) is a new modality for treatment of renal cancer: Ex vivo and in vivo experience. *J Endourol* 1997; 11:251-258.
- [166] McGovern et al., 2003. McGovern FJ, McDougal S, Gervais D, Mueller P: Percutaneous radiofrequency ablation of human renal cell carcinoma. *J Urol* 2003; 169(Suppl):2.
- [167] Zagoria et al., 2004. Zagoria RJ, Hawkins AD, Clark PE, et al: Percutaneous CT-guided radiofrequency ablation of renal neoplasms: Factors influencing success. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183:201-207.
- [168] Hradec and Fuchs, 1969. Hradec E, Fuchs E: Effect of microwave diathermy of the kidney. *Z Urol Nephrol* 1969; 62:337-342.
- [169] Kigure et al., 1996. Kigure T, Harada T, Yuri Y, et al: Laparoscopic microwave thermotherapy on small renal tumors: Experimental studies using implanted VX-2 tumors in rabbits. *Eur Urol* 1996; 30:377-382.
- [170] Naito et al., 1998. Naito I, Nakashima M, Kimoto M, et al: Application of microwave tissue coagulator in partial nephrectomy for renal carcinoma. *J Urol* 1998; 159:960-962.

- [171] Hirao et al., 2002. Hirao Y, Fujimoto K, Yoshii M, et al: Non-ischemic nephron-sparing surgery for small renal cell carcinoma: Complete tumor enucleation using a microwave tissue coagulator. *Jpn J Clin Oncol* 2002; 32:95-102.
- [172] Hiroya et al., 2003. Hiroya O, Yoshiyuku M, Hiroshi I, et al: Partial nephrectomy for renal tumors using microwave tissue coagulator. *J Urol* 2003; 169(Suppl):3.
- [173] Lofti et al., 1994. Lofti MA, McCue P, Gomella LG: Laparoscopic interstitial contact laser ablation of renal lesions. An experimental model. *J Endourol* 1994; 8:153-156.
- [174] De Jode et al., 1999. De Jode MG, Vale JA, Gedroyc WMW: MR guided laser thermoablation of inoperable renal tumors in a open configuration interventional MR scanner: Preliminary clinical experience in three cases. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10:545-549.
- [175] Williams et al., 2000. Williams JG, Morrison PM, Swishchuk PN, et al: Laser induced thermotherapy of renal cell carcinoma in man: Dosimetry, ultrasound and histopathologic correlation. *J Urol* 2000; 163(Suppl):38.
- [176] Gettman et al., 2002b. Gettman MT, Lotan Y, Lindbverg G, et al: Laparoscopic interstitial laser coagulation of renal tissue with and without hilar occlusion in the porcine model. *J Endourol* 2002; 16:565-570.
- [177] Madersbacher et al., 1995. Madersbacher S, Vingers L, Marberger M, et al: Effect of high-intensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo. *Cancer Res* 1995; 55:3346-3351.

- [178] Gelet and Chapelon, 1995. Gelet A, Chapelon JY: Effect of high-intensity focused ultrasound on malignant cells and tissues. In: Marberger M, ed. Application of Newer Forms of Therapeutic Energy in Urology, Oxford: Oxford ISIS; 1995:107-114.
- [179] Vallancien et al., 1991. Vallancien G, Chartier-Kastler E, Chopin D, et al: Focused extracorporeal pyrotherapy: Experimental results. Eur Urol 1991; 20:211-219.
- Vallancien et al., 1992. Vallancien G, Haroun M, Veillon B, et al: Extracorporeal pyrotherapy feasibility study in man. J Endourol 1992; 6:171-181.
- [180] Paterson et al., 2003. Paterson RF, Barret E, Siqueria TM, et al: Laparoscopic partial kidney ablation with high intensity focused ultrasound. J Urol 2003; 169:347-351.
- [181] Lin YC, Turna B, Frota R, Aron M, Haber GP, Kamoi K, et al. <laparoscopic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for multiple ipsilateral renal tumors.
- Eur Urol 2008; 53: 1210-6.
- [182] Mylona S, Kokkinaki A, Pomoni M, Galani P, Ntai S, Thanos L, Percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas in patients with solitary kidney: 6 years rxperience. Eur J Radiol 2009; 69;: 351-6.
- [183] JOHNSON D.B., SOLOMON S.B., SU L.M., MATSUMOTO E.D., KAVOUSSI L.R., NAKADA S.Y., MOON T.D., SHINGLETON W.B., CADEDDU J.A. : Defining the complications of cryoablation and radio frequency ablation of small renal tumors: a multi-institutional review. J. Urol., 2004;72:874-877.

