



## LISTE DES ABREVIATIONS :

<b>ADP</b>	: Adénopathie
<b>AMM</b>	: Autorisation de mise sur le marché
<b>BMG</b>	: Bone morphogenic protein
<b>BPC</b>	: Biopsie percutanée
<b>CCAFU</b>	: Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie
<b>CCR</b>	: Carcinome à cellules rénales
<b>CEC</b>	: circulation extra corporelle
<b>ECUS</b>	: L'échographie avec contraste
<b>ETT</b>	: Echographie trans-thoracique (écho-cœur)
<b>HAS</b>	: Haute autorité de santé
<b>HTA</b>	: L'hypertension artérielle
<b>IMC</b>	: Indice de la masse corporelle
<b>INO</b>	: Institut national d'oncologie
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>MDCT</b>	: scanner multi détecteur
<b>NP</b>	: Néphrectomie partielle
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé
<b>PC</b>	: Produit de contraste
<b>PDGF</b>	: Platelet derivated growth factor
<b>REST</b>	: Renal epithelial and stromal tumours
<b>TC</b>	: Thérapies ciblées
<b>TCD</b>	: tube contourné distal
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie

<b>TEP</b>	: Tomographie par émission de positons
<b>TNM</b>	: Tumor, node, métastasis
<b>UICC</b>	: Unité internationale contre le cancer
<b>UISS</b>	: UCLA integrated staging system
<b>VCI</b>	: Veine cave inférieure
<b>VEGF</b>	: Vascular endothelial growth factor
<b>WHO</b>	: World health organisation

## LISTE DES FIGURES:

**Figure 1** : configuration externe du rein.

**Figure 2** : Direction et orientation du rein.

**Figure 3** : Configuration interne du rein.

**Figure 4** : situation et projection des reins.

**Figure 5** : rapports antérieurs des reins.

**Figure 6** : rapports antérieurs des reins.

**Figure 7** : Rapports postérieurs des reins.

**Figure 8** : rapports postérieurs des reins.

**Figure 9** : Vascularisation artérielle et veineuse des reins.

**Figure 10** : artères intra-rénales.

**Figure 11** : les vaisseaux lymphatiques des reins.

**Figure 12** : innervation des reins.

**Figure 13** : Rapports de la VCI.

**Figure 14** : Branches collatérales de la VCI.

**Figure 15** : Incidence du cancer du rein dans le monde.

**Figure 16** : Les deux étapes de l'angiogenèse.

**Figure 17** : Mécanismes moléculaires du développement du carcinome à cellules rénales.

**Figure 18** : Images d'une lésion rénale.

**Figure 19** : Imagerie par résonance magnétique. Volumineuses tumeurs rénales droites avec thrombus cave.

**Figure 20** : Classification du thrombus de la veine cave inférieure

**Figure 21** : Pourcentage des tumeurs rénales avec thrombose de la veine rénale et/ou de la VCI.

**Figure 22** : Localisation du thrombus.

**Figure 23** : répartition des patients de notre série selon l'âge.

**Figure 24** : répartition selon le sexe.

**Figure 25** : Les antécédents.

**Figure 26** : Symptôme révélateur.

**Figure 27** : Circonstances de découverte.

**Figure 28** : Statut OMS des différents patients de notre étude.

**Figure 29** : Taille tumorale.

**Figure 30** : localisation des tumeurs rénales.

**Figure 31** : Coupes tomodensitométriques montrant des tumeurs rénales.

**Figure 32** : IRM montrant une tumeur rénale droite avec thrombus de la veine cave inférieure.

**Figure 33** : Une ETT montrant un thrombus de la VCI à 10cm de l'oreillette droite.

**Figure 34** : Traitement adjuvant des patients de notre série.

**Figure 35** : Suivi des malades.

**Figure 36** : Différents type histologiques des cancers du rein des patients de notre série.

**Figure 37** : Grade de Fuhrmann de nos patients.

**Figure 38** : Nature du thrombus dans notre série.

**Figure 39** : Stade TNM des tumeurs du rein de notre étude.

**Figure 40** : Récapitulatif de l'évolution des cas de notre étude.

**Figure 41** : Types de curages ganglionnaires dans la NTE.

**Figure 42** : Exposition des deux veines rénales et de la veine cave inférieure.

**Figure 43** : Classification du thrombus cave selon la Mayo Clinic.

**Figure 44** : Clampage et extraction du bourgeon cave stade I avec une dissection cave réduite.

**Figure 45** : Clampage et extraction d'un bourgeon cave stade II.

**Figure 46** : Clampage intra péricardique pour un thrombus stade III.

**Figure 47** : Extraction d'un thrombus stade IV.

**Figure 48** : Site d'action des différentes molécules anti angiogéniques.

**Figure 49** : Evolution d'un thrombus cave après thérapie ciblée par Sunitinib

**Figure 50** : Réduction de la masse tumorale par Sunitinib.

**Figure 51** : Le changement de taille de la tumeur rénal et du thrombus au cours du traitement.

## LISTE DES TABLEAUX

**Tableau 1** : Autres prédispositions héréditaires au cancer rénal de l'adulte.

**Tableau 2** : Relation entre temps de doublement, nombre de cellules, poids tumoral et détection.

**Tableau 3** : Syndromes paranéoplasiques et cancer du rein.

**Tableau 4** : Circonstances de diagnostic du cancer du rein.

**Tableau 5** : Sensibilité des techniques d'imagerie.

**Tableau 6** : Classification des tumeurs rénales selon l'OMS 2016.

**Tableau 7** : Grade nucléaire selon Fuhrmann.

**Tableau 8** : Résumé des facteurs pronostiques du cancer du rein.

**Tableau 9** : Classification UIC TNM des tumeurs malignes, 7e édition, 2009.

**Tableau 10** : Niveau supérieur du thrombus cave.

**Tableau 11** : Molécules ciblées dans le cancer du rein métastatique.

**Tableau 12** : Principales séries de traitement anti-angiogénique en néoadjuvant.

**Tableau 13**: UCLA integrated staging system (UISS).

**Tableau 14** : Protocole de surveillance basé sur les groupes de risque définis par UISS.

# PLAN

<b>Introduction</b> .....	
<b>Rappels</b> .....	
<b>A. Rappel historique</b> .....	
<b>B. Rappel anatomique</b> .....	
I. Anatomie du rein .....	
1. Anatomie descriptive .....	
2. Structure .....	
3. Situations et rapports.....	
4. La vascularisation et l’innervation des reins.....	
II. Anatomie de la VCI.....	
1. Origine .....	
2. Trajet .....	
3. Dimensions .....	
4. Rapports.....	
5. Branches collatérales .....	
<b>C. Epidémiologie</b> .....	
I. Epidémiologie descriptive.....	
1. Du cancer du rein .....	
2. Du cancer du rein avec envahissement veineux .....	
II. Facteurs de risque .....	
1. Facteurs de risque non modifiable.....	
2. Facteurs de risque modifiable .....	
<b>D. Carcinogénèse et histoire naturelle de la maladie</b> .....	
I. Histoire naturelle du cancer du rein .....	
II. Histoire naturelle de l’envahissement veineux.....	
III. Voies moléculaires de la carcinogénèse .....	

<b>E. Etude clinique et paraclinique</b> .....	
I. Dépistage.....	
II. Circonstances de découverte .....	
III. Examen clinique .....	
IV. Examens complémentaires .....	
<b>F. Anatomopathologie</b> .....	
<b>Matériels et méthodes</b> .....	
<b>Résultats</b> .....	
<b>Discussion</b> .....	
I. Profil épidémiologique .....	
II. Profil clinique .....	
III. Bilan radiologique .....	
IV. Techniques chirurgicales .....	
V. Le traitement médical adjuvant et néoadjuvant.....	
VI. Le suivi.....	
VII.Facteurs pronostiques .....	
<b>Conclusion</b> .....	
<b>Annexes</b> .....	
<b>Résumés</b> .....	
<b>Références</b> .....	

# INTRODUCTION

Le rein est un organe vital assurant la fonction d'épuration du sang, ainsi que le maintien de l'équilibre électrolytique sanguin, moyennant sécrétion, excrétion et réabsorption. De même, le rein exerce des fonctions endocrines sur la pression sanguine artérielle (système rénine angiotensine) et sur l'hématopoïèse (érythropoïétine) et participe au métabolisme phosphocalcique.

Le cancer du rein occupe le troisième rang des cancers urogénitaux après celui de la vessie et de la prostate. Il suscite un intérêt particulier du fait de sa symptomatologie polymorphe, de son évolutivité insidieuse et déroutante. [1]. Il est relativement rare, puisqu'il représente 3 % des tumeurs malignes. Il existe plusieurs types histologiques de cancers du rein, le plus fréquent étant le carcinome à cellules rénales (80 à 85% des cas). L'âge moyen de survenue est 62 ans. Le cancer du rein est deux fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme (sexe ratio 2.1/1).

L'incidence du cancer du rein est, en 2003, de 5.7 / 100.000 chez la femme et 12.2 / 100.000 habitants chez l'homme. La découverte est fortuite dans presque 60 % des cas lors d'une échographie ou d'un scanner abdominal. Classiquement, on estime qu'environ la moitié des cancers du rein sont ou deviendront métastatiques. C'est l'un des cancers qui ont bénéficié pendant ces dernières décennies des progrès réalisés dans le domaine des explorations radiologiques, de la génétique et de la prise en charge thérapeutique.

Le cancer du rein est susceptible d'impliquer les veines rénales, causant la formation du thrombus tumoral qui peut envahir ces dernières, ainsi que la veine cave inférieure ou même progresser jusqu'à l'oreillette droite. Cette modalité évolutive est rare puisqu'elle survient dans 4 à 10% des cancers du rein. [2,3]

La chirurgie du carcinome à cellules rénales (CCR) avec extension à la veine cave inférieure (VCI) ou la veine rénale, initialement grevée d'une lourde morbi-mortalité, a connu des avancées majeures durant la seconde moitié du vingtième siècle. La

chirurgie de ces tumeurs fait dorénavant appel à une technique réglée qui continue d'évoluer parallèlement aux progrès de la chirurgie vasculaire et thoracique, permettant par exemple, l'utilisation de ballons d'occlusion endovasculaire et l'utilisation de circulation extra corporelle (CEC) par abord mini-invasif. [4-5]

Pendant longtemps l'immunothérapie avait constitué le traitement de référence des formes métastatiques. De nos jours, le développement des thérapies ciblées agissant sur les mécanismes de la croissance tumorale et sur l'angiogenèse a révolutionné la prise en charge du cancer du rein métastatique. **Toutefois la chirurgie reste, à ce jour, la pierre angulaire du traitement des CCR.** Or, malgré le recul insuffisant de ces molécules, elles semblent apporter, néanmoins, un bénéfice notable sur la survie.

Ce travail est une étude descriptive à propos de 15 cas de tumeurs rénales avec extension à la veine rénale et la veine cave inférieure colligé au sein du service d'urologie du CHU Hassan II de Fès. Le but de ce travail est de mettre l'accent sur les particularités des modalités de prise en charge diagnostique et thérapeutique du cancer du rein compliqué de thrombus tumoral dans la veine rénale et/ou la veine cave inférieure, ainsi que la morbidité et la mortalité en fonction des facteurs pronostiques de ces tumeurs rénales.

# RAPPELS

## **A. Rappel historique :**

Le cancer du rein est connu depuis longtemps pour sa capacité d'extension dans la veine rénale et la veine cave inférieure.

La première observation est rapportée par Pierre François Olive RAYER en 1841 où il présente, dans une série de 13 cas de cancers du rein, la possibilité d'extension tumorale veineuse [6]. C'est en 1879 que William OSLER décrit pour la première fois le syndrome cave inférieure par obstruction de la lumière du vaisseau.

Il faudra attendre la deuxième décennie du vingtième siècle avec BERG en 1913 pour que soit réalisée la première néphrectomie avec ablation d'un thrombus néoplasique cave [7]. REHN en 1922 résèquera la veine cave inférieure et anastomosera le segment restant à la veine rénale gauche [8].

Cette pathologie, de mauvais pronostic du fait de sa difficulté diagnostique et de sa complexité opératoire, fera beaucoup de progrès grâce à l'apparition de la cavographie en 1950 puis de la CEC en 1956 et aux avancées en anesthésie et réanimation post opératoire. Ainsi, KAUFMANN rapporte en 1956 une survie à 12 ans chez un patient opéré d'un thrombus cave et MARSHALL réalise en 1970 le premier shunt cardiopulmonaire pour l'extraction d'un thrombus sus-hépatique [9,10].

SKINNER en 1971 établit une survie à 5 et 10 ans identique pour les patients porteurs d'un thrombus cave par rapport aux patients sans envahissement veineux à stade identique, contredisant ainsi les études antérieures [11]. Cette année-là, ARDEKANI réalise la première ablation d'un thrombus remontant jusqu'à l'oreillette droite sous CEC [12]. En 1984, MARSHALL et KRANE réalisent la première extraction d'un thrombus de l'oreillette droite sous CEC avec arrêt cardiaque et hypothermie [13,14].

Actuellement, la chirurgie du thrombus cave – bien que n'étant pas de réalisation courante du fait du diagnostic de plus en plus précoce des cancers du rein,

grâce notamment aux progrès de l'imagerie – est effectuée de façon réglée par certains centres d'urologie avec des morbidités et des mortalités diminuées.

L'essor de la chirurgie moderne repose sur 5 idées novatrices qui sont les suivantes :

- La chirurgie cave,
- La chirurgie conservatrice,
- La chirurgie extra-corporelle,
- La transplantation dans le cadre du cancer du rein,
- La conservation ou non de la glande surrénale.

## **B. RAPPEL ANATOMIQUE**

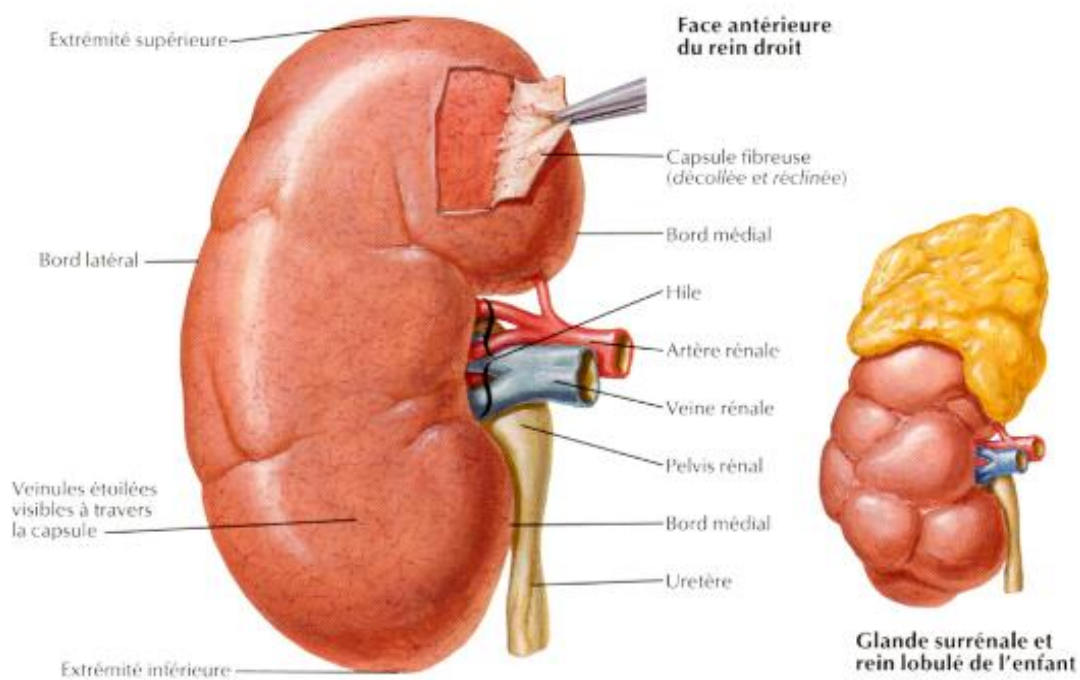
### **I : ANATOMIE DU REIN : [15]**

#### **1. Anatomie descriptive :**

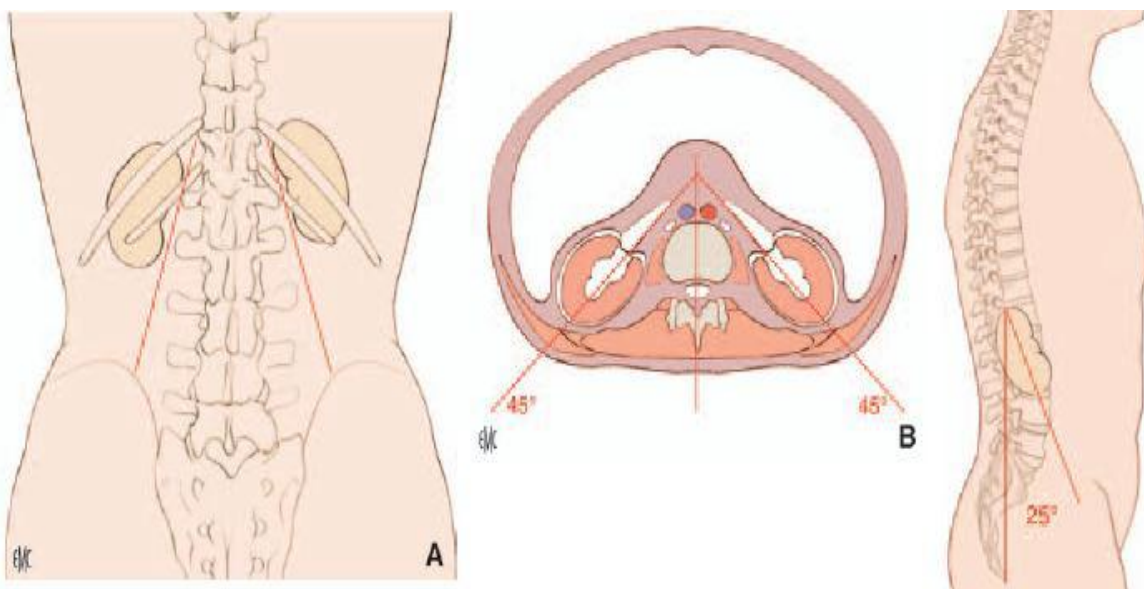
Le rein est de couleur rouge brunâtre, de consistance ferme, entouré d'une capsule lisse et résistante, ovoïdes, dits « en haricot » : **(fig. 1)**

- DIMENSIONS :
  - 12 cm de hauteur,
  - 6 cm de largeur,
  - 3 cm d'épaisseur,
  - Poids : 150 gr chez l'homme, 130 gr chez la femme.
- Le rein présente deux faces :
  - Face antérieure (ventro-latérale),
  - Face postérieure (dorso-médiale).
- Deux bords :
  - Bord latéral (convexe),
  - Bord médial (concave) où se trouve le hile rénal.
- Deux pôles :
  - Pôle supérieur,
  - Pôle inférieur.
- Direction et orientation : (fig. 2)

Le grand axe vertical est oblique de haut en bas et de dedans en dehors. L'axe transversal n'est pas situé dans un plan frontal mais oblique en arrière et en dehors, si bien que le sinus du rein regarde en avant, la face antérieure étant orientée en avant et en dehors, la face postérieure en arrière et en dehors.



**Figure 1 : configuration externe du rein [15]**



**Figure 2 : Direction et orientation du rein.**

## 2. Structure : (fig. 3)

Sur une coupe suivant le grand axe du rein, le parenchyme rénal paraît entouré d'une capsule et creusé du sinus du rein.

### a. Capsule propre du rein :

Elle est lisse et clivable du parenchyme, résistante et peu extensible, et se continue au niveau du sinus avec la tunique conjonctive des calices et des vaisseaux.

### b. Le sinus du rein :

Ouvert au hile, profond de 3 cm environ et contient dans le tissu cellulo-graisseux les vaisseaux et les nerfs du rein, les calices et une grande partie du bassinet. La paroi du sinus rénal présente 6 à 8 saillies coniques dites papilles, au sommet desquelles s'ouvrent de petits orifices, en pomme d'arrosoir, formant « l'area Cribrosa ».

### c. Le parenchyme rénal :

Formé de deux parties bien distinctes :

- La substance médullaire : centrale, elle forme 8 à 10 pyramides de Malpighi, simples ou composées, coniques et à sommet proéminent dans le sinus et formant les papilles.
- La substance corticale : périphérique, entoure les pyramides de Malpighi.

Chaque pyramide de Malpighi et la corticale qui l'entoure forment un lobe rénal, mais les lobes ne sont généralement pas apparents extérieurement, sauf chez le jeune enfant.



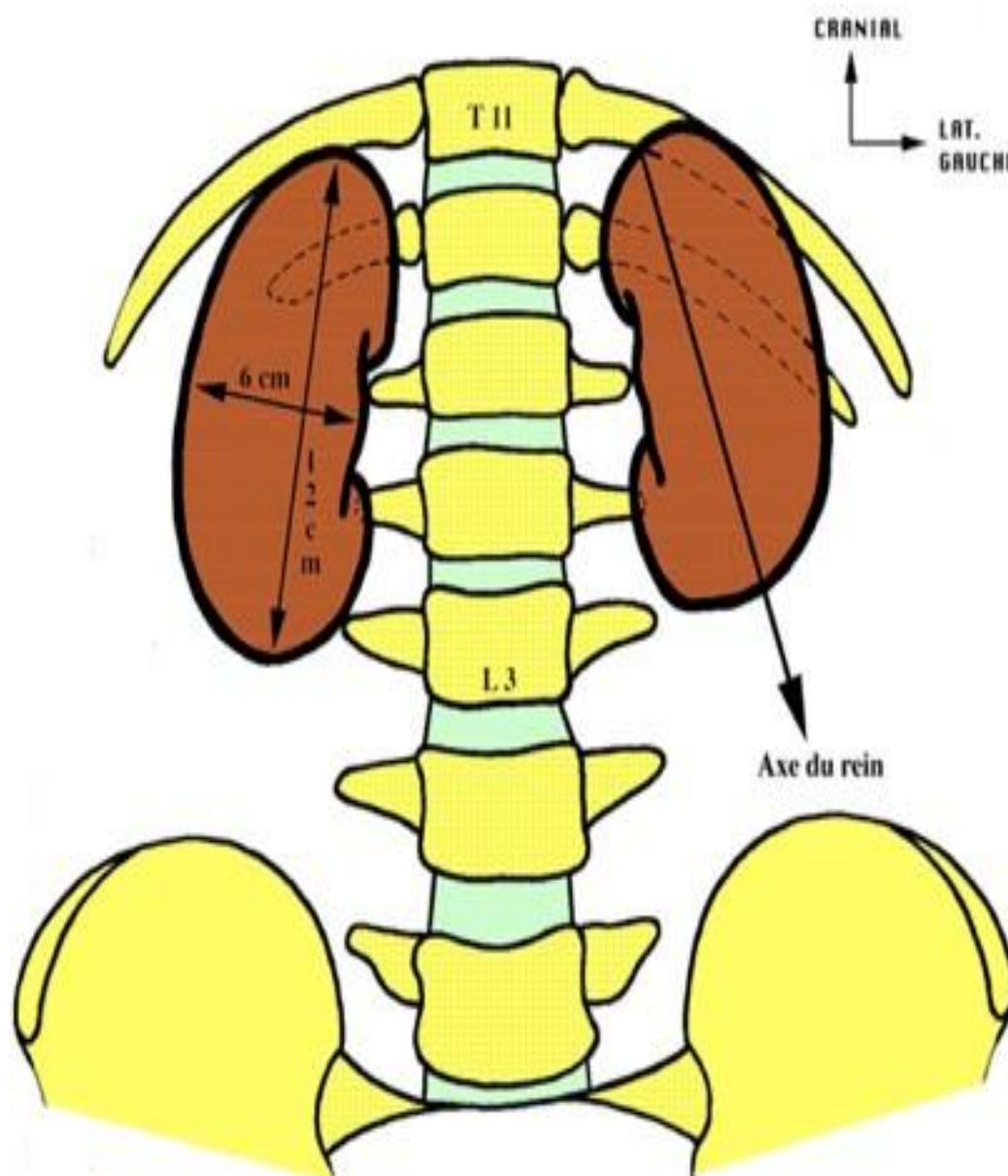
### 3. Situation et rapports

#### a. Situation :

Les reins sont situés dans l'espace rétro péritonéal de chaque côté : **(fig. 4)**

- Rein droit : Bord inférieur de T11 – Bord inférieur du processus transverse de L3
- Rein gauche : Bord supérieur de T11 – Bord supérieur du processus transverse de L3.

Ainsi Le rein droit est situé une  $\frac{1}{2}$  vertèbre plus basse que le rein gauche, dû à la position du foie.



**Figure 4 : situation et projection des reins**

**b. Les Principaux rapports : (fig. 5) (fig. 6) (fig. 7) (fig. 8)**

Le rein est contenu dans une loge fibreuse formée par le fascia sous péritonéal (de Gerota). Cette dernière forme en dehors du rein une lame fibreuse dense ; le fascia péri rénal qui se divise en deux feuillets : l'un antérieur, l'autre postérieur, plus épais, appelé fascia de Zuckerkandl et adhérent en haut au diaphragme.

*Rein droit :*

• **Face postérieure :**

Essentiellement :

- La plèvre.
- La paroi lombaire.
- Les fibres verticales du diaphragme.
- Le cul de sac costo-diaphragmatique postérieur.
- La 12ème côte.
- Le psoas.
- Le muscle carré des lombes.
- L'aponévrose postérieure du transverse renforcée par le ligament lombo-costal de Henle qui sert de repère au cours de l'abord chirurgical du rein pour éviter d'ouvrir le cul de sac pleural.

• **Face antérieure :**

- En haut : la face inférieure du lobe droit du foie.
- En bas : l'angle colique droit, accolé par le fascia de Toldt droit.
- Devant le pôle inférieur du rein.
- En dedans : la partie externe du deuxième duodénum, accolée par le fascia de Treitz.

- **Le pôle supérieur :**

Recouvert en dedans par la surrénale, il répond au diaphragme et au foie.

- **Le pôle inférieur :**

Il répond à l'angle colique droit ou au colon ascendant.

- **Le bord externe :**

Répond en arrière au diaphragme et en avant au foie.

- **Le bord interne :**

Essentiellement la veine cave inférieure (VCI), unie au hile par la veine rénale (VR). Ainsi, au-dessus du hile, la VCI est plus proche du rein qu'en dessous.

Rein gauche :

- **Face postérieure :**

Les rapports sont les mêmes qu'à droite, mais la partie thoracique du rein est plus grande (la moitié au minimum), puisque le rein gauche est plus haut situé.

- **Face antérieure :**

La racine du mésocolon transverse permet de distinguer trois parties :

- La partie supérieure : au-dessus du mésocolon transverse, elle répond au pancréas, à l'arrière cavité des épiploons et au pédicule splénique.
- La partie moyenne : au niveau même de la racine et juste en dessous, elle répond au colon transverse et à son méso.
- La partie inférieure : au-dessous du mésocolon, elle répond au mésocolon descendant accolé par le fascia de Toldt gauche et aux anses grêles parfois.

Il faut signaler que pour exposer la veine rénale gauche, l'angle colique gauche doit être décollé et il faudra refouler l'estomac en dedans, la rate et la queue du pancréas vers le haut.

- **Bord externe :**

Le bord externe du rein revêtu par le péritoine pariétal postérieur, forme à gauche comme à droite la gouttière pariéto-colique.

De haut en bas il répond :

- Au bord inféro-interne de la rate.
- A l'angle colique gauche, fixé au diaphragme par le ligament phrénocolique gauche ou « sustentaculum lienis ».
- Au colon descendant.

- **Bord interne :**

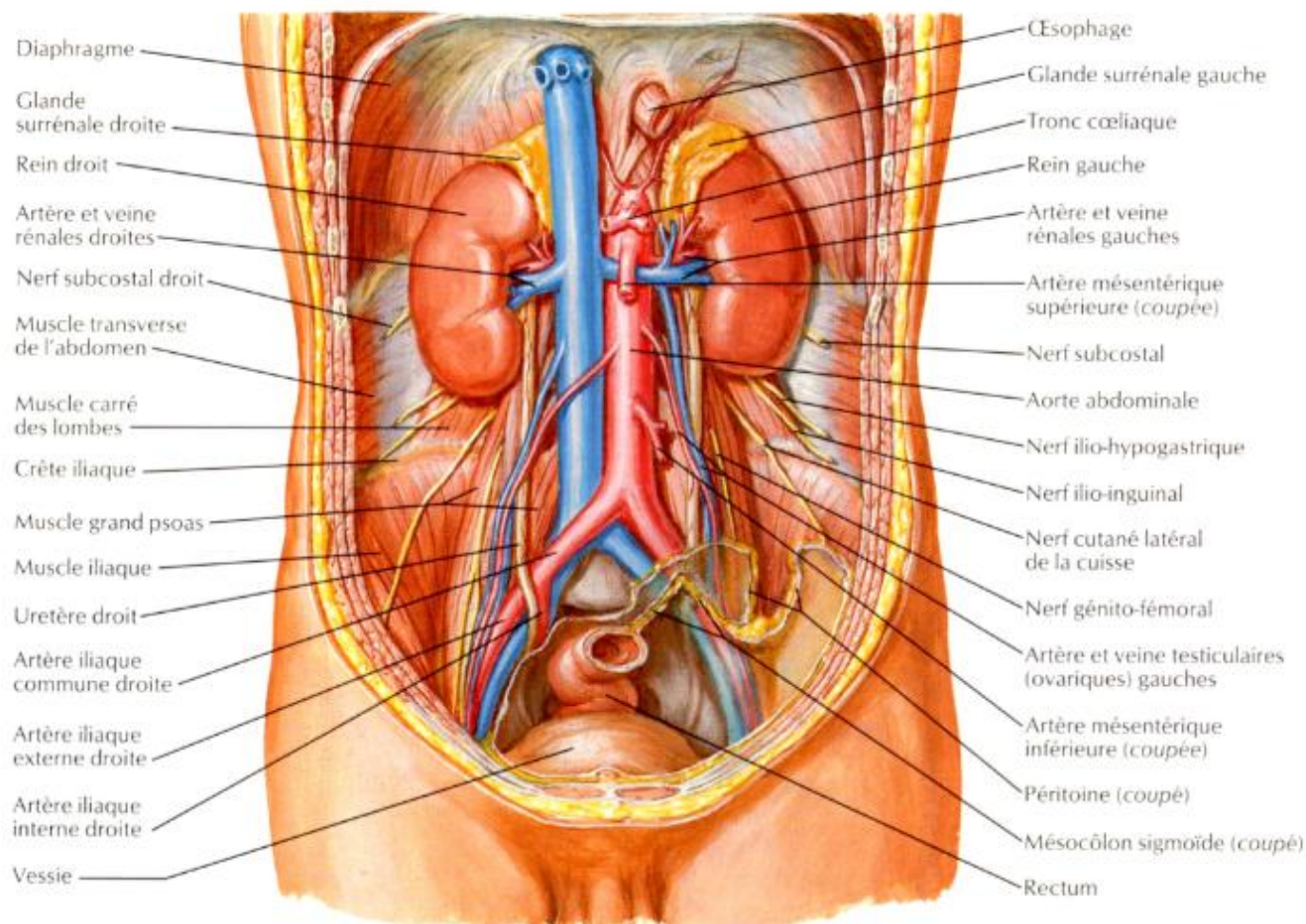
Il répond essentiellement à l'aorte, plus à distance que n'est la veine cave inférieure du rein droit, unie au hile par le pédicule rénal gauche. Au-dessus du hile, le rapport est représenté par la surrénale gauche dans la loge rénale. Au-dessous du hile, les rapports sont l'uretère gauche, les vaisseaux spermatiques, l'angle duodéno-jéjunal et le 4ème duodénum plus en dedans.

- **Le pôle supérieur :**

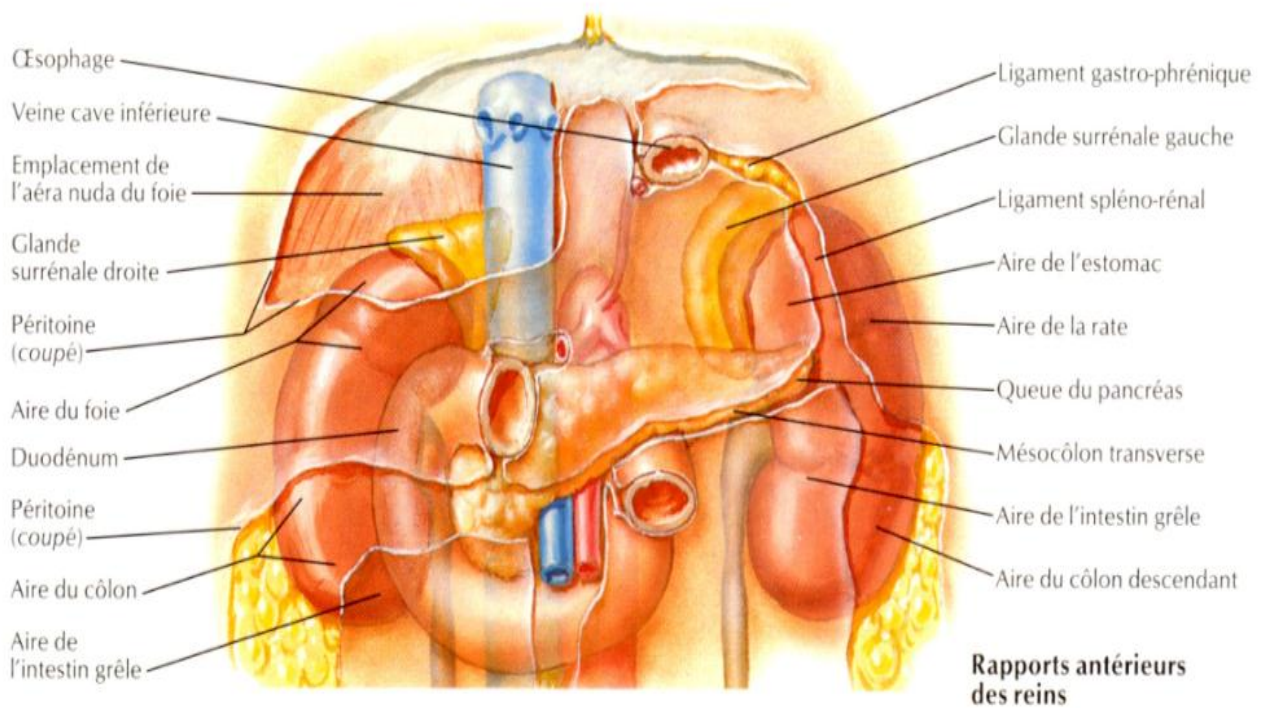
Recouvert en dedans par la surrénale, il répond au sommet de la rate.

