

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2009

THESE N°: 75

La récurrence locale isolée du cancer du rein
après néphrectomie totale élargie

(a propos de 2 cas)

Expérience de L'HMMI de Meknès

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Hicham DIOURI

Né le 28 Août 1982 à Meknès

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en
Médecine

MOTS CLES : Néphrectomie totale élargie – Récurrence locale – Chirurgie massive.

JURY

Mr. A. BEDDOUCHE

Professeur d'Urologie

PRESIDENT

Mr. M. LEZREK

Professeur Agrégé d'Urologie

RAPPORTEUR

Mr. A. MAHMOUDI

Professeur de Réanimation-Anesthésie

Mr. A. AMEUR

Professeur Agrégé d'Urologie

Mr. A. MESSARY

Professeur Agrégé d'Oto-Rhino-Laryngologie

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



Dédicaces





À Feu sa Majesté le Roi HASSAN II

*Que dieu l'accueille en sa sainte
miséricorde*





A sa Majesté le Roi MOHAMMED VI

Chef d'Etat Major Général des Forces

Armées Royales.

Roi du MAROC et garant de son intégrité

territoriale.



Que dieu le glorifie et préserve son

Royaume.



A son Altesse Royale le Prince Héritier

Moulay EL HASSAN,

Que dieu le protège.





A son Altesse Royale le Prince Moulay

RACHID,

Que dieu le protège






A Toute la Famille Royale...





*A Monsieur le Général de Brigade, ABROUKALI
Professeur d'OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
Inspecteur du service de santé des FAR,*

*En témoignage de notre grand respect et notre profonde
considération.*





A Monsieur le Médecin Colonel Major

MOHAME HACHIM

Professeur de Médecine Interne

Médecin chef de l'HMIM V- RABAT

En témoignage de notre grand respect et notre profonde

considération.





A Monsieur le Médecin Colonel-Major OHAYON.V

Professeur de Médecine Interne du val de grâce

En témoignage de notre grand respect et notre profonde

considération.





A Monsieur le Médecin Colonel Major

MOHAMED OTMANI

Directeur de l'ERSSM et de L'ERMIM

En témoignage de notre grand respect et notre profonde

considération.





A Monsieur le Médecin Colonel Major M. JANATI

Médecin Chef de l'HMI-A

*En témoignage de notre grand respect et notre profonde
considération.*





À Monsieur le Médecin Colonel Major M. LAZRAK

Médecin Chef de l'HMI-MI

*En témoignage de notre grand respect et notre profonde
considération.*





*A Monsieur le Capitaine MOHAMED LAALOU
CHEF DU BUREAU DES ETUDES DE
L'E.R.S.S.M.*

*Veillez trouver ici notre reconnaissance et notre profond
respect.*



A ma très chère Mère,

Tes qualités humaines exceptionnelles font de toi une mère exemplaire et un modèle de vertu.

Durant des années, tu as fait preuve de courage et de générosité, prête à tous les sacrifices pour faire de moi ce que je suis.

Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de mes études.

En choisissant cette voie, j'ai atteint mon objectif et réalisé un rêve que toi-même a longtemps caressé.

Merci pour tous tes sacrifices, merci pour ta bonté, merci pour ta tendresse et ton grand amour.

A toi maman, ma lumière dans les sentiers ténébreux, je dédie ce travail en gage de mon amour sans bornes.

Puisse Dieu te prêter longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A mon très cher père

Tu as été pour moi la source à laquelle j'ai toujours puisé patience et courage. Ta tendresse et ton dévouement sont tels qu'aucune dédicace ne saurait traduire la reconnaissance et la profonde affection que je te porte.

Tu m'as élevée dans l'honneur, la droiture et la dignité

Je souhaite que cette thèse t'apporte la joie de voir aboutir tes espoirs et j'espère avoir été digne de ta confiance.

Rien au monde ne pourrait compenser les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et mon bien être.

Puisse Dieu le tout puissant, te procurer santé, bonheur et longue vie.

A mes chers frères Mohamed, Abdelali et Mourad

A mon adorable sœur Sanae

Aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur mon amour, ma grande affection et mon profond attachement.

Je souhaite à chacun de vous bonheur, santé et réussite.

Puisse Dieu vous protéger et renforcer notre fraternité.

A mes grands-mères

Vos prières furent pour moi d'un grand réconfort.

En témoignage de mon respect veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude.

Que Dieu vous procure santé et longue vie.

A mes tantes et oncles, leurs époux et épouses

Vous m'avez toujours témoigné votre affection et attachement.

Que ce travail soit le témoignage de l'estime et la profonde affection que j'ai pour vous.

A tous mes cousins et cousines.

Je vous dédie ce travail en guise de ma profonde affection.

Puisse Dieu vous combler de bonheur et de réussite.

A ma chère amie Asmaa E.L KHANBOUBI

Tu as changé le courant de ma vie, tu m'as entouré d'attention et de tendresse et tu t'es montré patient à mon égard.

Des mots ne pourront jamais exprimer l'amour, l'affection, le respect et tous les autres sentiments nobles que je porte pour toi.

Je te dédie ce travail en espérant que tu sois fier de moi.

Puisse Dieu nous procurer beaucoup de bonheur et de santé.

A mes chers amis

*Bellasri Salah, Abdellatif Diai Elghazouani Abdelillah , Makdadi
Abdelhadi Mazouz Amine Mansouri Hicham Benmoussa Radouan*

A tous mes amis(es) et promotionnaire de l'année 2001

Au souvenir des moments qu'on a passé ensemble.

Vous m'avez offert ce qu'il y a de plus cher : l'amitié.

Je vous souhaite beaucoup de succès, de réussite & de bonheur.

A tous ceux qui me sont chers et dont j'ai omis de citer le nom.

*A tous ceux qui ont collaboré de près ou de loin à la réalisation de
ce travail.*



Remerciements



*A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DU JURY MONSIEUR LE
PROFESSEUR BEDDOUCHE AMOQRANE
PROFESSEUR D'UROLOGIE
CHEF DU SERVICE D'UROLOGIE DE HOPITAL MILITAIRE
MOULAY ISMAIL
-MEKNES-*



Nous vous sommes infiniment reconnaissants du grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Votre grand savoir, votre dynamisme et votre amabilité ont toujours suscité en nous grande estime.

Veillez trouver ici, le témoignage de notre vive gratitude et haute considération



*A NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR
LEZREK MOHAMMED
PROFESSEUR À LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE RABAT
ADJOINT DU CHEF DU SERVICE D'UROLOGIE À L'HÔPITAL
MILITAIRE MOULAY ISMAIL – MEKNES-*



Vous nous avez confié ce travail sans aucune réserve. Nous souhaitons être digne de cet honneur.

Vous nous avez guidés tout au long de notre travail en nous apportant vos précieux et pertinents conseils. Nous vous remercions pour votre patience et votre soutien lors de la réalisation de cette thèse.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre gratitude, notre respect, et notre admiration pour votre compétence et la clarté de votre raisonnement qui nous ont séduits lors du stage effectué dans votre unité et durant lequel on a énormément appris.



*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ
AMEUR AHMED
PROFESSEUR D'UROLOGIE
CHEF DE SERVICE D'UROLOGIE DE L'HOPITAL MILITAIRE
MOHAMED V RABAT*



Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.

Nous sommes très sensible à votre gentillesse et à votre accueil très aimable.

Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre admiration ainsi que notre gratitude.

Veillez croire, cher maître, en nos sentiments les plus respectueux.



*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR ABDELHAMID. MESSARY
PROFESSEUR AGRÉGÉ D'ORL*



*Vous avez très aimablement accepté de faire partie du jury de notre
thèse.*

*Vos qualités, votre modestie et votre compétence font de vous un maître
très attachant.*

*Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre sincère reconnaissance
pour le grand honneur que vous nous faite en acceptant de siéger parmi
notre jury de thèse.*



A NOTRE CO-RAPPORTEUR DE THÈSE DOCTEUR

QARRO ABDELMOUNAIM

*Vos qualités, votre modestie et votre compétence font de vous un
médecin très attachant.*

*Permettez nous de vous exprimer notre reconnaissance, notre
considération et notre profond respect.*

*Je tiens à vous remercier profondément pour l'aide que vous m'avez
apporté pour la réalisation de ce travail.*

Rien ne pourrait exprimer ma reconnaissance et mon respect...



AU DOCTEUR BENJELLOUN MOHAMED



*Vous nous avez énormément aidé à la réalisation de ce travail.
Nous avons été sensibles à l'amabilité et l'accueil bienveillant que vous
nous avez réservé en toutes circonstances.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de nos sentiments de
respect et de reconnaissance.*



*AU DOCTEURS KHALIL KBAZINE, MOHAMEDNAJOUI ET
JAMALDDINE SAMIR*



*Je tiens à vous remercier profondément pour l'aide que vous m'avez
apporté pour la réalisation de ce travail.*

Rien ne pourrait exprimer ma reconnaissance et mon respect...



Plan



INTRODUCTION:	1
RAPPEL ANATOMIQUE :	4
A- LA LOGE RENALE ET SES RAPPORTS	5
1-Rapports dans la région lombaire	5
2- Rapports avec la paroi abdominale postérieure	8
3- Rapports avec les autres organes rétropéritonéaux	10
4- Rapports avec les organes intrapéritonéaux	11
B- VASCULARISATION :	12
1-Vascularisation artérielle	14
2-Vascularisation veineuse.....	15
3-Vascularisation lymphatique	16
SUIVI DU CANCER DU REIN APRES NEPHRECTOMIE TOTALE ELARGIE	18
OBVERVATIONS :	27
RESULTATS :	50
DISCUSSION :	53
a) Fréquence de la récidence locale	54
b) Facteurs de risque de la récidence locale	55
c) Mode de découverte et diagnostic de la récidence locale	69

d) Traitement de la récurrence locale	72
e) Résultats et pronostic	79
f) Place des thérapies moléculaires ciblées.....	85

CONCLUSION.....	96
RESUMES	99
BIBLIOGRAPHIE	104



Introduction



Le cancer du rein représente 2% à 3% des cancers de l'adulte. Son incidence est en augmentation, et environs 51.000 cas ont été diagnostiqués en 2007[1]. Son pronostic reste réservé. Environ 40% des patients vont décéder de leur cancer. Et 30% des cancers vont évoluer localement ou sur un mode métastatique après néphrectomie totale élargie (NTE) [2].

Le suivi d'un patient opéré d'un cancer du rein doit se faire sur un délai d'au moins 15 ans puisque des récurrences même tardives ont été rapportées. Il répond à l'objectif de détecter des récurrences locales ou métastatiques [2].

Les récurrences locales isolées après NTE pour cancer du rein sont rares 2% à 4%, et considérées comme de mauvais pronostic [3-7].

Malgré sa rareté, les auteurs s'accordent sur une recherche systématique d'une récurrence locale qui permet un diagnostic précoce avant le stade symptomatique.

Peu d'auteurs ont publié sur cette pathologie, les séries sont de petite taille et ne dépassent pas 30 patients. De ce fait, le traitement n'est pas véritablement standardisé : radiothérapie néo -adjuvante, chimiothérapie pré ou postopératoire. Seul l'intérêt d'un geste chirurgical lourd et maximaliste pour enlever cette récurrence est reconnu par l'ensemble des auteurs, au prix d'une morbidité élevée [7-15].

A la suite de 1 étude de 2 observations de patients présentant une récurrence locale isolée après NTE pour un carcinome à cellules claires et un carcinome à cellules fusiformes , nous avons tenté d'analyser :

- La fréquence et facteurs de risque des récurrences locales isolées
- Le diagnostic des récurrences locales isolées
- La prise en charge thérapeutique des énormes récurrences locales isolées.
- Le pronostic des récurrences locales isolées



**Rappel
anatomique**



A- LA LOGE RENALE ET SES RAPPORTS

Les reins sont situés dans la région lombaire, qui est une région rétro-péritonéale, paire et symétrique. À l'intérieur de chaque région lombaire, les reins ne sont pas parfaitement symétriques, puisque le rein droit est situé plus bas que le rein gauche. Les rapports des reins sont décrits à l'intérieur de cette région, puis avec les autres organes rétro-péritonéaux et enfin avec les organes intrapéritonéaux.

1-Rapports dans la région lombaire

La connaissance de l'orientation rénale est nécessaire pour comprendre les rapports des reins. Dans le plan frontal, le grand axe de chaque rein est oblique en bas et en dehors. Les grands axes des deux reins se rejoignent en regard du corps de la dixième vertèbre thoracique. Dans le plan horizontal, les hiles rénaux sont orientés vers l'aorte abdominale et la veine cave inférieure, qui assurent leur vascularisation. Les deux faces de chaque rein sont donc dorsomédiale et ventrolatérale. Enfin, dans le plan sagittal, les reins suivent la courbure lombaire en s'inclinant de 25° vers le bas et vers l'avant.

rénale. Celle-ci contient le rein, son pédicule, la glande surrénale et la capsule adipeuse du rein.

Le fascia rénal se compose de deux feuillets, prérenal et rétrorenal, qui sont en continuité et entourent le rein et sa capsule adipeuse. Le feuillet prérenal (ou fascia de Gerota) est fin et adhère au péritoine pariétal postérieur par l'intermédiaire des mésocôlons, ascendant à droite et descendant à gauche. Le feuillet rétrorenal (ou fascia de Zuckerkandl) est plus dense et résistant. Il est séparé de la paroi abdominale postérieure par de la graisse, sauf médialement où il fusionne avec le fascia iliaque du muscle grand psoas. La loge rénale est ainsi fixée à la paroi abdominale postérieure et la capsule adipeuse du rein est au contact du muscle grand psoas (Fig1).

Les deux feuillets se rejoignent au pôle supérieur et englobent la glande surrénale qui est séparée du reste de la loge rénale par une fine cloison intersurrénorénale. Latéralement, les deux feuillets fusionnent en arrière de la convexité du rein. Ils se prolongent caudalement sans s'unir et forment un prolongement graisseux de la capsule adipeuse du rein. Sur la ligne médiane, le feuillet antérieur est adhérent au pédicule vasculaire de sorte que les loges rénales droite et gauche ne communiquent pas.

La capsule adipeuse du rein ou graisse périrénale est une graisse jaune pâle, située en dehors de la loge rénale. Elle s'infiltré entre les éléments du pédicule rénal, dans le sinus rénal et autour de la voie excatrice. Elle est vascularisée par le cercle vasculaire.

2- Rapports avec la paroi abdominale postérieure (Fig. 2)

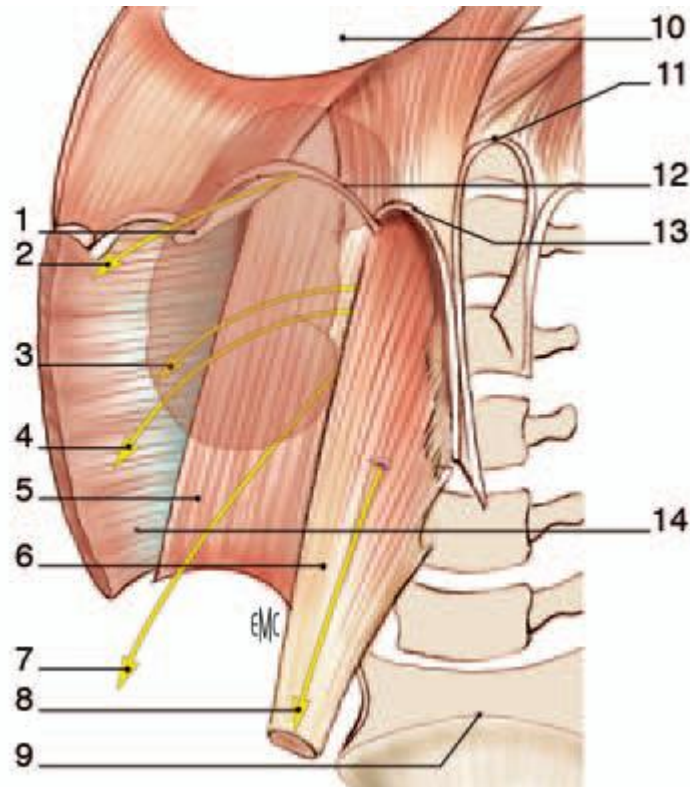


Figure 2. Rapports avec la paroi abdominale postérieure (vue de face). 1. 12^e côte ; 2. nerf sous-costal ; 3. nerf iliohypogastrique ; 4. nerf ilio-inguinal ; 5. muscle carré des lombes ; 6. muscle grand psoas ; 7. nerf cutané fémoral latéral ; 8. nerf génitofémoral ; 9. promontoire ; 10. centre tendineux du diaphragme ; 11. ligament arqué médian ; 12. ligament arqué médian ; 13. ligament arqué latéral ; 14. muscle transverse.

La graisse pararénale est la graisse de la région lombaire qui sépare la loge rénale de la paroi abdominale postérieure et du diaphragme. Elle est surtout abondante en arrière de la loge rénale. Le muscle grand psoas est le rapport musculaire le plus important. D'une part, la loge rénale est fixée à son fascia iliaque par le feuillet rétrorenal. D'autre part, la face postérieure de la capsule adipeuse et les éléments du pédicule, en particulier l'artère rénale qui est postérieure, reposent sur son corps charnu. Au plan chirurgical, le muscle grand psoas est donc un repère anatomique très utile pour la dissection du pédicule renal. Le corps charnu descend ainsi le long du rachis lombaire, en passant en arrière du diaphragme puis en augmentant de largeur de haut en bas. Son bord latéral oblique donne son orientation au rein, qui se trouve immédiatement en dehors. Les loges rénales reposent en arrière sur les deux dernières côtes. La douzième côte est rétrorenal et constitue la limite inférieure de la cavité pleurale. La face postérieure de la loge rénale est ainsi en rapport avec le récessus pleural costodiaphragmatique. Le douzième pédicule vasculonerveux chemine sous la douzième côte, en avant du muscle carré des lombes, puis traverse le fascia du muscle transverse. Les nerfs iliohypogastrique et ilio-inguinal cheminent également devant le muscle carré des lombes, dans la graisse pararénale, et pénètrent le muscle transverse plus latéralement.

3- Rapports avec les autres organes rétropéritonéaux (Fig. 3)

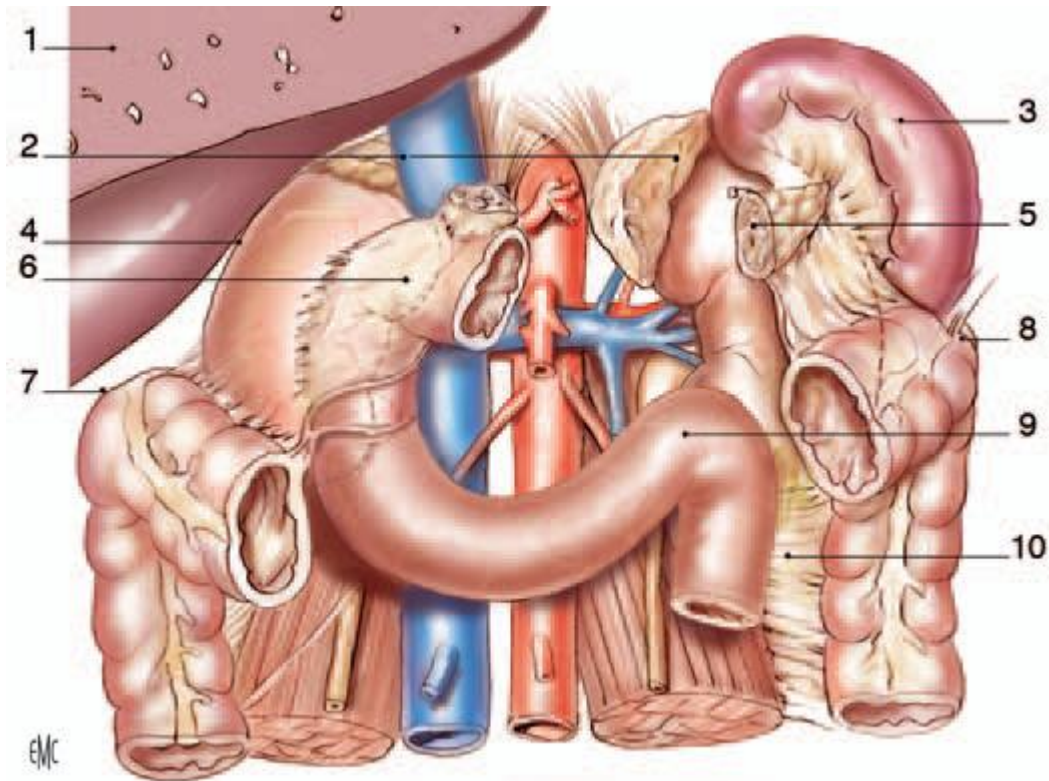


Figure 3. Rapports avec les viscères rétro- et intrapéritonéaux (vue de face). 1. Foie (sectionné) ; 2. glandes surrénales ; 3. rate ; 4. récessus hépatorénal ; 5. queue du pancréas sectionnée ; 6. 2e duodénum ; 7. angle colique droit ; 8. angle colique gauche ; 9. angle duodénojéjunal ; 10. mésocôlon descendant

À droite (Fig. 3), la glande surrénale recouvre le pôle supérieur et le bord médial suprahilaire du rein. Elle se glisse en arrière de la veine cave inférieure. Le pôle supérieur du rein répond au bord latéral de la veine cave inférieure, lorsque celle-ci s'incline vers la droite pour passer en arrière du foie. La partie descendante du duodénum (ou deuxième duodénum) recouvre la face antérieure

du pédicule rénal et la veine cave inférieure par l'intermédiaire du fascia d'accolement duodéno pancréatique (ou fascia de Treitz).

À gauche (Fig. 3), la glande surrénale recouvre le bord médial supra-hilaire du rein et repose sur le pédicule rénal. Elle s'interpose entre l'aorte abdominale et le pôle supérieur du rein, qui se trouve ainsi plus à distance du bord latéral de l'aorte abdominale. L'angle duodéno-jéjunal recouvre le bord médial infra-hilaire par l'intermédiaire du fascia de Treitz.

4- Rapports avec les organes intrapéritonéaux (Fig. 3)

À droite (Fig. 3), l'angle colique recouvre plus ou moins la face antérieure du rein. À cet endroit, la paroi colique est séparée du fascia rénal par un fascia d'accolement résultant de la soudure entre le péritoine pariétal en avant de la loge rénale, et le péritoine viscéral colique. Le foie répond également à la surface antérieure de la loge rénale, qui n'est pas recouverte par le côlon ou le duodénum. Entre le foie et la moitié supérieure de la loge rénale s'insinue un cul-de-sac péritonéal, le récessus hépatorénal.