- [184] RAJ G.V., BRASHEARS J.H., CRISCI A., NELSON R., POLASCIOK T.J. Renal cryoablation and radiofrequency ablation : an evaluation of worst case scenarios in a porcine model. AUA, San Antonio, 2005 ;842.
- [185] WARLICK C.A., LIMA G.C., ALLAF M.E., VARKARAKIS I.M., KAVOUSSI L.R., JARRETT T.W., SOLOMON S.B. : Collecting system involvement during renal tumor cryoablation. AUA, San Antonio, 2005;971.
- [186] KIM I.H., EICHEL L., CHOU D., ABDELSHEHID C., AHLERING M., M Mc DOUGALL E., CLAYMAN R.V. : Comparison of laparoscopic microwave thermotherapy, cryotherapy, and radiofrequency ablation for destruction of experimental VX-2 renal tumors in rabbits. AUA, San Antonio, 2005; 649.
- [187] Laparoscopic-Guided Radiofrequency Ablation versus Laparoscopic Partial Nephrectomy. J Endouro 2009;23:81-8
- [188] Johnson DB, Solomon SB, Su LM, Matsumoto ED, Kavoussi LR, Nakada SY, et al. Defining the complications of cryoablation and radio frequency ablation of small renal tumors: a multi- institutional review. J Urol 2004;172:874-7.
- [189] Mylona S, Kokkinaki A, Pomoni M, Galani P Ntai S, Thanos L.,Percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas in patients with solitary kidney: 6 years experience. Eur J Radiol 2009;69:351-6.
- [190] Atwell TD, Farrell MA, Leibovich BC, Callstrom MR, Chow GK, Blute ML, et al. Percutaneous renal cryoablation: experience treating 115 tumors. J Urol 2008;179:2136-40.
- [191] Hegarty NJ, Gill IS, Desai MM, Remer EM, O'Malley CM, Kaouk JH. Probe-ablative nephron-sparing surgery: cryoablation versus radiofrequency ablation. Urology 2006;68:7-13.
- [192] Sterrett SP Nakada SY, Wingo MS, Williams SK, Leveillee RJ Renal, thermal ablative therapy. Urol Clin North Am 2008;35:397-414.

- [193] Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti RS, et al. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 2006 Dec;12(24):7215-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17189392>
- [194] Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. N Engl J Med 2003 Jul;349(5):427-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12890841>
- [195] Patard JJ, Rioux-Leclercq N, Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. Eur Urol 2006 Apr;49(4):633-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481093>
- [196] Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007 Jan;356(2):125-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215530>
- [197] Bellmunt J, Négrier S, Escudier B, et al. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. Crit Rev Oncol Hematol 2009 Jan;69(1):64-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774306>
- [198] Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2006 Jan;24(1):16-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330672>

- [199] Figlin RA, Hutson TE, Tomczac P, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon alfa as first-line treatment in metastatic renal-cell carcinoma. ASCO Annual Meeting Proceedings 2008. J Clin Oncol 2008;26(Suppl.):Abstr 5024.
http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+%26+Virtual+Meeting/Abstracts?&view=abst_detail_view&confID=55&abstractID=32895
- [200] Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase iii trial. J Clin Oncol. 2010 Jan 25. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100962>
- [201] GORDON M, MARGOLIN K, TALPAZ M et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. J Clin Oncol, 2001 ; 19 : 843-850.
- [202] YANG JC, HAWORTH L, SHERRY RM et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. N Engl J Med, 2003 ; 349 : 427-434.
- [203] ESCUDIER B, KORALWSKI P, PLUZANSKA A et al. A randomized, controlled, double-blind phase III study (AVOREN) of bevacizumab/interferon-2a vs placebo/interferon-2a as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2007 ; 25 : S3.
- [204] BUKOWSKI RM, KABBINAVAR FF, FIGLIN RA et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol 2007 ; 25 : 4536-4541.

- [205] ATKINS MB, HIDALGO M, STADLER WM et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2004 ; 22 : 909-918.
- [206] HUDES G, CARDUCCI M, TOMCZAK P et al. Temsirolimus, interferon- α , or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007; 356 : 2271-2281.
- [207] Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebocontrolled phase III trial. *Lancet* 2008 Aug;372(9637):449-56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653228>
- [208] Levy BI. Microvascular plasticity and experimental heart failure. *Hypertension* 2006;47:827-9.
- [209] Vandeput F, Perpete S, Coulonval K, Lamy F, Dumont JE. Role of the different mitogen-activated protein kinase subfamilies in the stimulation of dog and human thyroid epithelial cell proliferation by cyclic adenosine 5'-monophosphate and growth factors. *Endocrinology* 2003;144:1341-9