- **Le pôle inférieur :**

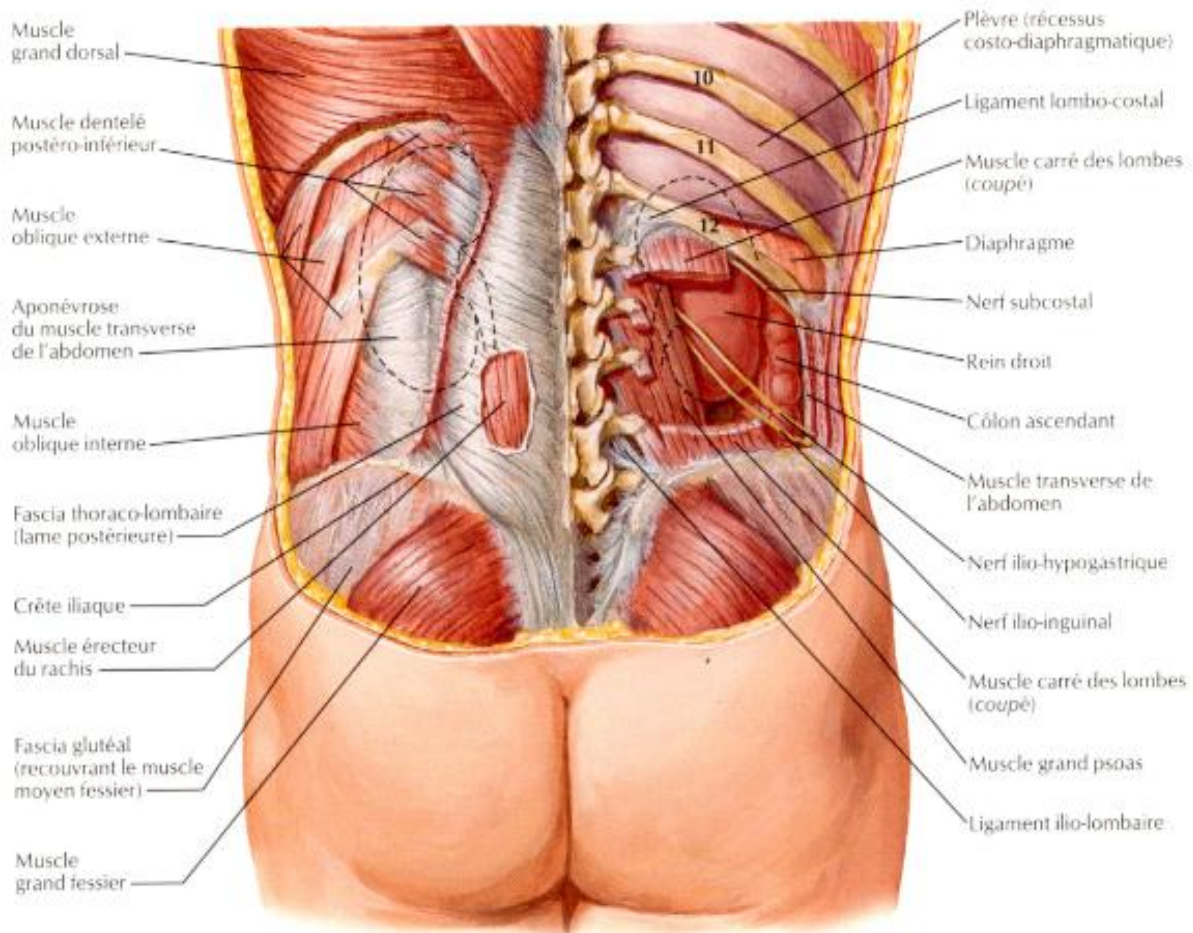
Il est recouvert par le méso colon descendant.



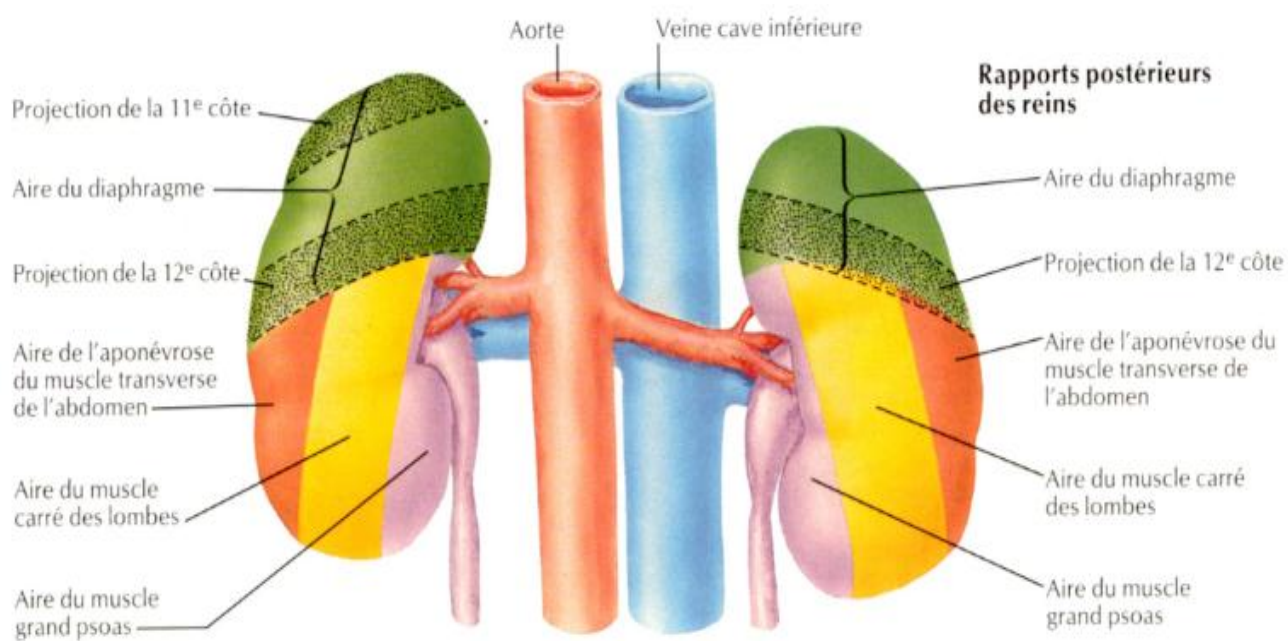
**Figure 5 : rapports antérieurs des reins [15]**



**Figure 6 : rapports antérieurs des reins [15]**



**Figure 7 : Rapports postérieurs des reins. [15]**



**Figure 8 : rapports postérieurs des reins [15]**

#### 4. La vascularisation et l'innervation des reins :

##### a. La vascularisation des reins : (fig. 9)

##### ➤ Artère rénale : (fig. 10)

Elle vascularise le rein mais aussi le segment initial de l'uretère et une partie de la glande surrénale.

- Origine :

Bord latéral de l'aorte, à la partie inférieure de L1 ou disque intervertébral L1-L2.

- Trajet :
  - À droite elle est d'une longueur de 7 cm et d'un diamètre de 7 mm, elle est oblique en latéral et en caudal, décrivant une courbe à concavité dorsale en se moulant sur la saillie du corps vertébral et du psoas et croise la face dorsale de la VCI.
  - À gauche : même diamètre (7mm) mais plus courte : 5 cm environ. Elle est masquée en avant par la veine rénale gauche.
- Terminaison :

Se fait des deux côtés, un peu avant d'atteindre le bord médial du bassin (ou pelvis rénal) par deux branches terminales :

- **Pré-pyélique** : ventrale, volumineuse, qui se divise en 3 ou 4 branches qui vascularisent la partie ventrale du rein et qui donne une artère polaire inférieure (qui peut naître directement de l'aorte).
- **Rétro-pyélique** : qui donne 3 à 5 branches qui vascularisent la partie dorsale du rein.

Elle donne aussi une artère polaire supérieure.

- La distribution intra parenchymateuse :

A l'intérieur du parenchyme rénal, les artères pré et rétro pyéliquies donnent des artères inter papillaires, des artères inter pyramidales, des artères radiées et des artères glomérulaires.

La vascularisation rénale est de distribution radiaire et terminale, elle est responsable en cas de lésion vasculaire de l'ischémie du territoire intéressé.

- Collatérales :
  - Surrénalienne inférieure
  - Urétérique supérieure pour le bassinnet et la portion initiale de l'uretère.

➤ **Veines rénales :**

Veines volumineuses et avalvulaires d'un diamètre de 8 à 10 mm

- Origine :

Par la réunion d'un tronc pré-pyélique et rétro-pyélique (qui sont formées par la conjonction des veines inter-papillaires) au niveau du bord médial du sinus rénal et en avant des artères.

- Trajet :
  - À droite : très courte, environ 3 cm de long, sensiblement horizontale.
  - À gauche : long trajet de 7 cm de long, elle rejoint la veine cave inférieure en passant entre la face ventrale de l'aorte en arrière et l'artère mésentérique supérieure en avant donc, à l'intérieur de la pince aortico-mésentérique.
- Terminaison :

Des 2 cotés, à hauteur des bords latéraux de L1, un peu plus haut à gauche qu'à droite.

- Collatérales :

À droite :

- Veines urétériques supérieures ;
- Veines surrénaliennes inférieures à gauche ;
- Veine surrénalienne moyenne ;
- Veine gonadique.

La veine rénale gauche réalise une double anastomose :

- Une anastomose porto–cave par la surrénale principale et la diaphragmatique inférieure qui draine en partie la face postérieure du cardia et de la grosse tubérosité de l'estomac.
- Une anastomose cavo–cave par la racine interne de l'hémi–azygos inférieure qui naît de la veine rénale ou d'une anastomose entre la veine rénale et une veine lombaire sous–jacente.

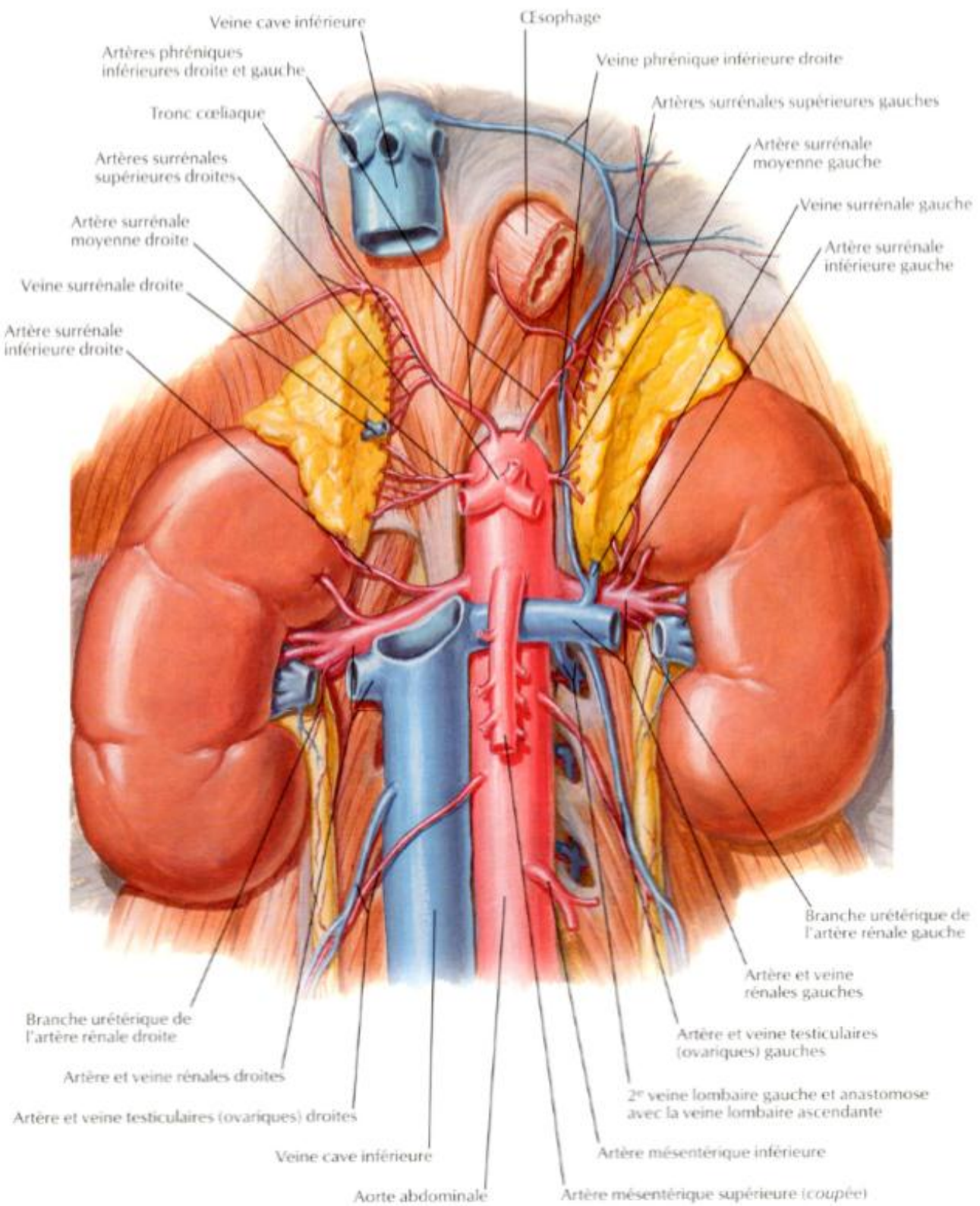
Cet ensemble veineux forme l'**aire réno–lombaire de Lejars**.

**b. Les lymphatiques : (fig. 11)**

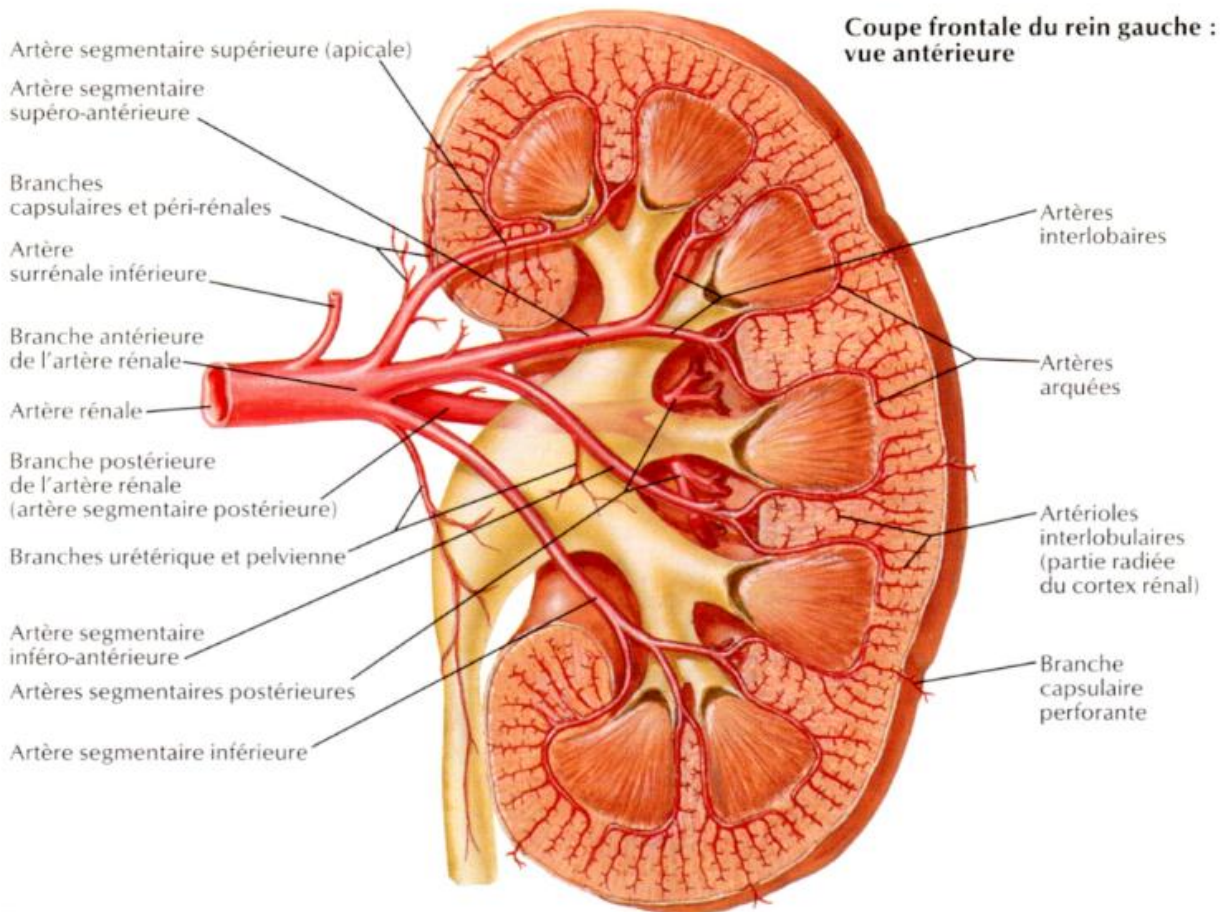
Les lymphatiques du rein forment dans le sinus et le pédicule rénal trois réseaux : devant, entre et derrière les vaisseaux. Ils se terminent dans les ganglions latéro–aortiques droits et gauches situés entre les origines des artères rénales et mésentériques inférieures. Ces lymphatiques sont en connexion avec les lymphatiques surrénaliens et génitaux surtout à gauche et avec les lymphatiques du foie et du colon droit à droite.

**c. Les nerfs : (fig. 12)**

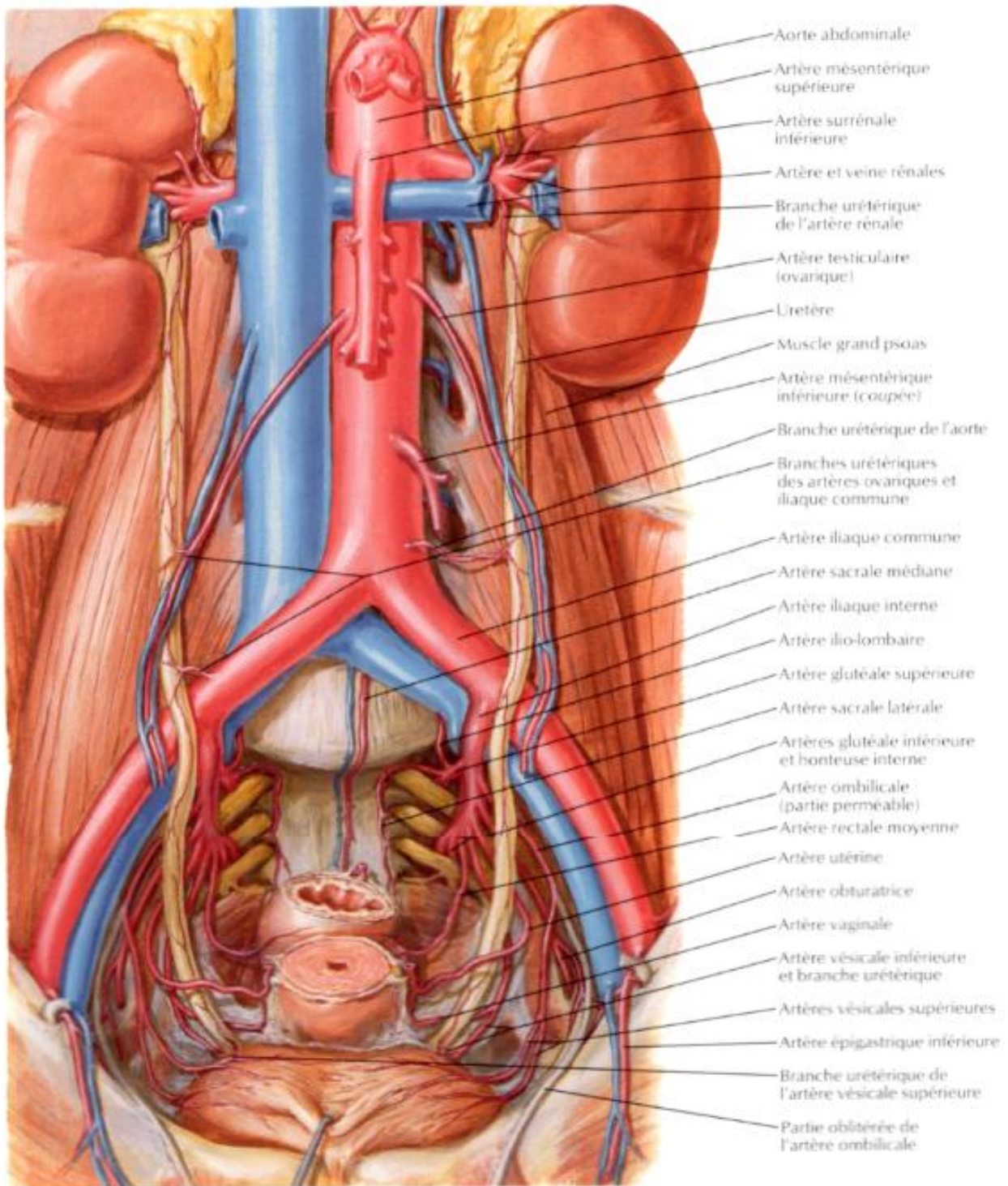
Proviennent des nerfs petits splanchniques, du plexus cœliaque, du ganglion aorto–rénal et des ganglions mésentériques.



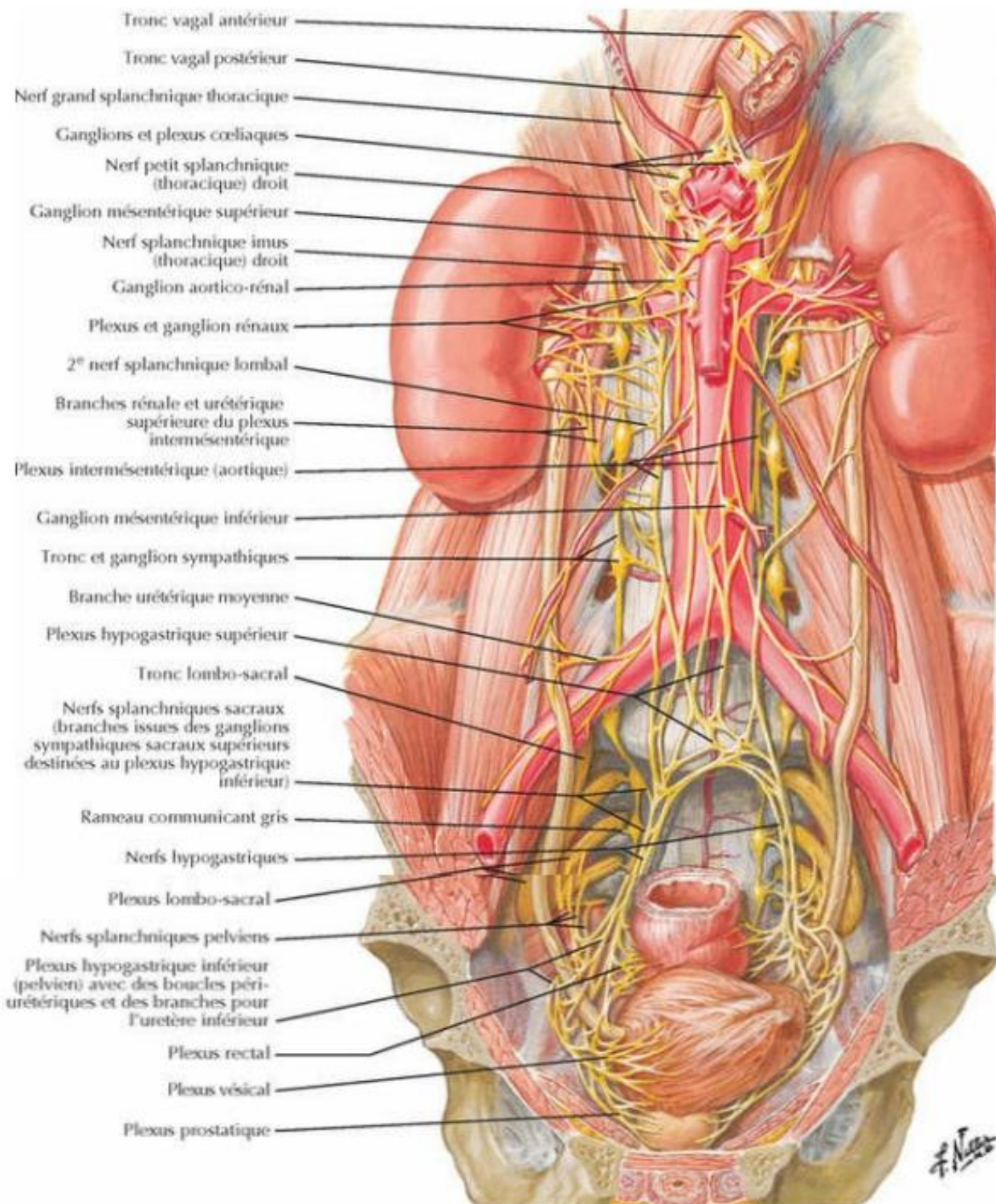
**Figure 9 : Vascularisation artérielle et veineuse des reins. [15]**



**Figure 10 : artères intra-rénales [15]**



**Figure 11 : vaisseaux lymphatiques des reins [15]**



**Figure 12 : innervation des reins [15]**

## **II. ANATOMIE DE LA VEINE CAVE INFÉRIEURE : [16]**

### **1. ORIGINE :**

La veine cave naît sur le flanc antéro-droit de la cinquième vertèbre lombaire par la confluence des deux veines iliaques primitives.

La veine iliaque primitive droite se trouve en arrière et en dehors de l'artère correspondante.

La veine iliaque primitive gauche, pour se réunir avec son homologue, croise la face postérieure de l'artère iliaque primitive droite. Ce croisement correspond parfois à un rétrécissement connu sous le terme d'éperon de May, susceptible de déterminer un syndrome de Cokett.

### **2. TRAJET :**

Le tronc ainsi formé monte dans l'espace rétro péritonéal de la cavité abdominale sur le flanc droit du rachis lombaire, pratiquement vertical jusqu'en L1. Puis la veine cave inférieure s'incline légèrement vers la droite, passe derrière le foie, atteint le diaphragme qu'elle franchit par un orifice situé dans la partie du centre phrénique, à hauteur de D9.

Dans le thorax, elle s'infléchit en avant et à gauche, présente un court segment intra péricardique et débouche dans la paroi inférieure de l'oreillette droite.

### **3. DIMENSIONS :**

Sa longueur moyenne est de 22 centimètres. Son diamètre, 20 millimètres à l'origine, augmente jusqu'à sa terminaison ou elle atteint 30 millimètres de diamètre.

#### 4. **RAPPORTS : (fig. 13)**

##### a. **Segment sous-diaphragmatique :**

##### *i. Rapports postérieurs :*

La veine cave inférieure repose sur le plan pariétal postérieur, c'est-à-dire, de bas en haut, les insertions du psoas, l'arcade du psoas, le segment vertical du diaphragme. Elle recouvre la chaîne lymphatique lombaire droite et, à hauteur de D12-L1, les nerfs splanchniques.

Sa face postérieure est croisée par les branches droites de l'aorte abdominale : artères lombaires droites, artère rénale droite en L1, artères surrénales droites en D12-L1, artère diaphragmatique inférieure droite en D12.

La face postérieure de la veine cave recouvre également les ganglions rétro caves de la chaîne lymphatique rétro aortique droite et la partie interne de la glande surrénale droite qui s'insinue en arrière du tronc cave à hauteur de D12.

##### *ii. Rapports internes ou gauches :*

La veine cave inférieure longe l'aorte depuis la bifurcation aortique en L4 jusqu'à hauteur de L1. Puis elle s'en écarte, devenant oblique à droite, le pilier du diaphragme s'interposant entre les deux axes vasculaires. La veine cave inférieure est en rapport avec les nombreux vaisseaux lymphatiques para-aortiques.

##### *iii. Rapports externes ou droites :*

Ce sont les rapports urologiques : le rein droit, de D11 à L3. Le pôle supérieur coiffé de la surrénale droite est presque à son contact ; le pôle inférieur s'en éloigne. Sous le pédicule rénal, la veine cave est proche du bassinnet puis de l'uretère droit, situé à environ deux centimètres en dehors d'elle.

*iv. Rapports antérieurs :*

*Dans le plan rétropéritonéal*, la veine cave inférieure est tapissée par un tissu fibro-lymphatique lâche (ganglions pré-caves), parfois précroisée par l'artère génitale droite, à hauteur de L2.

*Les rapports péritonéaux* peuvent être subdivisés en cinq segments de bas en haut.

- *Etage sous-duodéno-pancréatique* : la veine cave inférieure est croisée près de son origine par le dernier segment de la racine du mésentère oblique en bas et à droite.
  - Au-dessus, elle est masquée par l'accolement du mésocôlon ascendant.
  - Au-dessous, un très court segment apparaît juste en arrière du péritoine pariétal postérieur.
- *Etage duodéno-pancréatique* : de L1 à L3, la veine cave inférieure est recouverte par le bloc duodéno-pancréatique. Derrière le pancréas, se trouvent le cholédoque et la veine porte obliques en haut et à droite, qui se rapprochent de la veine cave pour se placer devant elle au bord supérieur du premier duodénum.
- *Etage du hiatus de Winslow* : la veine cave inférieure est simplement recouverte à ce niveau par le péritoine pariétal postérieur qui forme la limite postérieure du hiatus de Winslow. La limite antérieure est constituée par le bord libre du petit épiploon contenant le pédicule hépatique.
- *Etage hépatique* : le foie forme, au niveau de sa face postérieure, une gouttière qui s'applique sur la face antérieure de la veine cave inférieure entre le lobe droit et le lobe de Spigel à gauche. Les pédicules veineux sus-hépatiques

principaux et accessoires solidarisent étroitement la glande à la veine. C'est le segment où l'abord chirurgical posera les plus gros problèmes.

- Etage sus-hépatique : il est possible d'individualiser, entre le foie et l'orifice quadrilatère du diaphragme un court segment de la veine cave inférieure (0,5 à 1 cm), juste au-dessus de l'abouchement des veines sus hépatiques principales.

**b. Segment thoracique :**

Très court, où la veine cave décrit une courbe concave en dedans et atteint la partie postérieure de la face inférieure de l'oreillette droite. L'orifice auriculaire est bordé par la valvule d'Eustachi, incompétente. En ouvrant le péricarde, tout en ménageant le nerf phrénique droit, on peut contrôler aisément le vaisseau au-dessus du diaphragme.

**5. BRANCHES COLLATERALES (fig. 14) :**

La veine cave inférieure reçoit les veines lombaires, les veines rénales, les veines surrénales droites, la veine gonadique droite, les veines rétro-hépatiques, les veines sus-hépatiques, les veines diaphragmatiques inférieures.

**a. Les veines lombaires :**

Classiquement, la veine cave inférieure reçoit par sa face postérieure les quatre premières veines lombaires, droites et gauches, sauf la deuxième ou troisième gauche qui se jette dans la veine rénale gauche.

En fait, les variations dans le nombre et le site d'abouchement des veines lombaires sont extrêmement nombreuses.

**b. Les veines rénales :**

Les veines rénales se terminent dans le bord latéral de la VCI au niveau de L1, un peu plus haut à gauche qu'à droite.

**c. Les veines surrénales droites :**

Seule la veine surrénale droite moyenne est volumineuse, constante, solidarissant étroitement la glande à la VCI. Elle est séparée de la veine rénale droite par une distance variable, 4 cm en moyenne.

**d. La veine génitale droite :**

Elle aboutit au bord latéral droit de la VCI au niveau de L3, à environ 3 cm sous la veine rénale droite.

**e. Les veines sus-hépatiques :**

Elles sont au nombre de trois : la veine sus-hépatique droite, la plus importante par ses dimensions ; la veine sus-hépatique médiane située dans le plan scissural séparant le foie droit et le foie gauche et dont le tronc se termine dans celui de la veine sus-hépatique gauche drainant le segment latéral du lobe gauche du foie.

**f. Les veines rétro-hépatiques :**

Elles comprennent les veines rétro-hépatiques droites, et les veines rétro-hépatiques gauche celles-ci drainant directement le lobe de Spiegel dans la VCI.

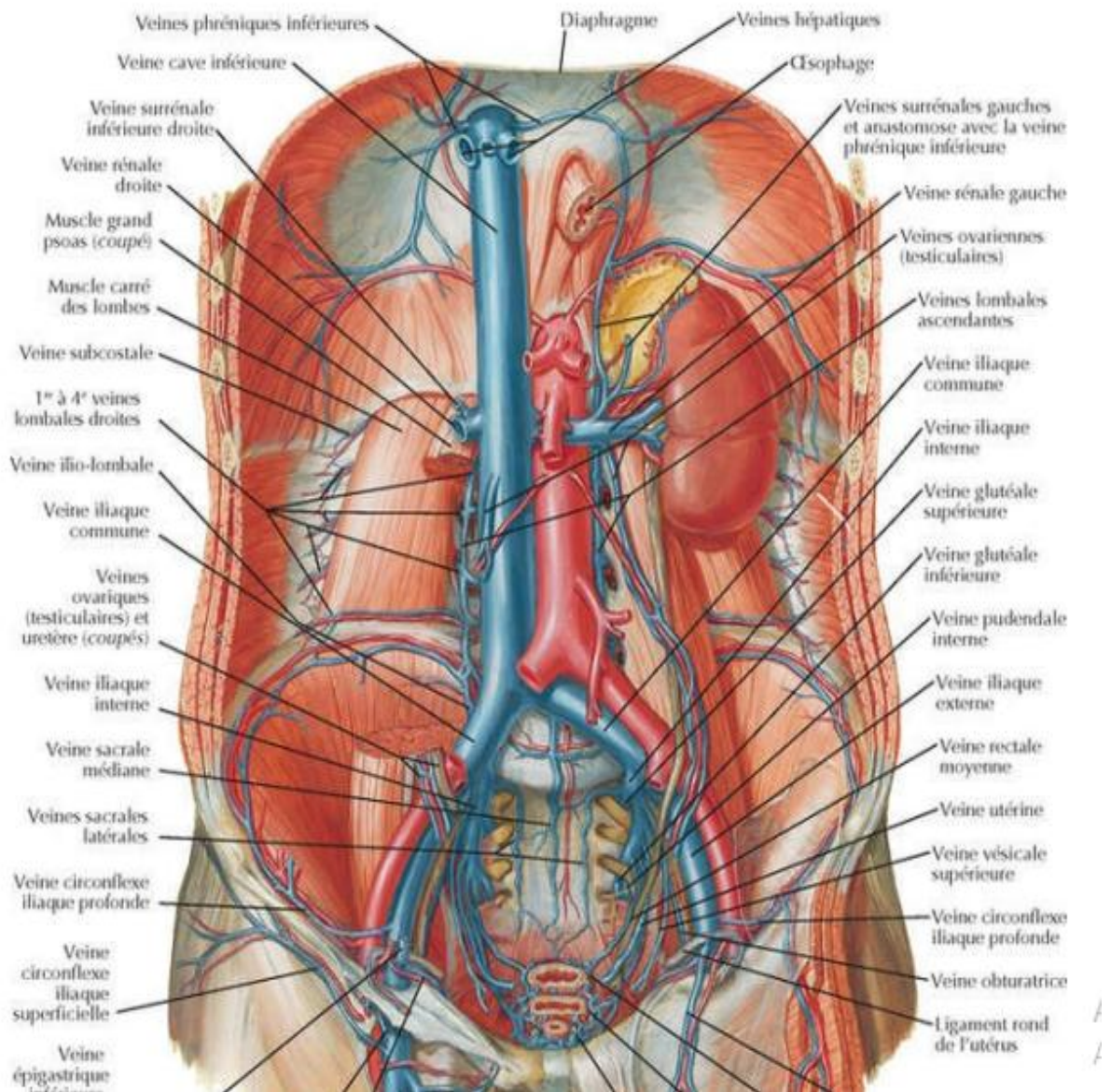
**g. Les veines diaphragmatiques inférieures :**

Elles se jettent dans la VCI à ras de l'orifice diaphragmatique.