À gauche (Fig. 3), la portion supérieure de la loge rénale est en rapport avec la rate. Les vaisseaux spléniques et les éléments constituant le tronc porte passent en avant du hile et de la face antérieure du rein gauche. La queue du pancréas, recouverte par les deux feuillets du ligament pancréaticosplénique, est en rapport avec le pôle supérieur et le hile du rein. C'est à la partie moyenne de la face antérieure du rein que le feuillet péritonéal postérieur de la queue pancréatique se réfléchit sur le péritoine pariétal recouvrant la loge rénale. L'angle gauche, attaché au pancréas et au diaphragme par le mésocôlon et le ligament phrénocolique, passe en avant du rein gauche et se continue, sous la

base de la rate, par le côlon descendant. La loge rénale répond au mésocôlon descendant, accolé par le fascia rétrocolique gauche, et à ses vaisseaux, en particulier aux vaisseaux coliques supérieurs gauches. Le croisement de l'artère colique gauche et de la veine mésentérique inférieure, qui constitue l'arc vasculaire de Treitz, se situe généralement en dedans du pôle inférieur du rein.

B- VASCULARISATION :

La vascularisation rénale est assurée par les éléments du pédicule rénal, qui est composé dans 75% des cas d'une artère et d'une veine. La vascularisation du rein est de type terminal. Au sein du pédicule, l'artère rénale est l'élément le plus postérieur et la veine rénale est antérieure. Les ramifications du pédicule rénal sont très variables

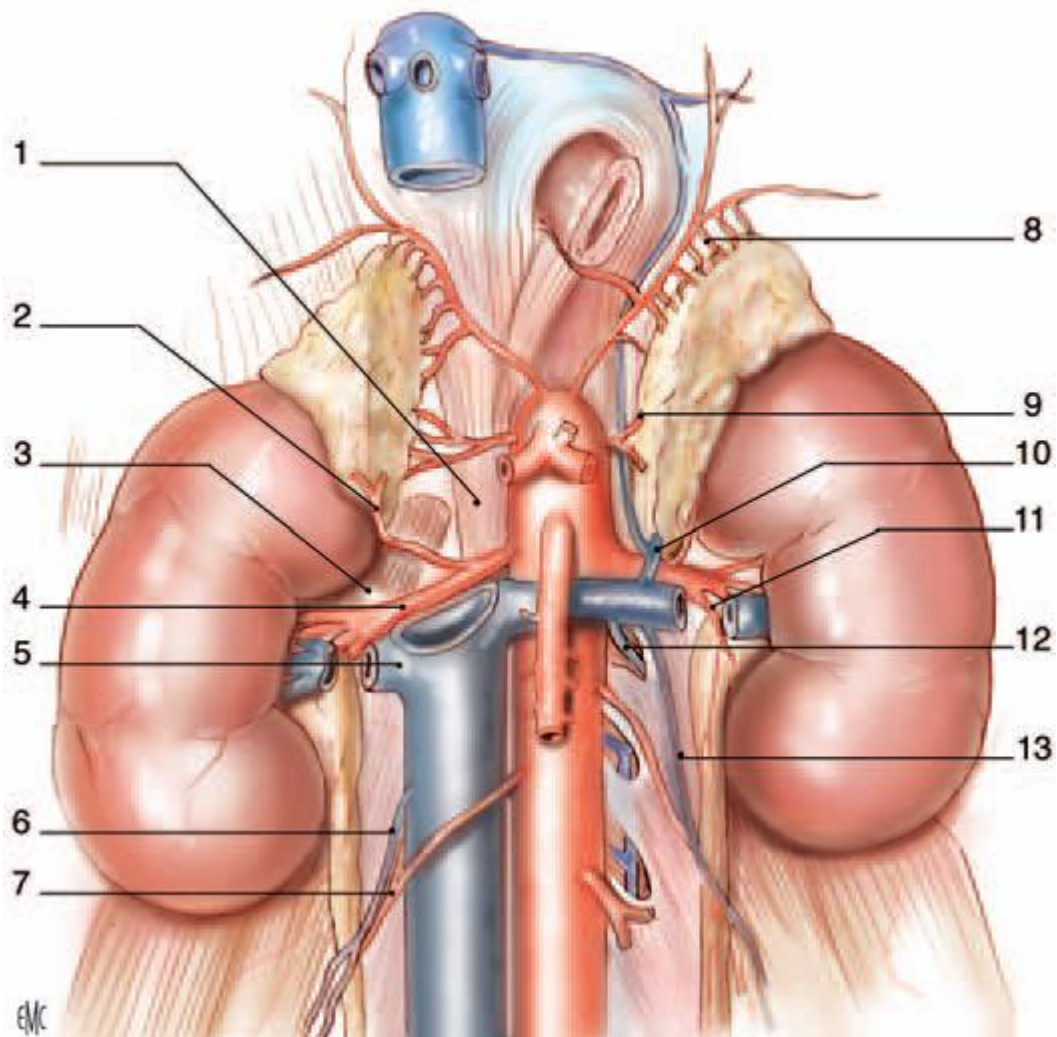


Figure 5. Vascularisation rénale (vue de face). 1. Pilier droit du diaphragme ; 2. artère suprénale inférieure droite ; 3. muscle grand psoas ; 4. artère rénale droite ; 5. veine rénale droite ; 6. veine gonadique droite ; 7. artère gonadique droite ; 8. artère suprénale supérieure gauche (provenant de l'artère phrénique inférieure gauche) ; 9. artère suprénale moyenne gauche ; 10. veine suprénale inférieure gauche ; 11. rameau urétéral; 12. arc réno-azygo-lombaire ; 13. veine gonadique gauche.

1-Vascularisation artérielle

Les deux artères rénales ont pour origine les faces latérales de l'aorte abdominale. Elles naissent au même niveau, au tiers inférieur de L1, à environ 2 cm en dessous de l'origine de l'artère mésentérique supérieure. Elles se portent transversalement, oblique en bas et en arrière, vers chaque hile rénal. Leur longueur de 3 à 4 cm à gauche et de 5 à 6 cm à droite (Fig. 5). À droite, l'artère rénale passe en arrière de la veine cave inférieure, puis en arrière de la veine rénale droite. Chaque artère rénale se divise au hile en deux branches terminales principales qui cheminent de part et d'autre de la voie excrétrice supérieure : un rameau antérieur dit prépyélique et un rameau postérieur dit rétropyélique. Chaque rameau se divise ensuite en branches intrarénales dites segmentaires supérieures et inférieures.

Dans 75% des cas, il existe une seule artère rénale naissant de l'aorte abdominale et rejoignant le hile rénal. Il existe des variations dans le nombre des artères, dans leur niveau d'origine sur l'aorte abdominale, dans leur mode de division et dans leur trajet. Lorsqu'une artère gagne directement l'un des pôles sans cheminer par le hile, elle est appelée artère polaire (supérieure ou inférieure). Lorsqu'elle est unique, l'artère rénale peut également se diviser précocement, avant le hile rénal.

Chaque artère rénale donne plusieurs branches collatérales :

- une artère surrénale inférieure pour la glande surrénale ;
- un rameau urétéral pour l'uretère lombaire ;
- des rameaux nodaux pour les noeuds lymphatiques ;
- des rameaux capsuloadipeux pour la graisse périrénale.

Il existe autour de la convexité des reins un cercle artériel exorénal qui est un ensemble de rameaux anastomotiques (Fig. 3). À partir de ce cercle, quelques rameaux peuvent traverser la capsule, mais ce réseau est insuffisant pour assurer la vascularisation rénale en cas d'obstruction de l'artère rénale.

2-Vascularisation veineuse

Chaque veine rénale a pour origine la réunion des veines intrarénales à l'intérieur du sinus rénal. Les veines intrarénales dites segmentaires sont disposées en réseau péricaliciel puis péripyélique. Au hile rénal, le réseau péripyélique se résout en deux ou trois troncs veineux antérieurs, à l'origine de la veine rénale. Leur longueur de 2 à 3 cm à droite et de 7 à 8 cm à gauche. Chaque veine a un trajet transversal, oblique en haut et en dedans, et constitue l'élément le plus antérieur du pédicule rénal. Les veines rénales se terminent perpendiculairement sur les faces latérales de la veine cave inférieure, à la hauteur du disque L1-L2. A droite, la veine rénale se jette directement dans la veine cave inférieure. A gauche, la veine, plus longue, croise perpendiculairement la face ventrale de l'aorte abdominale en passant en arrière de l'artère mésentérique supérieure, dans la pince aortomésentérique.

Chaque veine rénale reçoit une veine surrénale inférieure de la glande surrénale, un rameau urétéral de l'uretère lombaire, des rameaux capsuloadipeux de la graisse périrénale. De même que le réseau artériel, la capsule adipeuse du rein contient un réseau veineux, le cercle exorénal, qui se déverse dans les veines voisines : suprarénales, coliques, urétérales. Ce réseau collatéral grêle peut s'hypertrophier en cas de pathologie tumorale, en particulier lorsqu'il existe

un thrombus de la veine rénale. La veine rénale gauche reçoit un plus grand nombre de collatérales, de plus gros calibre :

- la veine surrénale moyenne gauche sur son bord supérieur ;
- la veine gonadique gauche sur son bord inférieur ;
- souvent l'anastomose de la veine lombaire ascendante : arc réno-azygo-lombaire, sur sa face postérieure.

3-Vascularisation lymphatique

La vascularisation lymphatique rénale est riche (Fig. 7). Les réseaux initiaux des lymphatiques intrarénaux sont constitués d'un réseau cortical subcapsulaire et d'un réseau profond se drainant le long des vaisseaux interlobulaires dans la portion radiée du cortex et le long des vaisseaux droits de la médulla. L'ensemble se draine ensuite le long des vaisseaux arqués puis interlobaires, jusqu'au sinus rénal. Les différents collecteurs émergent ensuite du hile rénal autour de l'artère rénale ou du point de pénétration d'un vaisseau polaire. Leur nombre est variable (de cinq à sept). Les lymphonœuds auxquels se rendent les collecteurs sont différents à droite et à gauche. À droite, les collecteurs préartériels suivent l'artère rénale en formant un réseau rétro-cave, puis inter-aortico-cave, pour aboutir à un lymphonœud situé au bord inférieur de l'origine de l'artère rénale droite. Au-dessous d'elle, ils vont avoir une orientation descendante pour se terminer dans les lymphonœuds précaves à la hauteur de la bifurcation aortique et à l'origine de la veine cave inférieure. Les collecteurs rétroartériels se disposent contre le pilier droit du diaphragme et rejoignent le conduit thoracique, directement ou indirectement via des lymphonœuds rénaux pédiculaires. À gauche, les collecteurs préartériels sont

situés au bord supérieur de la veine rénale et se drainent dans les lymphonœuds rénaux pédiculaires situés au-dessus de l'origine de l'artère rénale gauche, puis vont se terminer dans les lymphonœuds latéroaortiques, de l'origine de l'artère rénale jusqu'à l'origine de l'artère mésentérique inférieure. Certains rejoignent les lymphonœuds inter-aortico-caves, coeliaques, voire iliaques. Les collecteurs rétroartériels aboutissent au conduit thoracique.

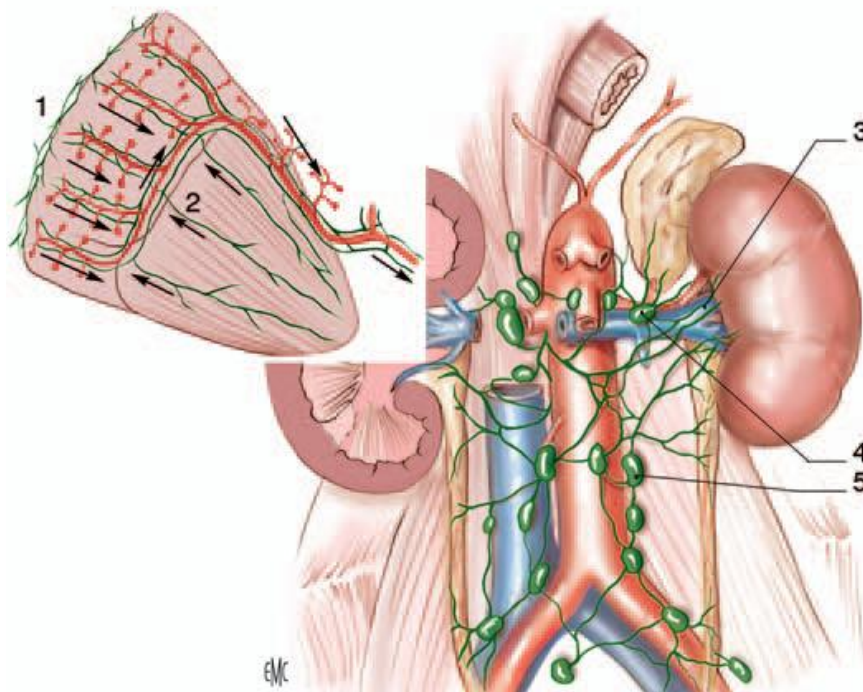




Figure 7. Vascularisation lymphatique (vue de face). 1. Réseau cortical subscapulaire ; 2. réseau profond ; 3. collecteurs préartériels ; 4. lymphonœuds rénaux pédiculaires ; 5. lymphonœuds latéroaortiques



**Le suivi du cancer
du rein après
néphrectomie
totale élargie**



Le suivi après néphrectomie présente un intérêt si un traitement spécifique à l'événement attendu peut être proposé pour augmenter la quantité et/ou la qualité de vie. 40% des patients atteints d'un cancer du rein décèdent de cette maladie [16]. Après NTE, environ un tiers des cancers évoluent sur un mode local ou métastatique [1]. Le suivi du traitement chirurgical du cancer du rein a pour but de détecter les événements carcinologiques, de suivre l'évolution de la fonction rénale et de la cicatrisation pariétale.

Le risque de récurrence locale a été évalué à 1% ou 2% des cas après chirurgie d'exérèse pour cancer du rein T1-3 N0 M0 [17,18] avec un délai médian de 26 à 47 mois. Plus de 95% des récurrences surviennent dans les cinq premières années du suivi [17]. Le risque de récurrence locale n'est pas modifié par le type de néphrectomie élargie ou partielle si la taille tumorale est inférieure à 7 cm [18]. Le diagnostic précoce des récurrences locales est nécessaire car leur exérèse chirurgicale constitue le meilleur traitement [6, 8, 9, 19]. La tomodensitométrie abdominale est plus performante que l'échographie pour la recherche d'une récurrence locale [20] et est donc recommandée.

Le risque de développement d'une tumeur sur le rein controlatéral a été évalué à 2% [21] avec un délai médian de 61 à 71 mois [21, 22]. Le risque de développer une tumeur sur le rein controlatéral a été corrélé à l'existence de marge positive, à la multifocalité et au grade du carcinome à cellules rénales initial [23]. Le développement d'une tumeur sur le rein controlatéral n'a pas été plus fréquent en cas de carcinome tubulo-papillaire [22]. La prise en charge thérapeutique d'une tumeur métachrone sur le rein controlatéral est similaire à celle d'une tumeur de novo et une exérèse chirurgicale est recommandée [22].

Le risque d'apparition de métastases après chirurgie a été évalué entre 30% et 40% [24-26] avec un délai médian de 15 mois [21]. 43%, 80% et 93% des métastases sont apparues après 1, 3 et 5 ans de suivi respectivement [27-29]. Les examens proposés pour la détection des métastases sont résumés au tableau 1 [26]. 29% à 54% des métastases sont localisées dans les poumons et sont symptomatiques dans 10% des cas. L'intérêt de la résection chirurgicale complète des métastases pulmonaires a été établi [30]. La supériorité de la tomodensitométrie pulmonaire par rapport à la radiographie thoracique pour la détection de lésions pulmonaires a été démontrée [31]. 16% à 27% des métastases sont osseuses et le plus souvent symptomatiques (douleurs osseuses, augmentation des phosphatases alcalines) et apparaissent dans un contexte d'altération de l'état général [32]. En cas de métastase osseuse unique, la résection chirurgicale large peut apporter un bénéfice sur le risque de progression et de complications locales [33]. La scintigraphie osseuse n'est recommandée qu'en présence de ces signes évocateurs. 1% à 7% des métastases sont hépatiques et le plus souvent symptomatiques (cytolyse hépatique, masse abdominale, hépato- splénomégalie, ascite).

Dans 10 à 15% des cas, le diagnostic est fortuit [21]. La résection complète des métastases métachrones diagnostiquées plus de deux ans après le cancer du rein peut apporter un bénéfice au patient [34-36]. La recherche de ces métastases par la réalisation d'un examen clinique, de tests biologiques hépatiques et d'examens d'imagerie (échographie hépatique, tomodensitométrie abdominale) est donc proposée. Les métastases cérébrales sont survenues dans 2% à 10% des cas et ont été quasi-constamment symptomatiques [32]. Les patients ont bénéficié du traitement local neurochirurgical [37] ou par radiochirurgie [38] des métastases symptomatiques. Il n'y a en revanche pas d'intérêt à rechercher en routine les métastases cérébrales asymptomatiques.

Tableau 1. Examens cliniques, biologiques et d'imagerie proposés pour le suivi post opératoire des cancers du rein, d'après Jansen et coll. [28].

Clinique	Biologie	Imagerie
Anorexie	Calcémie	Radiographie pulmonaire
Asthénie	Phosphatases alcalines	Scanner thoracique
Amaigrissement	Transaminases hépatiques	Scanner abdominal
Fièvre		
Sueurs nocturnes		
Masse abdominale		
Troubles neurologiques		
Douleurs ostéo-articulaires		
Adénopathie		

Le risque de développer des métastases a été corrélé à quatre principaux modèles pronostiques, le nomogramme UISS développé par l'Université de Californie Los Angeles [39] (figure 1), le score SSIGN [40] (tableau 2), le nomogramme de Kattan et coll. [41], et le modèle clinique de Yacyioglu et Cindolo [42]. L'étude comparative de ces quatre modèles a montré que les plus fiables sont ceux de Kattan et coll. et l'UISS [43]. Cependant Hupertan et coll. ont rapporté une faible valeur pronostique du nomogramme de Kattan et coll. lorsqu'il a été utilisé dans une population de patients français [34]. En revanche la validation externe de l'UISS par plusieurs études internationales multicentriques a démontré la fiabilité de ce score [45-47]. Sur la base des facteurs pronostiques identifiés, plusieurs protocoles de suivi des patients après chirurgie pour cancer du rein non-métastatique ont été proposés. Les plus nombreux ont été basés sur le stade clinique du cancer (figure 2) [15,27, 48,49]. Il existe un consensus en faveur de ce type de suivi basé sur le stade clinique et les sites préférentiels de récurrences [50]. Plus récemment, Lam et coll. ont proposé un protocole de suivi basé sur les groupes de risques définis par le score UISS [51].

Après NTE, le risque d'insuffisance rénale à long terme est d'autant plus important que l'espérance de vie est longue. La réduction de plus de 50% de la masse néphronique s'accompagne d'un risque d'hyperfiltration avec protéinurie, glomérulosclérose segmentaire et focale évoluant vers l'insuffisance rénale [52]. Le risque cumulatif d'insuffisance rénale à 10 ans, définie par une créatininémie supérieure à 2 mg/dl a été de 22,4% après néphrectomie élargie et 11,6% en cas de néphrectomie partielle de principe [53].

Le suivi annuel préconisé de la fonction rénale consiste en la mesure de la pression artérielle, la recherche d'une protéinurie par bandelette, la mesure d'un rapport albumine/créatinine urinaire sur un échantillon d'urine au hasard, la détermination de la créatinine plasmatique et le calcul de la clairance de la créatinine [54]. Cette évaluation de la fonction rénale mérite d'être recommandée en post-opératoire chez les patients dont la fonction rénale est altérée avant l'intervention [55]. La prévalence de cette situation a été évaluée à 26% des cas [55].

Tableau 2. Score SSIGH, algorithme prédictif de la survie à 1, 3, 5, 7 et 10 ans après néphrectomie chez les patients ayant un carcinome à cellules claires, conçu par la Mayo Clinic [46].

	Score			
Stade T	pT1	pT2	pT3	pT4
	0	1	2	0
Stade N	pNx/pN0		pN1-pN2	
	0		2	
Stade M	pM0		pM1	
	0		4	
Taille	Inférieure à 5cm		Supérieure à 5cm	
	0		2	
Grade de Furhman	Grade 1-2		Grade 3	Grade 4
	0		1	3
Nécrose tumorale	Absence		Présence	
	0		3	

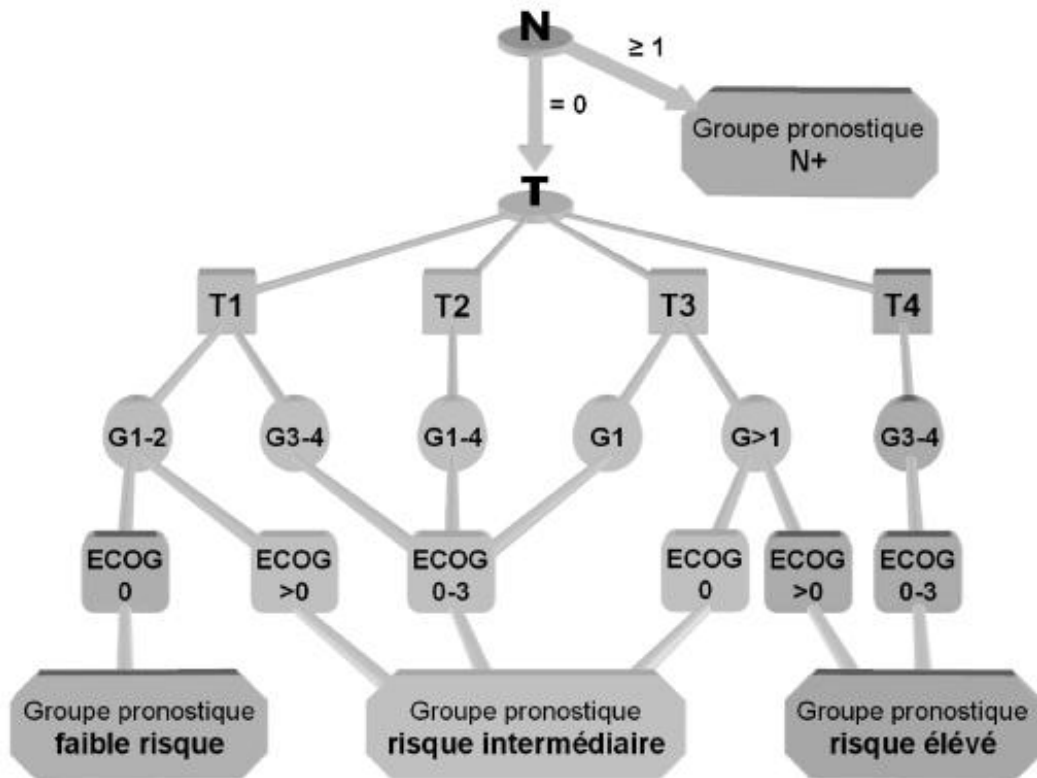


Figure 1. [44]. Les tumeurs à faible risque correspondent au T1, G1 -2, ECOG 0, N0. Les tumeurs à haut risque correspondent au T3, G>1, ECOG>0 et à toutes les tumeurs T4. Les autres tumeurs sont à risque intermédiaire. Le score ECOG, permettant d'évaluer l'état général du patient correspond à : 0 = activité normale, 1 = restriction de l'activité, 2 = patient alité < 50% du temps, 3 = patient alité > 50% du temps.