**h. Le système azygos :**

Le système azygos : assure essentiellement le drainage veineux pariétal et forme un système anastomotique entre les veines caves supérieure et inférieure. Il est formé classiquement par :

- une veine principale à droite, la veine azygos
- une veine inférieure gauche, l'hémi-azygos
- une veine supérieure gauche, l'hémi-azygos accessoire



**Figure 13 : Rapports de la VCI [15]**

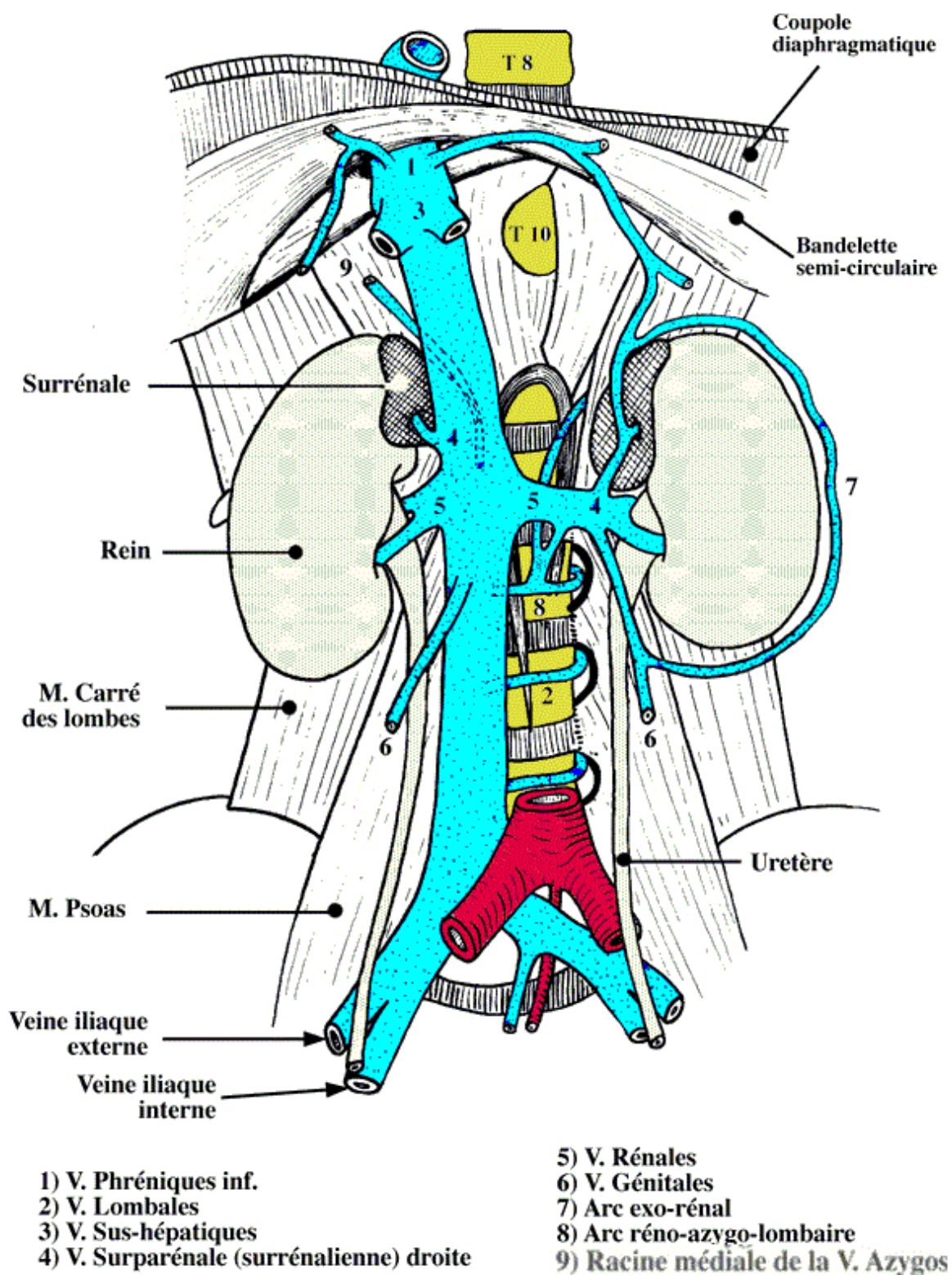


Figure 14 : Branches collatérales de la VCI

## C. EPIDEMIOLOGIE

Le cancer du rein est le troisième cancer urologique après le cancer de la prostate et les tumeurs de la vessie.

L'envahissement de la veine cave inférieure ou de la veine rénale par le cancer rénal représente une modalité évolutive rare puisqu'elle survient dans 4 à 10% des cancers du rein. [17]

### I. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE :

#### 1. Cancer du rein :

##### a. Incidence :

L'incidence mondiale du cancer du rein varie considérablement entre les différentes populations et régions. Les taux les plus élevés sont enregistrés dans les populations citadines l'Europe de l'Est et de l'Ouest, l'Amérique du Nord, l'Australie et en Scandinavie, intermédiaire en Europe du Sud et le Japon, et faible en Asie, en Afrique et dans le Pacifique (Fig. 15).

Les taux d'incidence sont plus élevés de la *sixième à la septième décennie*.

##### ➤ Au Maroc :

#### i. Données nationales disponibles de L'INO :

Le cancer du rein représentait 32,7% des cancers de l'appareil urinaire, ces derniers représentant 2,4 % de l'ensemble des cancers enregistrés entre 1985 et 2002 au service d'épidémiologie de l'INO à Rabat [19].

❖ Registre du centre hospitalier Hassan II de Fès : Le cancer du rein représentait environ 18,5 % de l'ensemble des cancers de l'appareil urinaire enregistrés entre 2004 et 2007[20].

- ❖ Registre du centre hospitalier d'oncologie de Marrakech : parmi les 1700 cas enregistrés pendant l'année 2007, les proportions du cancer du rein étaient d'environ 1,00 % chez les hommes et 0,78 % chez les femmes [21].

ii. Comparaison de l'incidence estimée au Maroc avec celle d'autres pays :

Selon GLOBOCAN 2002, l'incidence standardisée estimée du cancer du rein chez les hommes au Maroc était comparable à celle estimée en Algérie et un peu moindre que celle en Tunisie (1,6 versus 1,3 et 2,3 pour 100 000 hommes/an respectivement). Elle restait faible par rapport à celle estimée dans d'autres pays comme la France avec 10,4 pour 100 000 hommes/an. Alors que chez les femmes, cette incidence était similaire à celle observée en Algérie et en Tunisie (1,3 versus 1,2 et 1,4 pour 100 000 femmes/an, respectivement) et elle était plus faible que celle estimée dans d'autres pays comme le Canada avec 5,8 pour 100 000 femmes/an [22].

➤ En France : [23] [24] [25]

En 2011, le nombre de nouveaux cas estimés de cancer s'élevait à 365 500 (207 000 cas chez l'homme et 158 500 chez la femme). Le cancer du rein arrive au 6e rang des cancers en termes d'incidence, tout sexe confondu, représentant 3% des nouveaux cas de cancer. Elle représente 3,6% des nouveaux cas de cancers et arrive au 6e rang des cancers chez l'homme en termes d'incidence.

Chez la femme, l'incidence du cancer du rein est en diminution. Elle représente 2,3% des nouveaux cas de cancers et arrive au 10e rang des cancers chez la femme en termes d'incidence.

➤ Dans le monde :

Le cancer du rein arrivait au 13e rang des cancers en termes d'incidence avec 271 000 nouveaux cas et représentait 2,1% des cancers dans le monde. Sur ces 271 000 nouveaux cas, 167 000 concernaient l'homme, soit 2,5% des nouveaux cas de

cancer chez l'homme en 2008 et 103 000 la femme, soit 1,7% des nouveaux cas de cancer chez la femme en 2008.

L'incidence du cancer du rein était plus élevée dans les pays occidentaux (Amérique du Nord, Europe de l'ouest, Australie) que dans les pays asiatiques et africains en 2008.

**b. Mortalité :**

➤ **En France :**

Le cancer du rein représente 2,6% des décès par cancer et arrive au 7<sup>e</sup> rang des cancers en termes de mortalité, tout sexe confondu.

Sur 3 840 décès par cancer du rein en 2011, 2 550 concernaient l'homme et 1 290 la femme.

Chez l'homme, elle représente 3% des décès par cancer et arrive au 7<sup>ème</sup> rang des cancers en termes de mortalité.

Chez la femme, la mortalité par cancer du rein est en diminution. Elle représente 2% des décès par cancer et arrive au 10<sup>ème</sup> rang des cancers en termes de mortalité.

➤ **Dans le monde :**

En 2008, 7,6 millions de décès étaient dus à un cancer dans le monde. 116 000 décès, soit 1,5% étaient imputables à un cancer du rein (respectivement 1,7% chez l'homme et 1,3% chez la femme).

**c. Sexe ratio :**

Le carcinome rénal est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, avec un *sexe ratio* Homme–Femme généralement compris entre *1.5/1 et 2.5/1*.

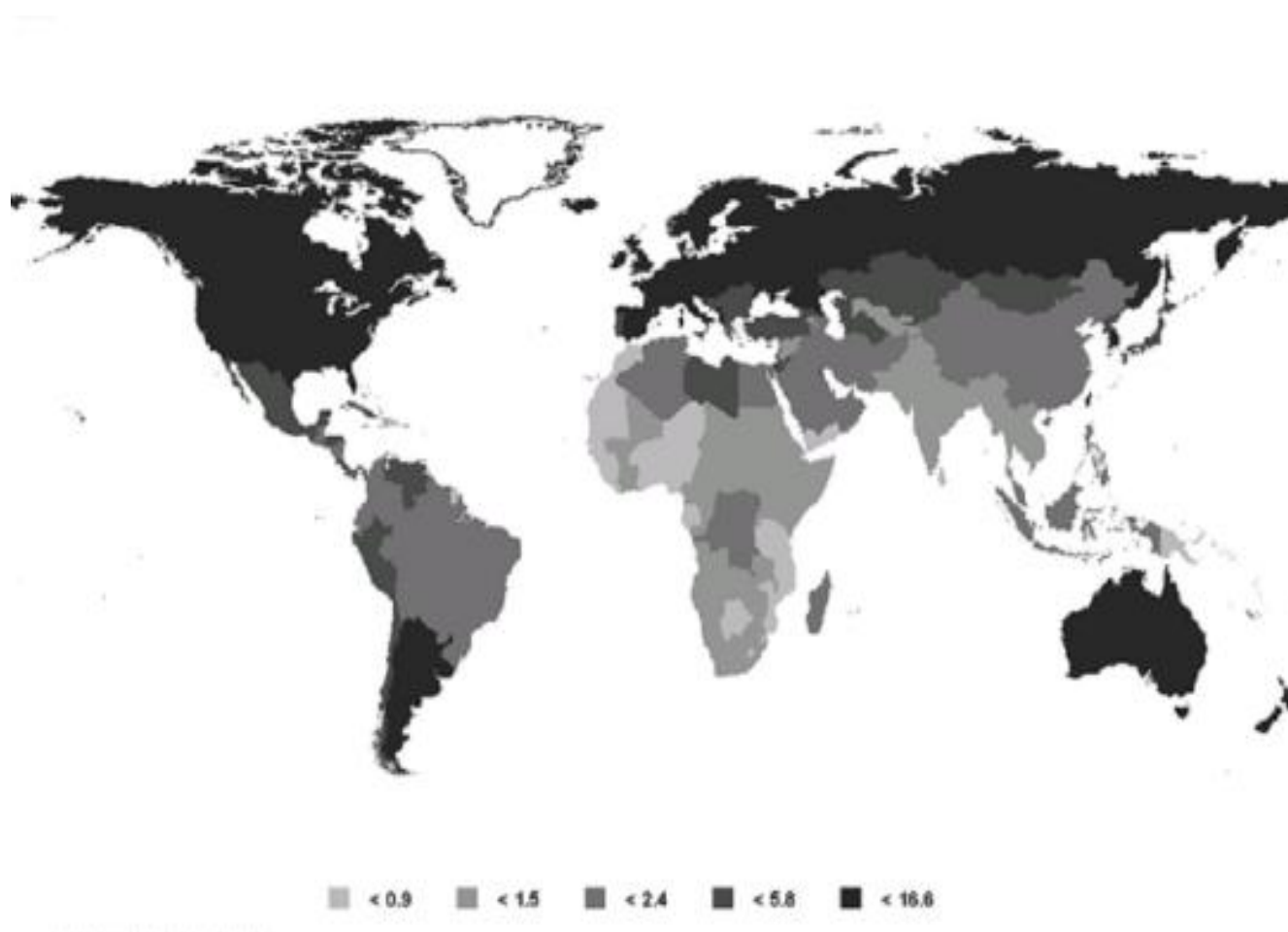
## **2. Cancer du rein avec envahissement veineux :**

Actuellement, la fréquence du cancer du rein avec envahissement de la veine rénale est estimée à 12% et celle du cancer avec atteinte de la veine cave inférieure à

4-7% [26] [27]. Ce sont surtout les progrès de l'imagerie qui ont permis de faire chuter ces fréquences qui étaient de 15 à 20% il y a 20 ans.

Il existe une prédominance masculine en cas d'envahissement de la veine cave inférieure puisque 70 à 80% des patients sont des hommes [28].

L'atteinte de la veine cave est plus fréquente en cas de cancer du rein droit, mais on note une prédominance du côté gauche pour les atteintes limitées à la veine rénale, ceci sans doute en rapport avec l'anatomie différente des deux veines rénales [29].



**Figure 15 : Incidence du cancer du rein dans le monde.**

## **II. FACTEURS DE RISQUE :**

Parmi les facteurs de risque identifiés dans plusieurs enquêtes épidémiologique internationales. Il faut différencier les facteurs de risque non modifiables des facteurs de risque modifiables.

### **1. Facteurs de risque non modifiable :**

#### **a. L'âge :**

Le risque de cancer du rein augmente avec l'âge et atteint principalement les sujets de plus de 65 ans.

#### **b. Le sexe masculin :**

Le cancer du rein est deux fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme.

#### **c. Facteurs génétiques :**

Bien que les carcinomes à cellules rénales soient le plus souvent sporadiques, plusieurs maladies génétiques sont associées au CCR, y compris la maladie de Von Hippel-Lindau, le syndrome de Birt-Hogg Dubé, la sclérose tubéreuse de Bourneville, et la léiomyomatose familiale. [29]

##### **➤ *La maladie de Von Hippel-Lindau : [30]***

C'est une phacomatose héréditaire rare à transmission autosomique dominante impliquant la mutation du gène VHL sur le bras court du chromosome 3, elle représente la cause la plus fréquente des formes familiales des cancers du rein. L'atteinte des reins se traduit par des cancers de type adénocarcinome à cellules claires uniquement, ou des kystes multiples souvent bilatéraux dans lesquels des tumeurs peuvent se former.

##### **➤ *Le syndrome de Birt-Hogg-Dube : [31]***

C'est une affection génétique à transmission autosomique dominante. Les tumeurs du rein retrouvées dans cette maladie sont souvent bilatérales, multifocales

et de types histologiques variés mais préférentiellement des carcinomes chromophores ainsi que des adénomes oncocytaires.

➤ **la sclérose tubéreuse de Bourneville : [32]**

La sclérose tubéreuse de Bourneville est due à des mutations des gènes de l'hamartine et de la tuberine. Elle est associée à des angiomyolipomes et des kystes rénaux multiples dans 57% des cas et à des CCR dans 4%.

➤ **La léiomyomatose familiale : [33]**

La léiomyomatose familiale est une affection héréditaire autosomique dominante. Les carcinomes à cellules rénales associés à cette affection sont le plus souvent, uni focaux, tubulo-papillaires et particulièrement agressifs.

**Tableau 1 : Autres prédispositions héréditaires au cancer rénal de l'adulte.**

Autres prédispositions héréditaires au cancer rénal de l'adulte.			
Affection	Gène	Fréquence et type de tumeurs rénales	Autres manifestations cliniques
Cancer à cellules claires familial	Inconnu	Carcinomes à cellules claires	Néant
Translocations constitutionnelles du chromosome 3	VHL ?	80 % ? Carcinomes à cellules claires	Néant
Syndrome des paragangliomes héréditaires	SDHB 1p36  SDHC 1q21	Carcinomes à cellules claires	Paragangliomes et phéochromocytomes
Syndrome de Cowden	PTEN 10q23	5-17 % Carcinomes chromophobes Carcinomes papillaires	Hamartomes multiples (peau et muqueuses), macrocéphalie, cancers du sein, de l'endomètre, de la thyroïde
Mutations du gène BAP1	BAP1 3p21.1	En cours d'évaluation Carcinomes à cellules claires	Mélanomes choroïdiens, mésothéliomes pulmonaires, mélanomes cutanés

## **2. Facteurs de risque modifiable :**

### ➤ **Le tabac : [34]**

Le rôle du tabac dans le développement des tumeurs rénales est clairement établi et celui-ci représente le principal facteur de risque de cancer du rein selon l'agence internationale de recherche sur le cancer.

### ➤ **L'obésité : [35]**

Elle est considérée comme un facteur de risque indépendant du cancer du rein dans les deux sexes. Les études cohortes ont montré une augmentation de ce risque liée à l'augmentation de l'indice de la masse corporelle (IMC).

### ➤ **L'hypertension artérielle (HTA) : [36]**

L'HTA favorise la survenue d'un cancer du rein, avec un risque relatif compris entre 1,5 et 4 selon les études et qui augmente avec l'élévation de la pression artérielle.

### ➤ **L'insuffisance rénale terminale avec dialyse : [37, 38]**

Les sujets atteints d'insuffisance rénale terminale et dialysés depuis plus de trois ans sont à risque de développer des lésions multi kystiques étroitement associées au développement du CCR avec une incidence 3 à 6 fois plus élevée que dans la population générale.

### ➤ **Autres :**

Diverses études menées ces dernières années font apparaitre d'autres facteurs : l'influence hormonale, l'exposition professionnelle à certains produits chimiques (amiante, trichlorethylene, plomb, cadmium), utilisation prolongée d'antiinflammatoires non stéroïdiens ou d'antalgiques à base de phenacétine.

A l'inverse, il semblerait que la pratique d'une activité physique régulière ainsi qu'un régime riche en fruits et légumes réduirait le risque de développer un cancer du rein.

## **D. CARCINOGENESE ET HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE**

La connaissance du développement du cancer du rein a bénéficié des progrès récents en biologie moléculaire.

Ainsi, les tumeurs du rein qui ont longtemps été considérées comme une maladie unique, se répartissent maintenant en sous-types caractérisés par une histologie, des anomalies génétiques et des évolutions différentes.

### **I. HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU REIN :**

L'histoire du cancer du rein commence à l'échelle moléculaire où plusieurs gènes modifiés vont initier la tumorigénèse et seront à l'origine des différents types de cancer du rein. [39]

Le développement d'une tumeur est le résultat d'une cascade d'événements favorables avec une défaillance du système de surveillance immunologique ne reconnaissant plus la cellule tumorale. Celle-ci acquiert des *outils agressifs* (perte de régulation du cycle cellulaire, accélération du cycle cellulaire, expression d'antigènes tumoraux, perte d'adhérence cellulaire), exprimés au sein d'un *environnement favorable* (facteur de croissance, angiogénèse). Ce développement est de ce fait progressif et inéluctable. [40]

La croissance de la tumeur est un élément dynamique avec des phases de croissance, de stabilité voire de régression spontanée. Elle est limitée uniquement par des phénomènes d'encombrement cellulaire, des modifications de facteurs de croissance, des lésions d'ischémie ou par action du système immunitaire, sous la forme de cellules tueuses ou de cytokines. [41]

La croissance d'un cancer du rein est estimée à environ 1 cm par an. (Tableau 2). [42]

**Tableau 2 : Relation entre temps de doublement, nombre de cellules, poids tumoral et détection.**

Phases de doublement	Nombre de cellules	Poids tumoral	Détection
0	1	Nano g.	-----
10	$10^3$	Micro g.	-----
20	$10^6$	Milli g.	Microscopie
30	$10^9$	1 Gramme = $1\text{cm}^3$	Palpable
40	$10^{12}$	1 Kilogramme	Décès

Progressivement, la cellule évolue dans son profil biologique et peut perdre ses caractéristiques d'adhérence cellulaire ; elle peut acquérir des activités protéolytiques capables de rompre la membrane basale et la barrière endothéliale. Ces événements sont à l'origine de l'extension métastatique, qui s'effectue au travers de points faibles naturels, tels l'extension veineuse et l'extension lymphatique. [43]

- L'extension par voie veineuse est caractéristique de l'évolution du cancer du rein. 20 à 30% des tumeurs ont une micro-invasion vasculaire lors du diagnostic.
- L'extension par voie lymphatique est le deuxième mode de dissémination.

## **II. HISTOIRE NATURELLE DE L'ENVAHISSEMENT VEINEUX :**

Les thrombus veineux accompagnant les cancers du rein sont tout d'abord de nature néoplasique et de même type cellulaire que la tumeur rénale.

Les cellules tumorales passent entre les cellules endothéliales à travers la paroi des vaisseaux et atteignent ainsi la lumière veineuse [44].

L'extension se fait ensuite de proche en proche dans la lumière, progressant dans le sens du flux sanguin et il peut alors s'y associer une composante cruorique.

Au stade d'atteinte de la veine rénale, il peut apparaître une varicocèle à gauche en cas d'atteinte de la veine rénale gauche alors qu'il faudra attendre une atteinte de la veine cave pour qu'elle apparaisse à droite.

Dès lors, le thrombus peut être soit flottant, soit adhérent à la paroi veineuse et même réaliser un envahissement pariétal qu'il est très important d'identifier en pré opératoire car il va conditionner l'acte chirurgical.

Généralement, le flux sanguin module le thrombus, rendant très rare l'obstruction de la veine rénale controlatérale. Au niveau des veines sus hépatiques, la réalisation d'un syndrome de BUDD-CHIARI est exceptionnelle mais existe tout de même comme nous le verrons plus tard.

Lorsque l'obstruction de la lumière de la veine cave inférieure est complète, il peut alors se produire une extension rétrograde vers les vaisseaux iliaques [45]. Il a même été décrit une extension dans les veines génitales.

### **III. VOIES MOLECULAIRES DE LA CARCINOGENESE :**

Le caractère très vascularisé et hémorragique d'un cancer du rein ou de l'une de ses métastases est connu depuis des décennies par les chirurgiens et les pathologistes, révélant la relation intime entre le réseau vasculaire et la croissance tumorale. [46, 47]

Ces dernières années, la compréhension des bases moléculaires de la cancérogénèse rénale a fait des progrès considérables.

## 1. L'angiogenèse physiologique et pathologique :

L'angiogenèse correspond à « l'ensemble des processus cellulaires et moléculaires conduisant à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir d'un réseau vasculaire existant ». [48] Nous aborderons simplement l'angiogenèse de manière à comprendre le fonctionnement des thérapies ciblées anti angiogéniques. [49]

L'angiogenèse se divise en deux grandes étapes. (Fig. 16).

### ➤ La première étape : phase d'activation cellulaire.

Elle consiste en une stimulation des cellules endothéliales par divers stimuli dont le facteur de croissance VEGF (Vascular endothelial growth factor).

### ➤ La deuxième étape de l'angiogenèse : phase de maturation cellulaire.

Elle fait intervenir les facteurs de croissance angiopoïétine 1 (ANG-1), Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF $\beta$ ) et Bone morphogenic protein-9 (BMP-9). Elle consiste en une inhibition de la prolifération et de la migration des cellules endothéliales sous l'influence des facteurs de croissance BMP-9 et TGF $\beta$ . [48, 50]

L'angiogenèse est régulée par un équilibre établi entre les facteurs pro-angiogéniques (VEGF, PDGF...) et les facteurs anti angiogéniques (thrombospondine, endostatine...). [51]

A l'état stable, les cellules endothéliales sont maintenues dans un état de quiescence grâce à la prédominance des facteurs anti angiogéniques.

Au cours du processus cancéreux, la vascularisation est indispensable pour la croissance des tumeurs solides au-delà de 1 à 2 mm<sup>3</sup> et pour la formation de métastases dans l'organisme humain. [52] L'angiogenèse pathologique est induite par les mêmes mécanismes que ceux de l'angiogenèse physiologique. S'y ajoutent certains processus spécifiques à la tumeur. [53, 54]

Les néo-vaisseaux formés lors de l'angiogénèse tumorale présentent de nombreuses anomalies du fait de leur rapide construction. Ils sont immatures, instables et forment un réseau vasculaire anarchique hémorragique [53, 55].

Ce phénomène s'entretient de manière autonome. On assiste ainsi à une création rapide et permanente de nouveaux vaisseaux destinés à apporter oxygène et nutriments à la tumeur lui permettant un développement toujours plus important. Ainsi, à la différence de l'angiogénèse physiologique, l'angiogénèse tumorale est illimitée dans le temps, il n'y a plus de retour en quiescence des cellules endothéliales.

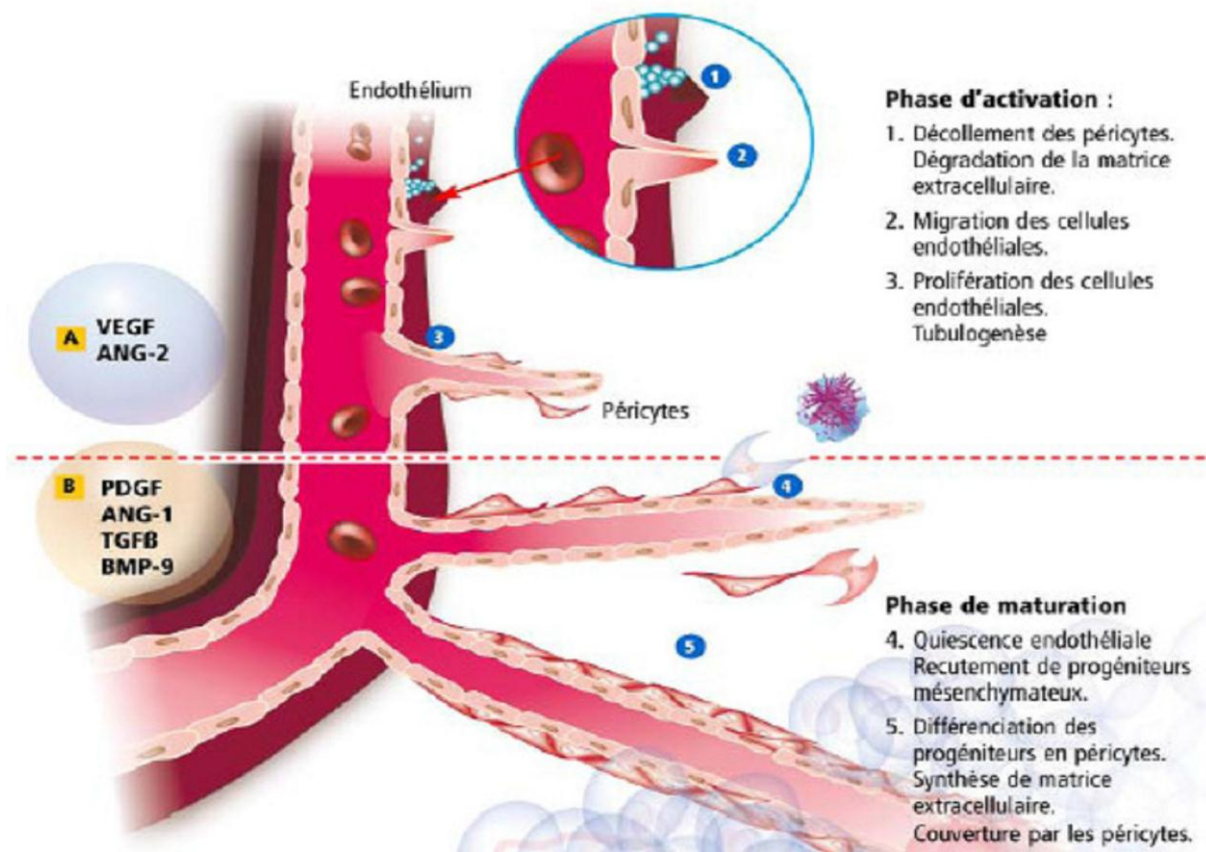
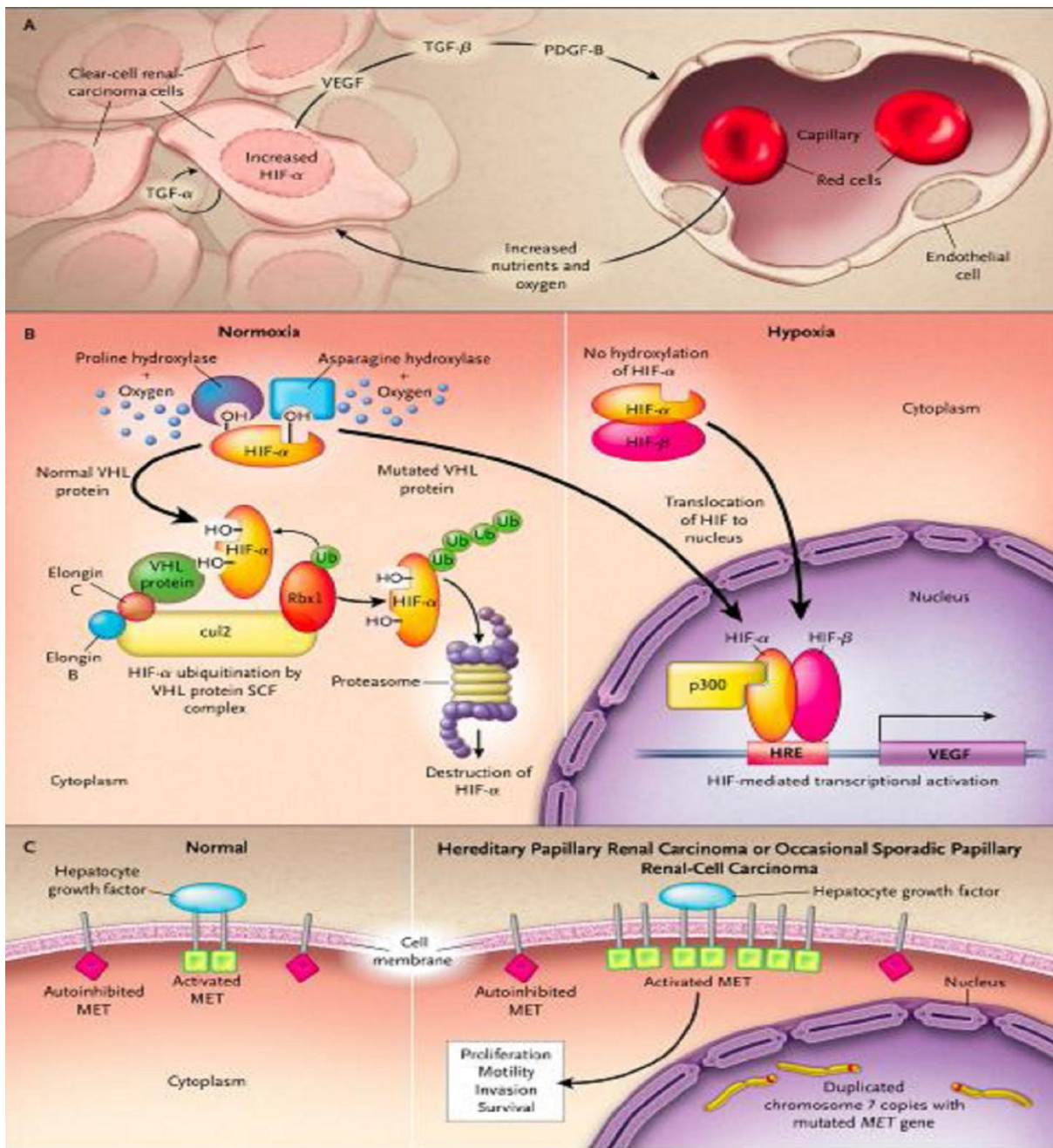


Figure 16 : Les deux étapes de l'angiogénèse.

## **2. Voies moléculaires de la carcinogénèse : (fig. 17)**

Il a été démontré, après l'étude des différents syndromes héréditaires comportant différents types de cancer du rein, l'existence de trois grandes voies moléculaires, auxquelles on peut ajouter celle de l'EGF et des MAPKinases qui est en fait commune à plusieurs cancers de l'organisme :

- Les voies de réponses à l'hypoxie qui seraient dérégées de façon prépondérante dans le CRCC et le papillaire de type 2, les formes histologiques les plus fréquentes.
- La voie de signalisation HGF /MET est impliquée dans le CCR papillaire de type 1 et serait altérée par la perte de VHL dans les CRCC.
- La voie mTOR est impliquée dans de nombreux cancers et son importance reste à préciser dans la tumorigénèse rénale.



**Figure 17 : Mécanismes moléculaires du développement du carcinome à cellules rénales.**

**A :** Interaction pathologique entre les cellules cancéreuses du CRCC et les vaisseaux sanguins impliquant le HIF- $\alpha$  ;

**B :** Le rôle de la protéine VHL dans le CRCC et en contrôlant l'expression des facteurs de transcriptions HIF- $\alpha$

**C :** Le rôle du MET dans le CCR papillaire

## **E. CLINIQUE**

### **I. DEPISTAGE :**

Même si le diagnostic de cancer du rein fait à un stade asymptomatique permet d'avoir un meilleur pronostic, Il n'existe pas de dépistage organisé pour le cancer du rein car celui-ci ne répond pas aux critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). [56]

En outre, un dépistage est recommandé chez les sujets à risques :

- Dans les familles ou il y a des cas de maladie de VHL, un dépistage individuel est proposé dès l'âge de 5 ans. [57]
- Dans le cadre des cancers du rein familiaux ou avec un âge de survenue précoce avant de 40 ans ou de siège bilatéral ou multifocal, en l'absence de maladie de VHL. [58]
- Les insuffisants rénaux et les transplantés nécessitent une surveillance annuelle par une échographie de leurs reins natifs est recommandée.

Il n'y a pas de surveillance spécifique des patients exposés à des risques professionnels.

### **II. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE : (tableau 4)**

Les circonstances de diagnostic du cancer du rein ont considérablement évolué depuis ces dernières années. Actuellement, un cancer sur deux est découvert à l'occasion de signes urologiques, du fait d'une utilisation plus répandue de l'imagerie.

De ce fait, le diagnostic du cancer du rein à un stade pré symptomatique à augmenter de 50% [59].

## **1. Découverte fortuite :**

Elle représente actuellement 40 à 50% des circonstances de découvertes des tumeurs rénales [60]. L'amélioration et la diffusion des techniques d'imagerie en particulier l'échographie expliquent en partie l'augmentation des cancers du rein de découverte fortuite [61, 62, 63, 64].

## **2. Manifestations urologiques**

### **a. Hématurie**

Il s'agit du symptôme urologique révélateur le plus fréquent. Il est présent dans 40 % des cas [65, 66, 67]

Elle est classiquement macroscopique totale, spontanée, indolore, capricieuse, et isolée dans 20% des cas.

### **b. Douleur lombaire**

Elle représente dans 10 à 30% des symptômes urologiques révélateurs. Ce sont des lombalgies sourdes et permanentes liées à une hémorragie intra tumorale, à une distension de la capsule par la tumeur, à des compressions de voisinage ou à des envahissements nerveux. Parfois, la douleur prend l'allure de colique néphrétique secondaire à l'obstruction de la voie excrétrice par un caillot [68]. La douleur est un facteur de mauvais pronostic.

### **c. Masse lombaire**

Il s'agit d'un mode de découverte de plus en plus rare : 2 à 5 % [69]. Une masse palpable au niveau de la fosse lombaire donne un contact lombaire à la palpation bi manuelle. Ce symptôme témoigne d'une tumeur déjà évoluée.

### **d. Hématome spontané périrénal**

C'est un signe clinique classiquement évocateur du cancer du rein mais rare. Le carcinome à cellule rénales est une des principales causes des hématomes spontanés périrénaux [69].

#### e. Varicocèle

Il s'agit d'une circonstance de découverte exceptionnelle (2% des cas) [69].

La varicocèle peut être droite ou gauche. Elle est liée à un défaut de vidange de la veine spermatique dans la veine cave inférieure ou dans la veine rénale gauche.

### 3. Signes généraux :

Associant à des degrés divers : asthénie, amaigrissement, anorexie ou fébricule. Ils constituent le mode de découverte de moins en moins révélateur ; seul 10% des cas [69]. Ce mode de découverte témoigne d'une tumeur évoluée, et constitue ainsi un facteur pronostique péjoratif classique.

### 4. Syndromes paranéoplasiques (Tableau 3)

Ils surviennent dans moins de 5% des cas. Tous ces syndromes paranéoplasiques sont réversibles et disparaissent après néphrectomie en l'absence de métastases. Cependant, le mécanisme exact de la plupart des syndromes paranéoplasiques n'est pas encore élucidé [70].

#### a. Hypercalcémie [70, 71]

L'hypercalcémie est associée au cancer du rein dans 3 à 15% des cas.

#### b. L'hypertension artérielle [71] :

L'hypertension artérielle est associée au cancer du rein dans 14 à 40 % des cas. L'hypertension artérielle est expliquée par une augmentation du taux de rénine plasmatique.

#### c. La polyglobulie [71] :

La polyglobulie est liée à une hypersécrétion d'érythropoïétine soit par la tumeur soit par le parenchyme rénal sain en réponse à l'hypoxie causée par la tumeur.

d. **Fièvre au long cours [71] :**

Il s'agit d'une manifestation non spécifique ; isolée dans 2% des cas et associée à d'autres symptômes dans 7 à 20% des cas.

e. **Le syndrome de Stauffer :**

Le syndrome de Stauffer est un dysfonctionnement hépatique non métastatique. Il est retrouvé dans 12% des adénocarcinomes du rein [71]. Le tableau clinique associe amaigrissement, fièvre, altération de l'état général ; et rarement un ictère et une hépatomégalie homogène et indolore (dans 50% des cas). Sur le plan biologique, il existe une élévation des phosphatases alcalines et des gammas GT, une leucopénie, un syndrome inflammatoire. L'échographie et la tomodensitométrie mettent en évidence des plages de nécroses intrahépatiques. Sa présence est associée à un pronostic péjoratif.

D'autres syndromes paranéoplasiques ont été décrits ; un syndrome inflammatoire, une amylose, un syndrome de Cushing (sécrétion d'une substance adrénocorticotrophique hormone [ACTH]-like), une galactorrhée.

**Tableau 3 : Syndromes paranéoplasiques et cancer du rein [72].**

<b>Syndromes paranéoplasiques</b>	<b>Incidence (%)</b>
Cachexie	33
Hypercalcémie	3 à 15
Hypertension	14 à 40
Fièvre	7 à 20
Polyglobulie	3 à 10
Syndrome de Stauffer	12
Amylose	3 à 5

## 5. Métastases

Les métastases représentent 3 % des circonstances de découverte [68]. Elles sont asynchrones dans 20% des cas et métachrones dans 30 à 40 % des cas. Il existe des sites de prédilections de métastases du rein, cependant le cancer du rein peut métastaser à l'ensemble de l'organisme.

**Tableau 4 : Circonstances de diagnostic du cancer du rein [60] [68] [69]**

<b>Circonstances de découverte</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Découverte fortuite	40 à 50
Hématurie	40
Douleur lombaire	10 à 30
Masse lombaire	2 à 5
Varicocèle	2
Signes généraux	10
Syndromes paranéoplasiques	5
Métastases	3

## III. EXAMEN CLINIQUE

### 1) L'interrogatoire

L'interrogatoire s'attachera à rechercher :

- Les antécédents familiaux de cancer du rein.
- La notion de formes héréditaires comme la maladie de Von Hippel–Lindau.

- Les facteurs de risque, notamment : le tabagisme l'HTA, ou l'exposition professionnelle.
- Les signes fonctionnels tels que : l'hématurie, la douleur lombaire.
- Les signes généraux : l'asthénie, l'anorexie, l'amaigrissement permettant d'évaluer l'état général du patient et l'ancienneté des signes cliniques.
- La notion de douleur osseuse orientant vers une localisation secondaire.

## 2) Examen physique

L'examen physique est peu contributif au diagnostic du cancer du rein. Il recherchera par ailleurs :

- Un contact lombaire difficilement appréciable chez les sujets obèses.
- Une varicocèle gauche.
- Des signes de compression veineuse : œdèmes des membres inférieurs, une circulation veineuse collatérale
- Des signes de métastases : des adénopathies, une hépatomégalie métastatique, des douleurs osseuses ...
- Des signes en rapport avec le syndrome paranéoplasique : une hépatomégalie de Stauffer ...

## IV. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

### 1. EXAMENS BIOLOGIQUES

Il n'existe pas de marqueurs sériques du carcinome à cellules rénales. Cependant, certains paramètres sont intéressants à doser.

a) **Numération formule sanguine (NFS)**

La NFS permet d'évaluer deux éléments souvent associés au cancer du rein qui sont l'anémie et la polyglobulie.

❖ **Anémie**

L'anémie est l'anomalie hématologique la plus fréquemment associée au carcinome à cellules rénales, en effet, elle est retrouvée chez 21 à 36 % des patients [69]. Il s'agit d'une anémie ferriprive secondaire à une sidération médullaire liée à la sécrétion d'une substance toxique par la tumeur.

❖ **La polyglobulie**

Cette association est rare, elle existe dans 3 à 10% des cas [73].

b) **L'hypercalcémie**

c) **Bilan hépatique**

• **Phosphatases alcalines**

Les phosphatases alcalines sont parfois élevées (>100 UI/l) sans autre anomalie biologique hépatique [73]. Cette élévation existe dans 30% des formes métastatiques et est considérée comme un facteur pronostic significatif [69].

• **Gamma-glutamyl transpeptidase(gamma-GT)**

Une élévation des gamma-GT existe dans 70% des formes métastatiques.

d) **Vitesse de sédimentation (VS)**

Il existe une accélération de la VS dans 40 à 50% des cas [69]. La VS se normalise après néphrectomie radicale.

e) **Autres paramètres biologiques**

D'autres paramètres biologiques sont essentiels à doser, c'est le cas de la LDH qui est un paramètre pronostic significatif au stade métastatique et de la créatinine qui est le plus souvent normale en absence de néphropathie. .

## 2. EXAMENS RADIOLOGIQUES :

L'aspect du cancer du rein en imagerie peut varier d'une tumeur à l'autre ; en fonction de :

- La taille,
- L'histologie,
- La vascularisation
- La présence de remaniements nécrotico-hémorragiques.

La généralisation de l'échographie abdominale comme examen de débrouillage devant tout syndrome abdominal ou anomalie biologique, et à un moindre degré de la TDM, conduit à ce que 30 à 50 % des cancers rénaux sont découverts de façon fortuite, et donc à un stade plus précoce et asymptomatique, améliorant ainsi le pronostic. [75] (tableau 5)

L'échographie, la TDM et l'IRM permettent de diagnostiquer avec précision la tumeur rénale avec thrombus veineux rénale ou cave.

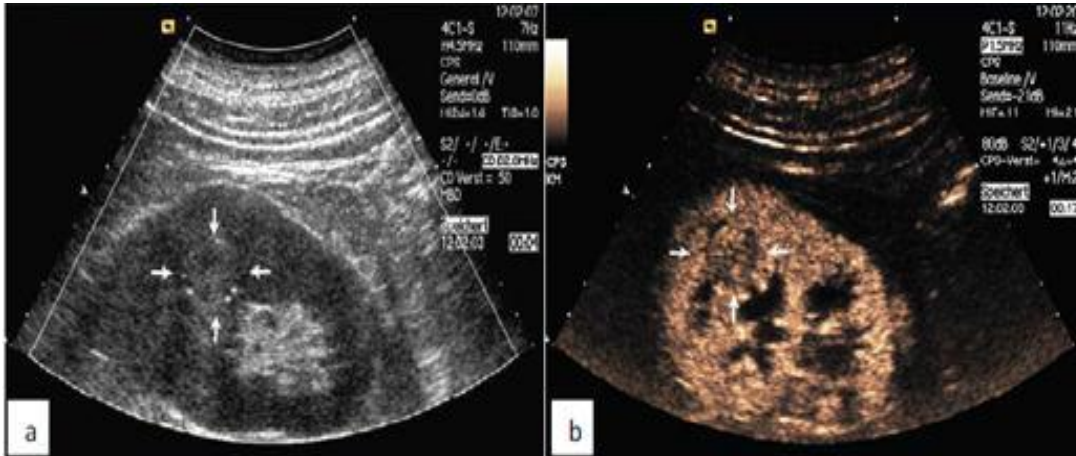
### a. Echographie :

#### ❖ Intérêt :

Bien qu'elle présente des limites, l'échographie reste l'outil privilégié pour la détection des masses rénales avec une sensibilité de 91% et une spécificité de 96%. [76]

#### ❖ Sémiologie :

Classiquement, le cancer du rein apparaît comme une masse arrondie cortico médullaire, qui désorganise l'architecture normale du rein, déformant les contours d'échostructure variable. Ainsi la tumeur peut apparaître hyperéchogène, iso échogène, hypoéchogène ou d'échostructure mixte.



**Figure 19 : Images d'une lésion rénale :**

**A : L'échographie montre un nodule à l'intérieur du rein**

**B : ECUS objective un rehaussement de la lésion**

L'ECUS permet une meilleure détection de la néovascularisation tumorale ainsi qu'une amélioration de la visualisation du contingent nécrotique, elle s'avère aussi très utile en cas de thrombus tumoral montrant une prise de contraste intense en son sein. [78]

L'atteinte de la veine rénale est parfois difficile à affirmer, la veine cave inférieure est mieux explorée par l'échographie chez un patient bien échogène, en particulier dans son segment rétro hépatique. L'extension cave se traduit par une masse échogène endoluminale partiellement ou totalement occlusive avec déformation du bord antérieur de la veine cave et élargissement localisé de celle-ci.

Le codage couleur facilite la localisation exacte de l'extrémité supérieure du thrombus grâce aux flux circulants emplissant la lumière encore perméable de la veine cave. Le niveau de thrombus peut être précisé par une échographie transthoracique ou au mieux par une échographie transoesophagienne. Celle-ci est très performante dans l'exploration de la veine cave rétro hépatique et de l'oreillette droite permet aussi, si nécessaire, de monitorer le bourgeon en peropératoire. [79]

❖ **Limite :**

L'extension ganglionnaire est sous-évaluée par l'examen échographique. Lorsqu'elle est visible, il s'agit de masses polycycliques d'échogénicité variable, échogène à hypoéchogène, autour des hiles rénaux et au niveau rétropéritonéal. **Une compression de la veine cave par une hypertrophie ganglionnaire rétropéritonéale peut être difficile à distinguer d'un thrombus cave.**

**b. L'échographie-doppler :**

L'échographie-doppler n'est pas réalisé de façon systématique. Il s'agit d'un examen non invasif. **Son intérêt réside dans l'étude de la vascularisation d'une tumeur atypique et surtout dans l'évaluation de l'intégrité du pédicule vasculaire rénal et de la veine cave inférieure.** La sensibilité du doppler couleur rend cet examen complémentaire de la TDM et /ou de l'IRM pour apprécier la perméabilité de la veine rénale [69]. Dans la pathologie maligne, le doppler retrouve de faibles vitesses systoliques avec un index de résistance bas [64].

**c. Tomodensitométrie :**

❖ **Intérêt :**

La TDM avec acquisition spiralée et injection de produit de contraste est devenu **le *gold standard* pour l'exploration des masses rénales** [80] [81]

Les protocoles d'imagerie par TDM dans les tumeurs rénales comprennent différentes étapes qui sont les suivantes : [82]

- TDM C- (sans injection de PC)
- TDM C+ (avec injection de PC), qui comprend 4 phases : artérielle, cortico-médullaire, néphrographique et une phase retardée (excrétrice ou urographique).

❖ **Sémiologie :**

Le diagnostic de processus tumoral tissulaire repose sur les arguments suivants : masse tissulaire prenant le contraste de façon hétérogène plutôt qu'homogène

(rehaussement nettement supérieur à 10 UH), fréquemment nécrotique ou nécrotico-hémorragique en cas de lésions volumineuses. La tomодensitométrie peut ainsi orienter vers le type histologique du CCR et aussi pour le diagnostic différentiel avec les autres tumeurs malignes.

La TDM reste l'examen de référence pour le bilan d'extension locorégional et à distance. Cette extension est évaluée de façon identique par la TDM et par l'IRM.

**L'extension veineuse à la veine rénale peut être visualisée directement sous la forme d'un bourgeon tumoral intraluminal élargissant le calibre du vaisseau. Il s'agit d'une masse intraluminale, hypodense, homogène ou non, se rehaussant après injection de produit de contraste de façon similaire au rehaussement du processus tumoral.**

L'extension à la veine cave se présente comme un défaut intraluminal hypodense. Il peut entraîner un changement de calibre veineux à type d'élargissement. La TDM différencie un thrombus cruorique d'un thrombus tumoral par la prise de contraste de ce dernier, et permet aussi de diagnostiquer un envahissement de la paroi de la VCI. [83]

❖ **Limite :**

Si la TDM permet de soupçonner ou de faire le diagnostic de thrombus dans la veine cave inférieure dans beaucoup de cas, la localisation du thrombus reste imprécise dans le plan axial. Des reconstructions multi planaires permettent actuellement de mieux explorer l'extension à la veine cave. [84]

**d. Imagerie par résonance magnétique : (fig. 19)**

❖ **Intérêt :**

Dans la grande majorité des cas, la TDM permet de poser le diagnostic de CCR et d'en faire la stadification. Il existe néanmoins un certain nombre de situations où il est nécessaire de modifier ou de compléter ce bilan. [85]

Elle est généralement utilisée comme méthode de diagnostic alternative à la TDM chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine MDRD < 60 ml/min), allergique aux produits de contraste iodé ou lorsque l'exposition aux rayonnements ionisant n'est pas souhaitée. [86]

Les avantages bien connus de l'IRM, l'imagerie multi planaire, l'angiographie par résonance magnétique et la caractérisation des tissus, peuvent être aujourd'hui obtenus même avec la MDCT qui a la même capacité.

❖ ***Sémiologie :***

Les critères sémiologiques sont voisins de ceux de la TDM, fondés sur l'analyse du signal et la cinétique de la prise de contraste.

Les tumeurs rénales sont iso-intenses en séquence T1 dans 60% des cas et en hyposignal dans les autres cas. En présence d'une composante hémorragique intra tumorale, ils peuvent apparaître en hypersignal.

En pondération T2 les tumeurs rénales sont en iso signal ou hyper-intense, rarement en hyposignal.

En général, elles apparaissent en hypersignal à la phase précoce avec diminution en fin de la phase néphrographique. Les zones nécrotiques sont bien représentées en raison du manque de rehaussement. [87] [88]

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

**Le rôle principal de l'IRM dans la cadre du bilan d'extension d'une tumeur rénale est l'appréciation de l'envahissement veineux.**

❖ ***Avantages et inconvénients :***

Le problème majeur est de localiser le pôle supérieur du thrombus (par rapport aux veines sus-hépatique, à l'oreillette droite et en intracardiaque) et l'éventuelle extension tumorale ou surtout cruorique sous-rénale.

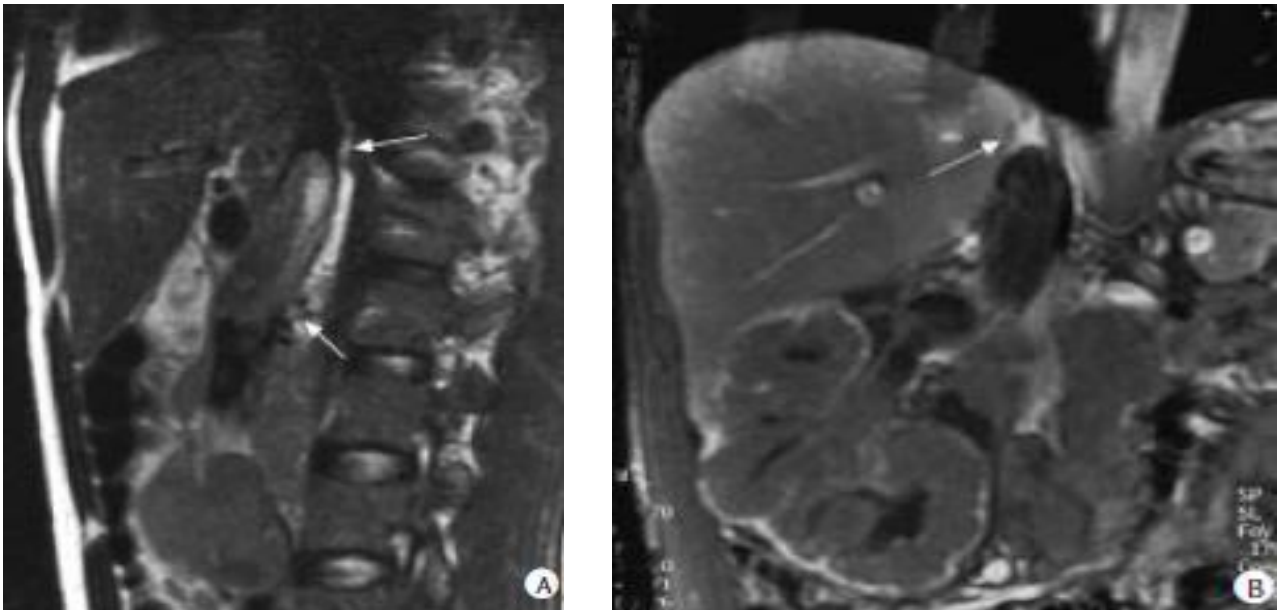
L'avantage de l'IRM est de réaliser des séquences dans le plan frontal et sagittal. Elles sont particulièrement utiles pour apprécier l'extension crâniale d'un thrombus intra cave, avec une bonne résolution et un excellent contraste.

L'IRM a une efficacité de 100 % pour l'envahissement de la veine cave, de 80 % pour l'envahissement de la veine rénale et de 80 % pour l'atteinte de l'oreillette.

Elle précise les dimensions de la lésion. La séquence d'angio-IRM avec injection de produit de contraste associant une phase précoce artérielle puis tardive, veineuse, est actuellement proposée avec des résultats satisfaisants à la fois pour les veines rénales et la veine cave inférieure (sensibilité et spécificité de 100 %).

L'IRM distingue un thrombus tumoral d'un thrombus cruorique, qui est fréquemment retrouvé en amont dans la veine cave inférieure sous-rénale. Ces thrombus cruorique sont de signal faible à intermédiaire et ne sont pas rehaussés après injection.

Au total, l'IRM détecte les lésions de 1 cm, voire moins, et améliore la caractérisation des masses indéterminées en TDM. L'IRM de diffusion et de perfusion semble très prometteuse dans la définition de la structure moléculaire des cellules avec la possibilité de distinguer les différents types histologiques sur la base de la vitesse des molécules de l'eau. [89,90



**Figure 19 : Imagerie par résonance magnétique. Volumineuses tumeurs rénales droites avec thrombus cave.**

- A. Plan sagittal, pondération T2. Le thrombus mesure 5 à 6 cm en cranio-caudal ; son pôle supérieur s'arrête à hauteur du lobe caudé avec la quasi-totalité de la veine cave rétro hépatique libre. La veine cave sous-hépatique est libre (flèche).
- B. Plan frontal, pondération T1 après injection avec saturation de graisse et séquence tardive. Le thrombus est en hyposignal sur ce type de séquence. Il s'étend en rétro hépatique jusqu'à l'abouchement des veines sus-hépatiques (flèche)

**e. Artériographie :**

Les indications sont principalement représentées par :

- L'embolisation artérielle préopératoire ou à visée palliative,
- La réalisation de la cartographie artérielle en cas de projet d'une chirurgie conservatrice ou de variation anatomique [69], [70].

Le tableau ci-contre met en exergue la sensibilité des différentes techniques d'imagerie selon la taille de la tumeur.

**TABLEAU 5 : Sensibilité des techniques d'imagerie [91]**

<b>Techniques d'imagerie</b>	<b>Tumeur&lt;3cm</b>	<b>Tumeur&gt;3cm</b>
Echographie	60%	85%
URO-TDM	90%	98%
IRM	80%	95%

**3. BILAN D'EXTENSION :**

**a. Bilan d'extension locorégional :**

La TDM est l'examen de référence pour le bilan d'extension locorégionale. Sa sensibilité a été évaluée entre 60 et 92 % et sa spécificité entre 91 et 100% [92]. Elle permet d'étudier avec précision :

- La taille de la tumeur,
- Ses limites,
- La loge rénale et ses fascias,
- L'envahissement veineux (veine rénale, VCI),

- L'atteinte ganglionnaire,
- Les organes de voisinages
- Le rein controlatéral.

Les résultats de la TDM permettront dans un second temps, de dégager les indications des autres méthodes d'exploration que sont l'écho- doppler et l'IRM.

**b. L'extension locale :**

La TDM et l'IRM détiennent toutes les deux les mêmes performances dans l'analyse de l'extension locorégionale [93].

**c. L'extension lymphatique :**

L'extension lymphatique est étudiée par la TDM et l'IRM avec une sensibilité similaire voisine de 90% [69]. Les adénopathies sont significatives lorsque leur diamètre est supérieur ou égal à 10 mm, pour les adénopathies suspectes dont le diamètre est entre 10 et 20 mm, il n'existe pas de corrélation clinique (TDM) et pathologique. En revanche, celles dont le diamètre est supérieur à 2cm en TDM sont souvent métastatiques.

**d. Extension veineuse :**

L'extension veineuse peut être visualisée directement sous la forme d'un bourgeon tumoral intra luminal entraînant une modification de la forme de la veine rénale ou de la veine cave inférieure [94]. L'augmentation de la taille de la veine rénale ou de la VCI n'est pas un critère suffisant pour affirmer la présence d'un thrombus car il existe de nombreux faux positifs (38%) dus à l'accroissement du retour veineux lié au caractère hypervasculaire des cancers du rein.

La précision de l'extension en hauteur du bourgeon conditionne la voie d'abord et la technique opératoire.

S'il existe une suspicion de thrombus atrial, une échographie transoesophagienne sera nécessaire [95].

**e. Extension surrénalienne :**

La TDM reste l'examen de référence dans l'appréciation d'une atteinte surrénalienne. Toutes les surrénales considérées comme normales en TDM l'ont été en histologie.

**f. Organes de voisinage :**

L'atteinte des organes de voisinage par contigüité est parfois difficilement appréciable par la TDM. Cependant grâce aux coupes multi planaires, l'IRM permet une étude plus précise à la recherche de signes d'extension directe [69].

**g. Métastases à distance :**

L'étude des métastases viscérales (foie, rein controlatéral) se fait par la TDM abdominale et ne nécessite pas d'autres investigations. Une échographie hépatique est parfois associée pour analyser une image tomodensitométrique douteuse. Le comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU) recommande de pratiquer une TDM thoracique pour rechercher des métastases pulmonaires ou de ganglions médiastinaux. La recherche de métastases osseuses se fait par scintigraphie osseuse ; elle est considérée comme souhaitable mais non obligatoire en dehors de signes cliniques d'appel ou de tumeur volumineuse [96]. Quant aux métastases cérébrales la TDM cérébrale demeure l'examen de référence en cas de signe d'appel clinique.

## F. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'examen histologique de la pièce est essentiel dans l'identification des tumeurs, souvent réalisée sur pièce de néphrectomie, il confirme le diagnostic du cancer du rein et permet d'identifier le type histologique et de définir le grade tumoral. [97]

La WHO (World Health Organisation) a proposé en 2004 une nouvelle classification des tumeurs rénales basée sur des critères histologiques et cytogénétiques [99]

L'adénocarcinome rénal ou carcinome à cellules rénal représente 89% des cancers du rein. Le reste des cancers du rein est représenté par les sarcomes, les tumeurs blastémateuses, les tumeurs neuroectodermiques, les lymphomes et les métastases rénales.

De nouvelles entités sont apparues dans la classification WHO 2004 et doivent être reconnues car de pronostic et de traitement différents : les carcinomes à translocation Xp11, le carcinome kystique multiloculaire à cellules claires, les carcinomes tubuleux mucineux et à cellules fusiformes, le carcinome tubulokystique de bas grade, le groupe des REST.

La classification WHO 2004 ( <i>World Health Organisation</i> )
Tumeurs à cellules rénales malignes et bénignes
Tumeurs métanéphriques (adénome, adénofibrome et tumeur stromale métanéphrique),
Le spectre des tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses ou REST (néphrome kystique, tumeur mixte épithéliale et stromale et synoviosarcome)
Tumeurs néphroblastiques (restes néphrogéniques et néphroblastome)
Tumeurs neuro-endocrines (tumeur carcinoïde, carcinome endocrine, tumeur primitive neuro-ectodermique ou PNET, neuroblastome et phéochromocytome)
Tumeurs rares (toute tumeur mésenchymateuse, lymphome, tumeur germinale) et métastases rénales

## **I. CARCINOME A CELLULES RENALES : [100]**

Le carcinome à cellules rénales constitue un groupe de tumeurs malignes d'origine épithéliale développées à partir des structures rénales tubulaires matures.

L'origine tubulaire contournée proximale semble la plus probable.

Ces tumeurs correspondent à des adénocarcinomes mais la nomenclature actuelle leur confère le terme de carcinome à cellules rénales.

Ce groupe a été récemment séparé en plusieurs catégories : (tableau 6)

- CCR conventionnels, regroupant les CCR claires et acidophiles ;
- CCR papillaires ;
- CCR Chromophobes ;
- CCR de type canal collecteur ou de Bellini ;
- CCR non classés ;

Cette nouvelle classification (WHO 2004) tient compte des caractéristiques morphologiques mais également génétiques ainsi que du potentiel évolutif de chacune de ces tumeurs.

### **1. Carcinome à cellules rénales conventionnelles (claires et/ou acidophiles) :**

Il s'agit de la forme la plus fréquente parmi les carcinomes à cellules rénales, représentant près de 70 % d'entre eux.

La plupart de ces tumeurs sont isolées (4 % de multifocalité sur un rein et de 0,5 à 3 % de bilatéralité), souvent périphériques.

Le tissu tumoral est de couleur caractéristique jaune safran. Les tumeurs volumineuses sont marquées par des remaniements sous la forme de territoires de

nécrose parfois pseudo kystique, d'hémorragie rouge sombre, de travées de fibrose et de calcifications.

## **2. Carcinome papillaire (ou chromophile) :**

Ce type histologique représente 10 à 15 % des néoplasmes rénaux.

Elle est de couleur beige ou jaune, à prédominance solide, bien circonscrite par une pseudo capsule fibreuse épaisse, limitée au cortex de consistance molle.

## **3. Carcinome à cellules chromophobes :**

Cette forme représenterait environ 5% des néoplasmes rénaux et a été individualisée par

Le plus souvent unilatéral, il se présente comme une tumeur pouvant atteindre une taille considérable, de 2 à 22 cm (en moyenne 8 cm), bien limitée, de couleur claire, beige, homogène sans territoire de nécrose ou d'hémorragie.

## **4. Carcinome de type canal collecteur ou de Bellini :**

Il s'agit du type de CCR le plus rare (moins de 1 %).

La tumeur est généralement plus petite que les CCR conventionnelles, d'environ 5 cm en moyenne, de couleur blanc gris.

Elle est en général mal limitée et se situe dans la région médullaire pour s'étendre au sein du cortex, avec possible déformation de l'arbre pyélocaliciel.

## **5. Carcinome à cellules rénales non classées**

C'est un diagnostic que l'on pose lorsque le néoplasme ne répond pas aux critères macroscopiques et microscopiques des autres types histologiques. Il représente environ 4 à 5% des CCR.

## **II. AUTRES TUMEURS MALIGNES DU REIN : [101]**

### **1. Les tumeurs primitives neuro-ectodermiques :**

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

#### **a. Les tumeurs carcinoïdes :**

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

En microscopie, les aspects observés sont identiques à ceux des autres tumeurs carcinoïdes.

#### **b. Les carcinomes à petites cellules :**

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

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

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

## **2. Les sarcomes du rein :**

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

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

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

## **3. Les lymphomes du rein :**

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

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

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

## **4. Les tumeurs du blastème de l'enfant chez l'adulte :**

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

## **5. Les métastases :**

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

### **III. NOUVELLES ENTITEES ANATOMOPATHOLOGIQUES : [102]**

#### **1. Le carcinome avec translocation Xp11 :**

Ces carcinomes se caractérisent génétiquement par une translocation équilibrée impliquant des facteurs de transcription de la famille MiTF (TF3 situé en Xp11.2 ou TFEB en 6p21). Il s'agit de tumeurs de l'enfant et de l'adulte jeune survenant entre 20 et 30 ans avec un sex ratio proche de 1.

Le pronostic est mal connu, l'incidence est sous-estimée. Il semblerait que les formes métastatiques puissent répondre aux nouvelles thérapies anti-angiogéniques

#### **2. Le carcinome kystique multiloculaire à cellules claires :**

Ces tumeurs apparaissent surtout chez l'homme (3/1) avec un âge de survenue entre 20 et 76 ans. Macroscopiquement ces tumeurs se présentent comme des kystes atypiques (Bosniak 3 ou 4).

L'évolution est extrêmement favorable sans récurrence ni métastase rapportée dans la littérature.

#### **3. Le carcinome tubuleux mucineux à cellules fusiformes :**

Ces tumeurs surviennent surtout chez la femme autour de 50 ans, sont d'aspect blanchâtre solide macroscopiquement et se caractérisent histologiquement par des longs tubes parallèles ramifiés tapissés de cellules cubiques peu atypiques avec focalement des papilles courtes.

Seul un cas avec métastase a été rapporté dans la littérature mais l'évolution est le plus souvent indolente de bas grade et de bon pronostic.

#### **4. Le carcinome tubulokystique de bas grade :**

Cette entité décrite en 2005 n'a été reconnue qu'en 2008 et a été extraite du groupe des carcinomes des tubes collecteurs.

Il s'agit le plus souvent de petites tumeurs de taille moyenne égale à 4–5 cm survenant surtout chez l'homme entre 50 et 60 ans. Ces tumeurs apparaissent bien limitées, solides avec un aspect translucide macroscopiquement et histologiquement.

#### **5. Le groupe des REST :**

Ce terme REST (acronyme anglosaxon pour renal epithelial and stromal tumours) a été récemment proposé pour regrouper dans un même spectre lésionnel le néphrome kystique et la tumeur mixte épithéliale et stromale du rein (MEST).

Ces entités correspondent à des lésions bénignes dont les aspects histologiques ont en commun la présence d'un contingent solide fait d'un stroma plus ou moins abondant, parfois de « type ovarien » et de kystes de tailles variées bordés d'un revêtement épithélial régulier.