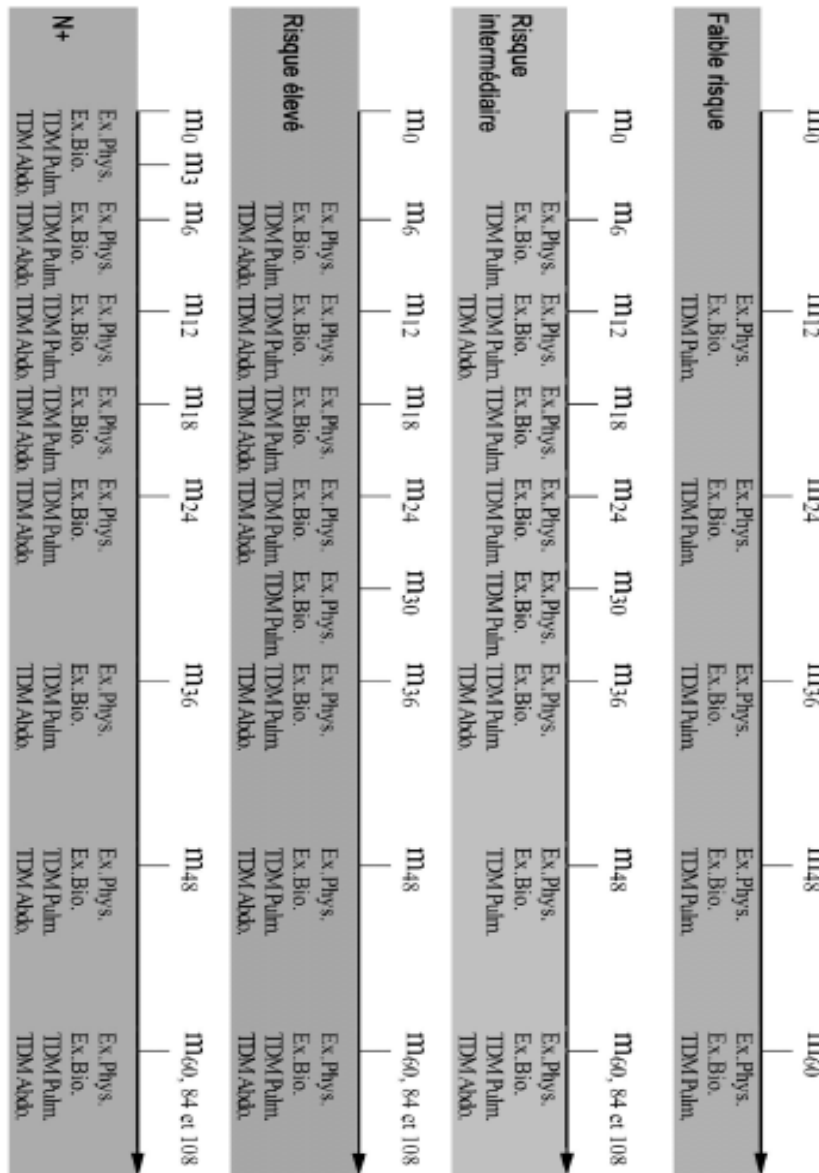


Figure 2. Protocole de Lam et coll. [34] basé sur les groupes de risques «faible risque», «risque intermédiaire», «haut risque» et «N+» définis par l’UISS. La chirurgie étant réalisée à «t0», les mois post-opératoires sont marqués m «nombre de mois». Les abréviations Ex.Phys., Ex.Bio., TDM Pulm. et TDM Abdo., correspondent respectivement à «examen physique», «examens biologiques», «tomodensitométrie pulmonaire» et «tomodensitométrie abdominale».



Observation



+ Observation 1 :

Mr D.M. âgé de 68 ans, sans antécédents pathologiques notables, ayant accusé en 2002, une hématurie totale, sans signes urinaires associés ni de douleurs lombaires associées. Une échographie rénale a montré un masse tissulaire du rein droite Une TDM thoraco-abdominale a été réalisée (Fig. 1) et a montré un syndrome tumoral de type malin au niveau du rein droit, mesurant 8cm avec intégrité de la graisse entre la tumeur et le colon. Elle a montrée également la présence d'une adénopathie au niveau du hile rénal à 2cm de diamètre et une autre inter-aortico-cave à 7cm de diamètre, sans envahissement ni de la veine rénale droite ni de la veine cave inférieure ni de métastases hépatiques.



Fig 1 : Deux Coupes TDM après injection du produit de contraste et ingestion orale de la gastrographine, montrent une masse tumorale de 8 cm de la lèvre antérieure du rein droit avec intégrité de la graisse entre la tumeur et le colon et la présence d'une adénopathie retocave de 2 cm et autre interaorticocave de 7cm d environs.

Le patient a subi une NTE droite par voie sous costale droite avec curage ganglionnaire large interaortocave et retrocave.

Les suites opératoires étaient simples. L'examen anatomo-pathologique de la pièce pesant 680g a montré une volumineuse tumeur infiltrant le pôle inférieure du rein droit mesurant 8/7/6 cm. Cette tumeur infiltre partiellement la capsule rénale et respecte la graisse péri rénale avec des ganglions massivement infiltrés par la tumeur. La surrénale, la tranche de section de l'uretère, la veine rénale et le reste du parenchyme sont sains. L'aspect histologique a été en faveur d'un adénocarcinome à cellules claires moyennement différencié avec métastases ganglionnaires grade 2 de Furhman .

Le malade a été revu en consultation d'une façon régulière avec une TDM abdominale tous les 3 mois.

Après 22 mois de la NTE , un scanner abdominal de contrôle (Fig 2) a montré une masse sous hépatique antérieure solide, homogène, bien limitée, d'allure tumorale mesurant 7,5cm/6cm, adhérent intimement à la paroi abdominale. Le patient fut alors opéré, avec reprise de l'ancienne incision, sous costale, avec exérèse complète de la récurrence tumorale pèsent 320 g et mesurent 13x12x8 cm. Les suites opératoires étaient simples. L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire a montré une métastase tumorale abdomino-pariétale d'un adénocarcinome à cellules claires moyennement différencié mais cette fois avec grade 4 de Fuhrman.



Fig. 2 : Coupe tomodensitométrique abdominale montre une masse sous hépatique antérieure solide, homogène, bien limitée, d'allure tumorale mesurant 7,5cm/6cm, adhérente intimement à la paroi abdominale.

Le patient a eu un contrôle tomодensitométrique chaque trois mois. Après 25 mois de chirurgie de la première récurrence locale, une TDM abdominale de contrôle (Fig 3) a montré une masse solide homogène bien limitée, intéressant le flanc droit évoquant une récurrence tumorale. Le patient fut opéré par une laparotomie médiane à cheval sur l'ombilic ou l'exploration a trouvé une carcinose péritonéale avec un gros nodule. On a réalisé une exérèse tumorale étendue avec ablation de tous les nodules et appendicectomie. Les suites opératoires étaient simples.

L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire pesant 400g mesurant 18/12/10 cm a montré une métastase péritonéale d'un adénocarcinome à cellules claires moyennement différencié d'origine rénale.



Fig 3 ; une coupe TDM après injection du produit de contraste et opacification orale a la gastrographine , montre deux masses solides au niveau du flanc droit, homogènes contiguës de contours réguliers mesurant 5cm et 4cm de diamètre chacune, jouxtant le colon ascendant et la paroi abdominale antérieure

Le patient a été revu en consultation avec une bonne évolution. La dernière TDM thoraco-abdomino-pelviennes de contrôle réalisée 28 mois après la chirurgie de la deuxième récurrence locale (Fig 4) n'ont pas montré ni récurrence locale ni métastases à distance.

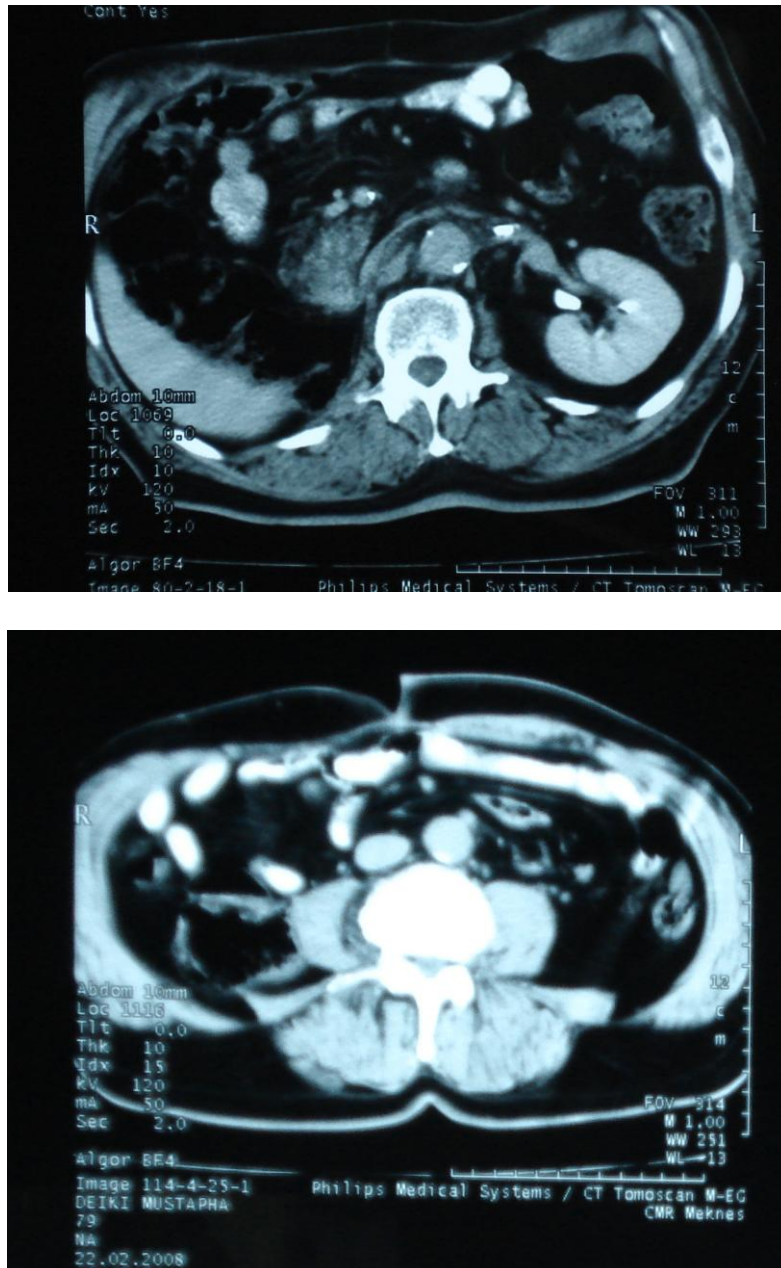


Fig. 4 : Coupes d'une TDM abdominopélvienne de contrôle qui montrent une vacuité de la loge rénale sans récurrence tumorale locale dans la loge rénale droite ni la présence d'adénopathie ni métastase à distance.

+ Observation 2 :

Mr A.Z. âgé de 64 ans, sans antécédents pathologiques notables, ayant accusé en 2004, des lombalgies droites l'examen clinique a montré une voussure sous costale droite. L'échographie rénale a montré une masse rénale droite solide. Une TDM abdominale (Fig. 5) a été réalisée et a montré une volumineuse masse tissulaire hétérogène, nécrosée, mesurant 15cm sur 10cm sur 8cm correspondant à un processus tumoral rénal droit avec un envahissement de la capsule rénale adhérent au côlon et au duodénum. Cette masse s'étendait à l'espace pararénal latéral et postérieure et au muscle posas droit avec un large contact avec la veine cave inférieure et des adénopathies hilaires rénales droites.

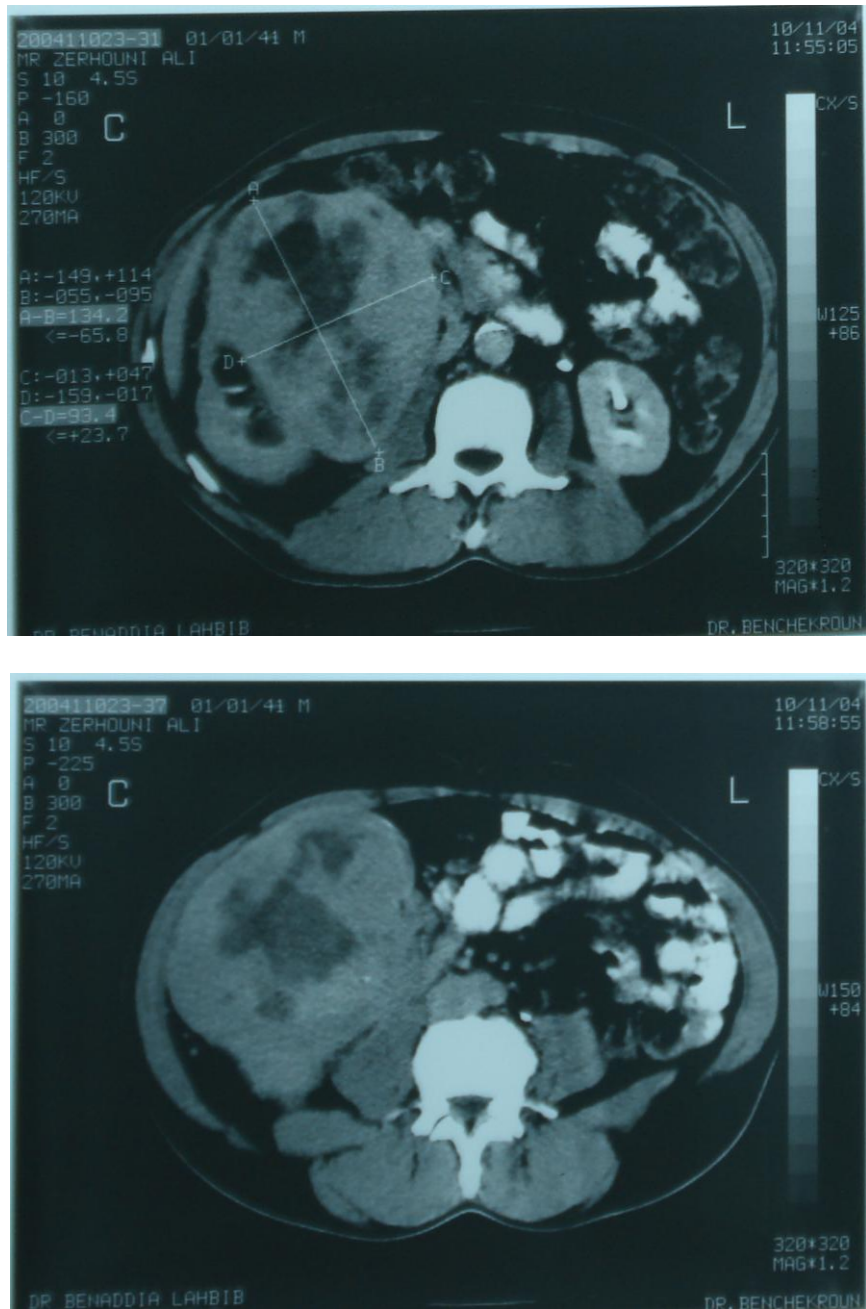


Fig 5 : Coupes TDM, après injection de produit de contraste et injection orale de la gastrograffine, montrent une volumineuse masse tissulaire hétérogène nécrosée mesurant 15/10/8 cm du rein droit avec envahissement de la capsule rénale et une extension à l'espace pararénale latérale et postérieure et au muscle poas avec large contact de la tumeur avec la veine cave inférieure. On note également la présence des adénopathies au niveau du hile rénal.

Une IRM abdominale a été réalisée et a montré un volumineux processus tumoral rénal droit envahissant la graisse péri-rénale prenant la veine rénale et engainant la veine cave inférieure sur 50% de sa circonférence avec des adénopathies du hile rénal droit (Fig 5).

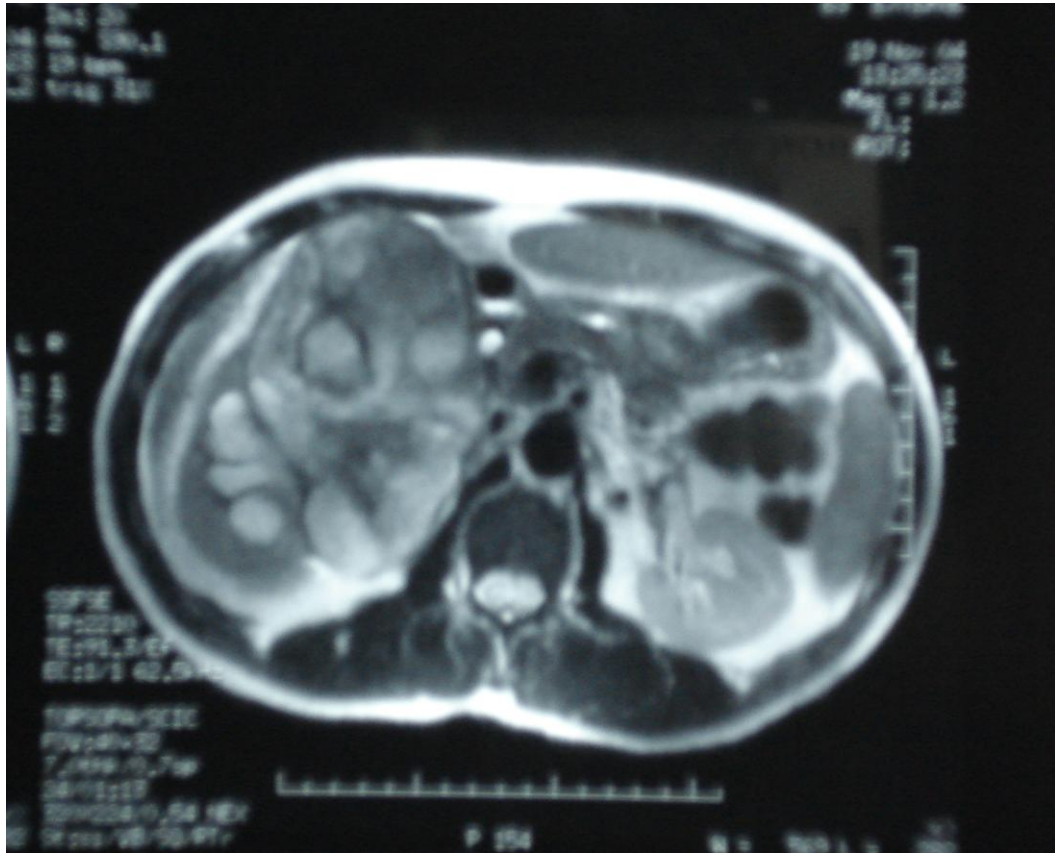


Fig 5 :Coupe IRM après injection du produit de contraste montre un volumineux processus tumoral rénal droit envahissant la graisse périrénale, prenant la veine rénale et engainant la veine cave inférieure sur 50% de sa circonférence. On note la présence des adénopathies du hile rénal droit.

Le patient a subi alors une NTE droite avec curage ganglionnaire large par voie sous costale droite. L'exploration a trouvé une énorme tumeur adhérent au duodénum et au colon et comprimant la veine cave inférieure. Les suites opératoires étaient simples.

L'examen anatomopathologique de la pièce de néphrectomie pesant 2200g mesurant 22cm de diamètre montrant un rein augmenté de volume de contour bosselé. L'ouverture de la pièce opératoire a montré une volumineuse formation tumorale polylobée largement nécrosée hémorragique aux dépens du pôle supérieur de 15 cm de diamètre envahissant le parenchyme et déformant les calices et le bassinet. L'examen histologique a montré une prolifération tumorale maligne épithéliale, siège de large plage de nécrose hémorragique. Elle se compose d'une partie d'éléments tubulaire et tubulopapillaires à cytoplasme claire et de très large plage de cellules fusiformes irrégulières d'aspect pseudo sarcomateux avec multiples effractions de la capsule rénale et des voies excrétrices. Il a montré également un envahissement de la graisse perirénale sans atteinte de la veine cave inférieure ni infiltration ganglionnaire. La marge d'exérèse était négative. L'aspect histologique était en faveur d'un carcinome à cellules fusiformes (grade 4 de Fuhrman T4N0).

Le malade a été régulièrement suivi par une série de TDM thoraco-abdominale chaque trois mois.

Après 18 mois de la NTE, une TDM thoraco-abdominale de contrôle (Fig. 6) a montré une récurrence tumorale au niveau de la loge rénale droite mesurant 5/5/ 7cm avec des signes d'envahissement locorégional partiellement du psoas homolatéral avec des adénopathies retro-cave infra centimétriques . Une autre

TDM thoraco abdomino pelvienne (Fig. 7) faite en Décembre 2006, 24 mois après la NTE, a montré la présence d'une masse tumorale au niveau de la loge rénale droite mesurant 12cm de hauteur et 12,5cm de largeur englobant le muscle psoas et adhérent à la veine cave inférieure et refoulant le foie en haut. Par ailleurs, il n'y avait pas de métastases à distance.



Fig. 6 : Aspect d'une TDM après injection du produit de contraste montre une récurrence tumorale au niveau de la loge rénale droite mesurant 5/5/7cm envahissant partiellement le psoas homolatéral avec des adénopathies retro-cave infra centimétriques.



Fig. 7: Aspect d'une TDM, après injection du produit de contraste, montrant une masse tumorale au niveau de la loge rénale droite mesurant 12/ 12,5cm englobant le muscle psoas et adhérent à la veine cave inférieure. .

Le patient fut alors opéré par reprise de l'ancienne incision sous costale.

L'exploration a trouvé une masse rétro-péritonéale de 20 cm environ, très adhérente au foie ; au duodénum, à la veine cave inférieure et au colon droit. Une exérèse complète de la récurrence tumorale avec résection anastomose latéro-terminale iléo colique de l'angle colique droit qui était prise par la tumeur a été réalisée. Les suites opératoires étaient simples. L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire était en faveur d'une récurrence locale d'un carcinome à cellules fusiformes.

Le patient a été perdu de vue par la suite puis, un an après, il a été revu avec des douleurs lombaires bilatérales et une énorme masse sous costale droite. Une TDM abdominale a été faite et a montré une masse de la loge rénale évocatrice d'une récurrence tumorale envahissant le muscle psoas et probablement la tête du pancréas (Fig. 8). L'IRM abdominale (Fig. 9) a montré une énorme masse de la loge rénale droite mesurant 18cm, avec compression de la veine cave inférieure à son contact s'étendant depuis son segment sous hépatique jusqu'à la bifurcation iliaque. La scintigraphie osseuse au technétium Tc99m n'a pas montré une métastase osseuse mais elle a montré une hétérogénéité de fixation en regard de la fosse iliaque droite, aire de projection de la loge rénale droite (Fig.10).