**Tableau 6 : Classification des tumeurs rénales selon l'OMS 2016**

Tableau 2. Classification OMS 2016.	
<b>Tumeurs malignes à cellules rénales</b>	<b>Tumeurs mésenchymateuses de l'adulte</b>
Carcinome à cellules claires du rein	Léiomyosarcome (incluant ceux de la veine rénale)
Néoplasie kystique multiloculaire rénale de faible potentiel de malignité	Angiosarcome
Carcinome rénal papillaire	Rhabdomyosarcome
Carcinome rénal associé à la HLRCC	Histiocytofibrome malin
Carcinome à cellules chromophores	Hémangiopéricytome
Carcinome des tubes collecteurs	Ostéosarcome
Carcinome du rein médullaire	Angiomyolipome
Carcinome associé aux translocations MITF	Angiomyolipome épithélioïde
Carcinome lié un déficit en succinate déshydrogénase (SDHB)	Léiomyome
Carcinome tubuleux et mucineux à cellules fusiformes	Hémangiome
Carcinome tubulo-kystique	Lymphangiome
Carcinome associé à la maladie kystique acquise	Tumeur à cellules juxtaglomérulaires
Carcinome rénal papillaire à cellules claires	Tumeur interstitielle rénale médullaire
Carcinome inclassé	Schwannome
	Tumeur fibreuse solitaire
<b>Tumeurs métanéphriques</b>	<b>Tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses</b>
Adénome métanéphrique	Néphrome kystique
Adénofibrome métanéphrique	Tumeur mixte épithéliale et stromale
Tumeur stromale métanéphrique	Synoviosarcome
<b>Tumeurs néphroblastiques</b>	<b>Tumeurs neuroendocrines</b>
Restes néphrogéniques	Tumeur carcinoïde
Néphroblastome	Carcinome neuroendocrine
	Tumeur primitive de neuroectodermiques
	Neuroblastome
	Phéochromocytome
<b>Tumeurs mésenchymateuses de l'enfant</b>	<b>Tumeurs lymphoïdes et hématopoïétiques</b>
Sarcome à cellules claires	Lymphome
Tumeur rhabdoïde	Leucémie
Néphrome mésoblastique congénital	Plasmocytome
Tumeur rénale ossifiante de l'enfant	
	<b>Tumeurs germinales</b>
	Tératome
	Choriocarcinome
	<b>Tumeurs métastatiques</b>

#### **IV. LE GRADE NUCLEAIRE DE FÜHRMAN : [103]**

Depuis 1982, le grade de Führman est utilisé pour tous les types de CCR. Il s'agit d'un système de grading nucléaire simple et reproductible, basé uniquement sur la morphologie nucléaire et nucléolaire au microscope à grossissement x20. Ce grading comporte 4 grades, de I à IV, le grade IV correspondant au plus haut grade de malignité.

Le grade de Führman s'applique uniquement à la tumeur rénale primitive et pas aux métastases.

L'utilisation du grade de Führman peut être rendu difficile par la présence d'une composante sarcomatoïde et par la coexistence dans au moins la moitié des cas de 2 grades différents de Führman au sein de la même tumeur.

La présence d'une composante sarcomatoïde classe la tumeur en grade IV de Führman.

Quand il existe une composante sarcomatoïde, le pathologiste doit l'estimer en pourcentage, en essayant de donner un pourcentage supérieur ou inférieur mais pas égal à 50%. En effet quelques protocoles thérapeutiques ne sont pas proposés quand le pourcentage de la composante sarcomatoïde est supérieur ou égal à 50%.

Le grade nucléaire le plus élevé, même s'il est représenté dans la tumeur de façon minoritaire, et quel que soit son pourcentage au sein de la tumeur, définit le grade de Führman

En règle générale, les zones de haut grade apparaissent macroscopiquement d'aspect blanchâtres et fermes.

**Tableau 7 : Grade nucléaire selon Führman**

Taille noyau	Contours noyau	Nucléoles	Cellules monstrueuses
<b>Grade I</b> : rond Petites tailles Environ 10 microns	Réguliers	Absents ou Imperceptibles	0
<b>Grade II</b> : plus volumineux Environ 15 microns	Discrètes Irrégularités	Visible à G X 400	0
<b>Grade III</b> : Volumineux Environ 20 microns	Nettement irréguliers	Visible à G X 100	0
<b>Grade IV</b>	Irréguliers Multilobés	Idem grade III	Cellules Monstrueuses

Le compte rendu histologique établi par le pathologiste, quel que soit le prélèvement chirurgical, doit comporter les données nécessaires à la prise en charge thérapeutique optimale du patient, données établies selon les recommandations de l'INCa (Institut national du cancer).

Ces données histopathologiques vont permettre d'établir le sous-type histologique, les critères histo pronostiques et le stade pTNM 2009.

En cas de néphrectomie totale, le pathologiste devra faire apparaître dans sa conclusion :

- ***Le sous-type histologique*** de la tumeur rénale selon la classification OMS 2004.

La classification OMS 2004 a fait apparaître l'entité « Carcinome à translocation TFE » qui est associée à une translocation spécifique que touchant le chromosome X et qui doit être systématiquement recherchée

chez tout patient de moins de 45 ans ayant un carcinome à cellules claires avec une architecture papillaire par technique FISH (*Fluorescent In Situ Hybridation*) : t (X, 1) ou t (X, 6)) et immunohistochimique (Ac anti-TFE3 et anti-TFEB) ;

- ***La taille tumorale*** dans son plus grand diamètre en cm. En cas de tumeurs multiples, la taille de la tumeur la plus volumineuse sera donnée en cm et le nombre des autres tumeurs sera apprécié avec la taille minimale et maximale des tumeurs satellites ;
- ***Le grade nucléaire de Führman*** ;
- ***La présence/absence d'une composante sarcomatoïde*** estimée en % ;
- ***La présence/absence d'une nécrose tumorale*** ;
- ***La présence/absence d'emboles vasculaires microscopiques*** ;
- ***L'envahissement locorégional*** au niveau de la graisse hilare, de la graisse périrénale et/ou un dépassement du fascia de Gerota ;
- ***La présence au niveau du hile rénal d'un embole tumoral dans la veine rénale ou l'une de ses branches*** ;
- ***La présence ou non de ganglions hilaires*** ;
- ***La présence ou non de la surrénale***. En cas d'envahissement de la surrénale, apprécier si cet envahissement se fait par contiguïté ce qui correspondra alors à un stade pt4, ou s'il s'agit d'une métastase surrénalienne ce qui correspondra à un stade pm1 ;
- ***La présence d'autres lésions associées (kyste du rein, etc.)*** ;
- ***L'aspect histologique du rein non tumoral***, en particulier la présence de lésion rénale associée ;
- ***La classification ptmn 2009*** (UICC TNM *Classification of malignant tumors*, 7th Edition, 2009).

En cas de néphrectomie partielle, le pathologiste appréciera la qualité des marges d'exérèse chirurgicale avec distance entre la tumeur et la marge chirurgicale la plus proche.

En cas de marge chirurgicale positive, le pathologiste devra apprécier la longueur en mm de la marge chirurgicale et le grade de Fuhrmann au niveau de la marge. [104]

**TABLEAU 8 : Résumé des facteurs pronostiques du cancer du rein**

Tableau 3. Résumé des facteurs pronostiques du cancer du rein.	
Facteurs cliniques	Performance status, score ECOG, index de Karnofsky
	Cachexie
	Symptômes locaux
Facteurs anatomiques	Classification pTNM
Facteurs histologiques	Grade de Fuhrman/Grade nucléolaire
	Sous-type histologique
	Composante sarcomatoïde et/ou rhabdoïde
	Présence d'embolies vasculaires
	Présence de nécrose tumorale
Facteurs biologiques	Polynucléaires neutrophiles, hémoglobine, plaquettes
	LDH
	Calcémie corrigée

## **V. CLASSIFICATIONS :**

### **1. Classification des cancers à cellules rénales :**

A l'issue du diagnostic, il est possible de donner un stade d'extension du cancer. La classification la plus utilisée est la classification TNM, T pour tumeur, N pour ganglion (node en anglais), et M pour métastase.

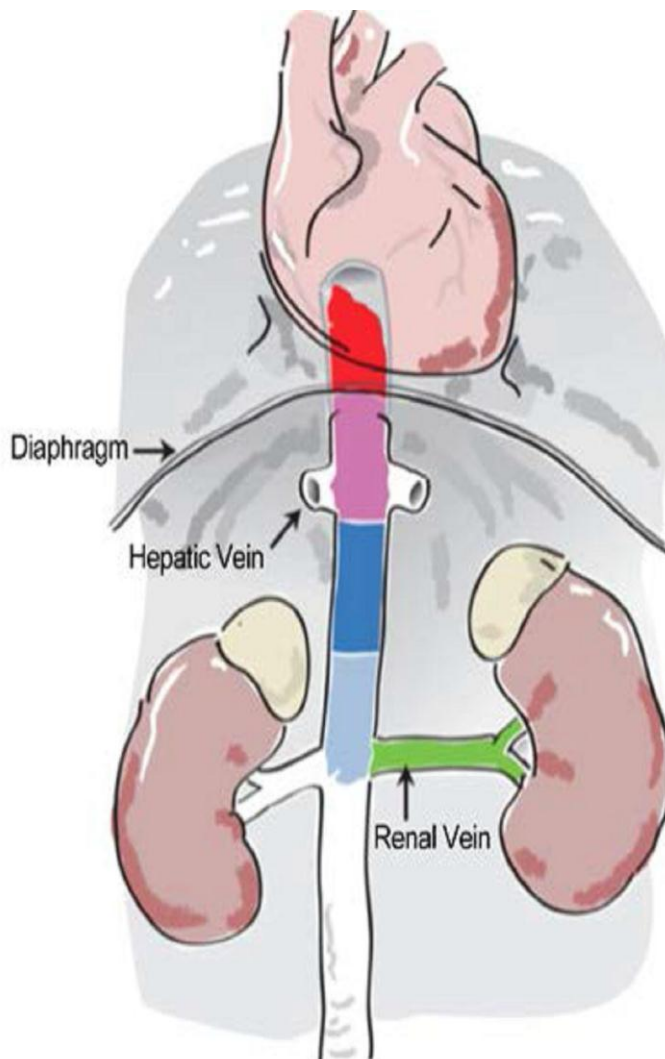
La classification TNM des tumeurs rénales recommandée par la Haute Autorité de Santé (HAS) est celle de la 7ème édition publiée en 2009 par l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC). [105]

Des corrections ont été apportées à la 7e édition de la classification TNM des tumeurs malignes lors de sa 2ème impression en 2011 et devraient bientôt être intégrées au référentiel de la HAS. L'extension de la tumeur à plus d'un ganglion lymphatique (N2) n'est plus distinguée de N1. Ainsi, si la tumeur n'est pas étendue au-delà du fascia de Gerota (<T4), la tumeur sera classée comme un stade III et ce, malgré l'existence de plusieurs adénopathies locorégionales. [106]

**Tableau 9 : Classification UICC TNM des tumeurs malignes, 7e édition, 2009**

Tableau 1 Classification pTNM 2009.	
T - Tumeur	
Tx	Non évaluable
T0	Tumeur primitive non retrouvée
T1	Tumeur ≤ 7 cm, limitée au rein
	T1a ≤ 4 cm
	T1b > 4 cm et ≤ 7 cm
T2	Tumeur ≤ 7 cm, limitée au rein
	T2a > 7 cm et ≤ 10 cm
	T2b > 10 cm
T3	Tumeur avec thrombus veineux ou infiltrant le tissu adipeux proche sans atteinte de la glande surrénale ou du fascia de Gérota homolatéral
	Envahissement du tissu adipeux péri-rénal et/ou le tissu adipeux hilaire mais pas le fascia de Gérota et/ou thrombus macroscopique dans la VR ou dans l'une de ses branches (avec présence d'une paroi musculaire)
T3a	
T3b	Thrombus dans la veine cave inférieure sous diaphragmatique
T3c	Thrombus dans la veine cave inférieure sus-diaphragmatique ou infiltration de sa paroi musculaire
T4	Tumeur infiltrant le fascia de Gérota et/ou envahissant par contiguïté la surrénale
N - Métastase Ganglionnaire	
Nx	Non évaluable
N0	Pas d'atteinte ganglionnaire métastatique régionale
N1	Atteinte ganglionnaire métastatique régionale
M - Métastase à distance	
Mx	Non évaluable
M0	Pas d'atteinte métastatique à distance
M1	Atteinte métastatique à distance

2. Classification du thrombus de la VCI :



Prognostic and surgical staging systems of IVC tumor thrombus

Anatomic landmark	Staging Systems				
	TNM	Neves	Novick	Hinman	Robson
Renal Vein	T3b	0	I	I	IIIa
IVC < 2cm above RV		I	II		
IVC > 2cm above RV and below hepatic veins		II			
IVC above hepatic veins and below diaphragm		III	III	II	
IVC above diaphragm	T3c	IV	IV	III	

**Figure 20 : Classification du thrombus de la veine cave inferieure**

# MATERIELS ET METHODES

L'objectif de ce travail est de mettre l'accent sur la stratégie opératoire dans la prise en charge des carcinomes à cellules rénales avec thrombus de la veine cave inférieure ou de la veine rénale et de rapporter notre expérience du diagnostic, du traitement et des résultats carcinologiques ainsi que du suivi de ces patients opérés au sein du service d'urologie du centre hospitalier universitaire HASSAN II de FES .

## **I. POPULATION :**

De janvier 2010 à décembre 2017, 150 patients diagnostiqués pour tumeurs rénales ont été admis dans notre service, parmi eux 15 cas ont présenté au moment du diagnostic une extension à la veine rénale ou la veine cave inférieure.

Une revue rétrospective a été faite sur le diagnostic, le traitement et l'évolution de ces 15 cas de carcinome à cellules rénales compliqués de thrombus tumoral veineux rénale ou cave.

## **II. CRITERES D'INCLUSION :**

Ont été inclus dans notre travail :

- Toutes les patientes et tous les patients des deux sexes,
- Présentant une tumeur rénale avec extension veineuse au niveau de la veine cave inférieure ou de la veine rénale.

## **III. CRITERES D'EXCLUSION :**

Ont été exclus de notre travail les patients présentant des tumeurs rénales métastatique même si associée à un thrombus de la veine cave inférieure ou de la veine rénale (2cas).

Chez ces deux patients le diagnostic de tumeur rénale a été réalisé par biopsie rénale. Ils ont été adressés au centre d'oncologie pour complément de prise en charge.

#### **IV. CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES :**

Les données retrouvées dans l'annexe 1 ont été relevées rétrospectivement pour les 15 patients ayant un envahissement veineux au-delà des ostia des veines rénales et qui ont été inclus dans notre étude :

Les patients ont été revus à 3mois ,6 mois et puis tous les ans. Ce suivi a été basé sur la réalisation d'un examen clinique, d'un bilan biologique (fonction rénale) et radiologique (une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne). En cas de récurrence locale ou métastatique, le traitement complémentaire a été relevé.

#### **V. Analyse des données**

La saisie des textes et des tableaux a été faite sur le logiciel Word et celle des graphiques sur le logiciel Excel.

#### **VI. Analyse statistique**

Les données recueillies ont été consignées sur la fiche d'exploitation (Annexe 1) et ont fait l'objet d'une saisie informatique et d'une analyse statistique en utilisant le logiciel « SPSS ».

#### **VII. Fiche d'exploitation**

Annexe 1.

# RESULTATS

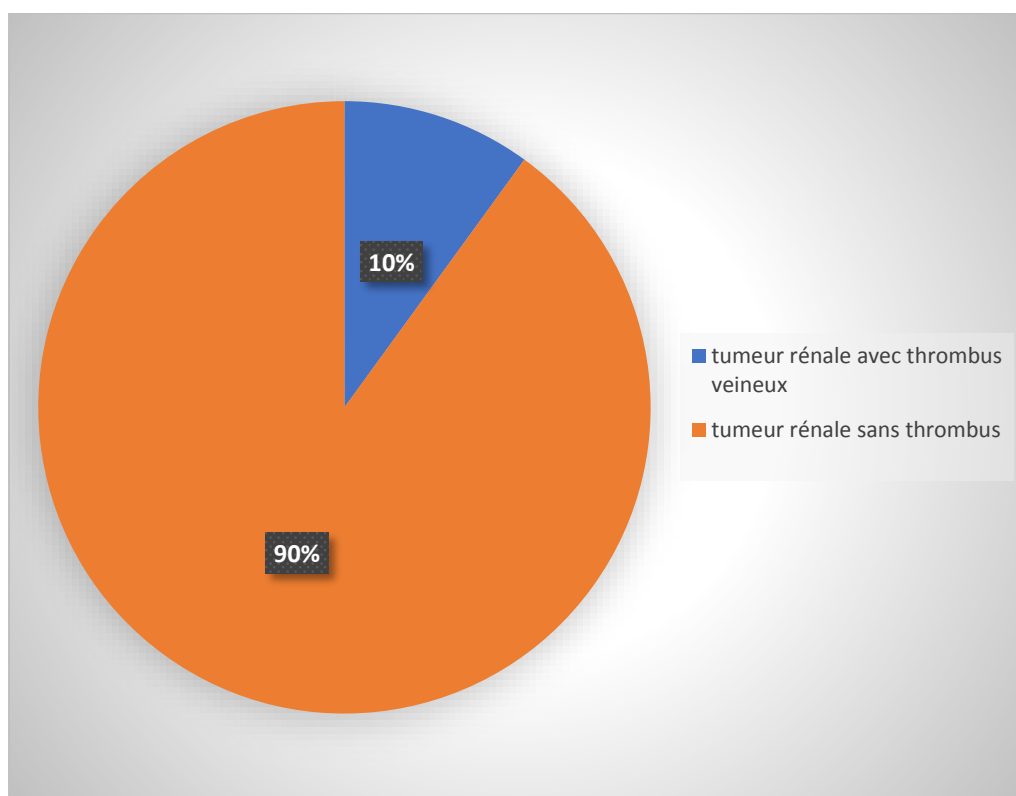
## I. Profil épidémiologique :

### 1. Fréquence :

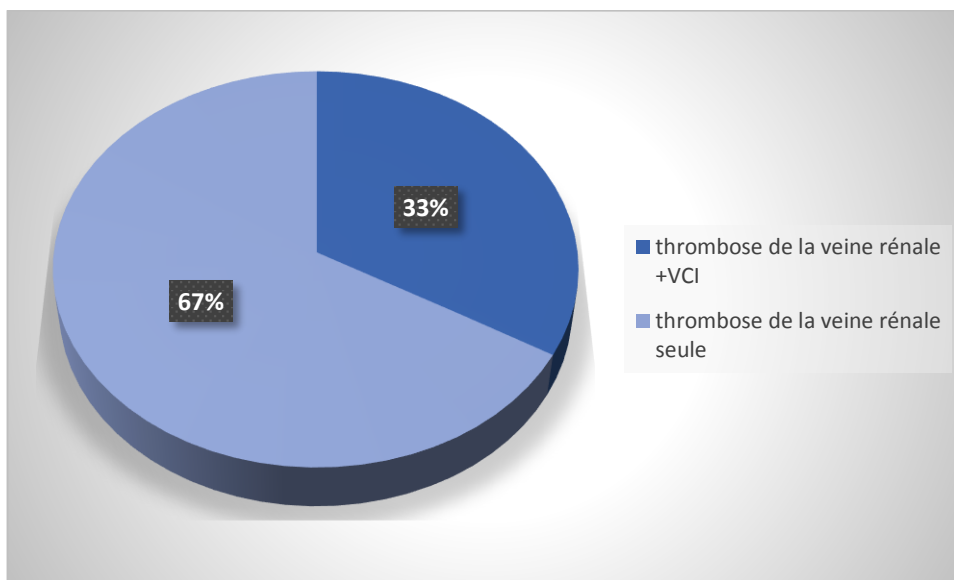
De janvier 2010 à décembre 2017 (période de 7 ans), 150 patients diagnostiqués pour tumeurs rénales ont été admis dans le service d'urologie du CHU HASSAN II de FES.

Durant cette même période, nous avons répertorié 15 cas de tumeur rénale dont l'extension a été étendue à la veine rénale ou à la VCI ce qui représente 10% de l'ensemble des tumeurs rénales colligées dans notre formation.

Parmi ces 15 cas, 10 patients présentaient une thrombose de la veine rénale seule, contre 5 patients qui présentaient une thrombose et de la veine rénale et de la VCI.



**Figure 21 : Pourcentage des tumeurs rénales avec thrombose de la veine rénale et/ou de la VCI**

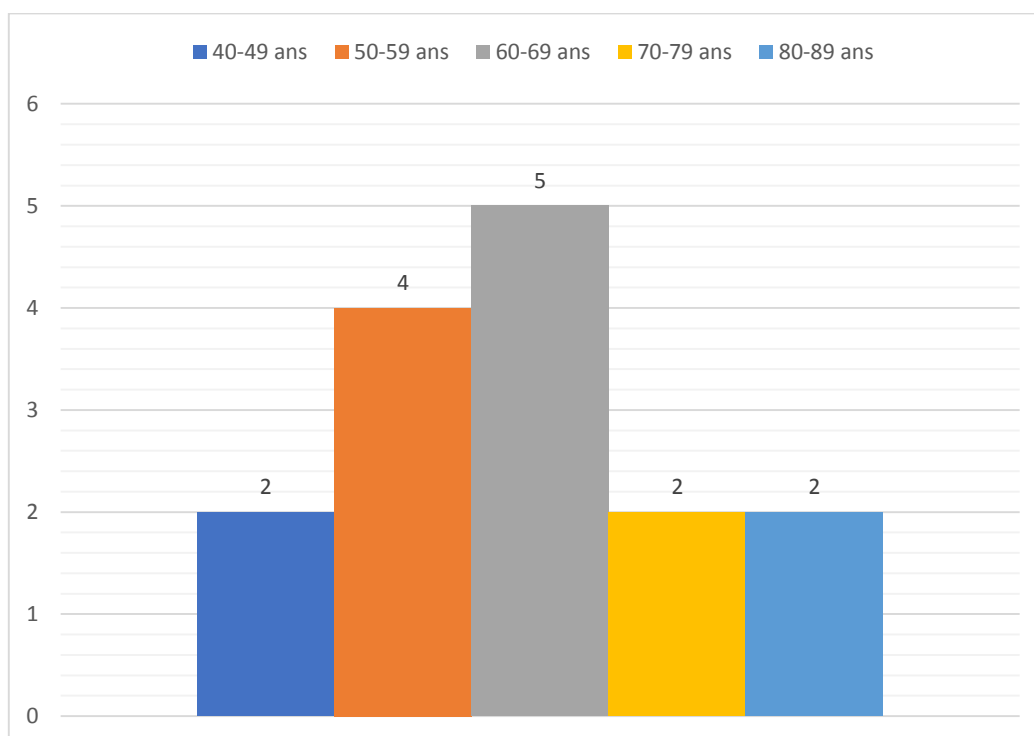


**Figure 22 : Localisation du thrombus**

## 2. Age :

La moyenne d'âge de nos patients est de 62,2 ans, avec des extrêmes de 46 et 85 ans.

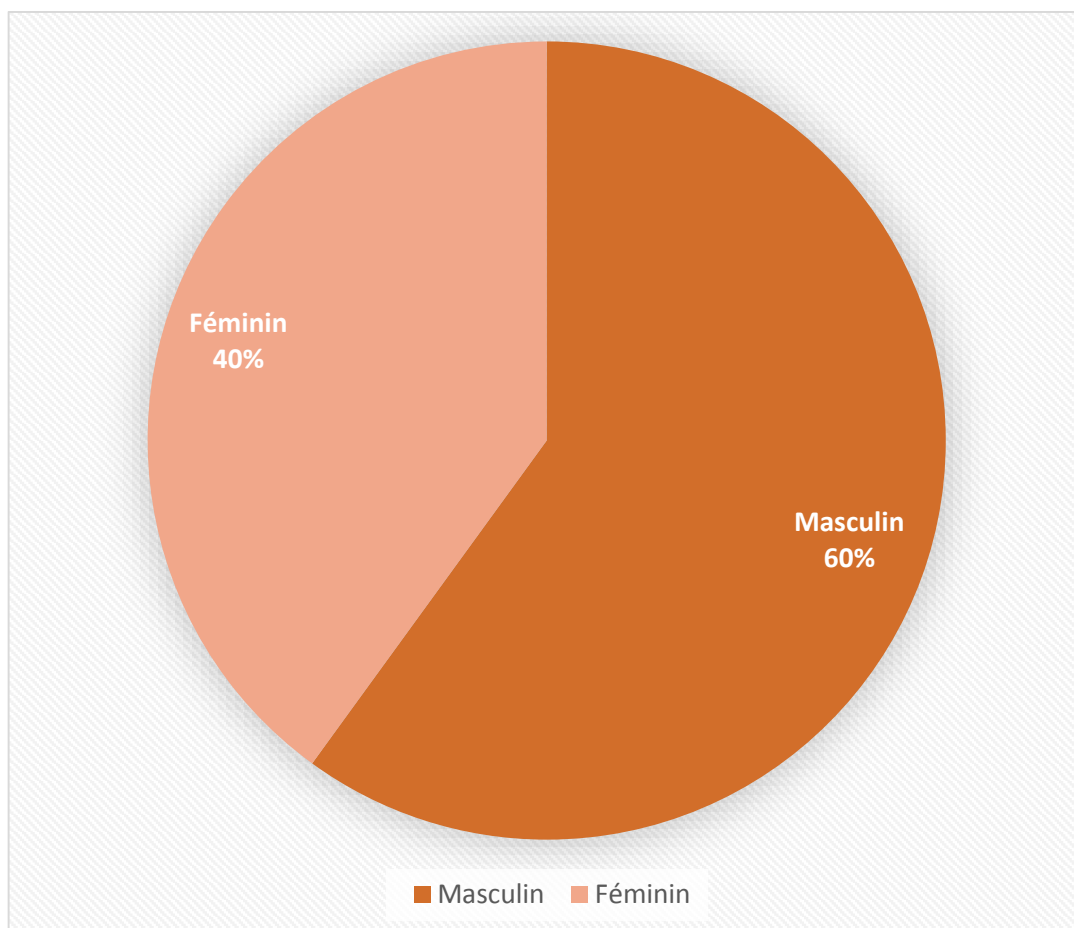
La répartition selon les tranches d'âge de 10 ans a montré un pic entre 60 et 69ans, ainsi qu'entre 50 et 59 ans.



**Figure 23 : répartition des patients de notre série selon l'âge**

### 3. Sexe :

Sur les 15 cas de notre étude, 9 patients étaient de sexe masculin (60%), 6 étaient de sexe féminin (40%), avec un sexe ratio H/F de 1,5.



**Figure 24 : répartition selon le sexe**

## II. Profil clinique :

### 1. Délai diagnostique :

Le délai diagnostique moyen était de 8 mois avec des extrêmes entre 4 et 24 mois.

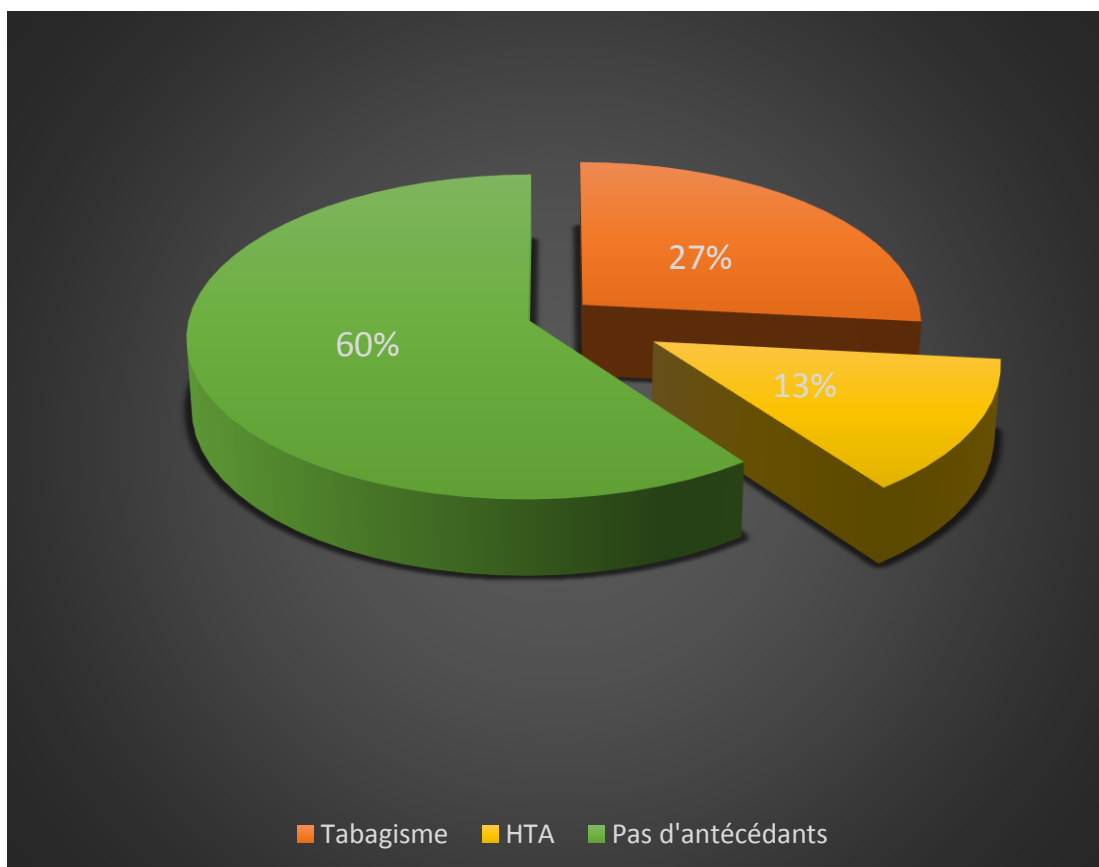
### 2. Antécédents :

4 cas sur 15 présentaient un antécédant de tabagisme chronique, représentant 27% de l'ensemble des patients de notre étude.

Deux cas présentaient un antécédant personnel d'HTA (13,3%).

Le reste des malades ne présentait aucun antécédant particulier, soit 60% des patients de notre étude.

Aucun malade n'a rapporté un antécédant familial de cancer rénale.



**Figure 25 : Les antécédents**

### 3. Symptomatologie révélatrice :

#### a. Découverte fortuite :

La découverte fortuite était présente dans un seul cas, lors d'un bilan préopératoire. (6,6%)

#### b. Symptomatologie urologique :

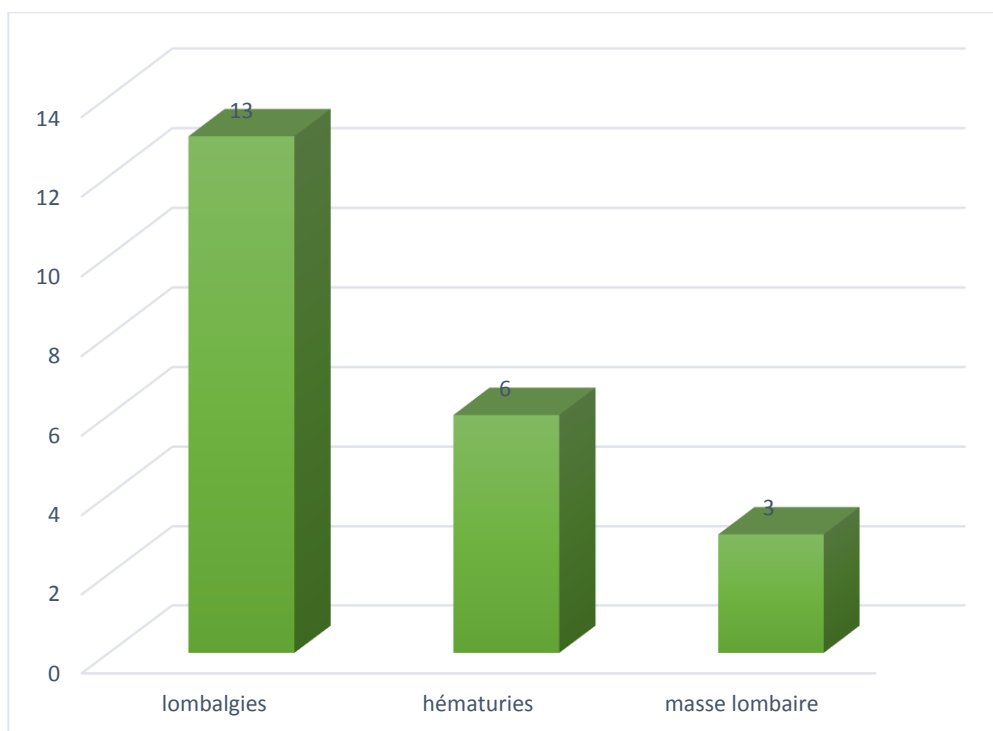
Les lombalgies étaient le premier et principal symptôme révélateur, rapporté chez 13 malades, représentant 86,6%.

Le 2ème signe révélateur était l'hématurie, rapportée par 6 de nos malades (40%).

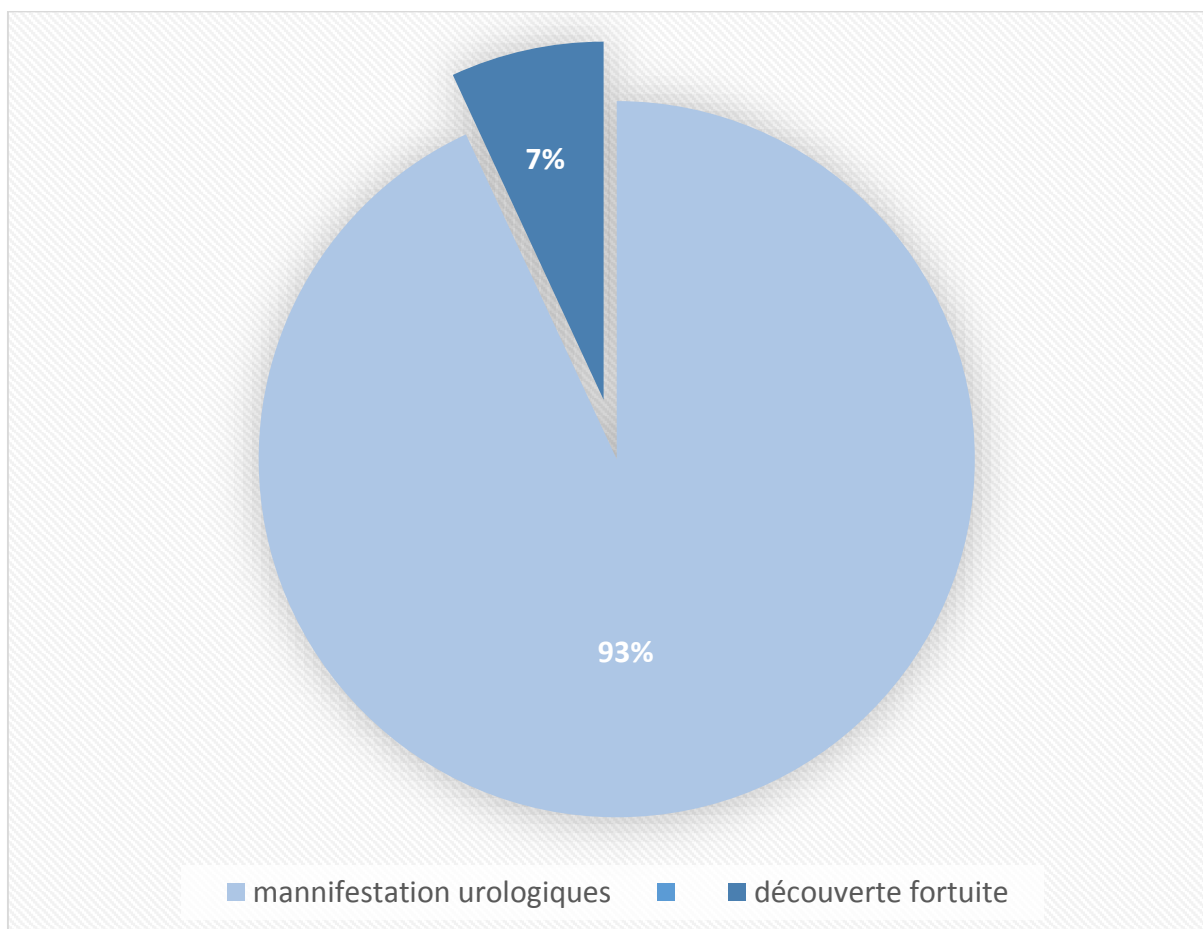
Trois cas ont rapporté la présence d'une masse lombaire (20%).

Six patients présentaient l'association hématurie et douleurs lombaires. (40%)

Aucun patient ne présentait la triade classique hématurie, douleurs lombaires et masse lombaire.



**Figure 26 : Symptôme révélateur**



**Figure 27 : circonstances de découverte**

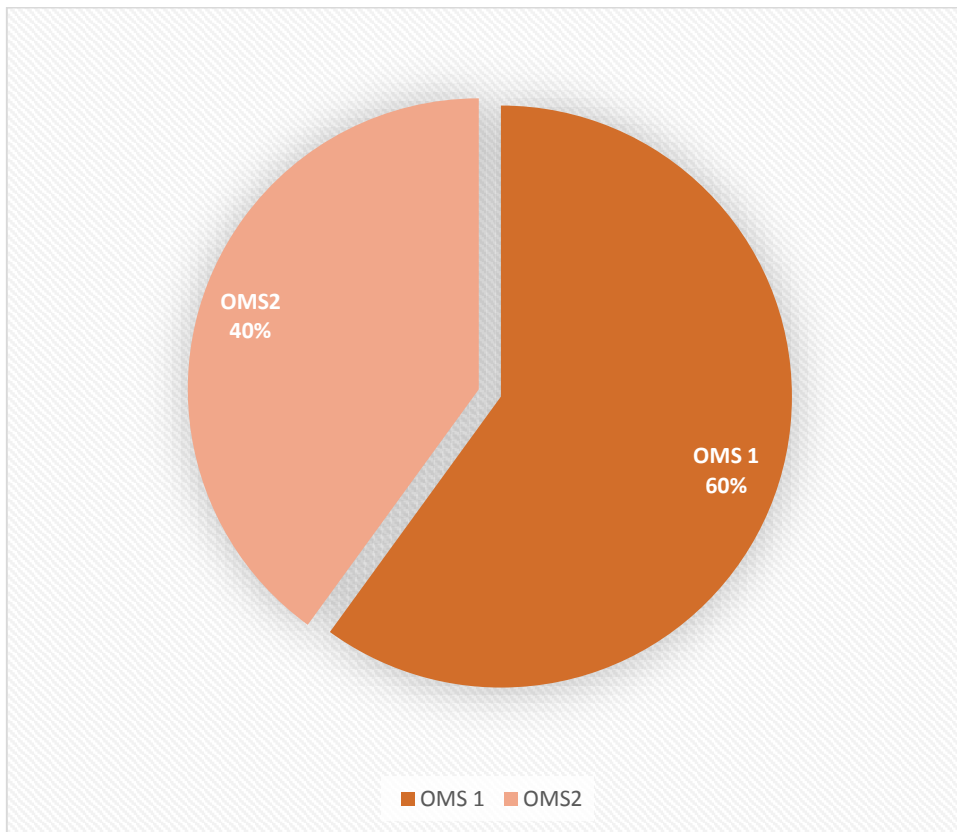
#### 4. Examen clinique :

##### a- Etat général :

A travers l'étude de notre série, les données de l'état général, évalué selon l'échelle de l'OMS, étaient les suivantes :

9 patients avaient un OMS à 1 (60%)

6 patients avaient un OMS à 2 (40%)



**Figure 28 : statut OMS des différents patients de notre étude.**

##### b- Examen clinique :

L'examen clinique a objectivé la présence d'une masse lombaire palpable chez 3 malades de notre série. Le reste de l'examen clinique était sans particularités.

##### c- Signe en faveur du thrombus :

Aucun des malades de notre série n'a présenté des signes fonctionnels, ou physiques en faveur d'un thrombus.

## 5. La biologie :

### a. Anémie :

5 cas sur 15 présentaient une anémie hypochrome microcytaire, soit 33,3%.

### b. Fonction rénale :

Aucun cas de notre série ne présentait une atteinte de la fonction rénale, avec un taux d'urée et de créatinine dans la fourchette de la normale.

### c. Troubles hydroélectrolytiques :

On a objectivé la présence d'une hypo protidémie chez 7 des patients de notre série.

## III. Bilan radiologique :

### 1. Locorégional :

#### 1.1. Echographie abdominale :

L'échographie a été l'examen de première intention.

Pratiquée chez tous les patients, cet examen anodin mais surtout opérateur dépendant a pu diagnostiquer la tumeur rénale dans tous les cas mais n'a en aucun moment mis en évidence la présence d'une extension à la veine rénale ni à la veine cave inférieure.

#### 1.2. Tomodensitométrie abdominale :

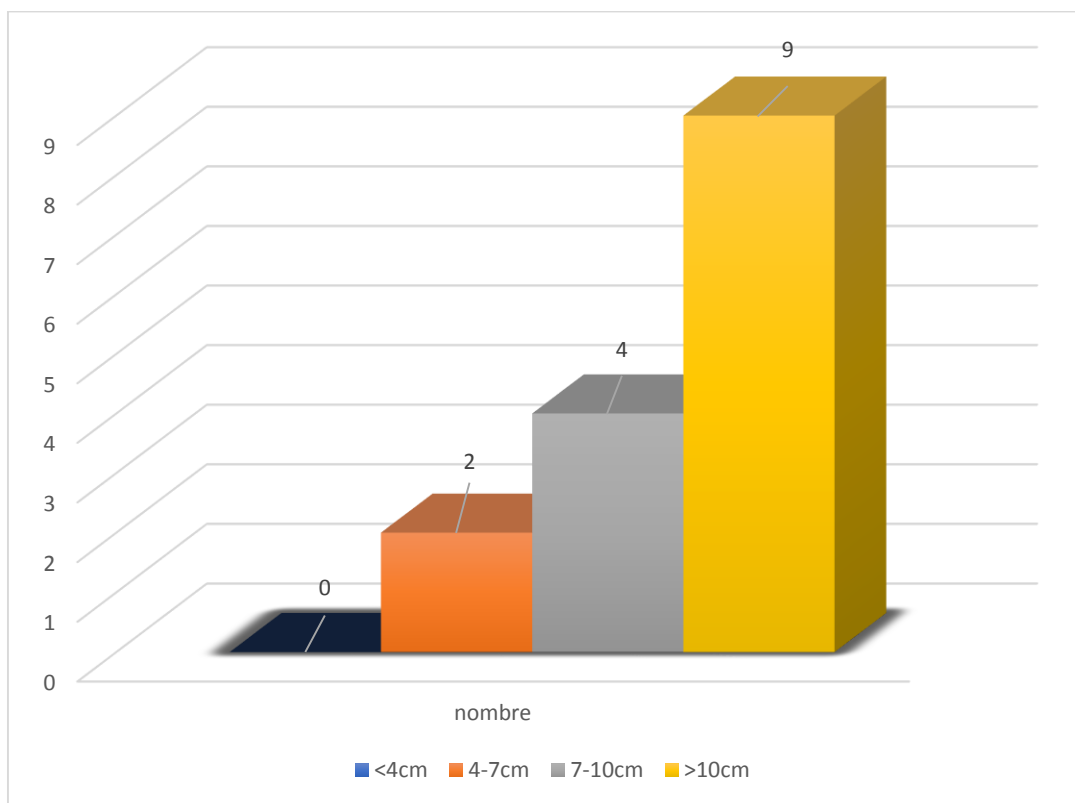
La tomodensitométrie pratiquée chez tous nos patients a permis de confirmer le diagnostic de tumeurs rénales ainsi que l'extension à la veine rénale et la VCI mais n'était pas suffisante pour préciser le niveau supérieur du thrombus.

Parmi les 15 cas de notre étude :

- Dix présentaient une thrombose de la veine rénale seule (66,6%)

- Cinq présentaient une thrombose de la veine rénale ainsi que de la veine cave inférieure associée (33,3%)

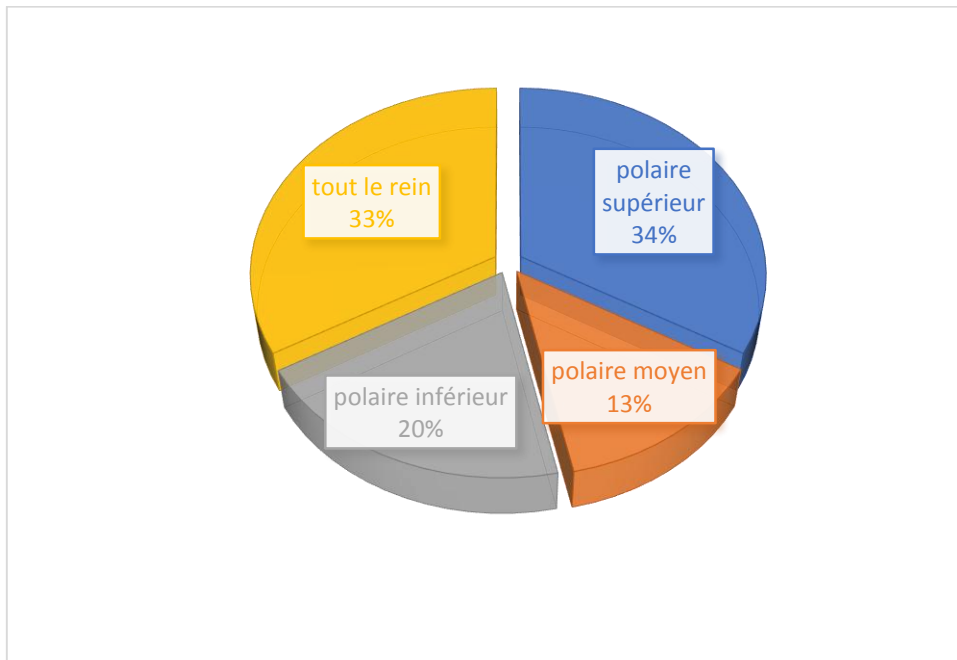
La taille moyenne des lésions sur la TDM était de 11cm avec des extrêmes de 6cm et 14cm.



**Figure 29 : Taille tumorale**

La localisation des tumeurs était dans 67% des cas polaire, avec 33% des cas, des tumeurs s'étendant à tout le rein.

5 cas présentaient une localisation polaire supérieur, 3 cas une localisation polaire inférieur, 2 cas une localisation polaire moyenne.



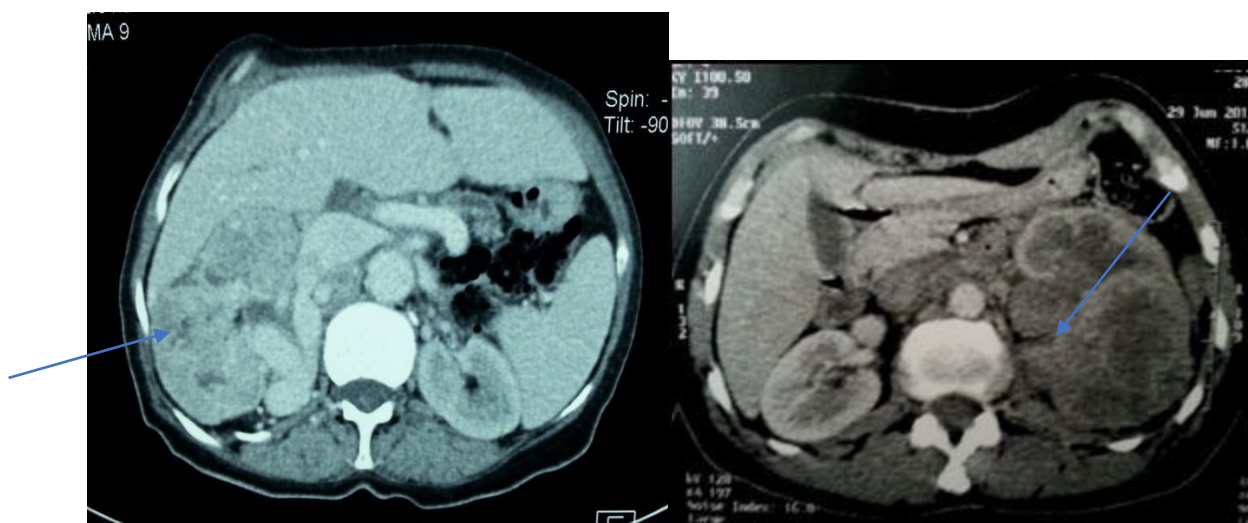
**Figure 30 : localisation des tumeurs rénales**

La localisation gauche était la plus fréquente, présente chez 66,6% des cas.

La tomodensitométrie a permis aussi d'étudier l'envahissement de la glande surrénale et des ganglions.

L'atteinte de la surrénale n'a été objectivé chez aucun malade de notre série.

Des adénopathies suspectes de métastases ganglionnaires ont été mises en évidence chez 5 cas.



**Figure 31 : Coupes tomodensitométriques montrant des tumeurs rénales.**

## 2. Bilan d'extension :

### 2.1. IRM abdominale :

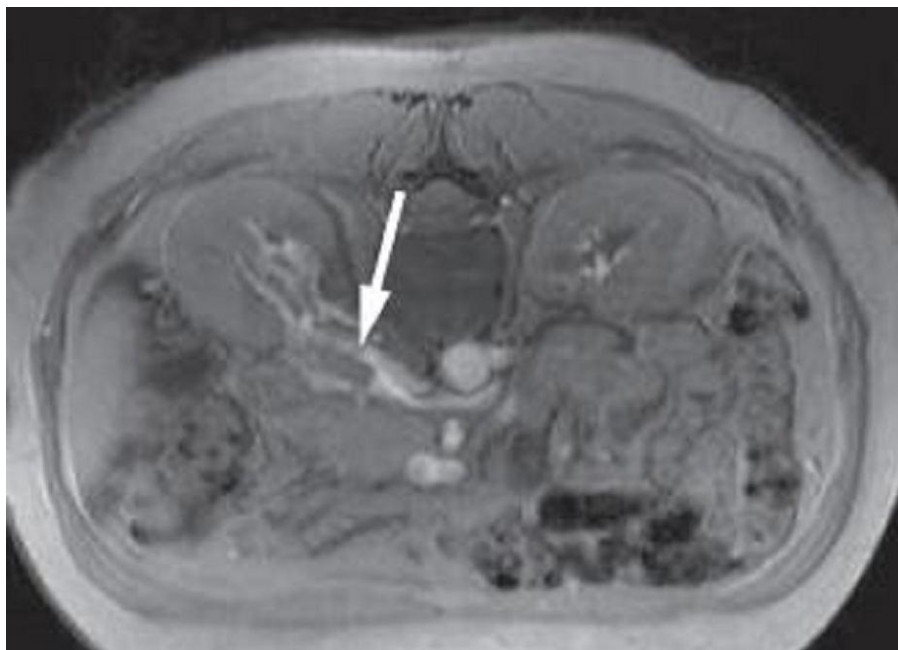
L'IRM abdominale a été réalisé chez les 5 malades présentant une thrombose de la veine cave inférieure, soit chez 33,3% des malades de notre étude, dans le but d'avoir une meilleure étude du thrombus, mettre en évidence son niveau supérieur et de préciser sa nature.

Pour les thromboses limitées à la veine rénale, aucune IRM n'a été réalisée.

Le tableau suivant nous donne le pourcentage en fonction de la limite supérieure du thrombus cave :

**Tableau 10 : Niveau supérieur du thrombus cave**

Niveau supérieur du thrombus	Nombre de cas
<i><u>Stade A</u> : sous l'abouchement des veines rétro-hépatiques.</i>	5 cas
<i><u>Stade B</u> : sous l'abouchement des veines sus-hépatiques</i>	0 cas
<i><u>Stade C</u> : sous l'oreillette</i>	0cas
<i><u>Stade D</u> : atteignant l'oreillette droite.</i>	0cas



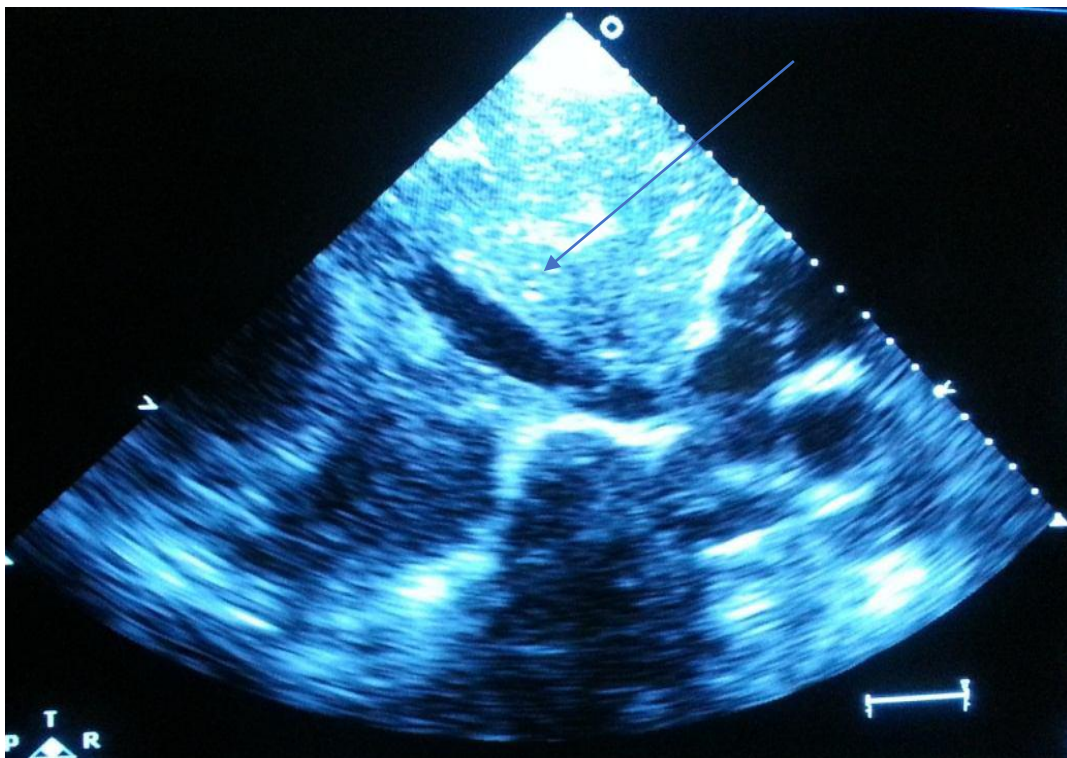
**Figure 32 : IRM montrant une tumeur rénale droite avec thrombus de la veine cave inférieure**

## **2.2. TDM TAP :**

La TDM TAP a été réalisé chez tous les malades dans un cadre de bilan d'extension, retrouvant des adénopathies suspectes de métastase ganglionnaire chez 5 cas

## **2.3. Echographie trans thoracique :**

Cinq patients ont bénéficié d'une ETT la veille de l'acte opératoire pour juger de l'évolution du thrombus. Aucune modification par rapport au niveau déjà précisé par L'IRM n'a été notée.



**Figure 33 : Une ETT montrant un thrombus de la VCI à 10cm de l'oreillette droite.**

## **IV. Profil thérapeutique :**

### **1. Modalités thérapeutiques :**

#### ***1.1. La chirurgie :***

##### ***1.1.1. Déroulement :***

Tous nos patients ont été opérés dans un bloc de chirurgie en présence d'une équipe chirurgicale d'urologue.

Aucune embolisation rénale préopératoire n'a été réalisé chez nos patients.

Dans les 5 cas de thrombose de la VCI, La technique chirurgicale a été guidée en fonction de la limite supérieure du thrombus, présent dans tous les cas de notre étude sous l'abouchement des veines sus-hépatiques.

La voie d'abord la plus utilisée était sous costale, 10 fois à gauche et 4 fois à droite, réalisée chez 93,3% de nos malades, pour des lésions envahissant soit juste la veine rénale, soit également la veine cave inférieure sous les veines sus hépatiques.

Un seul cas de laparotomie sus et sous ombilicale a été réalisé pour une tumeur de grande taille, qui était inextirpable.

Tous les patients ont bénéficié d'une ligature première du pédicule rénal siège de la tumeur suivie d'une néphrectomie totale élargie sauf dans un seul cas ou la tumeur était inextirpable.

Aucune thrombectomie n'a été réalisée.

Le curage ganglionnaire emportant les ganglions péri-hilaire a été systématiquement réalisé en cas de découverte d'adénopathies. L'intervention a été complétée par un curage ganglionnaire régional.

La durée du geste a varié entre 1h20 min et 2h50 min, avec une moyenne de 2h.

Les incidents survenus en per opératoire étaient :

- Une instabilité hémodynamique chez le cas n°3 ayant nécessité une transfusion par 2 CG et le recours aux drogues vasoactives, nécessitant un séjour en réanimation de 2 jours.

Sur les glandes surrénales enlevées ,3 étaient envahies.

Cinq cas d'atteinte ganglionnaire ont été retrouvés.

#### **1.1.2. Suite post opératoire :**

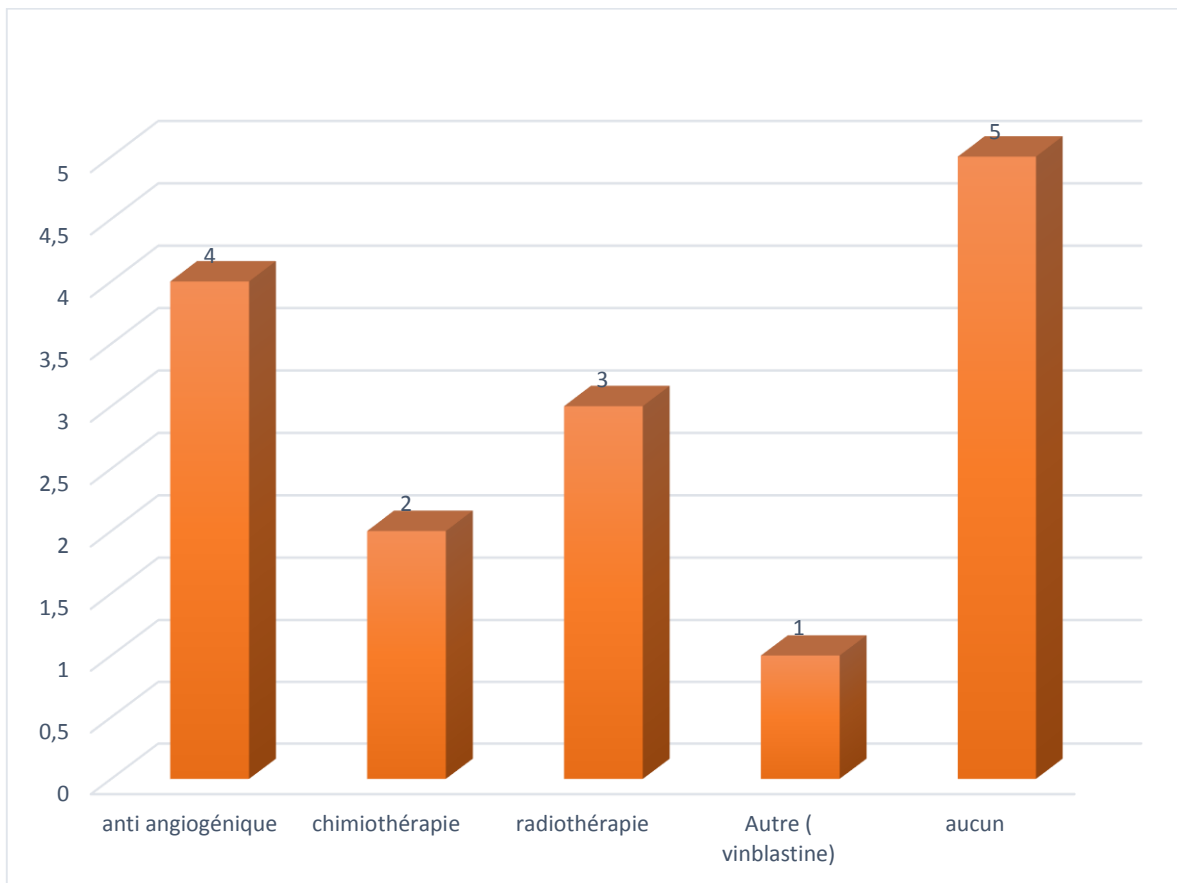
Les suites opératoires immédiates étaient bonnes.

Aucun de nos patients n'a présenté une altération aiguë de sa fonction rénale.

#### **1.2. Traitement adjuvant :**

10 patients au total ont bénéficié d'un traitement adjuvant, du fait du nombre élevé de malades perdus de vue d'une part et du coût élevé des traitements anti angiogénique d'autre part

- 4 cas sur 9 ont bénéficié d'un traitement anti angiogénique par la Sunitinib. Ces 4 cas présentaient un carcinome à cellule claire du rein classé pT3b, grade 3 de Fuhrmann.
- 2 cas ont bénéficié d'une chimiothérapie, l'un deux avaient un lymphome B à grande cellule, l'autre un léiomyosarcome.
- 3 cas a bénéficié de radiothérapie, du fait de la présence de métastases osseuses et cérébrales en post opératoire.
- 1 cas a reçu de la vinblastine pour une localisation secondaire de la maladie de Rosai Doffman.



**FIGURE 34 : traitement adjuvant des patients de notre série**

### ***1.3. Suivi :***

Les patients ont été revus à 3 ,6 mois et puis tous les ans. Ce suivi a été basé sur la réalisation d'un examen clinique, d'un bilan biologique (fonction rénale) et radiologique (une tomodensitométrie thoraco–abdomino–pelvienne).

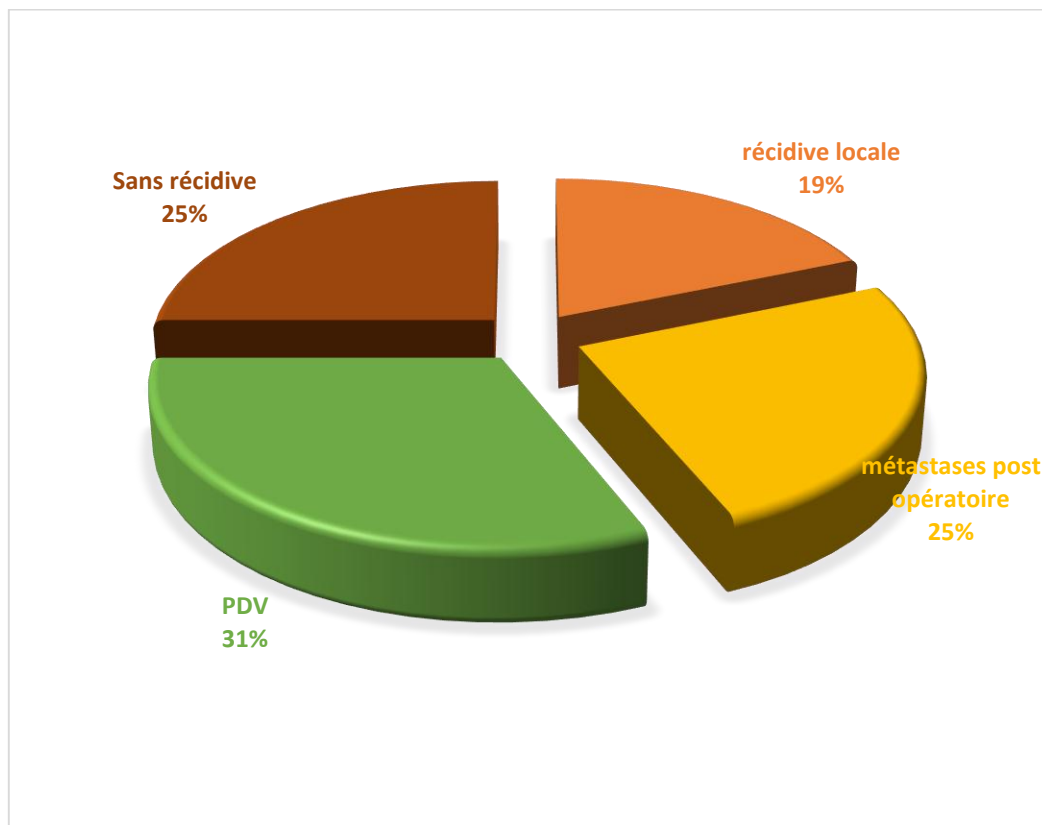
Une récurrence locale a été objectivée chez trois de nos patients : (20%)

- Cas 7 et cas 9 : Une masse au niveau de la loge rénale refoulant les anses intestinales étendue au niveau du pelvis avec ADP coelio mésentériques et rétros péritonéaux. Ces patients ont été mis sous traitement anti angiogénique, un a été perdu de vue.
- Cas 5 : Une extension de la thrombose de la VCI à l'oreillette droite survenant à 1 mois du post opératoire puis le patient est décédé à 2 mois du post-opératoire.

Une diffusion métastatique a été objectivée chez quatre de nos patients : (26,6%)

- Cas 1 ,2 et 3 : Des métastases cérébrales et osseuses objectivées par TDM et scintigraphie osseuse, confirmées par biopsies à respectivement 5, 7 et 9 mois du post-opératoire. Les patients ont été mis sous radiothérapie palliative. Le cas 2 est décédé à 7 mois du post opératoire.
- Cas 4 : Des métastases ganglionnaires, hépatiques et pulmonaires objectivées par IRM à 15 mois du post-opératoire traitées par traitement anti angiogénique.

Cinq patients au total ont été perdus de vue, soit 33,3% des malades de notre série.



**Figure 35 : suivi des malades**

## V. Profil anatomopathologique :

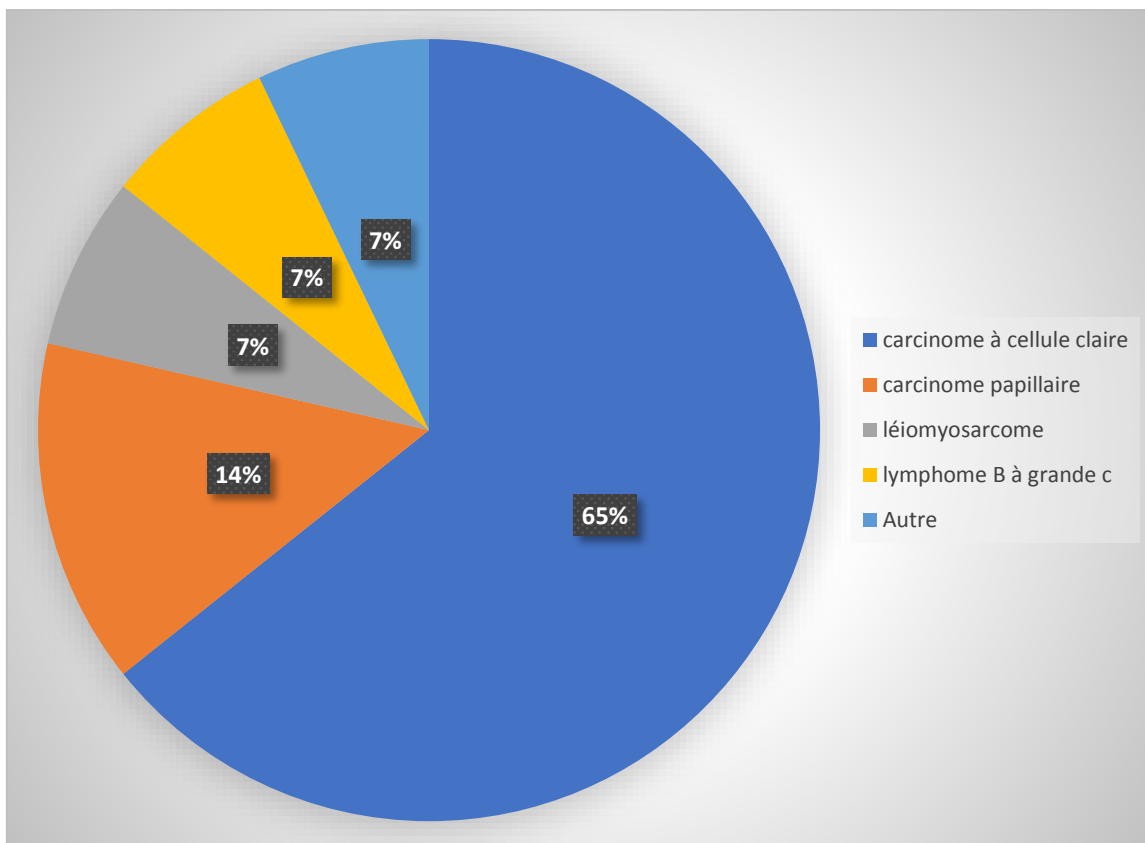
Une étude anatomopathologique était faite systématiquement sur la pièce de néphrectomie de tous les malades de notre étude, confirmant ainsi le type histologique, le grade de Fuhrmann ainsi que la nature du thrombus.

### 1. Type Histologique :

Le type histologique le plus fréquemment rencontré était le carcinome à cellule claire, retrouvé chez 10 de nos malades, représentant 65%.

Les autres types histologiques retrouvés :

- Deux malades étaient porteurs d'un carcinome papillaire ;
- Un malade présentait un lymphome B à grande cellule ;
- Un malade avait un léiomyosarcome ;
- Le dernier malade de notre étude avait présenté à l'étude histologique une localisation secondaire de la maladie de Rosai Dorfman.