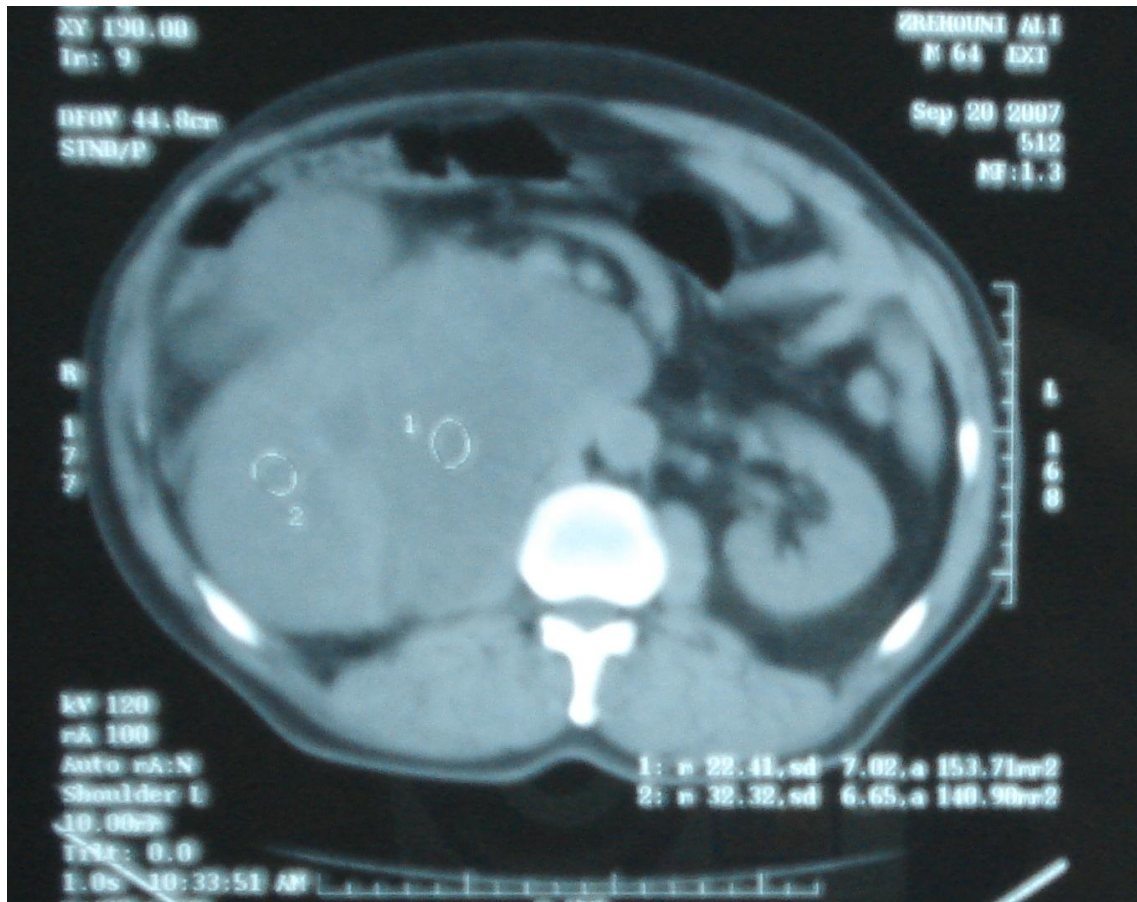


Fig 8 : Coupe TDM après injection du produit de contraste, montrant une masse de la loge rénale droite envahissant le muscle psoas et probablement la tête du pancréas , évocatrice d'une récurrence tumorale.

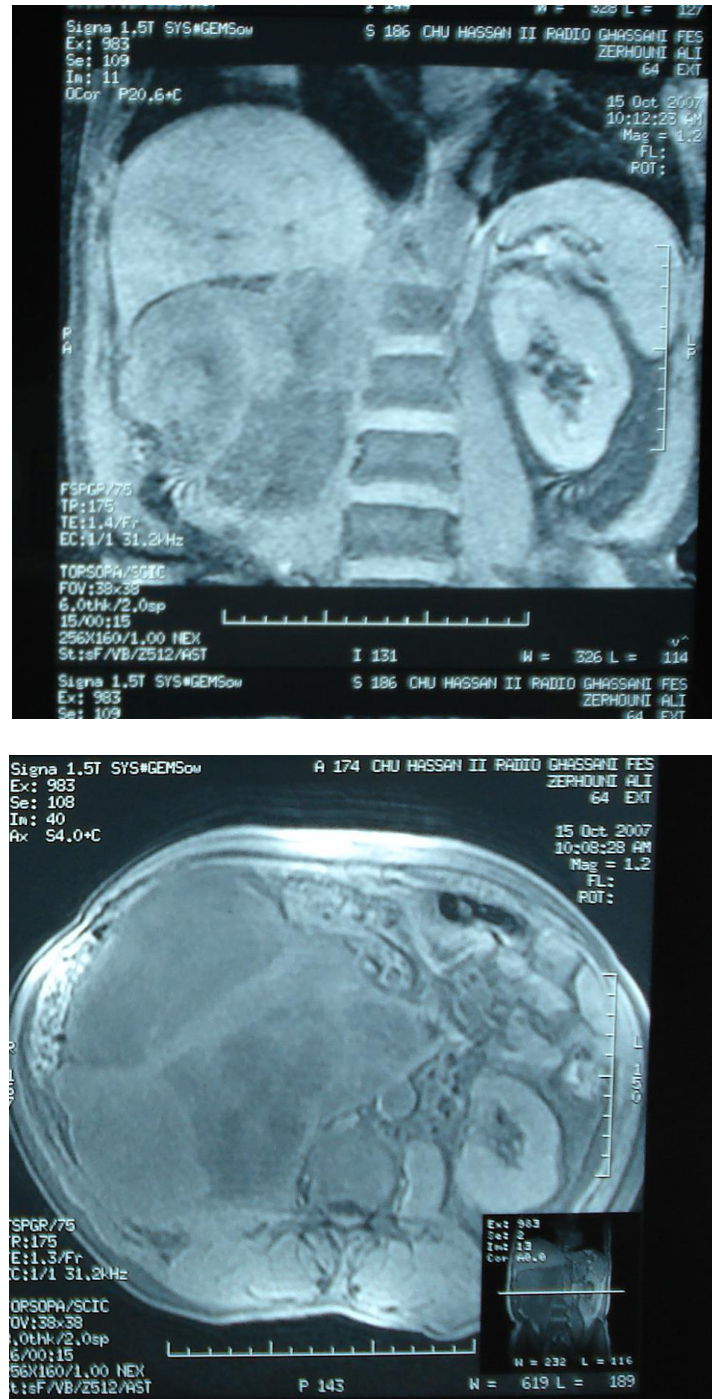


Fig. 9 : Coupes IRM après injection de produit de contraste iodé, montra une énorme masse tumorale de la loge rénale droite avec compression de la veine cave inférieure a son contact s'étendant depuis son segment sous hépatique jusqu'à sa bifurcation iliaque.

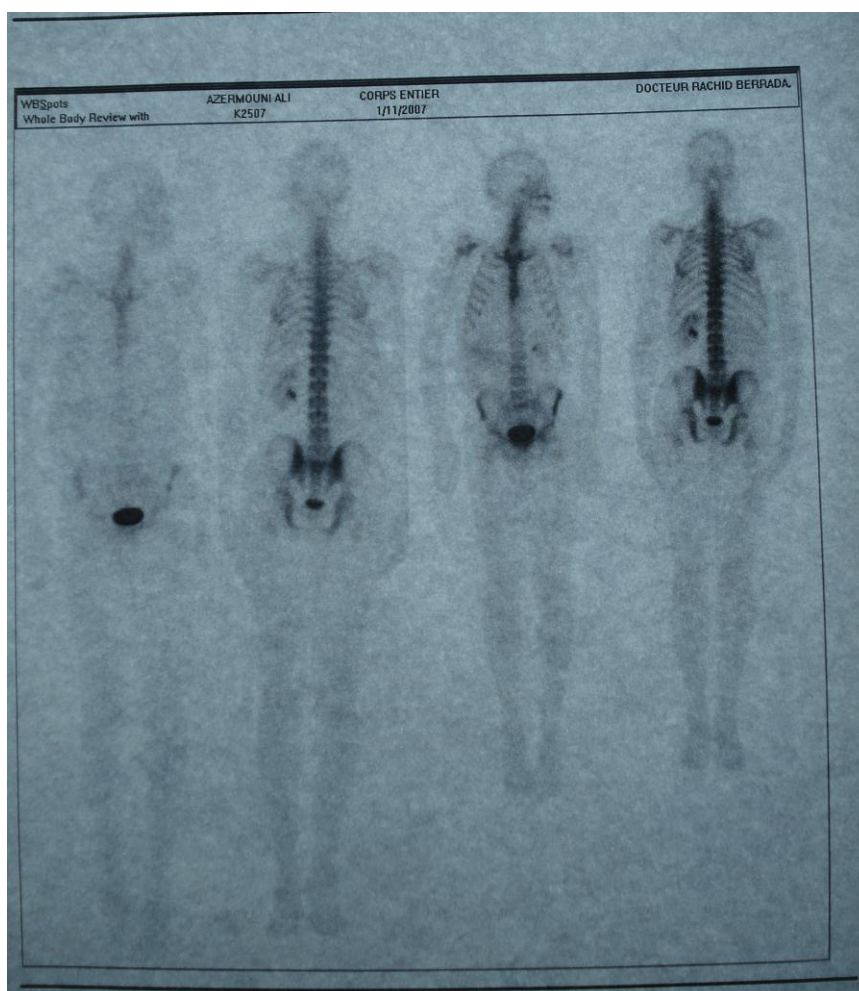


Fig. 10 : Scintigraphie osseuse au Tc99m montre une hétérogénéité de fixation en regard de la fosse iliaque droite, aire de projection de la loge rénale droite.

Le patient a été opéré par reprise de l'ancienne incision sous costale droite avec exérèse en monobloc de la tumeur sacrifiant la deuxième portion duodénale, avec constatation de quelques nodules au niveau du psoas qui ont été coagulés. Les suites opératoires étaient simples. L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire était en faveur d'un carcinome à cellules fusiformes.

La TDM thoraco-abdomino-pelvienne (Fig 9) faite deux mois après a montré une récurrence tumorale rétropéritonéale et pariétale droites sans métastases. La scintigraphie osseuse n'a pas montré de métastases osseuses avec une fixation au niveau de la loge rénale. Le patient fut adressé en oncologie où il a suivi une chimiothérapie. Le patient a reçu 3 cures de Adriamycine et Ifosfamide. Le malade n'a pas pu supporter et il a été mis sous un deuxième protocole à base de Gemtabicine (2 cures). Les suites ont été marquées par l'apparition des vomissements importants. La fibroscopie faite a révélé des varices œsophagiennes avec compression du duodénum et du jéjunum. Le malade a refusé une dérivation externe et il a été décédé 11 mois après la chirurgie d'exérèse de la deuxième récurrence locale.

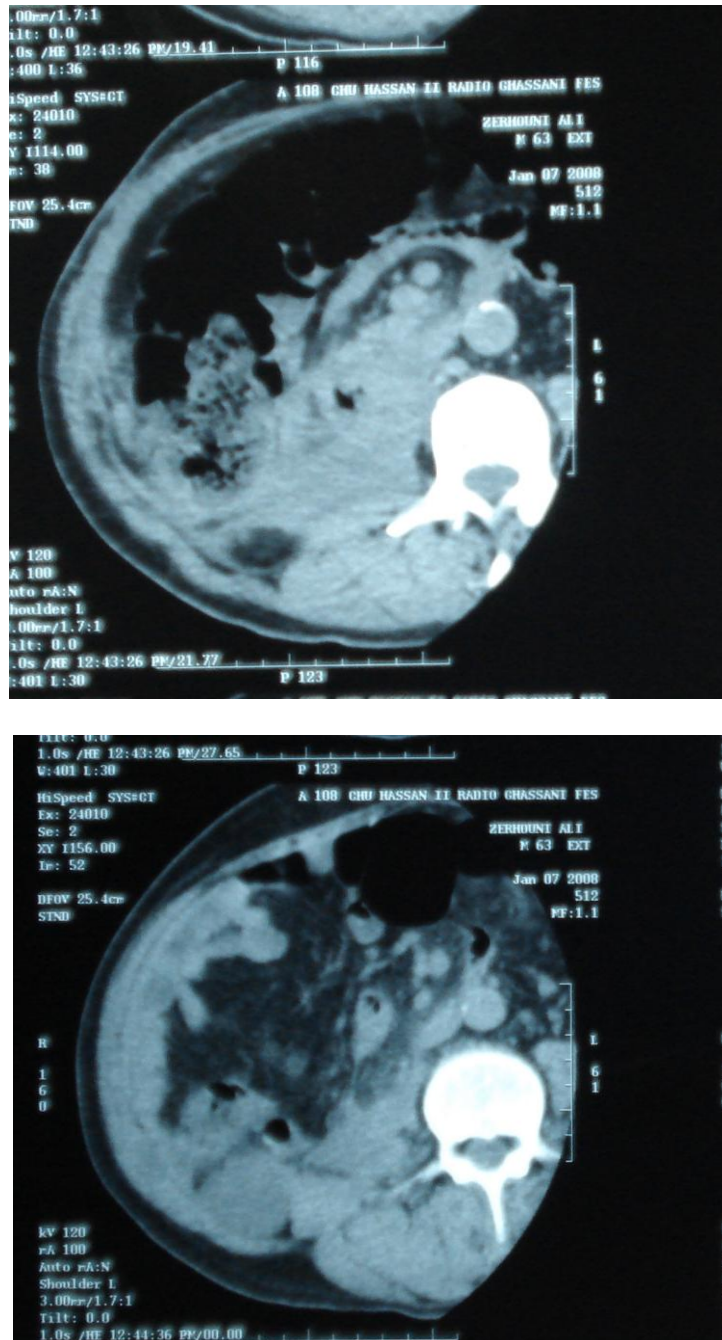


Fig. 9 : Coupes TDM apres injection du produit de contraste montrant une importante infiltration de la graisse rétro péritonéale droite et des phénomènes rétractiles vis-à-vis des structures digestives en regard qui sont respectées avec présence de multiples prises de contraste nodulaire intéressant le muscle psoas de la paroi latérale lombaire homolatérale. On note également la présence d'une petite masse tissulaire au contact du muscle carré des lombes droite rehaussée par le produit de contraste de façon hétérogène et mesurant 3cm.



Résultats



Nos deux malades, de sexe masculin, avec une moyenne d'âge de 66ans ont bénéficiés d'une NTE et un curage ganglionnaire large pour un carcinome à cellules claires stade T2 N2 M0, grade 2 de Fuhrman et un carcinome à cellules fusiformes stade T4 N0 M0 grade 4 de Fuhrman. La taille moyenne de la tumeur primitive était de 11,5cm (entre 8cm et 15cm). L'histologie des pièces de NTE a montré une marge d'exérèse négative chez les deux patients et la présence d'une métastase ganglionnaire chez un seul patient.

Les deux premières récurrences locales isolées étaient asymptomatiques et ont été diagnostiqués par une TDM abdominale après un délai moyen de 2 ans après la NTE, d'une taille moyenne de 16,5 cm (entre 13cm et 20cm) .

La chirurgie d'exérèse large et extensive des récurrences locales, macroscopiquement complète étendue aux organes de voisinage atteints était pratiqué chez les 2 patients sans aucun traitement adjuvant ou néoadjuvant.

L'examen anatomopathologique des récurrences locales a montré un même type histologique sauf un grade de Fuhrman plus élevé (grade 4 de Fuhrman) chez le patient atteint du carcinome à cellules claires.

Les deuxièmes récurrences locales isolées ont été diagnostiquées par une TDM abdominale chez les deux patients dans un délai moyen de 20 mois après la chirurgie de la première récurrence locale et qui ont été traité également par une chirurgie d'exérèse large et étendue aux organes atteints.

Les suites opératoires étaient simples. Un patient a présenté une troisième récurrence rétropéritonéale et pariétale sans métastase à distance pour un carcinome à cellules fusiformes et qui a été détecté par une TDM abdominale deux mois après la chirurgie de la deuxième récurrence locale. Ce patient a reçu

une chimiothérapie sur deux protocoles dans un service d'oncologie et qui a été décédé par envahissement tumoral massif du duodéno-jéjunum après un délai de 4,5 ans après néphrectomie élargie et de 2,5 ans après chirurgie d'exérèse de la première récurrence locale. L'autre patient est encore vivant sans récurrence locale ni métastase à distance 7 ans après NTE et 5 ans après chirurgie d'exérèse de la première récurrence locale.

La survie spécifique était de 100% à 1 an et à 3 ans et de 50% à 5 ans pour une durée moyenne de surveillance de 5,5 ans (entre 4,5 et 7 ans).



Discussion



1- FREQUENCE DE LA RECIDIVE LOCALE:

L'incidence de la récurrence locale est rare. Autrefois ; il existait une grande discordance dans l'évaluation de la fréquence des récurrences locales qui ne sont d'ailleurs pas recherchées systématiquement ,et de ce fait ,elle varie d'une série à l'autre de 3% à 40% [56] .Les plus nombreuses ont été détectées lors de l'autopsie (40%) [57], ailleurs par examen tomodensitométrique (17%), [58].

Dans des publications récentes, l'incidence de la récurrence locale varie d'une série à l'autre de 0,8 et 4% [6, 7, 59,60] et de 10 à 37% chez les patients avec une métastase à distance [60,61] :

- Stephenson et al, a trouvé dans sa série incluant 435 cas et excluant les stades T4 un taux de récurrence locale avec métastase de 2,7% et un taux de récurrence locale isolée de l'ordre de 0,9% [3].
- Itano et al, dans une large analyse rétrospective de 1737 néphrectomies (T1-3 N0 M0) le taux de récurrence est de 1,8% \pm 0,4% à 5 ans , et de 2,3% \pm 0,5% à 10 ans [6].
- Schrödter et al, dans d'une série de 1031 cas de néphrectomie entre 1991et 2000 a trouvé un taux de récurrence de 0,77% [7].
- Dans une série de 483 néphrectomies élargie entre 1989 et 2004, Pertiia et al a trouvé 10 cas de récurrence locale (2,07%) [62].
- Enfin, Bruno et al, dans une série de 1165 néphrectomies élargie pour cancer du rein T1-4 N0 M0 , entre 1989 et 2004, 18 patients ont développé des récurrences locales isolées avec un taux de 1,5% et 34

patients ont développer des récurrences locales avec métastases a distance (2,9%)[19].

En ce qui concerne le sexe du patient, le sexe ratio H/F est de 2 / 1 à 4 / 3 dans la plupart des séries [8-10-14-6-7-63].

2- FACTEURS DE RISQUE DE LA RECURRENCE LOCALE:

a- Statut tumoral primitif

La récurrence locale après NTE peut résulter d'une exérèse incomplète du tissu cancéreux, d'une persistance de ganglions régionaux atteints ou des thrombus tumoraux veineux [8-9].

Selon Uson et al, Les récurrences locales seraient liées à la lésion initiale en fonction de sa taille, son type histologique, son stade, à la technique chirurgicale employée et aux traitements associés. La quasi totalité des récurrences dans cette étude concernait des stades T3 dans la classification de Robson (envahissement ganglionnaire et/ou veineux) [56]. Cette notion est confirmée par l'étude de Parienty Richard et Vallancien qui ont analysé les examens tomodensitométriques chez 88 néphrectomisés et par l'Etude de Levy qui a trouvé 4/43 des patients présentant des récurrences locales avec stade T3 seulement [15,58] .Toutefois, une grande incidence des récurrences locales est trouvée dans les stades T3-T4 (effraction capsulaire) [3,6].

La récurrence locale peut survenir à n'importe quel stade tumoral initial mais elle reste plus rare avec des stades les plus faible (T1-T2).En effet, dans des séries récentes qui contiennent un nombre important de stade T1, il a été signalé la présence de récurrences locales : pour Stephenson, l'incidence des récurrences

locales était de 14% avec les stades T3 et seulement de 1,8% avec les stades T1-2 [3].

Par ailleurs, la récurrence locale semble se produire plus précocement dans les stades T3 que dans les autres stades après un suivi moyen de 12 mois [3].

L'incidence élevée des récurrences locales dans les stades avancés a été également confirmée par le système d'intégration des stades de l'Université de Californie, de Los Angeles (UCLA). Les récurrences locales ont été constatées dans 14,5% des malades du groupe à faible risque, contre 25,8% des patients du groupe à risque élevé durant la période de surveillance après néphrectomie [17].

En effet, le stade tumoral primitif de nos malades a varié entre T2 et T4 pour un carcinome à cellules claires et un carcinome à cellules fusiformes (T2-4 N0-2 M0) la taille moyenne de la tumeur primitive était de 11,5cm (entre 8cm et 15cm). La néphrectomie totale élargie droite avec curage ganglionnaire large a été réalisée aux nos deux malades L'infiltration tumorale ganglionnaire est retrouvée à l'examen histologique chez un seul patient .La marge d'exérèse était négative chez les deux patients.

Tableau montrant la description des principaux stades tumoraux au moment de la néphrectomie des séries publiant les récurrences locales.

Référence	Nombre de patients	pT1	pT2	pT3a	pT3b	pT3c	pT4	Stade non précisé*
Notre étude	2		1				1	
Gaurav Bandi [64]	5	2	-	1	2	-	-	-
Schrodter [7]	13	1	4	5	1	-	2	-
Gogus [63]	10	1	5	-	3	1	-	-
Master [8]	14	2	2			10 pT3		
Itano [6]	30	13 pT1/2		4	12	1	-	-
Bruno [19]	18	5	3	3	3	-	3	1
Sandhu [9]	16	1	8	3	2	-	-	2
Tanguay [10]	16	0	7	5	2	-	-	2

b- Gestion de l'atteinte ganglionnaire :

Les patients avec un stade localement avancé et une atteinte ganglionnaire semblent avoir un risque plus élevé de développer des récurrences locales [56, 65, 66,67]. De ce fait il a été préconisé qu'une lymphadenectomie étendue au moment de la néphrectomie élargie peut réduire ce risque ; mais cela n'a jamais été prouvé [7,8,10,63].

En effet, l'intérêt d'un curage ganglionnaire extensif dans le cancer du rein demeure controversé. Son intérêt pour la stadification de la maladie est reconnu, par contre la valeur curative de ce curage est largement discutée :

La fréquence de l'envahissement ganglionnaire est d'environ 15 à 20%. Cette incidence est fonction du stade de la maladie: 2 à 9% dans les maladies localisées contre 45% en cas de maladie localement avancée ou métastatique. La survie en présence d'un envahissement ganglionnaire est de 11 à 30% [69].

Dans la maladie localisée, la plupart des séries modernes ne montrent pas de différence en terme de récurrence locale avec ou sans curage ganglionnaire. Ce taux étant de toute façon faible (2% à 3%) [70]. La seule étude prospective randomisée réalisée à ce jour sur l'intérêt du curage ganglionnaire (EORTC : European Organization for Research and Treatment of Cancer 30881) n'a pas montré pas de différence en terme de progression ou de survie à 5 ans qu'un curage soit réalisé ou non [71]. Par ailleurs, le résultat final de l'étude randomisée de l'EORTC n'est pas nécessairement applicable aux patients avec stade localement avancé. Au cas où une néphrectomie totale élargie est indiquée, un curage ganglionnaire peut apporter un bénéfice en cas d'atteinte ganglionnaire (sous forme de micrométastases), en attendant une étude

prospective randomisée chez les patients à haut risque d'avoir des métastases ganglionnaires [72].

Du fait de la progression des moyens d'imagerie, le curage a peu de chance d'améliorer la stadification quand le scanner préopératoire est normal (3.3% de ganglions positifs dans l'étude EORTC quand la TDM pré-opératoire était négative). Cependant, du fait des faux positifs de l'imagerie, le curage peut apporter des informations pronostiques en cas d'anomalie des ganglions [71].

En effet, dans l'étude de Canfield sur 40 patients N+M0 ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire, la survie moyenne était de 20,3 mois (35,7 mois pour les N1 et 14,5 mois pour les N2). La durée moyenne de récurrence était de 4,9 mois [68]. Cette étude montre qu'en cas de N+, le pronostic n'est pas modifié par la réalisation d'un curage ganglionnaire. En revanche, pour Pantuck, les patients N+M0 ayant pu avoir un curage plus immunothérapie ont eu une survie améliorée de 5 mois par rapport au groupe ayant eu uniquement l'immunothérapie. Ceci suggère un bénéfice du curage ganglionnaire dans les N+ avant traitement systémique. Quand les ganglions sont manifestement envahis, le curage pourrait améliorer la survie quand il est réalisé [73]. Le biais possible de ces études est que seuls les patients qui avaient des envahissements extirpables, donc des maladies moins avancées, ont eu un curage.

En l'absence d'étude prospective randomisée chez les patients N+, aucune recommandation forte ne peut être faite [72-74]. En revanche le curage peut apporter des informations pronostiques par la stadification pathologique qui sera établie en cas d'anomalies des ganglions. Chez ces patients, l'apparition de

nouvelles drogues va éventuellement modifier l'attitude thérapeutique si les traitements adjuvants s'avèrent efficaces.

Chez nos malades. Un curage ganglionnaire large est pratiqué chez les deux patients. Une métastase ganglionnaire est retrouvée chez un seul patient.

c- Le type histologique et le grade de Fuhrman

Les récurrences locales ont été signalées avec tous les types histologiques et tous les grades de Fuhrman :

Dans les principales séries, La distribution du grade de Fuhrman dans les pièces de néphrectomie a varié entre 2 et 4 [7-9]. Dans certaines séries, le grade 3 et 4 semblent être plus fréquents, et le grade 1 est rarement retrouvé [8].

Chez nos deux malades, les types histologiques retrouvés étaient le carcinome à cellules claires et le carcinome à cellules fusiformes (qui contient un contingent pseudosarcomateux), le grade de Fuhrman était à 4.

Cependant, l'impact de certains facteurs dans la survenue des récurrences locales, comme le type histologique, le grade de Fuhrman et l'invasion vasculaire n'a pas été évalué [6-8].

Certains types histologiques comme le carcinome sarcomatoïde ou le carcinome à cellules claires avec une variante sarcomatoïde (carcinome à cellules fusiformes) pourraient récidiver plus fréquemment dans la loge de néphrectomie [75-78].

Généralement, le carcinome à cellules claires constitue 70% à 80% des carcinomes à cellules rénales. Il est associé à une survie globale à 5 ans de 45% et à 70% en l'absence de métastases. Pour les stades T3, la survie à 5 ans est de

15% à 20%, mais la présence de foyers sarcomatoïdes au sein de ce type est un facteur de mauvais pronostic [76-79].

En effet, le carcinome sarcomatoïde ou le carcinome à cellules fusiformes est une tumeur peu fréquente [80,81]. La variante sarcomatoïde est retrouvée dans 1% à 5% des carcinomes à cellules rénales, surtout en association avec les carcinomes à cellules claires ou chromophobes. Il est rare de trouver une tumeur rénale purement sarcomatoïde [80].

Ce type de tumeur peut se développer au niveau de divers sites y compris l'appareil urogénital. Dans ce cas la localisation rénale est la plus fréquente [82]. Il s'agit de tumeurs malignes composées d'éléments épithéliaux et conjonctifs intimement intriqués [80, 83]. Ils peuvent être biphasiques ou monophasiques. Le carcinome sarcomatoïde biphasique est une tumeur maligne qui montre un mélange de tissu carcinomateux (toujours cytokératine positive, rarement vimentine positive) et sarcomateux (toujours vimentine positive, rarement cytokératine positive) en proportion variable. La composante carcinomateuse peut être évidente ou représentée sous forme d'un foyer minime ou d'un foyer de carcinome in situ. La nécrose tumorale et l'ulcération rendent parfois l'identification de cette composante difficile. Le carcinome sarcomatoïde monophasique est une tumeur maligne avec un aspect histologique de sarcome mais l'étude ultrastructurale ou immunohistochimique montre que les cellules ont une différenciation épithéliale (cytokératine positive) en microscopie, les cellules néoplasiques, le plus souvent atypiques, comportent un cytoplasme fusiforme rappelant celui des sarcomes.

Leur composante sarcomatoïde dériverait d'un carcinome par conversion phénotypique. Cette théorie, dite de la conversion, est étayée par le fait que des études ont montré que les cellules des deux composantes, carcinomateuses et sarcomatoïdes, appartenaient au même clone [84]. Les cellules épithéliales adultes possèdent en effet, toutes les informations génétiques leur permettant une différenciation dans le sens conjonctif lorsque les conditions sont appropriées [85,87]. Le carcinome rénal sarcomatoïde est caractérisé par une transformation extensive focale et avec aboutissement possible de tous les types de cancer rénaux. C'est une forme de différenciation des cancers rénaux. Elle est hautement agressive en présence d'une transformation fusocellulaire extensive [85,86].

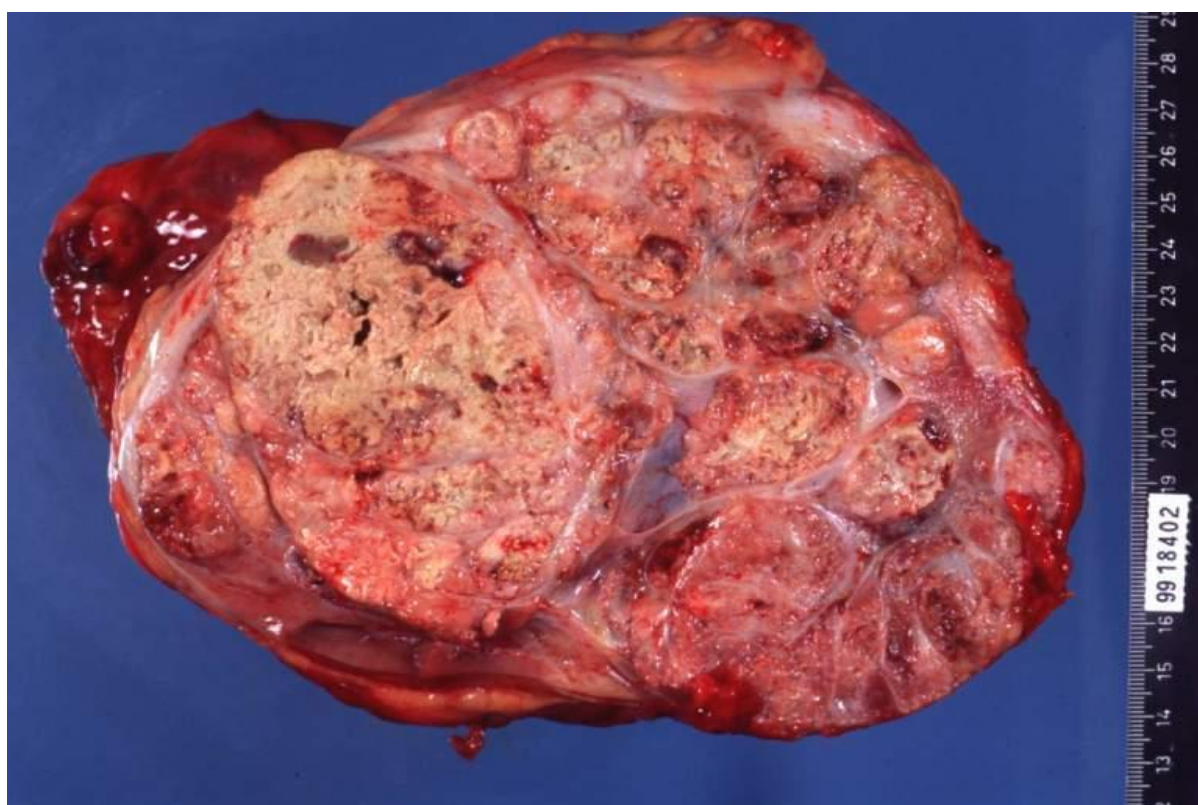


Fig.1 : Aspect macroscopique d'un carcinome sarcomatoïde détruisant tout le rein

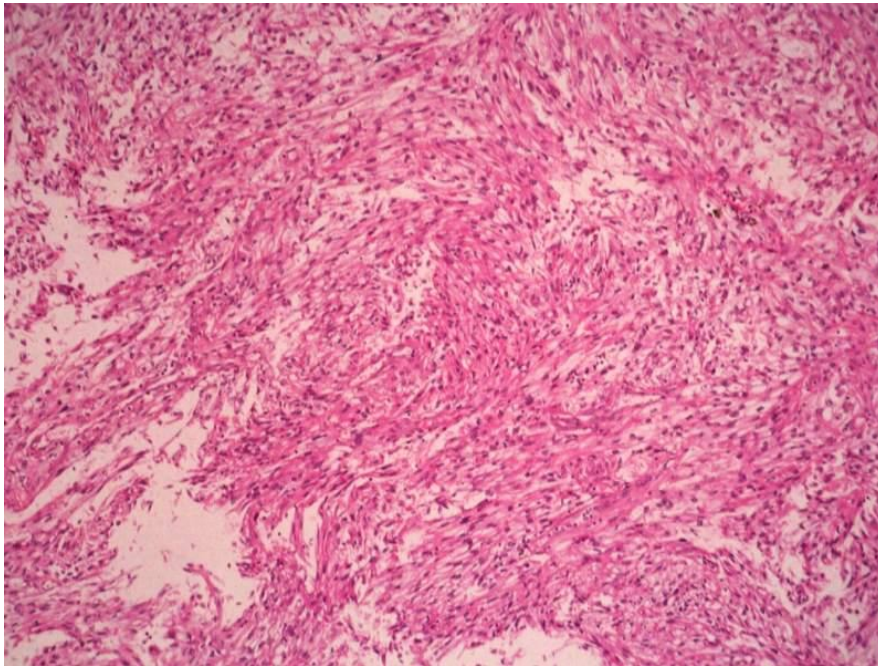


Fig. 2 : Aspect histologique d'un carcinome sarcomatoïde (carcinome à cellules fusiformes) du rein

Les carcinomes sarcomatoïdes doivent donc toujours être classés parmi les carcinomes et non parmi les sarcomes. Le carcinome sarcomatoïde ne serait d'ailleurs pas une entité distincte du carcinome à cellules rénales mais résulterait plutôt d'une transformation sarcomatoïde des autres types tumoraux [88]. Cette transformation peut intéresser chacun des différents types de carcinomes à cellules rénales [89].

Le carcinome sarcomatoïde est fréquemment découvert à un stade métastatique [90]. Il est doué d'un pouvoir infiltrant et agressif local et métastatique avec une invasion des organes de voisinage. Les principaux sites métastatiques sont : le poumon, l'os, le foie, les ganglions et le cerveau [75].

Le pronostic de cette tumeur est plus péjoratif que celui des autres carcinomes à cellules rénales [82, 91,92]. La médiane de survie est de 6 mois et moins de un an après le diagnostic dans les principales séries [93-99]. Au moment du diagnostic, cette tumeur se présente le plus souvent avec des lésions déjà avancées, avec un grade et un stade élevés [96, 100, 101]. Le suivi variait entre 1 et 30 mois (moyenne 19 mois) sans récurrence ni métastase avec une survie de 20 à 30% à 3 ans [102]. La chirurgie semble donc inefficace à elle seule pour endiguer le comportement agressif de cette tumeur [103]. Un traitement adjuvant serait nécessaire pour permettre le contrôle de la maladie.

L'association d'une chirurgie et d'une immunothérapie à base d'Interleukine 2 (IL2) dans la prise en charge de cette variante améliore le taux de réponse et la chimiothérapie peut améliorer le taux de réponse mais de façon occasionnelle [75,104] .En effet, la combinaison de la chirurgie et l'interleukine 2 à doses élevées chez des patients métastatiques, a montré une amélioration du

taux de survie par rapport aux patients traités par chirurgie seule ou associée à d'autres formes d'immunothérapie (interleukine 2 à faible dose, Interféron alpha, etc.). L'association chirurgie et doses élevées d'interleukine 2 pourrait ainsi jouer un rôle dans la prise en charge thérapeutique du carcinome sarcomatoïde [75].

Certaines tumeurs sarcomatoïdes peuvent exprimer l'antigène C-Kit proto-oncogène, ce qui a suggéré une bonne réponse à l'imatinib mesylate. Toutefois, l'expérience clinique vis-à-vis de cette attitude reste limitée [105].

Culine et al, a montré que sur 30 patients ayant subi une néphrectomie élargie, des métastases à distance sont survenues chez tous les patients. Quatre de ces patients ont alors reçu un complément thérapeutique à base d'interféron mais sans aucune réponse. Huit patients ont reçu une chimiothérapie à base de doxorubicine, 3 seulement y ont répondu mais avec un gain de survie notable de 20, 29 et 60 mois [106].

À l'heure actuelle, aucune alternative thérapeutique, que ce soit l'immunothérapie ou la chimiothérapie, n'a vraiment fait la preuve de son efficacité et n'a permis un allongement significatif de la durée de survie dans les formes métastatiques [107,109].

Des succès thérapeutiques, bien que rares, font que pour certains auteurs en l'absence de traitements alternatifs dûment validés, la chirurgie reste encore une option thérapeutique incontournable [110,111].

d- Délai de survenue de la récurrence locale :

La récurrence locale survient dans des délais variables, de 1,3 à 157,5 mois [3, 8, 9, 112], avec un délai moyen de 16,5 et 45,6 mois et une moyenne d'âge varie entre 52 ans et 67 ans. Toutefois, des récurrences locales ont été diagnostiquées plus tardivement après 15 ans de suivi après néphrectomie [113].

En effet, la durée de survenue des récurrences locales après néphrectomie élargie ayant une grande importance et indique que les patients ayant développé une récurrence locale tardive ont la chance d'avoir une longue durée de survie et ceci est expliqué par une indolence et une lenteur de croissance tumorale [8].

Pour nos malades, les récurrences locales ont été diagnostiquées après un délai moyen de 24mois après néphrectomie totale élargie avec une moyenne d'âge de 66 ans.

Tableau 2. Délais médians (en mois) d'apparition des métastases ou d'une récurrence locale après néphrectomie pour cancer selon les stades pathologiques.

Référence	Délai de métastase en mois	Délai de la récurrence locale en mois
Notre étude		
T2		24
T4		24
Havez (113)		
T1	44,8	0
T2	40	62
T3a	5	36
T3b	28,6	30
Lévy (15)		
Tout stade	23	
T1	38	
T2	32	
T3	17	

En résumé, il existe clairement une grande diversité dans le comportement de la tumeur et sa capacité de coloniser la loge rénale et de ce fait les méthodes actuelles d'attribution du risque de récurrences locales risquent de ne pas servir à capter cette hétérogénéité. Cependant, il est possible que les nouveaux marqueurs moléculaires tels que la **matrice métalloprotéinase** et d'autres marqueurs d'invasion des tissus par pénétration, par opposition à la dissémination métastatique lymphovasculaire, peuvent permettre aux patients d'être mieux risque stratifié [114].

3-MODE DE DECOUVERTE ET DIAGNOSTIC DE LA RECURRENCE LOCALE :

Dans les principales séries, il faut noter la fréquente découverte de récurrences asymptomatiques. En contraste avec les anciennes séries, la récurrence locale est désormais pour la plupart détectée par des moyens d'imagerie pendant la période de surveillance après néphrectomie [7,8, 9, 63].

Dans notre étude, les deux récurrences locales sont asymptomatiques et détectées par une TDM thoracoabdominale au cours de la surveillance semestrielle après la NTE. L'IRM n'a pas montré aussi un envahissement de la veine cave inférieure ni métastase à distance.

Les formes symptomatiques peuvent se traduire par des douleurs du flanc ou de la paroi abdominale, une hématurie macroscopique, une voussure de la paroi, une masse lombaire, une fièvre, une anémie, une perte de poids, une dyspnée ou une altération de l'état général. Le pourcentage des symptômes varie d'une série à l'autre de 7% à 82% [6, 7, 8, 10, 14, 63].

D'une façon générale, les symptômes sont présents dans 1/3 des cas et ne sont pas spécifiques [7, 8, 9, 10, 19].

L'existence d'une métastase à distance est souvent révélatrice de l'évolutivité de la maladie et doit faire rechercher une récurrence locale. Il est nécessaire actuellement de rechercher une récurrence locale devant toute métastase à distance et inversement devant une récurrence locale, savoir découvrir une lésion à distance [3].

Les examens biologiques ne sont pas spécifiques et sont le plus souvent orientés vers la recherche de métastase à distance [3]

L'échographie abdominale est parfois rendue difficile par la cicatrice et les anses intestinales qui viennent combler la fosse lombaire. En effet, la recherche des masses tissulaire au sein de la loge de néphrectomie peut être gênée par l'interposition des gaz abdominaux. Par ailleurs, il n'est pas toujours possible de différencier une récurrence locale de la fibrose post opératoire.

La TDM abdominale semble être le meilleur moyen d'exploration de la région rétropéritonéale et donc de diagnostic de récurrences locale. En effet, Stephenson a trouvé 1,4% de récurrences locales détectées par des moyens d'imagerie en l'absence de tout symptôme clinique [3].

Afin de faciliter la surveillance, et en dehors de toute complication, la réalisation d'une TDM abdominale dans la période post opératoire précoce est nécessaire et va servir de référence aux examens ultérieurs.

La récurrence locale revêt des aspects variables. Elle peut se traduire par :

- Une masse de densité tissulaire, arrondie, bien limitée ou irrégulière à contours polycycliques polylobés, se réhaussant après injection du produit de contraste. Ce réhaussement peut être homogène de densité égale à celle du muscle ou hétérogène avec des zones hyperdenses

correspondant à des zones de nécroses intra-tumoral. cette masse peut être volumineuse envahissant la paroi abdominale, le diaphragme et les gros vaisseaux.

- une petite masse de densité tissulaire dans la loge de néphrectomie faisant discuter le diagnostic de fibrose. Généralement, la fibrose a une densité homogène avant et après injection du produit de contraste. La stabilité de la lésion sur la TDM de référence et celle réalisée quelque mois après permet d'affirmer qu'il s'agit d'une fibrose. L'apparition d'une masse quelque mois après la néphrectomie ou l'accroissement de son volume correspond vraisemblablement à une récurrence.

Les adénopathies rétropéritonéales sont de diagnostic facile en cas d'adénomégalie. L'envahissement de la veine cave inférieure par la récurrence locale ou sous forme d'un thrombus néoplasique peut être diagnostiqué par la TDM ou mieux par l'échographie Doppler et par l'IRM.

La TDM par émission de positron (PET scan) reste d'utilisation limitée avec une sensibilité de 64% seulement [115,116]

Lorsque la récurrence locale est authentifiée, une métastase à distance doit être écartée par un scanner thoracique et une scintigraphie osseuse avant la mise en route d'un traitement [7, 9, 63].

L'IRM ne peut différencier, à l'heure actuelle, une fibrose encore inflammatoire d'une récurrence locale en raison de la présence de zones d'hyper signal en séquences pondérales en T2. Elle peut être indiquée lorsqu'il y a une allergie à l'iode ou une insuffisance rénale.

Enfin, l'artériographie pourrait dans certains cas préciser un diagnostic encore douteux entre une petite récurrence et une rate accessoire. Elle a été utilisée par certains, mais elle n'a pas de recommandations pratiques [6,14].

4- TRAITEMENT DE LA RECURRENCE LOCALE :

Skinner a prouvé, il y a 35ans, qu'une chirurgie extensive des lésions métastatiques du carcinome à cellules rénales a prolongé la survie [117].

La récurrence locale isolée après NTE a posé une difficulté de décision thérapeutique parce qu'elle représente principalement en soi un risque élevé de développer ouvertement la maladie métastatique [118,119].

Au moins deux éléments soutiennent la pratique d'une chirurgie agressive dans le traitement de la récurrence locale: la longue durée de la progression de la maladie dans certains cas et les bons résultats (surtout survie à long terme) ont été obtenus après chirurgie d'une métastase solitaire. Pour l'ensemble des auteurs, la chirurgie reste l'option potentiellement curative ou au moins retarde l'évolution vers la maladie métastatique [7,14, 120, 121 ,122].

a- Traitement chirurgical

La chirurgie de la récurrence locale reste difficile à cause du caractère mal défini de la masse tumorale et du degré d'infiltration et d'atteintes des organes de voisinage[6, 8, 10, 14]. Un intervalle médian de 1,4ans est retrouvé entre le diagnostic de la récurrence locale et sa chirurgie [9].

Différents types d'incisions ont été décrits pour l'abord de la récurrence locale : lombotomie entre la 11ème et la 12^{ème} côte, sous costale,

transpéritonéale, médiane, thoraco abdominale trans ou extra péritonéale et reprise avec élargissement de l'ancienne incision [6, 8, 10, 14, 63, 119].

Le geste chirurgical doit être maximal, emportant toute lésion visible et sacrifiant les organes de voisinage qui seraient atteints: côlon, rate, segments hépatiques, queue du pancréas, surrénale, muscles psoas, carrés des lombes ou diaphragmatique [7, 8, 9, 15, 119]. C'est un geste chirurgical lourd avec un saignement moyen de 950 à 2 800 cc (extrêmes de 200 à 9 700) [8,14, 7] et une durée moyenne d'hospitalisation est de 10 jours dans la plupart des séries. Le taux de complications postopératoires est de 8 à 33% [6, 7]. Le séjour en unité de soins intensifs n'est pas rare avec un taux de mortalité opératoire de 10% [14, 63].

La chirurgie idéale permettant l'exérèse complète de toute la lésion ne peut pas être réalisée dans tous les cas ; particulièrement lorsqu'il y'a une infiltration de la paroi des gros vaisseaux et du foie .Dans ce cas, l'énucléation représente la seule option valide et 62,5 à 94% des patients ont pu bénéficier d'une chirurgie extensive macroscopiquement complète [10]. Seuls Schrödter et al. présentent une série de 13 patients porteurs de lésions malignes pour lesquelles l'exérèse complète a pu être réalisée dans 100% des cas, s'aidant d'un examen extemporané peropératoire pour contrôler ses limites chirurgicales [7].