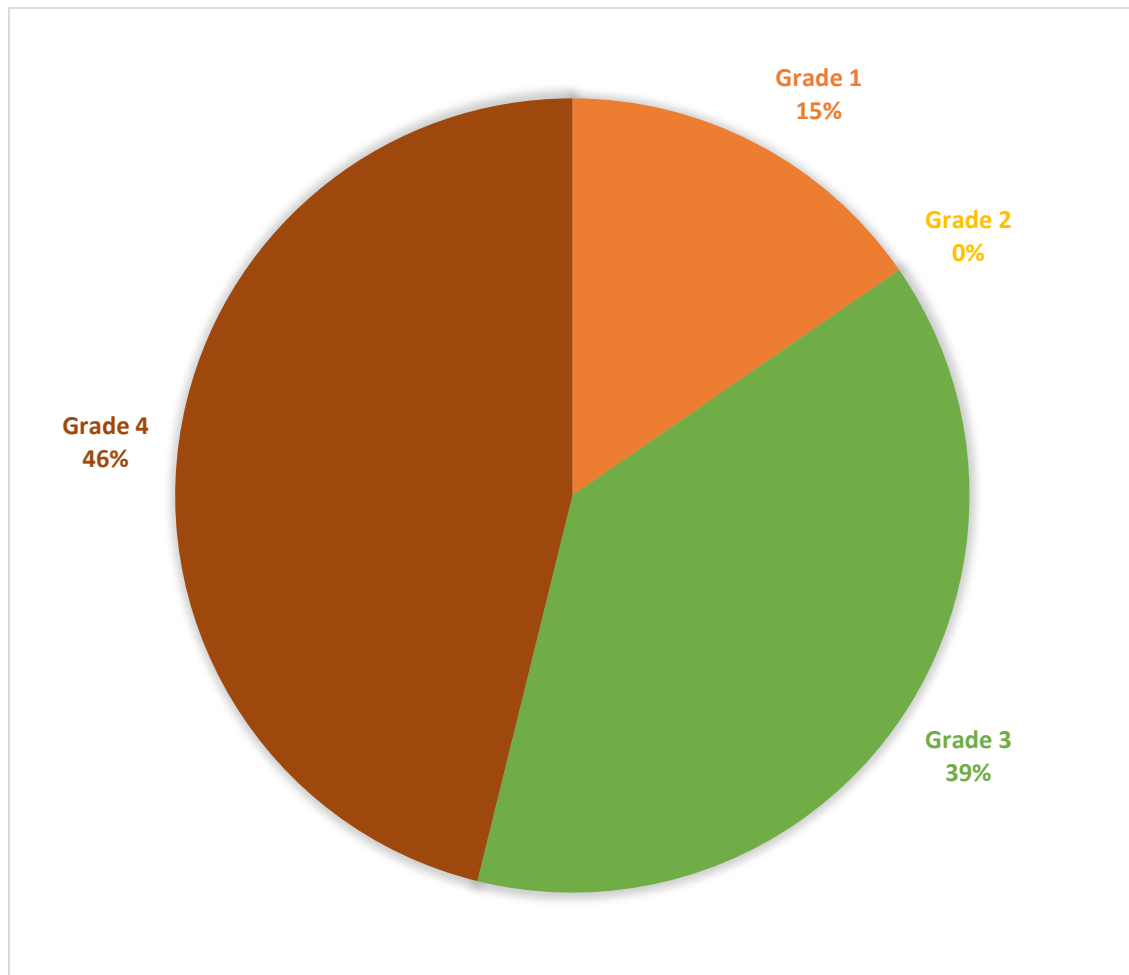
**Figure 36 : Différents type histologiques des cancers des patients de notre série**

## 2. Grade de Fuhrmann :

40% de nos malades présentaient un grade 3 de Fuhrmann (6 cas sur 15)

33,3% avaient un grade 4 (5 cas sur 15)

13,3% avaient un grade 1 (2 cas)



**Figure 37 : Grade de Fuhrman de nos patients**

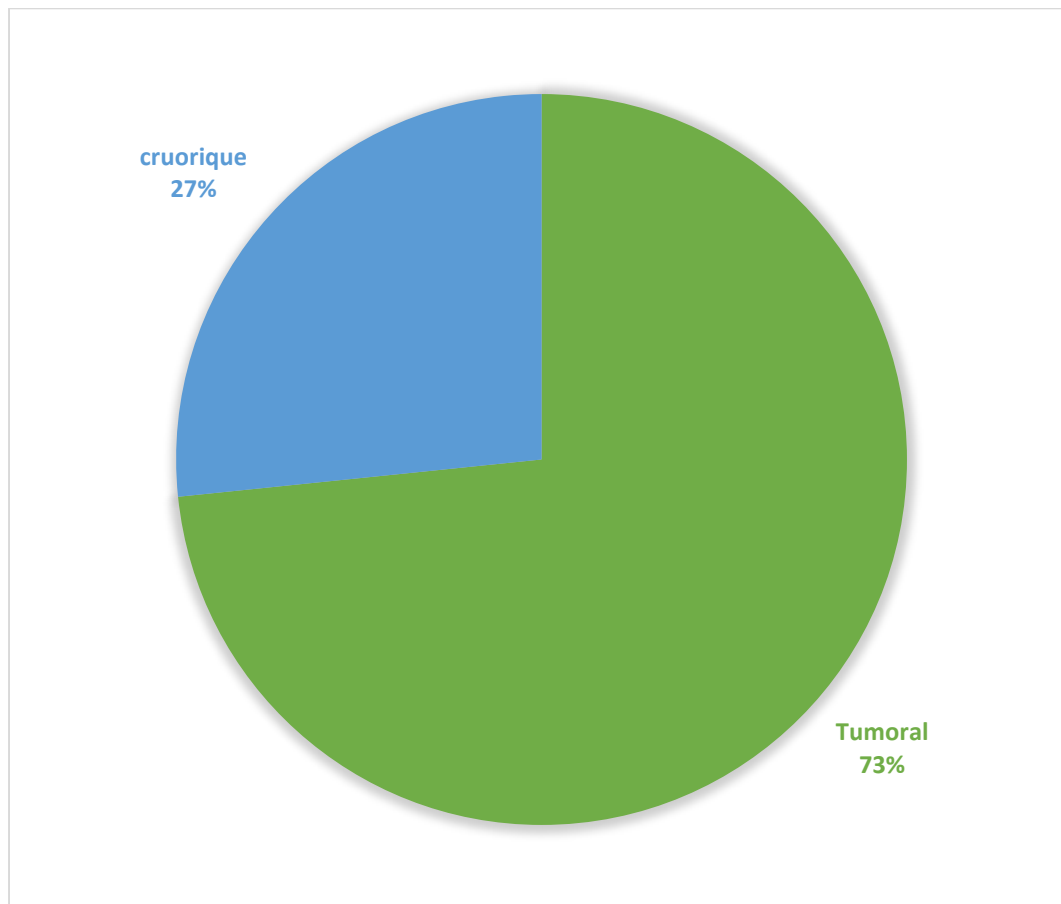
## 3. Envahissement local :

7 patients présentaient des embolies néoplasiques.

5 patients avaient une tumeur dépassant la capsule.

#### 4. Nature du thrombus :

La nature du thrombus était le plus souvent tumoral (73,3%), cruorique dans 26,6%.

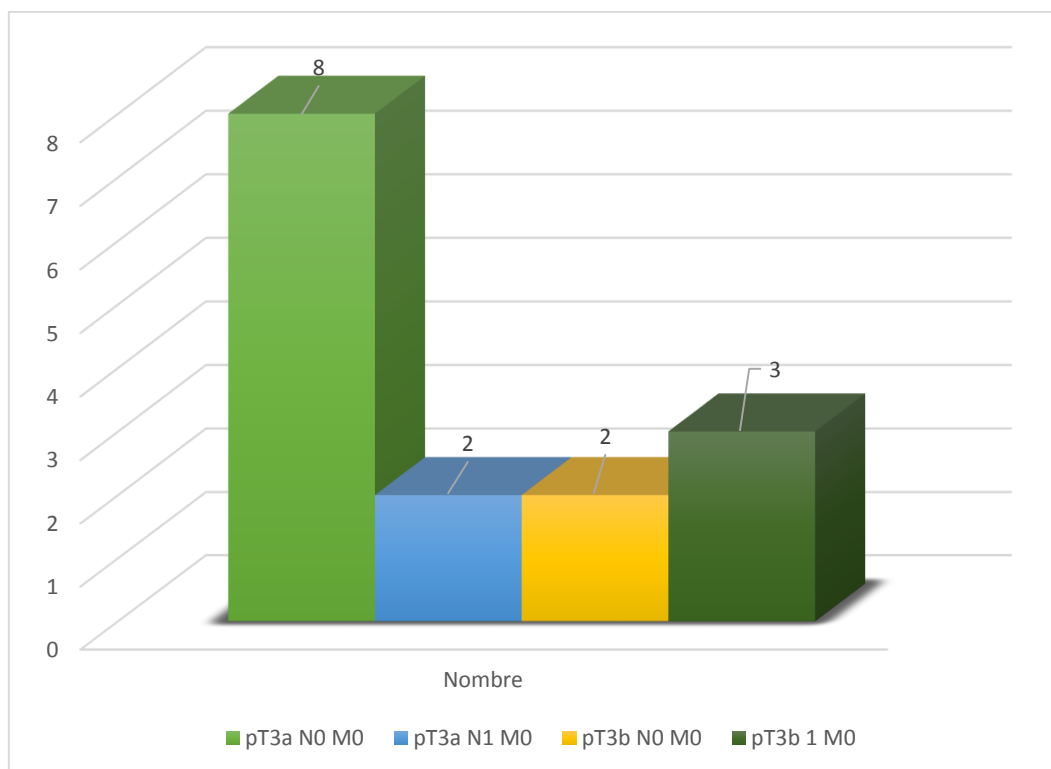


**Figure 38 : Nature du thrombus dans notre série**

## 5. Classification pTNM :

Une classification post opératoire a démontré :

- 8 cas classé pT3a N0 M0 (53,3%)
- 2 cas pT3a N1 M0 (13,3%)
- 2 cas pT3b N0 M0 (13,3%)
- 3 cas pT3b N1 M0 (20%)



**Figure 39 : Stade TNM des tumeurs du rein de notre étude**

## VI. Pronostic :

Puisque la présente étude porte sur un échantillon limité, avec une courte durée de suivi, et surtout un nombre assez important de perdu de vue, plus de données sont nécessaires pour tirer une conclusion claire au sujet de la corrélation entre l'existence du thrombus, son niveau l'envahissement de la surrénale et le pronostic.

A la fin de notre étude, sur les 15 patients :

- Deux sont décédé d'une progression de la maladie. (13,3%)
- Sur les 13 patients vivants :
  - Cinq, soit 33,3%, ont eu une progression de la maladie avec apparition soit de nouveaux sites métastatiques (3 cas) ou de récurrence locale (2 cas).

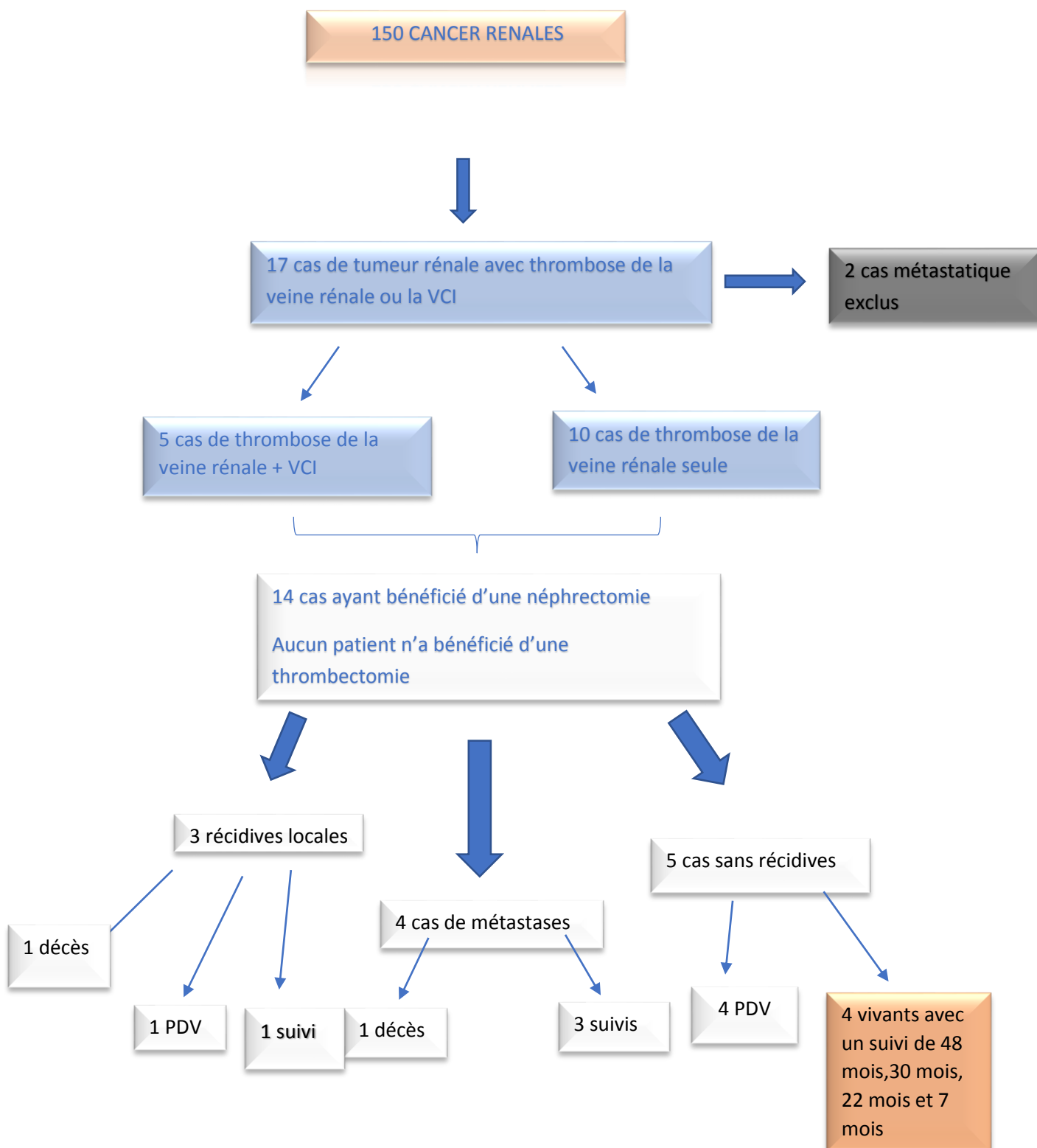
Parmi ces cinq patients, un était perdu de vu.

- Finalement, 8 patients, soit 53,3% n'ont pas eu de progression de la maladie après la chirurgie dont 4 ont été perdu de vue à 8 mois, 12 mois, 15 mois et 22 mois.

Au total, plus que 4 patients, soit 26,6 %, sont toujours suivis avec un recul qui est respectivement de 48 mois, 30 mois ,22 mois et 7 mois.

Pour conclure, seulement un seul patient (6,6%) peut être considéré comme étant guéri sans progression de la maladie avec un recul suffisant (48 mois) après la néphrectomie.

**Figure 40 : Récapitulatif de l'évolution des cas de notre étude**



# DISCUSSION

Le cancer du rein est le troisième cancer urologique et représente 3% de l'ensemble des cancers. Son incidence est croissante et s'élève à environ 5000 nouveaux cas par an.

Il présente la particularité de réaliser un envahissement veineux par extension dans la veine rénale puis éventuellement dans la veine cave inférieure et enfin dans l'oreillette droite. Ceci sous forme de thrombus où se mêlent à la fois des éléments néoplasiques et cruoriques.

Le stade est un élément pronostic majeur. Mais alors que l'envahissement ganglionnaire a un pronostic très défavorable, le pronostic de l'envahissement veineux est sujet à controverse. Pour certains, il ne modifierait pas le pronostic après exérèse complète alors qu'il paraît être un élément de mauvais pronostic pour d'autres.

## I. Profil épidémiologique :

### 1-FREQUENCE :

- Dans une étude de 1998 faite par LEBRET et al [109] respectivement au service de l'hôpital d'Urologie la Pitié Salpêtrière, Paris, et le service d'Urologie de l'hôpital Foch, Suresnes, les tumeurs rénales avec thrombose veineuse représentait 15% de l'ensemble des tumeur rénales colligées. (5% avec atteinte de la veine rénale seule, 9% avec thrombose de la VCI associé)
- Une autre étude plus récente faite en 2004 par L. BLUTE et al [110] au service d'urologie de la Mayo Clinic au Minnesota aux USA, montrait une fréquence de 19% des tumeurs rénales avec thrombose veineuse, dont 11% avec extension à la veine rénale et 7% à la VCI.
- Dans l'étude faite par RIGAUD et al [111] en 2006 au CHU de Nantes montrait un taux de 10,1%, dont 3,5% avec atteinte de la veine rénale seule, et 6,9% avec extension à la VCI.

- Dans notre étude, les tumeurs rénales avec thrombose veineuse représentaient 10% de l'ensemble des tumeurs rénales colligés dans notre service, ce qui correspond aux données de la littérature.
- Cependant on note un nombre moins élevé de thrombose de la VCI, représentant 3,4% sur l'ensemble des tumeurs rénales, et un nombre plus élevé d'atteinte de la veine rénale seule, avec un pourcentage de 6,8%.

Auteurs	Régions	Année	Fréquence
LEBRET et al [109]	Paris, FRANCE	1998	15%
L.BLUTE et al [110]	Mayo clinic, Minnesota USA	2004	19%
RIGAUD et al [111]	Nantes, FRANCE	2006	10,1%
Notre étude	Fès, MAROC	2018	10%

AUTEURS	Atteinte de la veine rénale seule	Atteinte de la VCI associé
LEBRET et al [109]	5%	9%
L.BLUTE et al [110]	11%	7%
RIGAUD et al [111]	3,5%	6,9%
Notre étude	6,8%	3,4%

## 2-Age :

- Dans l'étude de LEBRET et al [109] en 1998, l'âge moyen était de 68 ans.
- Dans une étude de 2004 faite par BENSALAH et al [108] au CHU de RENNES en France, l'âge moyen de survenu des tumeurs rénales avec thromboses veineuses était de 64,4 ans.
- Dans l'étude de RIGAUD et al [111], on notait un âge moyen de 64,3 ans.

- Une étude plus récente faite en 2010 par Jun Qi et al [112] à Shanghai montre un âge moyen de 57 ans.
- Dans notre série, l'âge moyen était de 62,2 ans, ce qui correspond aux études faites

Auteurs	Région	Age moyen
LEBRET et al (1998)	Paris, France	68 ans
BENSALAH et al (2004)	Rennes, France	64,4 ans
RIGAUD et al (2006)	Nantes, France	64,3 ans
Jun Qi et al (2010)	Shanghai, Chine	57 ans
Notre série (2018)	Fès, Maroc	62,2 ans

### 3-Sexe :

- Dans l'étude de LEBRET et al [109], on notait un sexe ratio 2,64 ;
- Dans la même étude faite en 2004 par RIGAUD et al [111], le sexe ratio H/F était de 1,6 ;
- Dans l'étude de BENSALAH et al [108] faite 2004, on notait un sexe ratio de 1,8.
- Enfin, dans notre série, le sexe ratio H/F était de 1,5 correspondant à peu près aux données de la littérature.

Auteurs	Année	Sexe ratio
LEBRET et al [109]	1998	2,64
RIGAUD et al [111]	2006	1,6
BENSALAH et al [108]	2004	1,8
Notre étude	2018	1,5

## II-Profil clinique :

### A. Symptomatologie révélatrice :

#### *I. SIGNES UROLOGIQUES*

##### *a) Hématurie :*

Bien que sa fréquence soit en constante diminution du fait des progrès diagnostiques, l'hématurie est le grand signe révélateur des cancers du rein.

Pour ceux présentant un envahissement veineux, la fréquence va de 37% pour la série de SKINNER à 58% pour la série de SOSA (avec 50% pour SOGANI et 52% pour PRITCHETT).

Une étude de LEBRET en 1998 montre une fréquence de 62% chez des patients qui présentaient tous un envahissement de la veine cave inférieure [107, 113, 114, 115,109].

Dans notre série l'hématurie était le 2ème signe révélateur et présente dans 44,4% des cas, ce qui correspond aux pourcentages de la littérature même si on ne retrouve pas un pourcentage aussi élevé que la série de LEBRET [109].

Auteurs	Région	Fréquence de l'hématurie
SKINNER et al [107]	Massachussetts, USA	37%
SOSA et al [113]	New York, USA	58%
SOGANI et al [114]	New York, USA	50%
PRITCHETT et al [115]	New York, USA	52%
LEBRET et al [109]	Paris, France	62%
Notre série	FES, MAROC	44%

***b) Douleur lombaire***

Elle constitue par sa fréquence, le deuxième signe révélateur de cancer du rein. Celle-ci est due à la distension de la capsule rénale et peut dans un premier temps égarer vers des origines rhumatismales.

Dans l'étude de CLAYMAN, la douleur est présente dans 15% des cas. Cependant, d'autres auteurs relatent une fréquence plus importante allant de 30% pour SOGANI et LEBRET à 44% pour PRITCHETT [116, 114, 109, 115].

Notre série retrouve une douleur présente chez 88,8% des patients, contrairement aux données des séries, ce qui peut être en rapport avec un retard de consultation des patients.

Auteurs	Région	Fréquence des lombalgies
CLAYMAN et al [116]	Minnesota, USA	15%
SOGANI et al [114]	New York, USA	30%
LEBRET et al [109]	Paris, FRANCE	30%
PRITCHETT et al [115]	New York, USA	44%
Notre série	Fès, MAROC	89%

***c) Masse lombaire***

La présence d'un contact lombaire est généralement un signe tardivement révélateur de cancer du rein, ce qui explique que sa fréquence soit faible et d'autant plus maintenant avec le développement de l'imagerie médicale.

Ainsi SOGANI en 1983 et SOSA en 1984 retrouvent cette masse dans respectivement 28% et 54% des cas alors que nous ne l'avons retrouvée que dans 22% des cas [114, 113].

Il est à noter également qu'aucun de nos patients ne présentaient la triade classique associant les 3 signes précédemment décrits alors que celle-ci est présente dans 10% des cas dans la littérature.

Auteurs	Région	Fréquence des masses lombaires
SOGANI et al [114]	New York, USA	28%
SOSA et al [113]	New York, USA	54%
Notre série	Fès, MAROC	22%

#### d) La varicocèle

Signe d'envahissement de la veine rénale à gauche et de la veine cave inférieure à droite, ce signe classique n'est pas souvent rencontré, allant même jusqu'à ne jamais le retrouver pour CLAYMAN. En revanche, pour SOSA, il est présent dans 20% des cas et pour SKINNER dans 40% [116, 113, 107].

Pour notre part, nous sommes plus proches de CLAYMAN, la varicocèle n'étant retrouvé dans aucun cas de notre série, tout comme LEBRET qui sur 51 patients n'a retrouvé ce signe que dans 3 cas soit 6% [116, 109].

Auteurs	Région	Fréquence des varicocèles
CLAYMAN et al [116]	Minnesota, USA	0%
SOSA et al [113]	New York, USA	20%
SKINNER et al [107]	Massachussetts, USA	40%
Notre série	Fès, MAROC	0%

## II. SIGNES NON-UROLOGIQUES :

- La présence d'une altération de l'état général avec perte de poids et asthénie traduit en règle générale un stade avancé de la maladie.

SOGANI [114] retrouve une perte de poids avec fatigue dans 20% des cas, SOSA [113] dans 29%, LEBRET [109] dans 45% et dans une série plus récente en 2004 de BENSALAH et al [108], dans 39,1%.

Dans notre série, la fréquence était de 44,4%, correspondant à la série de LEBRET.

Auteurs	AEG
SOGANI [114]	20%
SOSA [133]	29%
LEBRET [109]	45%
BENSALAH [108]	39%
Notre série	44,4%

- Aucun de nos patients ne présentait d'HTA ni de syndrome de STAUFFER comme SCETBON, CHERRIE ou SKINNER dans leurs études respectives [117, 118, 107]. La présence d'un envahissement veineux ne semble donc pas prédisposer à la présence de syndrome paranéoplasique.
- 14% des patients pour SOGANI et 28% pour SOSA présentaient des œdèmes des membres inférieurs alors que nous n'en avons constaté pour notre part aucun cas [114, 113].
- Il est à noter que seul SOSA dans la littérature présente un patient avec une hépatomégalie et une insuffisance hépato-cellulaire en rapport avec un envahissement de la veine cave inférieure.

**Au total :**

On s'aperçoit que dans le cas de tumeur rénale avec atteinte veineuse, les patients sont rarement asymptomatiques, 93,3% dans notre série étaient symptomatique et 75% pour RIGAUD et al en 2006. On remarque également que même si l'examen clinique reste indispensable, il n'oriente que rarement vers une atteinte veineuse (aucun patient ne présentait une varicocèle ou des œdèmes des membres inférieurs).

### **III. BILAN RADIOLOGIQUE :**

L'importance du bilan radiologique, outre le fait de réaliser le bilan d'extension à la recherche de métastases, est d'apprécier l'étendu de l'envahissement veineux afin de déterminer le plus précisément possible la stratégie opératoire.

#### **A. L'ECHOGRAPHIE :**

Comme nous l'avons déjà dit, l'échographie est l'examen réalisé en première intention devant des signes évocateurs de lésion rénale.

L'échographie doit permettre la visualisation d'un bourgeon endo-veineux.

Pour CORNUD, en cas de visualisation de la veine rénale, la présence d'un bourgeon peut être affirmée ou infirmée dans 100% des cas alors qu'un thrombus cave n'est visualisable que dans 70% des cas [119].

A l'inverse, GOLDSTEIN est plus prudent montrant que l'échographie sous-estime voire ignore l'existence d'un thrombus [120].

Dans notre série, l'échographie n'a fait en aucun le diagnostic d'envahissement de la veine rénale ni de la VCI.

L'échographie apparaît donc comme un bon examen pour le diagnostic de tumeur rénale mais qu'en aucun cas il ne suffit à lui seul pour apprécier l'envahissement veineux.

Actuellement, se développe énormément l'écho doppler couleur, nous ne pouvons ici apporter de contribution sur son intérêt car il n'a été réalisé chez aucun cas de notre série. Cet examen non invasif et simple de réalisation semble permettre la visualisation exacte du thrombus et notamment son pôle supérieur. Mais son efficacité est dépendante d'une part du radiologue et d'autre part des conditions d'examen qui peuvent alors le rendre peu rentable (obésité, gaz intestinaux, ...) si bien qu'il reste pour l'instant un examen de complément au scanner ou à l'IRM.

## **B. LE SCANNER :**

L'envahissement veineux se traduit par un élargissement du diamètre de la veine mais il ne suffit pas à lui tout seul pour affirmer la présence d'un thrombus néoplasique.

Le diagnostic est plus difficile à droite qu'à gauche pour des raisons anatomiques. La veine rénale droite est plus courte et peut être laminée par une volumineuse tumeur. Son trajet oblique rend également son étude difficile.

Le scanner est un bon examen pour apprécier l'atteinte veineuse, sa sensibilité est respectivement pour BOYER et COULANGE, en cas d'envahissement de la veine rénale de 70 et 78% et en cas d'atteinte de la veine cave inférieure de 66,6 et 95% [121, 122]. Cependant il ne permet pas d'affirmer l'envahissement de la paroi veineuse et il ne peut être qu'un élément d'orientation par l'étude du diamètre de la veine cave comme l'a montré GOHJI [123]. Par ailleurs, le scanner spiralé peut donner des images de flux veineux ayant pris le contraste de façon hétérogène faisant porter

à tort le diagnostic de thrombus veineux dans la veine cave inférieure. L'étude des clichés tardifs permet alors de rétablir le diagnostic.

Dans notre série le scanner était très fiable pour la visualisation de l'atteinte de la veine rénale, avec une sensibilité de 87%, et moins fiable pour la visualisation de l'atteinte de la veine cave inférieure, avec une sensibilité de 66,6%, ce qui correspond à l'étude de COULANGE.

La limite supérieure du thrombus a correctement été évaluée dans 87% des cas, ce qui est en accord avec BOYER et HELENON qui montrent que les coupes axiales transverses du scanner définissent imprécisément la limite du thrombus cave [121, 124].

Auteurs	Sensibilité du scanner pour la visualisation du thrombus de la veine rénale	Sensibilité du scanner pour la visualisation du thrombus de la veine cave inférieure
BOYER et al [121]	70%	66,6%
COLANGE et al [122]	78%	95%
Notre étude (2018)	86,7%	66,6%

### C. L'IRM :

Cet examen est pour tous les auteurs l'examen de référence pour les cancers du rein avec envahissement veineux. Il est moins invasif que le scanner car ne requiert pas l'injection d'iode et apporte plus de renseignements avec une meilleure sensibilité comme le montre HELENON dans son étude où la sensibilité est de 88% pour la veine rénale et 100% pour la veine cave inférieure [125].

Son intérêt réside également dans le fait qu'il permet une étude précise du thrombus. Il est néoplasique si le diamètre de la veine est augmenté et si le signal est identique à celui de la tumeur et intense en T2. Il est cruorique s'il n'y a pas d'augmentation du diamètre de la veine ni de signaux intenses en T1 [122].

Cet examen présente également l'avantage de montrer avec précision le pôle supérieur du thrombus si l'on dispose de coupes frontales et sagittales. La réalisation d'une séquence frontale sous asservissement ECG afin de limiter les artéfacts cardiaques permet une étude précise des veines sus hépatiques et de l'oreillette droite et donc du thrombus lorsqu'il remonte jusque-là [126].

Mais, comme avec le scanner, il ne permet pas d'affirmer une atteinte de la paroi veineuse.

L'IRM est de plus le meilleur examen pour définir l'importance de la circulation veineuse collatérale. La possibilité de réaliser des coupes dans différents plans permettant d'apprécier les différents réseaux de suppléance avec plus de précision [127]. Ceci permet en per-opératoire de ligaturer la veine cave inférieure, si cela est nécessaire, sans reconstruction.

Dans notre série l'IRM n'a été réalisé que dans 5 cas, à chaque fois pour un envahissement de la veine cave inférieure, et sa sensibilité fut alors de 80% un peu moins que ce qu'on peut voir dans les séries sus cités.

#### **D. L'ECHOGRAPHIE TRANS-OESOPHAGIENNE :**

Cet examen vient en complément du scanner et de l'IRM en cas d'atteinte supra diaphragmatique. Elle permet à la fois d'apprécier la hauteur exacte du thrombus et la fonction myocardique bien utile pour l'anesthésie.

Elle prend également toute son importance en per-opératoire où elle permet d'affirmer l'ablation complète du thrombus et visualise d'éventuels embolus néoplasiques.

Nous avons eu recours à cet examen dans les 5 cas d'atteinte veineuse atteignant la VCI.

## **E. QUEL BILAN REALISER ?**

Actuellement, et selon les dernières recommandations de la CCAFU 2016–2018, les 2 examens recommandés pour le bilan d'un cancer du rein sont l'échographie et le scanner avec injection de produit de contraste [128].

L'extension à la veine rénale et/ou à la veine cave inférieure recherchée à la phase cortico-médullaire doit être analysée également à la phase tubulaire offrant une opacification plus complète et homogène du système veineux cave ; en cas de doute, un complément par échographie doppler ou IRM peut être nécessaire.

Une échographie per-opératoire est souhaitable dans l'atteinte de la veine cave à chaque fois que cela est possible.

## **IV. TECHNIQUES CHIRURGICALES :**

### **A. La néphrectomie totale élargie (NTE) :**

La NTE est considérée comme le gold standard dans le traitement des CCR localement avancés [129,130]

Une amélioration du résultat en utilisant une approche chirurgicale standardisée a été décrite par Robson et al. Selon cette technique standardisée, la NTE consiste à enlever le rein, emportant avec lui la graisse péri néphrétique, le fascia de Gerota, la glande surrénale, ainsi qu'un curage des ganglions para-aortique et para-cave extensif à partir de la membrane de bifurcation de l'aorte. [131]

La surrénalectomie et la lymphadénectomie systématique sont actuellement controversées.

L'élément le plus important à respecter pour la réalisation d'une néphrectomie totale élargie est l'exérèse en dehors du fascia de Gérota permettant d'assurer des marges saines lorsqu'un franchissement capsulaire de la tumeur est suspecté.

### ***1) Place de la surrénalectomie :***

La surrénalectomie homolatérale de routine a toujours fait partie de la NTE depuis que celle-ci a été décrite par ROBSON et al. [131]

L'intérêt de la surrénalectomie systématique est actuellement discuté du fait de la fréquence des petites tumeurs du rein et de la qualité de l'imagerie. En effet, la fréquence de surrénale saine à l'examen anatomopathologique est actuellement importante.

Le pronostic de l'atteinte surrénalienne est péjoratif avec 30 % de survie à 36 mois. La conservation surrénalienne sera fonction de la fréquence de l'atteinte tumorale et des facilités de diagnostic par imagerie. [132]

La fréquence de l'atteinte surrénalienne homolatérale varie avec le temps. [133] Dans des séries cliniques, avec étude histologique des pièces opératoires, la fréquence de l'atteinte surrénalienne est de 10%. [134]

**Actuellement, l'intérêt de la surrénalectomie est essentiellement pronostique. Elle n'est recommandée que dans les cas suivants : [135]**

- **Anomalie morphologique de la surrénale sur le scanner préopératoire ou à l'exploration peropératoire.**
- **Tumeur de stade T3 – T4 quelle que soit sa topographie**

**Il n'y a pas d'argument pour recommander la surrénalectomie systématique dans les tumeurs T1–2 y compris au niveau du pôle supérieur du rein.**

### ***2) Place de la lymphadénectomie :***

L'effet thérapeutique de la lymphadénectomie associée à la néphrectomie élargie a été suggéré par ROBSON et depuis plusieurs études ont confirmé cette attitude [43,136], d'autres n'ont pas retrouvé ces résultats [178, 179].

La présence de métastases ganglionnaires dans le cancer rénal est un facteur de mauvais pronostic. La survie à 5 ans est de 50 à 90% en l'absence d'atteinte ganglionnaire et de 25% en cas d'atteinte ganglionnaire [137,138].

La fréquence de l'envahissement ganglionnaire est de 2% à 9% dans les maladies localisées contre 45% en cas de maladie localement avancée ou métastatique.