Nos deux malades ont bénéficié d'une chirurgie d'exérèse large macroscopiquement complète et étendue aux organes de voisinage atteints aussi bien à la première récurrence locale qu'aux récurrences ultérieures. La voie d'abord était la reprise de l'ancienne incision sous costale qu'on a allongée. Une appendicectomie et une résection colique droite avec anastomose iléo coliques

ont été faites. Le saignement moyen était de 850 ml avec un volume moyen de transfusion sanguine de 2 culots globulaires. La durée d'hospitalisation était de 8 jours.

b- Morbidité et mortalité

Dans les principales séries, les complications les plus importantes sont :

- Infection post opératoire et hernie au niveau de la cicatrice d'incision [9].
- Fuite pancréatique au cours d'une pancréatectomie partielle dans 29% des cas [8]
- Iléus paralytique, pneumonie, intubation prolongée, diarrhée, fuite pancréatique au cours d'une pancréatectomie partielle, hydropneumothorax et fuite colique [6, 63].
- L'abcès sous phrénique, l'œdème pulmonaire et la tachycardie supraventriculaire [10].
- L'abcès rétropéritonéal et l'obstruction duodénale [14].

Tableau 3 : Les données opératoires de la chirurgie de la récurrence locale des principales séries :

Référence	Pertes sanguines (moyenne en ml)	Transfusion en culots globulaires	Temps opératoire en min	Taille moyenne de la récurrence en cm	Mortalité en%	Morbidité en%
Notre étude	850 (300_1400)	2	240 min	16,5 (13-20)	0	0
Gaurav Bandi [64]	175 (25 - 400)	-	232 (150 to 300)	6 (4.2 -9.5)	0	0
Schrodter [7]	1933 (300-3500)	-	-	5,92 (2-10)	0	0
Gogus [63]	-	-	-	8,45 (3-12)	10	0
Master [8]	1700	Une unité en moyenne	450	6,35 (2-15)	0	42
Itano [6]	2800 (200-9700)	67%	-	-	0	33
Bruno [19]	680 (100-1200)	-	-	3,8 (1,7-15)	-	10
Sandhu[9]	-	2,5 (0-12)	75(60-135)	-	0	30
Tanguay [10]	950 (200-3600)	-	-	-	0	31

c- Autres stratégies thérapeutiques

D'autres stratégies thérapeutiques ont été utilisées en combinaison à la chirurgie : Thérapie systémique (hormonothérapie, immunothérapie, chimiothérapie immunochimiothérapie...), radiothérapie intraopératoire et radiothérapie externe post opératoire en adjuvant à la chirurgie. Tous ces traitements n'ont pas amélioré le taux de survie de façon significative [6, 8, 10,63]. En effet, les principales séries de la littérature montrent que les récurrences locales et rétro-péritoneales du carcinome à cellules rénales ne réagissent pas bien à l'immunothérapie et elles ont un mauvais pronostic [123,124].

Toutefois, Certains auteurs suggèrent que, la combinaison de la thérapie systémique et la résection chirurgicale, est la meilleure façon de traiter les récurrences locales isolées. Dans ces séries, Tanguy montre une différence dans les taux de survie sans maladie entre les patients traités par cette combinaison et ceux qui ont bénéficiés seulement d'un traitement chirurgical (50% vs 25%). Cependant, le petit nombre des patients ne permet pas de généraliser ces résultats [10].

D'autres auteurs ont utilisé la radiothérapie intra opératoire (RTIO) à dose moyenne de 1500 Gray (1200-2000) en adjuvant à la chirurgie. Cette stratégie n'a pas empêché des rechutes locales dans la loge rénale et elle n'a pas montré une différence dans la survie entre ceux qui ont reçu et ceux qui n'ont pas reçu la RTIO [8]. Pour d'autres auteurs, la radiothérapie peut être un bon traitement palliatif des récurrences locales symptomatiques non accessibles à la chirurgie radicale [8, 125].

En général, trois études randomisées délivrant la radiothérapie postopératoire (à dose entre 45 et 55Gy) dans le lit rénal dans le but du contrôle régional en cas de N+, mais cette attitude n'a pas montré une différence significative dans la survie globale [126-128]. Toutefois, de meilleurs résultats ont été obtenus en cas d'association de la radiothérapie intraopératoire et radiothérapie post opératoire externe concernant le contrôle local de la récurrence [128].

Chez nos deux malades, la chirurgie d'exérèse était la seule stratégie utilisée sans traitement adjuvant ou neoadjuvant. Un seul malade qui a présenté une troisième récurrence locale rétropéritonéale et pariétale pour un carcinome à cellules fusiformes a bénéficié d'une chimiothérapie à base d'Adriamycine et Ifosfamide (3cures) puis 2 cures de Gemcitabine.

Tableau 4 : les résultats de la prise en charge de la récurrence locale des principales séries.

Référence	Nombre de malades	Age moyenne au moment de la récurrence	Délai de survenue en mois	Symptômes en%	Stratégie thérapeutique	survie sans maladie	Temps moyen de survie sans maladie en mois
Notre étude	2	68	24	0	Chirurgie	50%	36mois
Gaurav Bandi [64]	5	61	23 mois (5 - 46)	20(1patient)	chirurgie (laparoscopie4 Voie ouverte 1)	20%	37 mois
Bruno [19]	18	63	17 (1,1-121,7)	24	Chirurgie (11) Observation (7)	6 survivants 5décés par métastase	71,4 (42,3-100,5) 9,9 (2,1-17,7)
Perttiä [62]	10		Survivants : 35,7 Non survivants : 23,3		Chirurgie (6) Observation+trt conservateur (4)	-3deces/métastase 1 survivant a 22 mois	27,5 10
Schrodter [7]	13	62,3	45,5 (7-224)	15	chirurgie	5 (38%)	53
Gogus [63]	10	51,7	33,6 (3-68)	30	Chirurgie± immunothérapie	7 (70%)	16,6
Master [8]	14	-	40 (5-180)	7	chirurgie± immunothérapie± RTIO*	5 (36%)	66(14-86)
Itano [6]	30	30	2,8 ans (0,11-13,13)	60	Chirurgie (10) observations (9) thérapie médical (11)	51% 13% 18%	60
Sandhu [9]	14	57,4	2,2 ans (0,27-14,46)	-	chirurgie	5 (36%)	4-66
Esrig [14]	11	59	31 (2-84)	82	chirurgie	4 (36%)	85 (35-211)
Tanguay [10]	16	63	16,5 (5-71)	37	Chirurgie± immunothérapie (7)	6 (37,5%)	37,5 (3-136)

5-RESULTATS ET PRONOSTIC :

Devant l'aspect très hétérogène des séries publiées et les différentes options thérapeutiques choisies, les résultats sont difficiles à évaluer. Seul Itano et al. [6] ont comparé la survie spécifique à 5 ans des trois principales options thérapeutiques choisies : 51% pour la chirurgie, 18% pour un traitement médical adjuvant et 13% pour l'observation seule. Mais cette série est rétrospective avec des sous-groupes au sein des principales options thérapeutiques.

Selon les auteurs, les facteurs de bon pronostic varient, atteignant plus ou moins un seuil significatif au sein de ces séries réduites :

- Absence de chimiothérapie ou d'irradiation de la loge rénale [6, 7, 140] : En effet, dans la série de Schrodter, le temps moyen de survie est de 34,5 mois et de 39,5 mois respectivement chez les patients qui ont reçu et ceux qui n'ont pas reçu un traitement adjuvant à la chirurgie de la récurrence locale [7]. En plus, l'utilisation de la radiothérapie intraopératoire (RTIO) en adjuvant à la chirurgie n'affecte pas la survie globale. Dans la série de Master la mortalité est de 60% dans le groupe recevant la RTIO, contre 75% dans le groupe qui n'a pas reçu la RTIO [8].
- Délai d'apparition de la récurrence de plus de 1 an [7] ou de plus de 3 ans [63].
- Taille modérée de la récurrence [7].

- Marge d'exérèse négative de la récurrence. Selon Tanguay et al. la radiothérapie peropératoire trouverait son indication idéale chez les patients pour lesquels l'exérèse ne peut pas être complète [10].
- Développement des récurrences locales au sein des tissus mous et sans atteinte de la glande surrénale homolatérale [10].

Toutefois l'apparition des symptômes cliniques n'est pas un facteur pronostique et n'affecte pas la survie.

En plus, les autres facteurs pronostiques comme le stade tumorale primitive, la taille tumorale, le type histologique et le grade de fuhrman ne sont pas statistiquement significatifs [8].

En ce qui concerne notre étude, les récurrences locales ont été asymptomatiques et diagnostiquées après un délai moyen de 24mois, d'une taille moyenne de 16,5cm (entre 13cm et 20cm). L atteinte digestive est retrouvé chez les deux patients. La chirurgie d'exérèse des récurrences locales était macroscopiquement complète.

Globalement et malgré la variété des patients inclus (avec ou sans traitement adjuvant ou néoadjuvant) qui rend l'interprétation de la littérature difficile, plus de la moitié des patients vont développer une maladie métastatique et seulement le tiers vont survivre à long terme [10,14].

La survie à long terme après chirurgie peut être attribuée à la croissance et l'indolence de la tumeur. Toutefois, les 2/3 des patients opérés pour des récurrences locales isolées vont développer une métastase à distance et seulement le 1/3 vont développer des rechutes locales [7, 8, 10, 14, 62, 63].

Dans notre étude, les deux patients ont présenté des rechutes locales isolées après un délai moyen de 20 mois après la chirurgie d'exérèse des premières récurrences sans métastases à distance. Un seul patient a présenté une troisième récurrence locale sans métastases à distance 2 mois après la chirurgie de la deuxième rechute locale.

En effet, entre 61% et 64% des patients vont développer des métastases à distance associées ou non à des récurrences locales dans un délai moyen de 2 à 72 mois après chirurgie de la récurrence locale [3, 6, 7, 8, 10, 14, 63] et le temps moyens de développement des métastases est d'environ 17 mois [7,10].

Par ailleurs, des rechutes locales peuvent se développer dans 25 à 50% des patients (dans 12mois) en dépit d'une chirurgie agressive et d'une résection macroscopiquement complète de la masse tumorale récidivante .Toutefois, il s'agit d'un événement, en dehors de métastases à distance, extrêmement rare avec un délai médian de rechute locale qui est légèrement plus longue que celui du développement des métastases [6, 8, 9, 62].

Les principales séries ont prouvé que la survie à long terme sans métastases ni rechutes locales peut être atteinte dans le 1/3 des cas. La survie globale et spécifique à 1 an et à 5 ans est respectivement de 66% et 28% [6].

La mortalité spécifique augmente avec l'augmentation de la durée de surveillance et surtout liée au développement des métastases [7, 8, 10, 62, 63] avec un taux de mortalité qui varie entre 22% et 64% respectivement pour une durée moyenne (ou médiane) entre 8,5 et 17 mois [8, 14,129 ,130].

Dans notre étude, la durée moyenne de suivi est de 5,5ans avec un taux de survie globale de 50% et un taux de survie spécifique à 1an ; à 3ans et à 5ans respectivement de 100%, 100% ; et de 50%.

Tableau 5 : Les résultats du traitement de la récurrence locales des principales séries de la littérature.

Référence	Nombre des patients	Mortalité périopératoire	Durée moyenne de suivi	Métastases	Mortalité par cancer	Temps moyen de mortalité
Notre étude	2	0	5,5 ans	0	1 (50%)	4 ,5 ans
Gaurav Bandi[64]	5	0	43 MOIS	4(80%)	2(40%)	43 (13- 69 mois
Schrodter [7]	13	0	36 mois	8 (61,5%)	7 (54%)	23 (4-68) mois
Gogus [63]	10	1 (10%)	16,6 mois	2 (22%)	2 (22%)	3-14 mois
Master [8]	14	0	34 mois	-	9 (64%)	Moyen de 17 (±16)
Itano [6]	30	0	3,3 ans, moyenne de 1,6 ans	25 (83%)	-	Médiane de14 (1-57)
Sandhu [9]	14	0	1,65 ans	9 (64%)	-	-
Esrig [14]	11	2 (18%)	1 ans (0,25- 6,5)	-	3 (33%)	-
Tanguay [10]	16	0	-	10 (62,5%)	4 (25%)	14,5 (9-26)

Tableau 6 : Les principales séries de la littérature publiant la prise en charge de la récurrence locale du cancer du rein après néphrectomie.

	Esrig [14]	Tangaay [10]	Itano [6]	Schrodter [7]	Gogus [63]	Master [8]	Sandhu [9]	Perttia [62]	Gaurav Bandi [64]	Volkova [142]	Notre étude
Période d'étude	1973–1990	1983–1994	1970–1998	1991–2000	1994–2002	1990–2003	1994–2003	1989–2004	2001–2007	1975–2006	2002–2009
Nombre de malades	11	16	30	16	10	14	16	10	5	80	2
Homme	10		18	10	7	10	12	-	-	1,2H/1F	2
Femme	1		12	6	3	4	4	-	-		0
Symptômes en%	73	38	60	15	30	7	-		20	63,8	0
Moyenne d'âge	59 (41–73)	53 (23–74)	67 (35–85)	59 (48–69)	51 (26–74)	51 (16–68)	57.4 (28.9–71.7)	-	63 (40–76)	53,8 (19-75)	68
Délai de survenue de la récurrence locale en mois	31	16,5	33.6	45,4	33,6	40	26	-35,7 -23,3	23 (5 - 46)	33(1-151)	24
Taille moyenne de la récurrence en cm				5,92 (2–10)	8,45 (3–12)	6,35 (2–15)	-	-5,4 -10,05	6 (4,2 9,5).	-	16,5 (13-20)
Survie (%)											
-1 an	55		40			86		-27,5	60% a	68,5	100
- 3 ans	36		28	56		40		-10	43	40,9	100
- 5 ans						30			mois	30,3	50
Mortalité en%	18	0	0	0	10	0	0	50	80	2,9 (1 patient)	0
Morbidité en%	18	31	33	0	0	42	30	-	0	29,4	0

5-PLACE DES TRAITEMENTS MEDICAUX :

Une récurrence locale doit être considérée biologiquement comme une métastase du fait du risque de progression locale et à distance. De ce fait, il est licite d'associer à la chirurgie une immunothérapie. Cette immunothérapie doit être néo-adjuvante avant la résection de la tumeur résiduelle [131]. Cette attitude agressive n'a pas la prétention d'être curative mais elle permet d'améliorer la qualité de la survie [14].

En effet, les armes immunothérapeutiques étaient limitées jusqu'à 2006 aux cytokines, Interféron alpha (IFN) et Interleukine 2 (IL2).

Depuis 2006, l'intérêt des thérapies moléculaires ciblées (antiangiogénique ou inhibiteurs de la tyrosine kinase) a été démontré modifiant les stratégies thérapeutiques.

I. LES CYTOKINES

1. L' IFN alpha :

L'IFN alpha (Roferon ou Intron A) a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le cancer du rein métastatique (CRM) depuis 20 ans. Les doses recommandées sont de 9 à 18 millions UI 3 fois par semaine, par voie sous cutanée. En première ligne métastatique, l'IFN alpha a conduit à des taux de réponse globale de 10 à 15% dont 2 à 5% de réponses complètes. La survie globale a été prolongée de 3 à 7 mois par rapport à un placebo dans 2 essais [132, 133]. Aucune association (IL2, Vinblastine, 5 Fluoro Uracile) n'améliore les résultats de l'IFN donné en monothérapie en terme de survie globale.

2. L'IL2 (Proleukine)

Son mode d'administration est différent selon les pays, témoignant de l'absence de consensus sur les doses « idéales ». En France, l'AMM recommande, soit la voie IV, à la dose de 18MUI/m²/J en perfusion continue [134], soit la voie sous cutanée avec deux séries de 4 semaines séparées d'une semaine, avec des doses de 18MUI d'IL2 du lundi au vendredi la première semaine, puis les 3 semaines suivantes 18MUI d'IL2 le lundi et mardi, et 9 MUI les mercredi, jeudi et vendredi. Aucune étude n'a montré une supériorité de l'une de ces deux voies d'administration [135,136]. Comme pour l'IFN alpha, aucune association à l'IL2 n'a permis d'améliorer les résultats obtenus en monothérapie.

II. LES THÉRAPEUTIQUES CIBLÉES

Le cancer du rein à cellules claires est une tumeur réputée hypervascularisée avec une angiogénèse importante. Une des mutations précoces identifiées dans son développement concerne le gène von Hippel-Lindau (VHL). Elle est retrouvée dans 60 à 80% des formes sporadiques. Quand le gène VHL est muté, il existe une accumulation de HIF-1a («hypoxia inducible factor») ce qui entraîne une surexpression de plusieurs gènes impliqués dans l'angiogénèse et la prolifération cellulaire comme en situation d'hypoxie. Ces gènes sont le vascular endothelial growth factor (VEGF), le platelet-derived growth factor (PDGF) ou encore le transforming growth factor (TGF α). Les voies de transduction du signal liées à ces récepteurs sont la voie PI3kinase/AKT et la voie raf/MAPkinase qui jouent un rôle dans la régulation

de la prolifération cellulaire, de l'apoptose ou de l'angiogénèse. Parmi ces thérapeutiques on note :

1. Le bévacizumab (Avastin*) :

Cette molécule est un anticorps monoclonal humanisé qui agit sur le VEGF. Sa fixation sur le ligand circulant empêche l'activation du VEGF-R. C'est la première thérapie ciblée qui a montré un intérêt dans le cancer du rein métastatique. Dans un essai de phase II randomisée [137], chez des patients prétraités par IL2, le bévacizumab à la dose de 10 mg/kg (voie intraveineuse) apporte un bénéfice de survie sans progression de 2,3 mois par rapport à un placebo. Dans cette étude, 10% de réponses partielles sont observées. Les principales toxicités sont l'hypertension artérielle, l'épistaxis, les hématuries et les protéinuries.

En première ligne, l'association bevacizumab (10 mg/kg IV toutes les 2 semaines) avec l'IFN (9 MUI 3 fois par semaine) améliore le taux de réponse (31 vs 13%), et la survie sans progression (10,2 vs 5,4 mois) par rapport à l'IFN seul [138].

2. Le sorafénib (Nexavar*)

Cette molécule est un inhibiteur de tyrosine kinase administré par voie orale, en continu, à la dose de 400 mg x2/jour. Il agit sur de nombreux récepteurs, notamment VEGF-R 2 et 3, cKit, sur PDGF-R modulant ainsi l'angiogénèse, la prolifération cellulaire et l'apoptose.

Dans une grande étude de phase II, chez 202 patients traités en deuxième ligne pendant 12 semaines, il existe 36% de réponse globale et 34% de stabilisation. La survie sans progression médiane est de 24 semaines chez les

patients traités par sorafénib contre 6 semaines avec le placebo ($p=0,0087$) [139]. Les principales toxicités sont l'asthénie (73%) dont 7% de grade 3-4, le syndrome mains-pieds (62%) dont 13% de grade 3, le rash cutané (66%) et la diarrhée (58%) dont 4% de grade 3. Le tiers des patients a eu une hypertension artérielle de grade 3 traitée par des antihypertenseurs classiques.

En phase III, en deuxième ligne de traitement après cytokines, le sorafenib double la survie sans progression par rapport à un placebo (24 vs 12 semaines), dans une étude chez 905 patients avec des toxicités proches de celles décrites dans la phase II [140].

Récemment, il a été confirmé que le sorafenib améliorait la survie globale dans cette étude par rapport au groupe placebo [141]. En première ligne, le sorafenib n'est pas supérieur à l'IFN concernant la survie sans progression [142]. Cependant, une augmentation de doses pourrait permettre d'améliorer ces résultats, ce qui demande à être confirmé [143]. Actuellement, cette molécule a l'AMM en deuxième ligne métastatique, après échec de cytokines.

3. Le sunitinib (Sutent)

Il s'agit d'un inhibiteur des tyrosine kinases multicible (VEGFR 1 et 2, PDGF-R α et β , cKit, Flt3) qui est administré par voie orale à la dose de 50 mg/jour 4 semaines sur 6. Plusieurs phases II ont montré une survie sans progression médiane de 8,3 à 8,7 mois avec des taux de réponse de l'ordre de 34 à 40% et presque 30% de stabilisations [144, 145].

Les principales toxicités sont l'asthénie (38% de grade 2-3), les diarrhées (24% de grade 2-3), les nausées (19% de grade 2-3), des lymphopénies, des neutropénies et des anémies sont retrouvées dans 32, 13 et 10%.

Une étude de phase III comparant chez 750 patients l'IFNa au sunitinib en première ligne métastatique a montré un avantage en survie sans progression de 23 semaines et 6 fois plus de réponses partielles [146]. Le sunitinib a reçu l'AMM dans le traitement du CRM en Juillet 2006.

4. Le temsirolimus (Torisel)

Il s'agit d'un inhibiteur de mTOR (« mammalian Target Of Rapamycin ») agissant sur la voie PI3kinase-AKT. Quand mTOR est activé, il existe une activation de l'angiogénèse. Après des résultats encourageants en phase II [147], une étude de phase III menée chez 626 patients de mauvais pronostic, en première ligne métastatique, comparant le temsirolimus à l'IFN alpha a montré un doublement de la survie sans progression avec une augmentation de la survie globale [148]. Les toxicités de grade 3-4 les plus fréquentes sont l'asthénie, l'anémie et la dyspnée.

III. RECOMMANDATIONS DU TRAITEMENT MÉDICAL

Plusieurs éléments sont à prendre en compte dans les décisions thérapeutiques :

- Le stade de la maladie, (métastatique ou non)
- Le type histologique, à cellules claires ou non, en sachant que la majorité des études de phase III a été restreint aux cancers à cellules claires.
- Enfin, le groupe pronostique. Deux classifications sont utiles à connaître:

- La classification de Motzer [149] qui distingue 3 groupes selon l'absence (bon pronostic), la présence de 1 ou 2 (pronostic intermédiaire), ou de 3 ou plus (mauvais pronostic) facteurs que sont : l'absence de néphrectomie, un intervalle entre le diagnostic et le traitement < 1 an, un état général mauvais (Index de Karnofski < 80%), une hémoglobine < normale ou des LDH > 1,5 fois la normale.
- La classification française [150] qui distingue également 3 groupes pronostiques: bon pronostic (avec un seul site métastatique), intermédiaire et mauvais pronostic. La survie de ces 3 groupes est similaire dans les 2 classifications : 20- 24 mois dans les bons pronostics, 10-13 mois dans les pronostics intermédiaires, et 5-6 mois dans les mauvais pronostics.

Pour des raisons de logique, nous baserons nos recommandations sur la classification française, qui a le mérite d'une grande simplicité, et qui a fait la preuve de son applicabilité en France au cours de grandes études multicentriques conduites par le Groupe Français d'Immunothérapie.

1. En situation adjuvante après néphrectomie pour tumeur du rein à risque de rechute :

- Il n'y a aucune justification actuelle à donner un traitement médical complémentaire :
- Les cytokines ont définitivement fait la preuve de leur inefficacité.

En effet, l'immunothérapie avait pour rationnel le renforcement des fonctions immunitaires anti-tumorales cellulaires par une stimulation par cytokines après chirurgie de réduction maximale de la masse tumorale [151].

Trois essais adjuvants utilisant l'interféron alpha ont été menés et n'ont pas montré d'efficacité significative en terme de survie et de récurrence [152-154]. L'étude de phase III utilisant des bolus de 600 000 UI/kg rapportée par Clark et al. [155] et une autre étude portant sur 203 patients et associant interféron alpha, interleukine 2 (IL-2) et 5-fluorouracile (5-FU) [156] n'ont également pas montré d'efficacité. Les études multicentriques, randomisées Percy Quattro ont respectivement montré que l'efficacité de l'immunothérapie est limitée au groupe des patients de bon pronostic et que l'administration intra-veineuse est plus toxique sans être plus efficace [157]. Au terme de ces études les indications de l'immunothérapie ont été restreintes aux patients du groupe de bon pronostic.

- Les antiangiogéniques n'ont jamais fait la preuve de leur efficacité, et ne peuvent donc pas être recommandés. Par contre, proposer aux patients de participer aux essais adjuvants en cours est essentiel.

Ces anti-angiogéniques vont être testés après la néphrectomie élargie en situation adjuvante chez les patients à haut risque (en situation localement avancée) [158]. Ces patients doivent être inclus dans les nombreux essais afin d'administrer au mieux les molécules anti-angiogéniques, que ce soit en situation adjuvante ou néoadjuvante. Leur place en situation adjuvante ou néoadjuvante reste encore à définir. Toutefois, ces nouveaux traitements ouvrent des perspectives thérapeutiques réelles pour l'exérèse éventuelle de masse rénale initialement inextirpable ou en cas de récurrence précoce après chirurgie [159].

2 -Efficacité de la vaccination en traitement adjuvant des cancers du rein après néphrectomie

La vaccination anti-tumorale est une thérapeutique basée sur la présence d'antigènes immuns à la surface des cellules tumorales capables d'engendrer contre eux une réponse immunitaire cellulaire cytotoxique.

De nouvelles approches thérapeutiques sont fondées sur l'efficacité des heat shock proteins (HSPPC96, Vitespen) obtenues à partir de la tumeur autologue avec réinjection en postopératoire. Les Heat Shock Proteins sont des protéines ubiquitaires impliquées à la fois dans la réponse immunitaire (en jouant un rôle dans l'expression membranaire d'antigènes intracellulaires) et l'inhibition de l'apoptose (en complexant les molécules impliquées dans ce mécanisme de mort cellulaire programmée). Leur sur-expression au sein des cellules cancéreuses constitue un facteur de bon pronostic [160]. Leurs propriétés immunitaires sont le rationnel de leur utilisation dans les protocoles de vaccination anti-tumorale [161] et ont été utilisées en thérapeutique lors d'étude de phase III « Oncophage ». Cette étude de phase III a montré que cette vaccination n'améliore pas de façon significative la survie sans récurrence pour les patients à risque élevé de développer les récurrences après néphrectomie, cependant, il a prouvé son efficacité pour les patients à risque faible et intermédiaire [162]. Cette vaccination a également été proposée pour potentialiser l'effet de l'IL-2 [163].

La vaccination par cellules tumorales autologues (l'étude de Jocham D et al, vaccin Renale : 6 injections par voie sous-cutanée à 4 semaines d'intervalle) pourrait avoir un intérêt mais leur résultat mérite d'être confirmé [164].

En effet, Les résultats de cette étude sont remarquables puisque 'à 5 ans, la survie sans progression après néphrectomie pour tous les stades est de 77,4%

dans le groupe vacciné contre 67,8% dans le groupe témoin ($p = 0,0204$).un bénéfice absolu important est d'environ 10% avec une amélioration de la survie globale. En examinant les sous-groupes, la différence n'est pas significative pour les T2 mais le devient pour les T3 avec des taux de survie sans progression à 5 ans de 67,5% chez les vaccinés contre 49,7% chez les témoins ($p = 0,039$). De plus, chez ces patients avec un cancer T3, le délai de rechute est très allongé par la vaccination puisque 25% des rechutes surviennent après 13,5 mois chez les patients surveillés contre 47,8 mois chez les vaccinés. La tolérance a été globalement excellente avec aucune différence dans les deux groupes dans les questionnaires de qualité de vie. Cette étude, même avec ses faiblesses, est la première à montrer une nette efficacité de la vaccination en traitement adjuvant des cancers du rein localisés traités par néphrectomie, surtout chez les patients les plus à risque [164]. Peut-être un nouveau départ pour l'immunothérapie des cancers.

3-En situation métastatique, dans les cancers à cellules claires, en première ligne de traitement dans les formes de bon pronostic :

- a. Le sunitinib** est le traitement de référence, à la dose classique de 50 mg par jour, 4 semaines sur 6. L'administration continue, à la dose de 37,5 mg par jour peut être proposée, notamment chez les patients symptomatiques [165].
- b. Le sorafenib** n'est pas recommandé à la suite d'une étude de phase II négative
- c. Le bevacizumab** associé à l'IFN est une option thérapeutique qui peut être recommandée [166,167].

d. Les cytokines IL2 et/ou IFN sont considérées comme une option thérapeutique dans ce groupe de patients, car susceptible d'induire des rémissions complètes chez 5 à 10% de ces patients. Elles peuvent donc être recommandées chez les patients en très bon état général, et présentant un seul site métastatique

Tableau 7 : Les essais de phase III des thérapies ciblées dans les cancers du rein métastatiques en première ligne.

Agent	Nombre de patients	Taux de réponse objective en%	Survie sans progression
Sunitinib/IFN	375/ 375	31/6	11/5
IFN/Temsirolimus(25mg)/IFN+ Temsirolimus	207/209/210	7/9/11	1,9/3,7/3,7
IFN+placebo/IFN+bevacizumab	322/327	13/31	5,4/10,2



Conclusion



La récurrence locale isolée du cancer du rein dans loge rénale après néphrectomie totale élargie est rare avec une incidence qui varie d'une série à l'autre de 0,8% à 4% [6, 7, 59,60] et de 10 à 37% chez les patients avec une métastase à distance [60,61]. Elle reste de mauvais pronostic [3,7].

Les patients avec un stade localement avancé et une atteinte ganglionnaire semblent avoir un risque plus élevé de développer des récurrences locales [56, 65, 66,67]. Le curage ganglionnaire peut apporter des informations pronostiques par la stadification pathologique qui sera établie en cas d'anomalies des ganglions. Il pourrait améliorer également la survie, quand les ganglions sont manifestement envahis

Cette récurrence survient dans des délais variables, de 1,3 à 157,5 mois [3, 8,9,112]. Elle peut être détectés très tôt, avant le stade symptomatique, surtout chez les patients à haut risque de récurrence et cela par une surveillance étroite grâce à la Tomodensitométrie abdominale.

Le traitement chirurgical agressif reste la stratégie le plus potentiellement curative ou au moins retarde la progression vers la maladie métastatique. Elle prolonge la survie globale et la survie sans récurrence [10, 14, 62, 63,142]. Mais il convient de bien informer les patients des risques élevés que comporte cette opération.

Cependant, Les rechutes locales peuvent se développer dans 25 à 50% des patients en dépit d'une chirurgie agressive et d'une résection macroscopiquement complète de la récurrence locale.

Les thérapies moléculaires ciblées peuvent être considérées comme une option thérapeutique recommandée, car susceptible d'induire des rémissions

complètes. En plus, la vaccination en traitement adjuvant des cancers du rein localisés traités par néphrectomie a montré son efficacité. Elle peut être proposée chez les patients à risque élevé de développer des récurrences à titre préventif [164]



Résumés



Résumé

Objectifs : La récurrence locale isolée du cancer du rein dans la loge rénale après néphrectomie totale élargie est rare et de mauvais pronostic. Nous Présentons l'expérience du service d'urologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès dans la gestion de ce type de lésion.

Matériels et méthodes : Notre étude porte sur deux patients, d'âge moyen de 68 ans, qui présentaient un carcinome à cellules claires et un carcinome à cellules fusiformes pour lesquels ils avaient bénéficié chacun d'une néphrectomie totale élargie avec curage ganglionnaire large, respectivement en 2002 et 2004. Nos deux patients ont bénéficié d'une surveillance tomodensitométrique chaque trois mois. L'évolution de ces deux patients était marquée par la survenue de deux récurrences locales dans la loge de néphrectomie sans métastase à distance chez chacun de nos patients que nous avons traité à chaque fois par une exérèse chirurgicale large sans traitement adjuvant ou néo-adjuvant.

Résultats : des premières récurrences locales, de taille moyenne de 16,5cm, ont été diagnostiquées après une durée moyenne de deux ans ainsi que pour les récurrences ultérieures trois ans et demi après la néphrectomie totale élargie et ayant été traitées chirurgicalement. Aucune métastase à distance n'a été détectée et un patient est toujours en vie en bon état général 7 ans après néphrectomie élargie. L'autre patient a présenté une troisième rechute locale isolée retroperitoneale et pariétale et décédé par envahissement tumoral intrabdominal 4,5 ans après la néphrectomie totale élargie.

Conclusion : l'exérèse chirurgicale large, étendue parfois même aux organes de voisinage, est actuellement le seul traitement efficace des récurrences locales du cancer du rein. L'intérêt des nouvelles thérapies médicales reste à définir.

Summary

Purpose: Isolated local recurrences for renal cell carcinoma after radical nephrectomy is rare and have a worse prognosis. We present the experience of urological department of the Military Hospital Moulay Ismail of Meknès in the management of these particular lesions.

Materials and methods: Our study relates to two patients; mean patient age was 68 years, which presented a clear renal cell carcinoma and spindle form renal cell carcinoma. Both of the patients had a radical nephrectomy with lymphadenectomy, respectively in 2002 and 2004. Our two patients were controlled by computerized tomography each three months. The follow-up showed two isolated local recurrences renal fossa at each one of our patients. They were treated each time by a broad surgical exeresse without adjuvant or neoadjuvant treatment.

Results: The first local recurrence was diagnosed in mediane time two years like for the later recurrences tree years and half after radical nephrectomy. No remote metastasis was detected and one patient is still alive 7 years after radical nephrectomy. The other patient presented a third local retroperitoneal and wall relapse. He died at intrabdominal progression disease 4, 5 years after radical nephrectomy.

Conclusion: the wide surgical excision sometimes extended to regional organs is currently the only effective cure of the local relapses of renal cell carcinoma. The role of new medical therapies remains to be defined.

ملخص

أهداف: تعتبر النكسة المحلية المعزولة لسرطان الكلية في المقصورة الكلوية بعد الاستئصال الكلوي الموسع نادرا و سيئ الأندار به. نعرض تجربة مصلحة المسالك البولية بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس في تدبير هذا النوع من السرطان.

مواد و طرق: تتركز دراستنا حول مريضين متوسط عمرهما 68 عاما تعرضا لسرطان الخلايا الكلوية الواضحة و لسرطان الخلايا المغزلية الشكل استنادا كلا المريضين من الاستئصال الكلوي الموسع مع النزح العقدي للمفاوي العريض على التوالي في 2002 و 2004. خضع كل مريض على حدة لمراقبة بالتصوير النفروسي كل ثلاث أشهر اثر تتبع المريضين تم اكتشاف ظهور نكسة محلية معزولة على مرتين في مقصورة الاستئصال الكلوي دون أي نقائل على بعد واللذان تم علاجهما كل مرة على حدة باستئصال جراحي موسع دون أي علاج معزز أو مجدد معزز قبلي.

نتائج: ثم تشخيص النكسة المحلية الأولى، قطرهما 16,5 سم، بعد مدة متوسطة لعامين وكذا الانتكاسات اللاحقة بعد مدة ثلاث سنوات ونصف بعد الاستئصال الكلوي الموسع و تم علاجهم جراحيا. لم يتم تشخيص أي انتقال للمرض علي بعد. لا يزال مريض على قيد الحياة وبصحة جيدة سبع سنوات بعد الاستئصال الكلوي الموسع فيما تعرض الآخر لنكسة محلية ثالثة خلف الصفاق و جدارية. توفي بسبب اجتياح ورمي بطني داخلي بعد أربع سنوات وستة أشهر بعد الاستئصال الكلوي الموسع.

خاتمة: يعتبر، حاليا، الاستئصال الجراحي العريض الممتد أحيانا إلى الأعضاء المقربة العلاج الوحيد والفعال للنكسة المحلية لسرطان الكلية، تبقى فائدة العلاجات الجديدة مجالا لتعريف.



Bibliograph



- [1] **Jemal A, Siegel R, Ward E, et al.** Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43– 66.
- [2] **Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, et al.** Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002 ;20: 4559–66.
- [3] **Stephenson A.J., Chetner M.P., Rourke K., Gleave M.E., Signaevsky M., Palmer B., Kuan J., Brock G.B., Tanguay S.** Guidelines for the surveillance of localized renal cell carcinoma based on the patterns of relapse after nephrectomy. *J Urol*, 2004, 172: 58–62.
- [4] **Lorh M., Rohde D.** Recidivtumor beim nierenkarzinom. *Urologe A*, 2005, 44: 358–368.
- [5] **Beisland C., Medby P.C., Beisland H.O.** Presumed radically treated renal cell carcinoma. Recurrence of the disease and prognostic factors for subsequent survival. *Scand J Urol Nephrol*, 2004, 38: 299–305.
- [6] **Itano N.B., Blute M.L., Spotts B., Zincke H.** Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy. *J Urol*, 2000, 164: 322–325.
- [7] **Schrödter S., Hakenberg O.W., Manseck A., Leike S., Wirth M.P.** Outcome of surgical treatment of isolated local recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*, 2002, 167: 1630–1633.

- [8] **Master V.A., Gottschalk A.R., Kane C., Carroll P.R.** Management of isolated renal fossa recurrence following radical nephrectomy. *J Urol*, 2005, 174: 473
- [9] **Sandhu S.S., Symes A., A'Hern R., Sohaib S.A., Eisen T., Gore M., Christmas T.J.** Surgical excision of isolated renal-bed recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *BJ U Int*, 2005, 95: 522–525.
- [10] **Tanguay S., Pisters L.L, Lawrence D.D, Dinney C.P.N.** Therapy of locally recurrent renal cell carcinoma after nephrectomy. *J Urol*, 1996, 155: 26–29.
- [11] **De Kernion J.B., Beldegrun A.** Renal tumours. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, et al (eds): *Campbell's Urology*, 5 ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1992, p. 1053.
- [12] **De Kernion J.B., Ramming K.P., Smith R.B.** The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. *J Urol*, 1978, 120: 148–152.
- [13] **Campbell S.C., Novick A.C.** Management of local recurrence following radical nephrectomy or partial nephrectomy. *Urol Clin North Am*, 1994, 21: 593–599.
- [14] **Esrig D., Ahlering T.E., Lieskovsky G., Skinner D.G.** Experience with fossa recurrence of renal cell carcinoma. *J Urol*, 1992, 147: 1491–1494.

- [15] **Levy D.A., Slaton J.W., Swanson D.A., Dinney C.P.** Stage specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for local renal cell carcinoma. *J Urol*, 1998, 159: 1163–1167.
- [16] **Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldegrun AS.** Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am*. 2003;30:843-52
- [17] **Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Pantuck AJ, Figlin RA, Belldegrun AS.** Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *J Urol*. 2005;174:466-72
- [18] **Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, Pantuck AJ, Kim HL.** Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol*. 2004;171:2181-5
- [19] **Bruno JJ 2ND, Snyder ME, Motzer RJ, Russo P.** Renal cell carcinoma local recurrences: impact of surgical treatment and concomitant metastasis on survival. *BJU Int*. 2006;97:933-8
- [20] **Tollefson MK, Takahashi N, Leibovich BC.** Contemporary imaging modalities for the surveillance of patients with renal cell carcinoma. *Curr Urol Rep*. 2007;8:38-43)

- [21] **Antonelli A, Cozzoli A, Zani D, Zanotelli T, Nicolai M, Cunico SC, Simeone C.** The follow-up management of non-metastatic renal cell carcinoma: definition of a surveillance protocol. *BJU Int.* 2007;99:296-300
- [22] **Dimarco Ds, Lohse Cm, Zincke H, Cheville Jc, Blute ML.** Long-term survival of patients with unilateral sporadic multifocal renal cell carcinoma according to histologic subtype compared with patients with solitary tumors after radical nephrectomy. *Urology.* 2004;64:462-7
- [23] **Bani-Hani Ah, Leibovich Bc, Lohse Cm, Cheville Jc, Zincke H, Blute ML.** Association with contralateral recurrence following nephrectomy for renal cell carcinoma using a cohort of 2,352 patients. *J Urol* 2005;173:391-394
- [24] **Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun Mj.** Cancer statistics, 2007CA *Cancer J Clin.* 2007;57:43-66
- [25] **Patard Jj, Tazi H, Bensalah K, Rodriguez A, Vincendeau S, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B.** The changing evolution of renal tumours: a single center experience over a two-decade period. *Eur Urol.* 2004;45:490-3
- [26] **Janzen Nk, Kim Hl, Figlin Ra, Beldegrun AS.** Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am.* 2003;30:843-52

- [27] **Egger Se, Yossepowitch O, Pettus Ja, Snyder Me, Motzer Rj, Russo P.** Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence. *J Clin Oncol.* 2006;24:3101-6
- [28] **Beisland C, Medby Pc, Beisland Ho.** Presumed radically treated renal cell carcinoma--recurrence of the disease and prognostic factors for subsequent survival. *Scand J Urol Nephrol.* 2004;38(4):299-305
- [29] **Ljungberg B, Alamdari Fi, Rasmuson T, Roos G** Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. *BJU Int.* 1999;84:405-11
- [30] **Hofmann Hs, Neef H, Krohe K, Andreev P, Silber Re.** Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2005;48:77-81
- [31] **Herold Cj, Bankier Aa, Fleischmann D.** Lung metastases. *Eur Radiol.* 1996;6:596-606
- [32] **Shvarts O, Lam Js, Kim Hl, Han Kr, Figlin R, Beldegrun A.** Eastern Cooperative Oncology Group performance status predicts bone metastasis in patients presenting with renal cell carcinoma: implication for preoperative bone scans. *J Urol.* 2004;172:867-70
- [33] **Fuchs B, Trousdale Rt, Rock Mg.** Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma: significance of surgical treatment. *Clin Orthop Relat Res.* 2005;:187-92

- [34] **Adam R, Chiche L, Aloia T, Elias D, Salmon R, Rivoire M, Jaeck D, Saric J, Le Treut Yp, Belghiti J, Manton G, Mentha G;** Association Française de Chirurgie. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg.* 2006;244:524-35
- [35] **Thelen A, Jonas S, Benckert C, Lopez-Hanninen E, Rudolph B, Neumann U, Neuhaus P.** Liver resection for metastases from renal cell carcinoma. *World J Surg.* 2007;31:802-7
- [36] **Alves A, Adam R, Majno P, Delvart V, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H.** Hepatic resection for metastatic renal tumors: is it worthwhile? *Ann Surg Oncol.* 2003;10:705-10
- [37] **Decker Da, Decker Vl, Herskovic A, Cummings Gd.** Brain metastases in patients with renal cell carcinoma: prognosis and treatment. *J Clin Oncol.* 1984;2:169-73
- [38] **Sheehan Jp, Sun Mh, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford Ld.** Radiosurgery in patients with renal cell carcinoma metastasis to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing survival and local tumor control. *J Neurosurg.* 2003;98:342-9
- [39] **Zisman A, Pantuck Aj, Dorey F, Said Jw, Shvarts O, Quintana D, Gitlitz Bj, Dekernion Jb, Figlin Ra, Belldegrun As.** Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol.* 2001;19:3792-3

- [40] **Frank I, Blute MI, Cheville Jc, Lohse Cm, Weaver Al, Zincke H.** An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol.* 2002;168:2395-400
- [41] **Kattan mw, reuter v, motzer rj, katz j, russo p.** A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001;166:63- 7
- [42] **Cindolo L, De La Taille A, Messina G, Romis L, Abbou Cc, Altieri V, Rodriguez A, Patard Jj.** Apreoperative clinical prognostic model for non-metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2003;92:901-5
- [43] **Cindolo L, Patard Jj, Chiodini P, Schips L, Ficarra V, Tostain J, De Lataille A, Altieri V, Lobel B, Zigeuner Re, Artibani W, Guille F, Abbou Cc, Salzano L, Gallo C.** Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: a multicenter European study. *Cancer.* 2005;104:1362-71
- [44] **Hupertan V, Roupret M, Poisson Jf, Chretien Y, Dufour B, Thiounn N, Mejean A.** Low predictive accuracy of the Kattan postoperative nomogram for renal cell carcinoma recurrence in a population of French patients. *Cancer.* 2006;107:2604-8
- [45] **Patard Jj, Kim Hl, Lam Js, Dorey Fj, Pantuck Aj, Zisman A :** Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol.* 2004;22:3316-22

- [46] **Han Kr, Bleumer I, Pantuck Aj, Kim Hl, Dorey Fj, Janzen Nk:** Validation of an integrated staging system toward improved prognostication of patients with localized renal cell carcinoma in an international population. *J Urol.* 2003;170:2221-4
- [47] **Ng Cf, Wan Sh, Wong A, Lai Fm, Hui P, Cheng Cw.** Use of the University of California Los Angeles Integrated Staging System (UISS) to predict survival in localized renal cell carcinoma in an Asian population. *Int Urol Nephrol.* 2006;sous presse
- [48] **Sandock Ds, Seftel Ad, Resnick Mi.** A new protocol for the followup of renal cell carcinoma based on pathological stage. *J Urol.* 1995;154:28-31
- [49] **Stephenson Aj, Chetner Mp, Rourke K, Gleave Me, Signaevsky M, Palmer B, Kuan J, Brock Gb, Tanguay S.** Guidelines for the surveillance of localized renal cell carcinoma based on the patterns of relapse after nephrectomy. *J Urol.* 2004;172:58-62
- [50] **Skolarikos A, Alivizatos G, Laguna P, De La Rosette J.** A Review on Follow-Up Strategies for Renal Cell Carcinoma after Nephrectomy. *Eur Urol.* 2007 ;doi:10.1016/j.eururo.2006.12.031
- [51] **Lam Js, Shvarts O, Leppert Jt, Figlin Ra, Beldegrun As.** Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol.* 2005;173:1853-62
- [52] **Novick Ac, Campbell Sc.** Renal Tumors. In: Walsh PC editor. *Campbell's Urology Eighth Edition: Saunders; 2002:2672-731*

- [53] **Lau Wk, Blute Ml, Weaver Al, Torres Ve, Zincke H.** Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:1236-42
- [54] **Snyder S, Pendergraph B.** Detection and evaluation of chronic kidney disease. *Am Fam Physician.* 2005;72:1723-32
- [55] **Huang Wc, Levey As, Serio Am, Snyder M, Vickers Aj, Raj Gv, Scardino Pt, Russo P.** Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2006;7:735-40
- [56] **Uson A.C.** Tumor recurrence in the renal fossa and or abdominal wall after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Prog Clin Biol Res,* 1982, 100: 594–560.
- [57] **Stein M., Kuten A., Halpern J., Coachman N.M., Cohen Y., Robinson E.** The value of postoperative irradiation in renal cancer. *Radiother Oncol,* 1992, 24: 41–44.
- [58] **Parienty R.A., Pradel J., Richard F., Khoury S.** Recurrence after nephrectomy for renal cancer: CT recognition. *Prog Clin Biol Res,* 1982, 100: 409–415.
- [59] **Beisland C., Medby P.C., Beisland H.O.** Presumed radically treated renal cell carcinoma. Recurrence of the disease and prognostic factors for subsequent survival. *Scand J Urol Nephrol,* 2004, 38: 299–305.

- [60] **Alter A.J., Uehling D.T., Zwiebel W.J.** Computed tomography of the retroperitoneum following nephrectomy. *Radiology*, 1979, 133: 663–668.
- [61] **Kavolius P., Mastorakos D.P., Pavlovich C., Russo P., Burt M.E., Brady M.S.** Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 1998, 16: 2261–2266.
- [62] **Pertiia, A.R .Managadze, L.G:** Local recurrence of renal cell carcinoma after radical nephrectomy. *Urologiia*, Issue 3, May 2006, Pages 17-19
- [63] **Gogus C., Baltaci S., Beduk Y., Sahinli S., Kupeli S., Gogus O.** Isolated local recurrence of renal cell carcinoma after radical nephrectomy: experience with 10 cases. *Urology*, 2003, 61: 926–929.
- [64] **Gaurav Bandi, C. Charles Wen, Timothy D. Moon, and Stephen Y. Nakada:** Single Center Preliminary Experience with Hand-Assisted Laparoscopic Resection of Isolated Renal Cell Carcinoma Fossa Recurrences. *.urology.2007.08.067*
- [65] **Campbell S.C., Novick A.C.** Management of local recurrence following radical nephrectomy or partial nephrectomy. *Urol Clin North Am*, 1994, 21: 593–599.
- [66] **Phillips E., Messing E.M.** Role of lymphadenectomy in the treatment of renal carcinoma. *Urology*, 1993, 41: 9–15.

- [67] **Giuliani L., Giberti C., Martorana G., Rovida S.** Extensive surgery for renal cell carcinoma: Long-term results and prognostic factors. *J Urol*, 1990, 143: 468– 473.
- [68] **Canfield S.E., Kamat A.M., Sanchez-Ortiz R.F., Detry M., Swanson D.A., Wood C.G.** Renal cell carcinoma with nodal 288 M.P. Laguna metastases in the absence of distant metastatic disease (clinical stage TxN1–2Mo): the impact of aggressive surgical resection on patients outcome. *J Urol*, 2006, 175: 864–869.
- [69] **Lam j.s., shvarts o., pantuck A.J.:** Changing concepts in the surgical management of renal cell carcinoma. *Eur. Urol.*, 2004 ; 45 : 692-705.
- [70] **Pantuck a.j., zisman a., dorey f., chao d.h., han k.r., said j., gitlitz b.j., figlin r.a., belldegrun A.S.:** Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. *J. Urol.*, 2003 ; 169 : 2076-2083.
- [71] **Blom JHM, van Poppel H, Marechal JM, et al.** 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;55:28–3
- [72] **Urs E. Studer , Frederic D. Birkha user:** Lymphadenectomy Combined with Radical Nephrectomy: To Do or Not to Do? *European urology* 55 (2009) 35–37

- [73] **Pantuck a.j., zisman a., dorey f., chao d.h., han k.r., said j., gitlitz b., beldegrun a.s., figlin R.A.:** Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes. Impact on survival and benefits of immunotherapy. *Cancer*, 2003; 97: 2995- 3002.
- [74] **Karakiewicz PI, Trinh Q-D, Bhojani N, et al.** Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease: prognostic indicators of disease specific survival. *Eur Urol* 2007; 51:1616–24.
- [75] **Cangiano T., Liao J., Naitoh J., Dorey F., Figlin R.** Sarcomatoid renal cell carcinoma: biologic behaviour, prognosis, and response to combined surgical resection and immunotherapy. *J Clin Oncol*, 1999, 17: 523–528.
- [76] **Hornick J.L., Fletcher C.D.** PEComa: what do we know so far? *Histopathology*, 2006, 48: 75–82.
- [77] **Benckroun A, Zannoud M, El Alj H.A, Nouini Y, Marzouk M, Faik M:** Sarcome à cellules claires du rein (à propos de trois observations), *Progrès en Urologie* (2002), 12, 469-473
- [78] **Benckroun A. ; Nouini Y. ; Zannoud M. ; Bemoussi Z. ; El Alj H. A. ; marzouk M:** Carcinome sarcomatoïde du rein : à propos d'un cas, *Annales d'urologie* 2003, vol. 37, no1, pp. 5-7.
- [79] **farah-klibi faten ; ben slama sana ; zermani rachida ; ben slama riadh; ferchichi leila ; ayed Mohsen ; Ben Jilani Sarra :** Carcinome sarcomatoïde du rein. A propos d'une observation Tunisie chirurgicale 2006, no3, pp. 150-152.

- [80] **Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al:** Sarcomatoid renal cell carcinoma: An examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:435-441.
- [81] **Oda H, Machinami R.** Sarcomatoid renal cell carcinoma, A study of its proliferative activity. *Cancer* 1993; 7(7):2292–8.
- [82] **Kuroiwa K, Konomoto T, Kumazawa J, Naito S, Tsuneyoshi M.** Cell proliferative activity and expression of cell-cell adhesion factors (E-cadherin, alpha-, beta-, and gamma-catenin, and p 120) in sarcomatoid renal cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2001;7(2):123–31.
- [83] **Reuter VE.** Sarcomatoid lesions of the urogenital tract. *Sem Diagn Pathol* 1993;10:188–201.
- [84] **Thompson L, Chang B, Barsky SH.** Monoclonal origins of malignant mixed tumors (carcinosarcomas), Evidence for a divergent histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:277–85.
- [85] **Wick MR, Swanson PE.** Carcinosarcomas: current perspectives and an historical review of nosological concepts. *Semin Diagn Pathol* 1993;1(2):118–27.
- [86] **Guarino M.** Epithelial-to-mesenchymal change of differentiation, From embryogenetic mechanism to pathological patterns. *Histol Histopathol* 1995;1(1):171–84.

- [87] **Masuda A, Takeda A, Fukami H, Yamada C, Matsuyama M.** Characteristics of cell lines established from a mixed mesodermal tumor of the human ovary, Carcinomatous cells are changeable to sarcomatous cells. *Cancer* 1987;6(11):2696–703.
- [88] **Reuter VE, Presti Jr JC.** Contemporary approach to the classification of renal epithelial tumors. *Semin Oncol* 2000;2(2):124–37.
- [89] **Dijkhuizen T, Van Den Berg E, Van Den Berg A, Van De Veen A, Dam A, Faber H, et al.** Genetics as a diagnostic tool in sarcomatoid renal-cell cancer. *Int J Cancer* 1997;7(2):265–9.
- [90] **Liu PT, Conley CR, Callstrom MR.** Sclerotic bone metastases from sarcomatoid renal cell carcinoma. *Skeletal Radiol* 1999; 10:590–3.
- [91] **Delahunt B.** Histopathologic prognostic indicators for renal cell carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1998;1(1):68–76.
- [92] **Culine S, Bekradda M, Terrier-Lacombe MJ, Droz JP.** Treatment of sarcomatoid renal cell carcinoma: is there a role for chemotherapy? *Eur Urol* 1995;2(2):138–41.
- [93] **Gomez Vegas A, Blazquez Izquierdo J, Blanco Gonzalez J, Corral Rosillo J, Silmi Moyano A, Resel Estevez L.** Sarcomatoid renal carcinoma. *Arch Esp Urol* 1998;5(2):154–8.
- [94] **Leucumberri Castanos D, Podilla Nieva J, Albisu Tristan A, Pertusa Pena CP.** Sarcomatoid renal carcinoma. *Arch Esp Urol* 1998;5(8): 772–5.

- [95] **Martinez Jabaloyas JM, Ruiz Cerda JL, Sanz Chinesta S, Morera Martinez JF, Pontones Moreno JL, et al.** Sarcomatoid renal carcinoma. *Actas Urol Esp* 1996;2(9):800–5.
- [96] **Gutierrez Banos JL, Martin Garcia B, Hernandez Rodriguez R, Portillo Martin JA, Correias Gomez MA, Monge Mirallas JM.** Renal sarcomatoid carcinoma, Report of 9 cases. *Arch Esp Urol* 1993;4(3): 199–202.
- [97] **Escudier B, Droz JP, Rolland F, et al:** Doxorubicin and ifosfamide in patients with metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma: A phase II study of the Genitourinary Group of the French Federation of Cancer Centers. *J Urol* 2002; 168:959-961.
- [98] **Mian BM, Bhadkamkar N, Slaton JW, et al:** Prognostic factors and survival of patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *J Urol* 2002; 167:65-70.
- [99] **Nanus DM, Garino A, Milowsky MI, et al:** Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. *Cancer* 2004; 101:1545-1551.
- [100] **Villanueva Pena A, Gutierrez Banos JL, Martin Garcia B, Hernandez Rodriguez R, Portillo Martin JA, Correias Gomez MA, et al.** Atypical forms of renal carcinoma. *Actas Urol Esp* 1996;2(1):37–42.
- [101] **Dore B, Irani J, Augusti M, Laplace F, Aubert J.** Sarcomatoid cancer of the kidney in the adult. 7 case reports. *Prog Urol* 1991;4:561–74.

- [102] **Tomera KM, Farrow GM, Lieber MM.** Sarcomatoid renal carcinoma. *J Urol* 1983;130:657–9.
- [103] **Bertoni F, Ferri C, Benati A, Bacchini P, Corrado F.** Sarcomatoid carcinoma of the kidney. *J Urol* 1987;137:25–8.
- [104] **Bangalore N, Bhargava P, Hawkins MJ, et al:** Sustained response of sarcomatoid renal-cell carcinoma to MAID chemotherapy: Case report and review of the literature. *Ann Oncol* 2001; 12:271-274.
- [105] **Castillo M, Petit A, Mellado B, et al:** C-kit expression in sarcomatoid renal cell carcinoma: Potential therapy with imatinib. *J Urol* 2004; 171:2176-2180.
- [106] **Culine S, Bekradda M, Terrier-Lacombe MJ, Droz JP.** Treatment of sarcomatoid renal cell carcinoma: is there a role for chemotherapy? *Eur Urol* 1995;2(2):138–41.
- [107] **Goessl C, Müller M, Heicappell R, Perez-Cantó A, Miller K.** Longterm survival after surgery for recurrent advanced sarcomatoid renal carcinoma. *BJU Int* 1999;8(7):888–9.
- [108] **Sella A, Logothetis CJ, Ro JY, Swanson DA, Samuels ML.** Sarcomatoid renal cell carcinoma, A treatable entity. *Cancer* 1987;60:1313–8.

- [109] **Sapienza P, Stipa F, Lucandri G, Burchi C, Mingazzini PL.** Sarcomatoid renal carcinoma, Acase report. *Minerva Chir* 1997;5(7–8):993–6.
- [110] **Goessl C, Müller M, Heicappell R, Perez-Cantó A, Miller K.** Longterm survival after surgery for recurrent advanced sarcomatoid renal carcinoma. *BJU Int* 1999;8(7):888–9.
- [111] **Garcia-Del-Muro X, Cardenal F, Romagosa V, Gil M.** Sarcomatoid renal cell carcinoma: a case of spontaneous regression of metastases. *Eur Urol* 1993;2(2):300–1
- [112] **Nilesh Patil, Prakash Shetty, Maulesh Dholakia, V. Srinivas:** Locally recurrent renal cell carcinoma: 25 years later. India| June 2006 | Indian Journal of Urology page 154-155
- [113] **Hafez K.S., Novick A.C., Campbell S.C.:** Patterns of tumor recurrence and guidelines for followup after nephron sparing surgery for sporadic renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 1997 ; 157 : 2067-2070.
- [114] **Davidson B., Konstantinovskiy S., Nielsen S., Dong H.P., Berner A., Vyberg M., Reich R.** Altered expression of metastasis-associated and regulatory molecules in effusions from breast cancer patients: a novel model for tumor progression. *Clin Cancer Res*, 2004, 10: 7335–7346.

- [115] **Majhail N.S., Urbain J.L., Albani J.M., Kanvinde M.H., Rice T.W., Novick A.C., Mekhail T.M., Olencki T.E., Elson P., Bukowski R.M.** F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of distant metastases from renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2003, 21: 3995–4000.
- [116] **Iborra I.1, Solsona E.2, Ricós J.2, Monrós J.2, Dumont R.2, Rubio J.2, Casanova J.2, Collado A.2, Ortega F.3** : The usefulness of F-18 Deoxyglucose Positron Emission Tomography(FDG-PET) for re-staging renal cell cancer patients when a solitary metastasis or an isolated renal fossa recurrence is suspected.*Euro Urol Suppl* 2006;5(2):68.
- [117] **Skinner D.G., Vermillion C.D., Colvin R.B.** The surgical management of renal cell carcinoma. *J Urol*, 1972, 107: 705–710.
- [118] **Vogl U.M., Zehetgruber H., Dominkus M., Hejna M., Zielinski C.C., Haitel A., Schmidinger M.** Prognostic factors in metastatic renal cell carcinoma: metastasectomy as independent prognostic variable. *Br J Cancer*, 2006, 95: 691–698.
- [119] **Skinner D.G., Colvin R.B., Vermillion C.D., Pfister R.C., Leadbetter W.F.** Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathological study of 309 cases. *Cancer*, 1971, 28: 1165–1177.
- [120] **McNichols D.W., Segura J.W., de Weerd J.H.** Renal cell carcinoma: long term survival and late recurrence. *J Urol*, 1981, 126: 17–23.

- [121] **Panchev P., Ianev K., Georgiev M., Kirilov S., Kumanov K.H.** Fossa carcinoma—a relapse or rest carcinoma of the kidney. *Khirurgiia*, 2000, 56: 33–34.
- [122] **Froehner M., Manseck A., Lossnitzer A., Wirth M.P.** Late local and pulmonary recurrence of renal cell carcinoma. *Urol Int*, 1998, 60: 248–250.
- [123] **Mani S., Todd M.B., Katz K., Poo W.J.** Prognostic factors for survival in patients with metastatic renal cancer treated with biological response modifiers. *J Urol*, 1995, 154: 35–40.
- [124] **Krigel R.L., Padavic-Shaller K.A., Rudolph A.R., Konrad M., Bradley E.C., Comis R.L.** Renal cell carcinoma: treatment with recombinant interleukin 2 plus beta interferon. *J Clin Oncol*, 1990, 8: 460–467.
- [125] **Finney R.** An evaluation of postoperative radiotherapy in Hypernephroma treatment: a clinical trial. *Br J Urol*, 1973, 45: 258–269.
- [126] **Bussuti L., Jacopino B., Ferri C., Benati A.** Adjuvant radiotherapy after simple nephrectomy for kidney carcinoma with extracapsular diffusion. 6th Annual ESTRO meeting, Lisbon, 25 May, 1987.
- [127] **Sindelar W.F., Kinsella T.J., Chen P.W., DeLaney T.F., Tepper J.E., Rosenberg S.A. et al.** Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective randomized clinical trial. *Arch Surg*, 1993, 128: 402–410.

- [128] **Kjaer M., Frederiksen P.L., Engelholm S.A.** Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma: a randomized trial by the Copenhagen Renal Cancer Study group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1987, 13: 665–672.
- [129] **Nakada, S. Y., Johnson, D. B., Hahnfield, L. and Jarrard, D. F:** Resection of isolated fossa recurrence of renal-cell carcinoma after nephrectomy using hand-assisted laparoscopy. *J Endourol, J Urol* 2005;174:473–79.
- [130] **Volkova M., Matveev V., Say E., Volkova M.** Outcome analysis of treatment of local recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma .Cancer Research Center, Urology, Moscow, Russia,*Eur Urol Suppl* 2007;6(2):63
- [131] **Kozłowski J.M.** Management of distant solitary recurrence in the patient with renal cancer. Controlateral kidney and other sites. *Urol. Clin. North Am.*, 1994, 21, 601-624.
- [132] **MRC trial.** Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet*. 1999 Jan 2;353(9146):14-17
- [133] **Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M, et al.** Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol*. 1999 Sep;17(9):2859-67.

- [134] **Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al:** Interleukin-2, interferon or both in 425 patients with metastatic renal cell cancer: results of a multicenter randomized trial. *N Engl J Med* 1998, 338 : 1272-1278
- [135] **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 15;21(16):3127-32.
- [136] **Mcdermot, Regan Mm, Clark JI et al.** T DFRandomized 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 (1): 133-141
- [137] **Yang Jc, Haworth L, Sherry Rm, Hwu P, Schwartzentruber Dj, Topalian Sl, Steinberg Sm, Chen Hx, Rosenberg SA.** A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med.* 2003 Jul 31;349(5):427-34.
- [138] **Escudier B, Koralewski P, Pluzanska A, et al.** A randomized, controlled, double-blind phase III study (AVOREN) of bevacizumab/interferon- α 2a vs placebo/interferon- α 2a as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 3.

- [139] **Ratain Mj, Eisen T, Stadler WM et al.** Phase II Placebo-Controlled Randomized Discontinuation Trial of Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006 Jun 1; 24(16): 2505-12.
- [140] **Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al.** Treatment Approaches in Renal cancer Global Evaluation Trial (TARGETs): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Sorafenib, an Oral Multi-Kinase Inhibitor in Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007 Jan 11; 356 (2): 125-134.
- [141] **Bukowski Rm, Eisen T, Szczylik C, et al.** Final results of the randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: survival and biomarker analysis. *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 5023.
- [142] **Szczylik C, Demkow T, Staehler M, et al.** Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon in patients with advanced renal cell carcinoma: final results. *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 5025
- [143] **Amato Rj, Harris P, Dalton M, et al:** A phase II trial of intra-patient dose-escalated sorafenib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (MRCC). *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 5026.

- [144] **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; 24:16–24.
- [145] **Motzer Rj, Rini Bi, Bukowski RM, et al.** Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295:2516–2524.
- [146] **Motzer Rj, Hutson Te, Tomczak P, et al.** Phase III randomized trial of sunitinib malate (SU11248) versus interferon-alfa as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 Jan 11; 356 (2): 115-124.
- [147] **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 Mar 1;22(5):909-18.
- [148] **Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al.** Temsirolimus, interferon alfa or both for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356 (22): 2271-2281.
- [149] **Motzer Rj, Mazumdar M, Bacik J, et al:** Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2530-40.

- [150] **Negrier S, Escudier B, Gomez F et al.** Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the groupe français d'immunothérapie. *Ann Oncol* 2002, 13: 1460-1468
- [151] **Fujikawa K, Matsui Y, Miura K, Kobayashi T, Oka H, Fukuzawa S, Takeuchi H.** Serum immunosuppressive acidic protein and natural killer cell activity in patients with metastatic renal cell carcinoma before and after nephrectomy. *J Urol.* 2000; 164:673-5
- [152] **Messing Em, Manolaj, Wilding G, Propert K, Fleischmann J, Crawford Ed, Pontes Je, Hahn R, Trumpd;** Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *J Clin Oncol.* 2003;21:1214-22
- [153] **Pizzocaro G, Pival, Colavita, Ferri S, Artusi R, Boracchi P, Parmiani G, Marubini E.** Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomized study. *J Clin Oncol.* 2001; 19:425-31.
- [154] **Porzsolt F, Messerer D, Hautmann R, Gottwald A:** Treatment of advanced renal cell cancer with recombinant interferon alpha as a single agent and in combination with medroxyprogesterone acetate. A randomized multicenter trial. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1988; 114:95-100.

- [155] **Clark Ji, Atkins Mb, Urbawj, Creech S, Figlin RA:** Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol.* 2003;21:3133-40
- [156] **Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U, Fornara P:** Cooperative Renal Carcinoma Chemo-Immunotherapy Trials Group (DGCIN). Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer.* 2005;92:843-6
- [157] **Negrier S.** Asco 2005, abstract 4536
- [158] **S. Oudard a, J.-N. Cornu b, M. Rouprêt b, J.-J. Patard c :** Traitement anti-angiogénique et cancer du rein : essais en cours et perspectives d'avenir *Progrès en Urologie* Volume 18, numéro S4 pages 77-80 (juillet 2008)
- [159] **J.-M. Ferrièrea, H. Walleranda, J.-C. Bernharda, J.-N. Cornub, M. Rouprêtb, and A. Ravaudc,** Intérêt des anti-angiogéniques dans le cancer du rein localement avancé et métastatique en situation néo-adjuvante : à propos de 2 cas *Progrès en Urologie* Volume 18, Supplement 4, July 2008, Pages S88-S91

- [160] **Roigas J, Wallen Es, Loening Sa, Moseley PL.** Heat shock protein (HSP72) surface expression enhances the lysis of a human renal cell carcinoma by IL-2 stimulated NK cells. *Adv Exp Med Biol.* 1998;451:225-9
- [161] **Srivastavak.** Immunotherapy of human cancer: lessons from mice. *Nat Immunol.* 2000; 1:363-6
- [162] **Wood C, Srivastava P, Bukowski R, et al.** An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPCC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal-cell carcinoma: A multicentre, open-label, randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372:145–54.
- [163] **Lebret T, Watson Rw, Fitzpatrick JM.** Heat shock proteins: their role in urological tumors. *J Urol.* 2003;169:338-46
- [164] **Jocham D, Richter A, Hoffmann L, Iwig K, Fahlenkamp D, Zakrzewski G, Schmitt E, Dannenberg T, Lehmacher W, Von Wietersheim J, Doehn C.** Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet.* 2004; 363:594-9

- [165] **Escudier B, Roigas J, Gillessen S et al.** Continuous daily administration of sunitinib malate (SU11248). A phase II study in patients (pts) with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma (mRCC). ESMO 2006, Istanbul, Turkey, abstract 4360.
- [166] **Negrier s., perol d., ravaud A et al.** Do cytokines improve survival in patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC) of intermediate prognosis? Results of the prospective randomized PERCY Quattro trial. J Clin Oncol 2005; 23: 380s (abstract 4511).
- [167] **Rini BI, George DI, Michealson MD et al.** Efficacy and safety of sunitinib malate in bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2006; 24: 18S (Abstract 4522).

النكسة المحلية المعزولة لسرطان الكلية
بعد الإستئصال الكلوي الموسع
(بخصوص حالتين)
تجربة المستشفى العسكري المولى إسماعيل بمكناس

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :
من طرف

السيد : هشام الديوري

المزاداد في: 28 غشت 1982 بمكناس

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: إستئصال كلوي موسع – نكسة محلية – علاج جراحي جسيم.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: أمقران بدوش

أستاذ في المسالك البولية

مشرف

السيد: محمد لزرق

أستاذ مبرز في المسالك البولية

السيد: عبد الكريم المحمودي

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد: أحمد عامر

أستاذ مبرز في المسالك البولية

السيد: عبد الحميد الميساري

أستاذ مبرز في الأنف، الأذن والحنجرة

أعضاء

}