Il n'existe à ce jour pas de standard reconnu quant à la réalisation du curage l'état des lieux est le suivant :

**Dans la maladie localisée, la plupart des séries modernes ne montrent pas de différence en termes de récurrence locale, qu'un curage soit réalisé ou non, ce taux étant de toute façon faible (2 à 3%). [139]**

**La seule étude prospective randomisée réalisée à ce jour sur l'intérêt du curage (EORTC), bien qu'il s'agisse de résultats préliminaires ne montrait pas de différence en termes de progression ou de survie à 5 ans qu'un curage soit fait ou non. [139]**

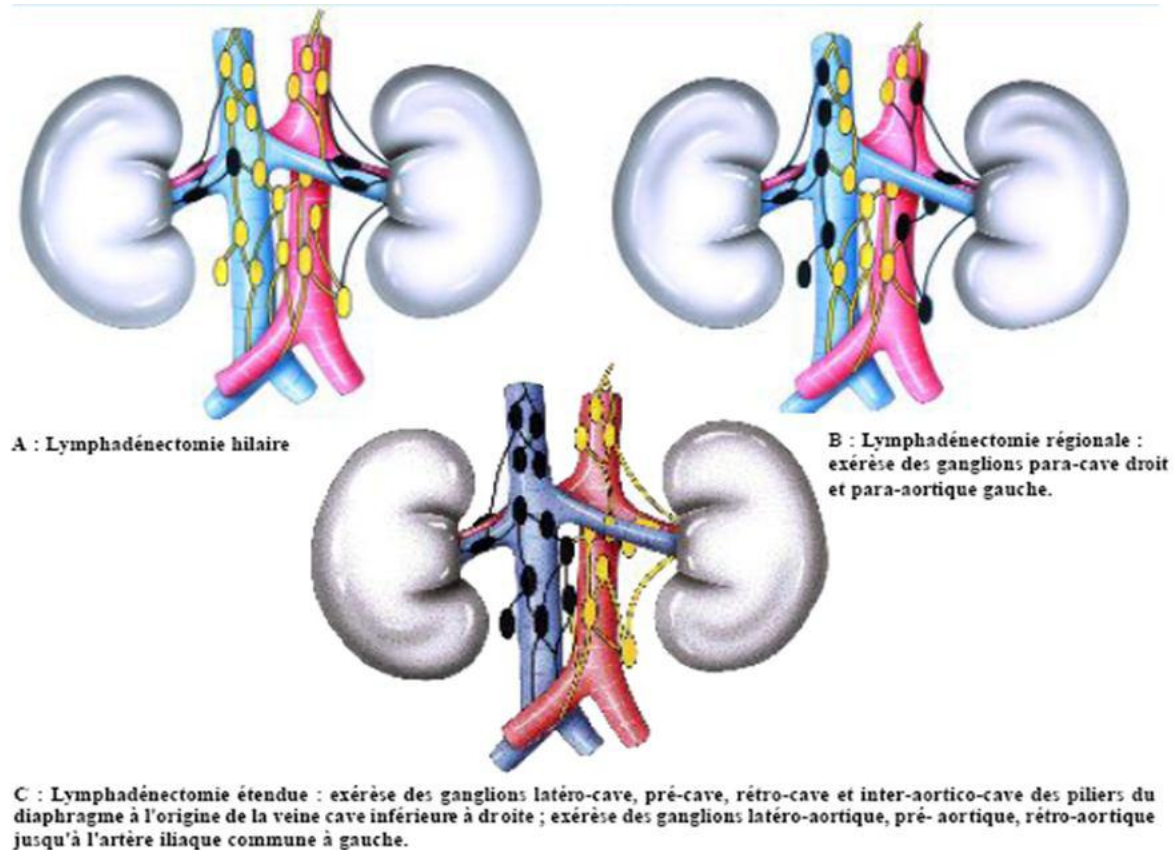
Sous le terme de lymphadénectomie, trois types de curages ganglionnaires sont définis (Fig. 41). [140,141]

La dissémination du cancer du rein se fait par voie lymphatique, mais principalement par voie veineuse et rend ainsi discutable le contrôle de la maladie par une lymphadénectomie même étendue, mais les données disponibles suggèrent qu'un curage ganglionnaire étendu chez les patients atteints de CCR localement avancé pourrait être bénéfique lorsque cela est techniquement faisable.

**Un curage ganglionnaire chez les patients ayant un cancer du rein localement avancé avec un bilan d'extension négatif peut être réalisé avec deux objectifs : [142]**

- **L'un pronostique (l'envahissement ganglionnaire est un facteur pronostique indépendant)**

- L'autre dans un but de recherche clinique pour inclure les patients porteurs d'un cancer du rein à haut risque évolutif dans les protocoles de traitement adjuvant.



**Figure 41 : Types de curages ganglionnaires dans la NTE.**

## **B. Management du thrombus veineux :**

L'association d'un thrombus veineux au cancer rénal bouleverse le profil de l'acte opératoire, ainsi ce qui devait être une intervention viscérale classique devient un geste vasculaire auquel on doit se préparer matériellement et intellectuellement. Ceci nécessite un contrôle vasculaire premier sans mobilisation préalable du thrombus.

### ***1) Contrôle artériel :***

La ligature de l'artère rénale droite, lors de toute exérèse viscérale, précède la ligature de la veine. Cette règle chirurgicale ne doit pas être transgressée lors d'une néphrectomie, même s'il existe un bourgeon dans la veine cave inférieure.

L'artère rénale étant postérieure à la veine, or, en cas d'envahissement de la veine cave, il faut éviter de mobiliser la veine, sous peine de provoquer une migration embolique. De plus, le rein cancéreux est souvent volumineux, la veine rénale et la veine cave sont fréquemment distendues, ce qui complique l'accès à l'artère rénale.

L'embolisation de l'artère rénale, réalisée en préopératoire immédiat afin de minimiser l'inconfort voire la symptomatologie sévère due à l'infarctus rénal et à éviter le risque de fragmentation ischémique du thrombus, permet au mieux de résoudre ce problème. [16]

L'embolisation artérielle réduit la perte de sang en diminuant la circulation collatérale à la surface du rein et au niveau du hile. Elle permet la ligature de la veine rénale sans ligaturer d'abord l'artère et permet aussi de faciliter l'isolement chirurgical de la tumeur et d'obtenir un meilleur plan de clivage grâce à l'œdème considérable qui se développe autour de la tumeur.

### ***2) Contrôle veineux et exérèse du thrombus :***

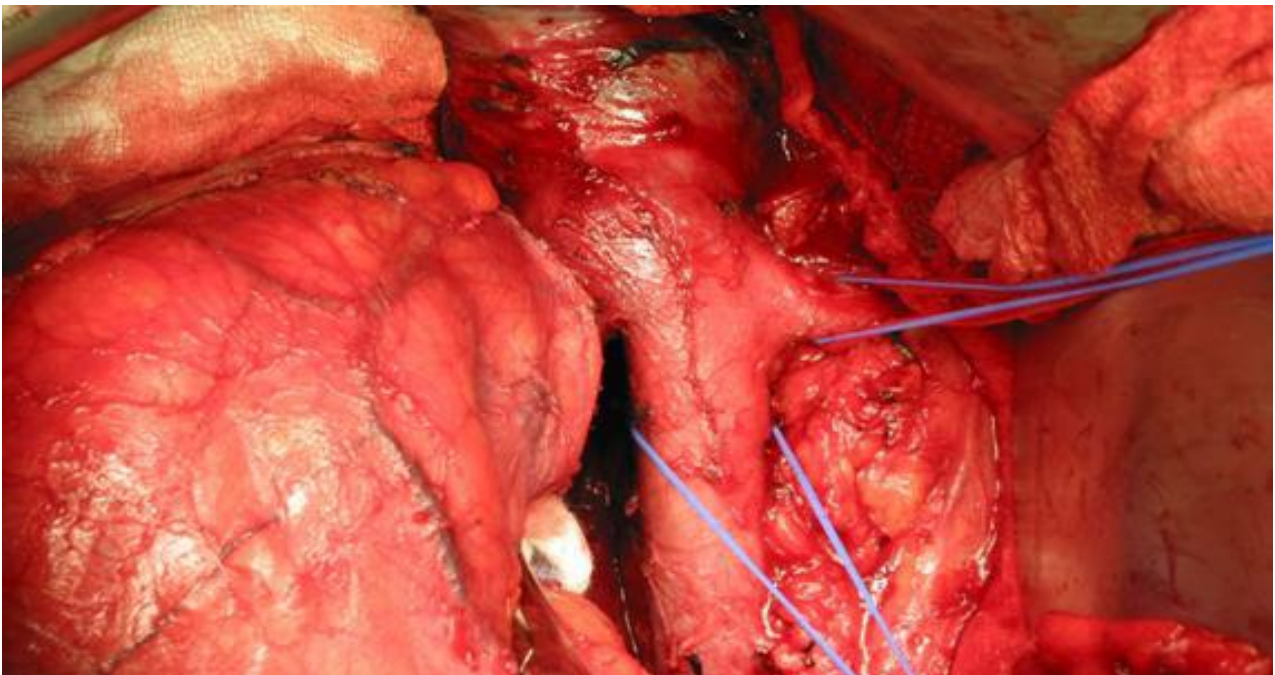
Le contrôle veineux constitue une véritable pierre angulaire de l'intervention.

Un contrôle veineux incomplet expose à deux dangers :

- **L'embolie pulmonaire per-opératoire**, par migration d'un fragment du thrombus.
- **Saignement incontrôlable** lorsque, le bourgeon ayant été extrait, le sang en provenance de l'oreillette droite jaillit par la cavotomie et inonde le champ opératoire.

Ainsi ce contrôle veineux doit être complet et circonscire au large du bourgeon tumoral, portant sur la veine cave inférieure en aval et en amont, ainsi que sur les deux veines rénales. [16]

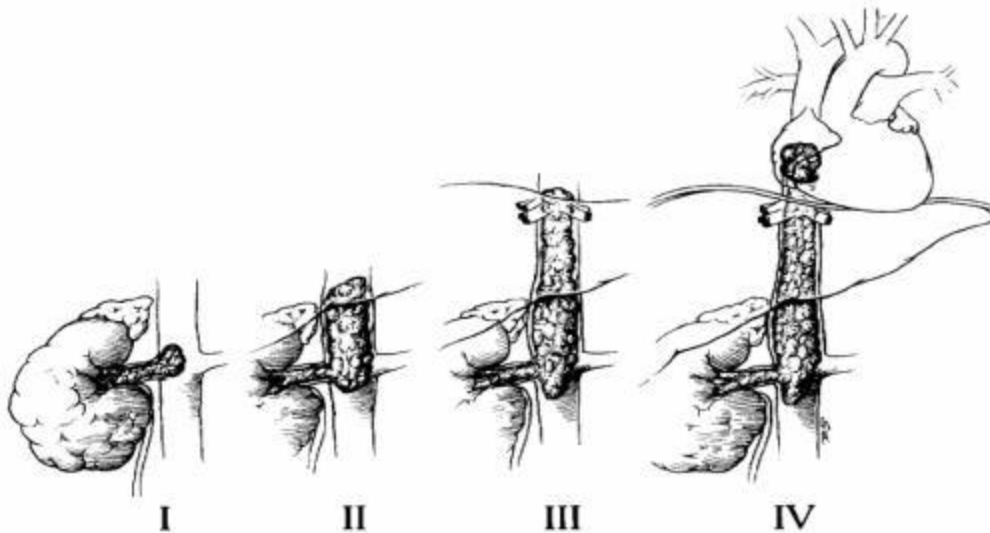
La cavotomie s'effectue longitudinalement sur 4 ou 5 centimètres, au niveau de la veine cave sus-rénale. L'incision a intérêt, selon Skinner, à être latéralisée vers le bord de la veine cave homolatéral au cancer. Ceci permet de la prolonger pour circonscire la veine rénale et rend possible l'extirpation monobloc du rein cancéreux et du prolongement tumoral. Une incision latéralisée autorise également, le cas échéant, une résection plus économique du fragment pariétal envahi par le bourgeon tumoral.



**Figure 42 : Exposition des deux veines rénales et de la veine cave inférieure.**

### **3) Contrôle du bourgeon tumoral en aval :**

L'extension du thrombus tumoral dans la veine cave inférieure peut être classée en quatre niveaux (fig. 43) selon la classification de *Mayo Clinic*. [143]



**Figure 43 : Classification du thrombus cave selon la Mayo Clinic.**

**Stade I** : extension à moins de 2 cm de la veine rénale.

**Stade II** : extension à plus de 2 cm mais sous la confluence des veines sus hépatiques.

**Stade III** : atteinte au-delà des veines sus hépatiques mais sous diaphragmatique.

**Stade IV** : extension sus diaphragmatique.

La détermination de l'extension exacte de thrombus tumoral est essentielle afin de choisir l'approche chirurgicale appropriée allant du simple clampage latéral de la veine cave à une circulation extracorporelle avec arrêt cardiaque.

a) **En cas d'atteinte limitée à la veine rénale :**

Quelle que soit la voie d'abord choisie, et après ligature de la ou des artères rénales, il faut effectuer un clampage latéral de la veine cave inférieure au niveau de l'ostium de la veine rénale afin d'éviter tout risque de migration embolique lors de la mobilisation de la tumeur. La suture ne pose généralement aucun problème et est réalisée par un surjet de fil non résorbable si l'ostium a été emporté sinon par une simple ligature.

b) **En cas d'atteinte de la veine cave inférieure :**

Il est alors nécessaire de réaliser un contrôle précoce de la veine cave inférieure en sus et sous thrombotique ainsi que de la veine rénale controlatérale afin d'éviter là aussi toute migration embolique lors des différentes manœuvres et également une perte sanguine trop importante lors de la cavotomie.

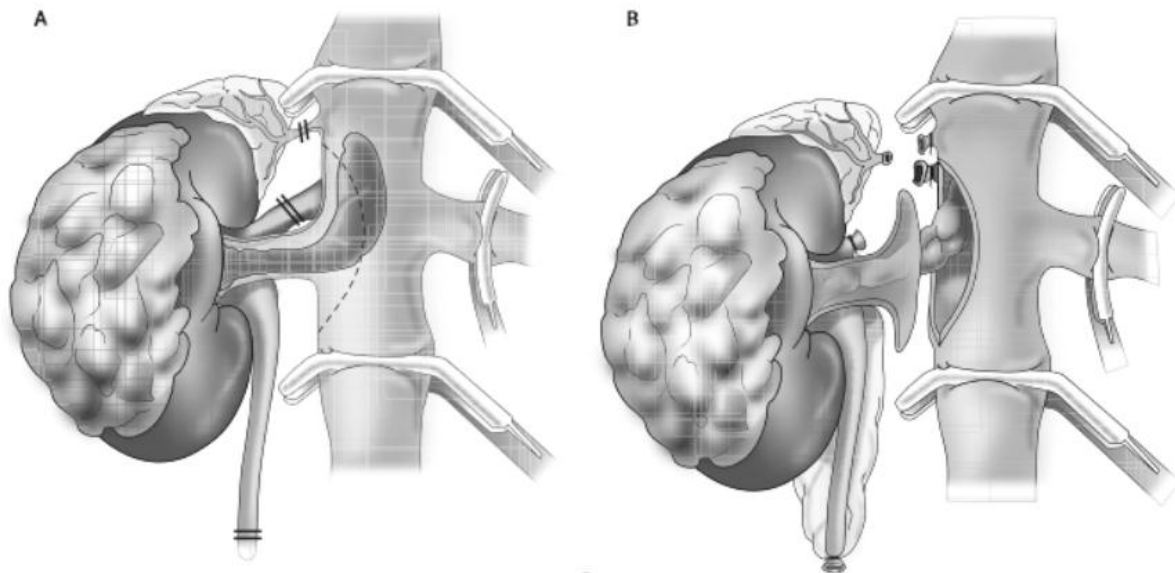
Le choix de la voie d'abord dépend de plusieurs facteurs, l'expérience du chirurgien, la hauteur du thrombus, la morphologie du patient.

- **Stade I :**

L'extrémité du bourgeon affleure la veine cave Il nécessite un contrôle de la veine cave dans sa portion sous hépatique en clampant la veine cave sous rénale, la veine rénale controlatérale et la veine cave sous hépatique (**fig. 44**).

Lorsque le bourgeon affleure simplement la veine cave, on réalise un clampage latéral de la veine cave à l'aide d'un clamp de Satinski.

Ce clampage encadre l'ostium de la veine rénale et permet une extraction complète du thrombus sans aucune assistance circulatoire [144].



**Figure 44 : Clampage et extraction du bourgeon cave stade I avec une dissection cave réduite**

- **Stade II :**

Le bourgeon est sous-hépatique et une dissection plus extensive de la veine cave, surtout en haut, est nécessaire. Il peut être avantageux d'effectuer d'abord la néphrectomie, ce qui permet un meilleur accès et l'exposition de la VCI (fig. 45). [145]

Pour limiter cette dissection, il est également possible d'utiliser un ballon d'occlusion endovasculaire. Sous le contrôle d'une échographie transoesophagienne (ETO), un ballon est introduit par une courte cavotomie jusqu'au-dessus du thrombus, le ballon est ensuite gonflé sous contrôle échographique jusqu'à occlusion complète de la veine cave.

Le risque de fragmenter ou mobiliser le thrombus lors de la procédure est minime selon les équipes qui utilisent cette technique ; sur une série de 28 cas consécutifs (stade 2 et 3),

Zini n'a décrit aucune migration du thrombus lors de la chirurgie sous contrôle d'une ETO. [4]

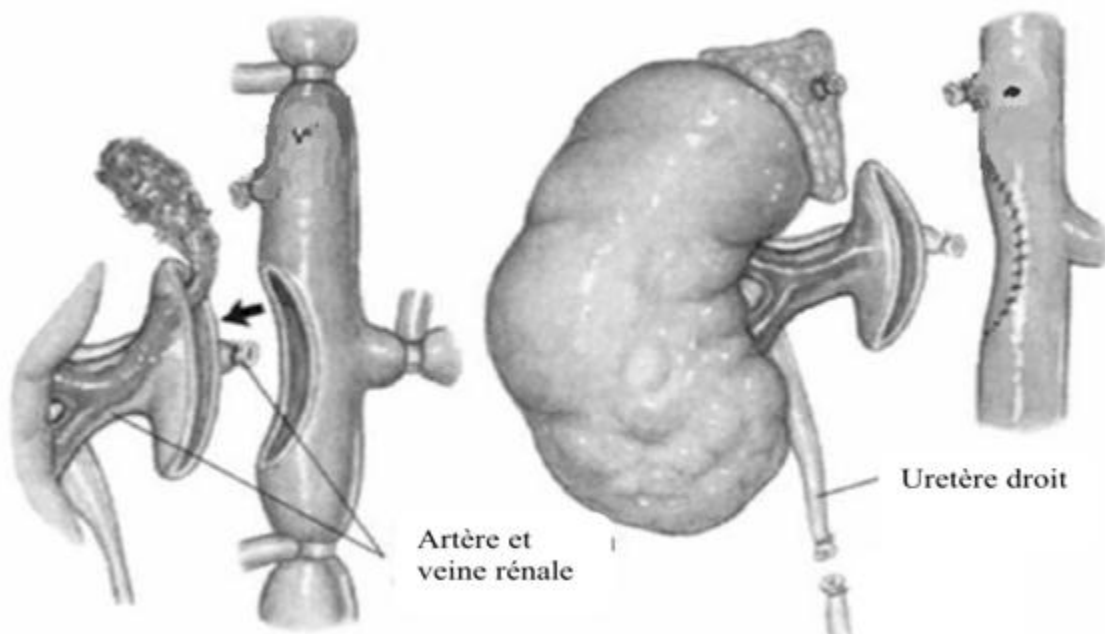
Une fois le bourgeon cave extrait, trois possibilités s'offrent à l'opérateur :

- Le thrombus restant dans la veine rénale est repoussé pour permettre de lier celle-ci en aval du bourgeon ;
- La veine rénale est incisée circonférentielle ment au niveau de sa terminaison ;
- Un clamp de Statinsky est placé latéralement sur la VCI afin d'en réséquer une pastille, en cas d'adhérences du bourgeon à l'angle rénocave.

La cavotomie est refermée avec un fil de polypropylène ; en s'étant assuré par l'exploration visuelle de l'exérèse complète du thrombus.

A la fin de la suture, avant de nouer, on procède au déclampage distal afin de flusher d'éventuels débris ou bulles d'air.

On procède ensuite au déclampage séquentiel en débutant par le clamp distal, permettant de vérifier la bonne étanchéité du surjet. [146]



**Figure 45 : Clampage et extraction d'un bourgeon cave stade II.**

- **Stade III :**

L'extrémité du thrombus est située entre l'abouchement de la veine rétro-hépatique la plus basse et l'abouchement des veines sus hépatiques.

L'abord de la veine cave rétro-hépatique nécessite la mobilisation complète du foie droit ; souvent accompagnée de la manœuvre de PRINGLE ; cette mobilisation nécessite la section des attaches postérieures du foie, que sont les ligaments triangulaires et coronaires droits.

Ce temps est suivi par la dissection ascendante de la face antérieure de la veine cave rétro-hépatique. La mise à nu de la veine cave inférieure nécessite, ensuite, la section de veines hépatiques accessoires dont le nombre et le calibre sont variables.

Lorsque le contrôle de la veine cave est possible au-dessous de l'abouchement des veines sus-hépatiques, l'ouverture cave se fait après clampage de la veine cave sous rénale et du pédicule controlatéral.

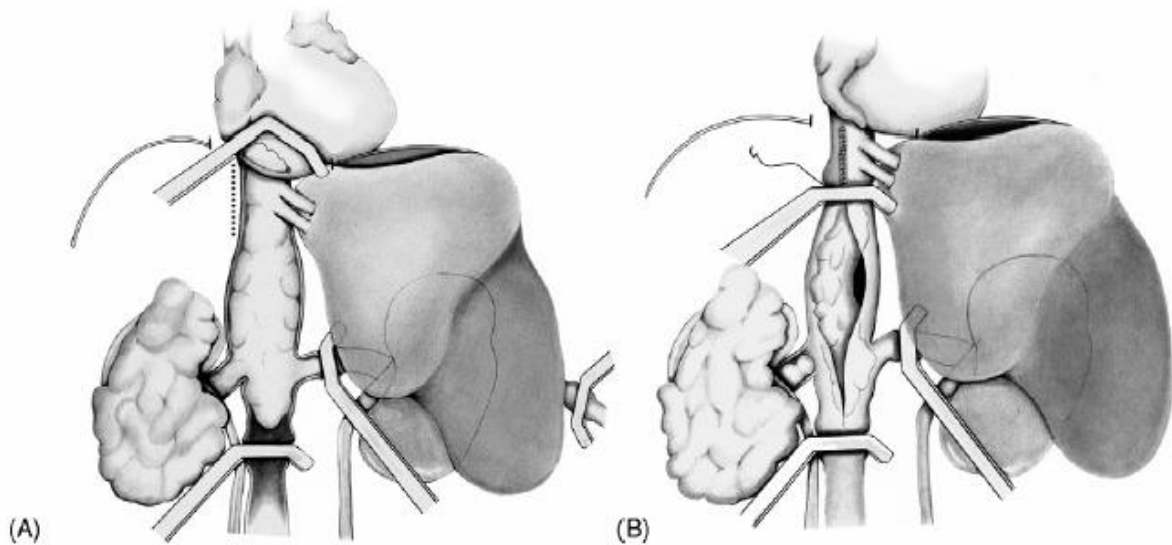
La cavotomie est refermée quand l'exérèse du thrombus est complète, par contre s'il existe une adhérence à la paroi cave, un clampage du pédicule hépatique est nécessaire.

Lorsque le contrôle de la veine cave n'est possible qu'au-dessus des veines sus-hépatiques, le clamp est placé sur la veine cave inter-hépto-diaphragmatique ou la veine cave intra péricardique.

- Le premier temps consiste à clamber la veine cave inférieure au-dessous du pédicule rénal et lier la veine surrénalienne droite. Ceci est indispensable pour obtenir une exclusion complète du segment de la veine cave inférieure rétro-hépatique.
- Le deuxième temps est le clampage du pédicule hépatique soit par une tirette, soit par un clamp vasculaire, ceci correspond à la manoeuvre de Pringle. [147]

- Le troisième et dernier temps est le clampage de la veine cave inférieure sushépatique.

Le clampage de la veine cave inférieure entre l'oreillette droite et le foie supprime la totalité du retour veineux cave inférieur. Seul persiste un tiers du retour veineux par le système cave supérieur.



**Figure 46 : Clampage intra péricardique pour un thrombus stade III.**

**A : La veine cave intra-péricardique est clampée pour descendre le bourgeon.**

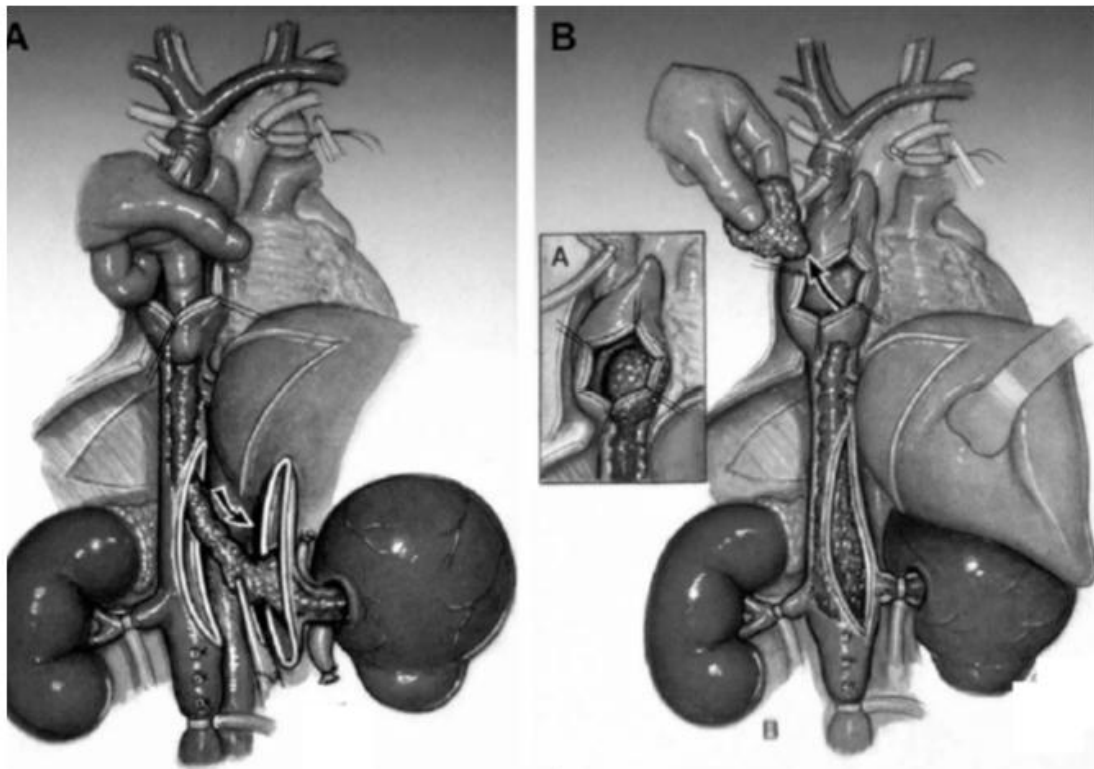
**B : Après fermeture de la cavotomie le clamp est abaissé sous les veines hépatiques pour limiter l'instabilité hémodynamique.**

- **Stade IV**

Le contrôle de l'oreillette droite implique une circulation extracorporelle d'assistance.

La technique est habituelle en chirurgie cardiaque avec une canulation veineuse au niveau de la veine cave supérieure et de la veine fémorale droite. Il s'agit d'une chirurgie à cœur battant en normo thermie.

Plusieurs auteurs différencient le cas où la tête du bourgeon flotte dans l'oreillette droite et le cas où il existe un envahissement massif. [148] (fig. 47).



**Figure 47 : Extraction d'un thrombus stade IV.**

**A :** Le thrombus est repoussé à travers une auriculotomie dans la veine cave inférieure d'où il sera extrait.

**B :** Extraction directe du thrombus par l'oreillette.

## 6) Autres techniques d'exérèse du thrombus :

L'extension thrombotique des tumeurs du rein peut présenter des difficultés chirurgicales, directement liées au niveau d'intéressement de la VCI. Le contrôle de la VCI est nécessaire aussi bien pour réaliser l'hémostase au cours de l'ablation du thrombus tumoral que pour éviter une embolie pulmonaire au cours des manipulations, des décès dus à cette complication ont été rapportés. [149]

Les abords chirurgicaux classiques destinés à contrôler la VCI augmentent significativement l'importance de ces opérations dans la mesure où la tumeur primitive peut habituellement être enlevée par une petite incision du flanc.

Certains ont proposé la mise en place d'un filtre de Greenfield en préopératoire par la veine jugulaire interne droite, sous contrôle scopique et après injection de produit de contraste visualisant la VCI et la partie supérieure du thrombus quand celle-ci est haut située. On peut également le faire en peropératoire par la cavotomie après l'extraction du thrombus. Le corps du filtre est placé au niveau de la veine cave rétro-hépatique.

La migration de ce filtre reste la complication la plus redoutable on a décrit des migrations du filtre dans l'oreillette droite ou dans la veine cave supérieure. D'autres complications plus rares ont été décrites tel que la rupture des pattes du filtre et le mauvais positionnement du filtre. La connaissance de ces complications a permis le développement de ces matériaux. [150]

L'occlusion par ballonnet de la VCI supra-hépatique offre une alternative sûre au contrôle chirurgical de ce vaisseau dans les situations difficiles. De plus, cela permet de réaliser la néphrectomie par une petite incision retro péritonéale conventionnelle plutôt que par l'exposition large nécessitée par la VCI en évitant la mobilisation du foie ou la dissection au niveau du thorax. La position du guide dans

la veine sus-hépatique évite la manipulation du thrombus au cours de la mise en place du ballonnet.

Cette technique permet ainsi une dissection minimale et l'ablation de la tumeur en toute sécurité surtout en cas de thrombus rétro-hépatique.

FREED, en s'aidant d'une sonde de Fogarty veineuse, se passe de contrôle distal et extrait un bourgeon remontant dans l'oreillette droite par simple cavotomie sous-hépatique, ceci en maintenant une pression respiratoire positive pendant la manoeuvre. Cette pression positive, augmentant la pression auriculaire droite, est l'élément véritablement efficace dans l'extraction du bourgeon. [16]

LOUGHLIN propose l'introduction d'un cystoscope flexible au travers de la cavotomie vers les veines sus-hépatiques après mise en place d'une CEC. L'irrigation à travers le cystoscope assure une bonne visibilité et permet une inspection rapide des veines sus-hépatiques.

On peut alors rechercher les parties adhérentes du thrombus tumoral, qui peuvent être aisément retirées grâce à une pince flexible. [151]

Une autre équipe a proposé de réaliser une échographie intra-abdominale et une échocardiographie transoesophagienne avant la fermeture de la cavotomie, pour confirmer l'exérèse complète du bourgeon néoplasique. [152]

## **V. LE TRAITEMENT MEDICAL ADJUVANT ET NEOADJUVANT DANS LE CCR AVEC THROMBUS VEINEUX :**

Le cancer du rein, longtemps parent pauvre en matière de thérapeutiques anticancéreuses, a connu un bouleversement récent avec l'arrivée des thérapies ciblées.

Les médicaments anticancéreux sont essentiellement proposés pour traiter les cancers du rein métastatique. Les deux principaux types de médicaments utilisés sont l'immunothérapie et les thérapies ciblées.

Les chimiothérapies conventionnelles sont peu efficaces dans le CCR, avec un taux de réponse inférieur à 10% en monothérapie. La radiothérapie qui permet une destruction locale des cellules cancéreuses est également inefficace. Cette dernière peut néanmoins être utilisée en cas de métastases osseuses ou cérébrales à titre palliatif. [153]

Les patients avec tumeurs rénales étendues à la veine cave sont des patients à haut risque de récurrence.

Excepté dans le cadre d'essais cliniques actuellement en cours, les médicaments anticancéreux ne sont pas utilisés pour traiter les cancers du rein localisés et localement avancés.

### **A. Les anticancéreux dans le CCR :**

#### **1. L'immunothérapie :**

L'immunogénicité joue un rôle important dans le développement du cancer du rein. [154]

Les protocoles d'immunothérapie à base de cytokines, notamment interleukine 2 ou IL- 2 (Proleukin®) et interféron alpha 2a ou INF $\alpha$ -2a (Roferon®), administrables

uniquement par voie IV ou injection sous-cutanée (SC), étaient jusqu'en 2005 les seuls traitements disponibles dans le cancer du rein.

Malgré cette possibilité thérapeutique, le bénéfice apporté aux patients était limité : effets secondaires nombreux, survie globale médiane de 10 à 12 mois et taux de survie à 5 ans inférieur à 10 % en cas de métastase(s). [153]

L'immunothérapie n'est malheureusement active que chez une très faible proportion de patients car seuls les carcinomes à cellules claires répondent à l'immunothérapie. [155]

L'immunothérapie est également un traitement présentant une forte toxicité ce qui nécessite des équipes et des centres spécialisés. [156]

A ce titre l'immunothérapie est recommandée uniquement chez les patients de bon pronostic en excellent état général. [157]

***a. L'interféron alpha 2a (INF $\alpha$ -2a) :***

Le mécanisme par lequel l'IFN exerce un effet antitumoral est inconnu à l'heure actuelle. Dans le cadre du cancer du rein, il est administré en injections sous-cutanées.

La réponse au traitement est caractérisée par une régression lente de la masse tumorale. Le délai de réponse est en général de 3 à 4 mois.

***b. Les interleukines :***

Aucune étude n'a montré une supériorité de l'une de ces deux voies d'administration. [158,157]

D'autres cytokines sont actuellement en cours d'évaluation dans le cancer du rein comme l'IL5 qui est une IL 2 améliorée capable de provoquer la prolifération, la différenciation et l'activation des lymphocytes T CD8+ et des cellules NK. [159]

## **2. Les thérapies ciblées :**

### **a. Le concept de la cible :**

Les thérapies ciblées (TC) se différencient des chimiothérapies traditionnelles par leur spécificité.

En effet là où un anticancéreux classique se contente d'agir de manière non sélective sur toutes les cellules de l'organisme en induisant une toxicité élevée, les TC agissent spécifiquement sur les cellules cancéreuses en ciblant les mécanismes de conversion d'une cellule normale en cellule tumorale.

« Ce que l'on cible dans les thérapies ciblées, c'est l'oncogénèse elle-même et non plus la prolifération cellulaire ». [160]

De par leur ciblage, les TC limitent les effets indésirables même si aucune thérapeutique n'est exempte, à l'heure actuelle, de toxicité.

On peut distinguer les cibles dites *passives* qui n'ont aucune fonction ou alors une fonction minimale et les cibles *actives* qui ont au contraire un rôle clé au sein de la cellule tumorale.

L'inhibition d'une cible active a des répercussions sur le fonctionnement de la cellule.

Les cibles actives peuvent être classées en deux sous-groupes selon qu'elles sont mono- ou multi-spécifiques.

Dans le traitement du CCR on retrouve des TC mono-spécifiques (les inhibiteurs de mTOR) et des TC multi-spécifiques (les inhibiteurs de tyrosine-kinases, ITK ou TKI). Une cible active peut aussi être classée selon qu'elle soit indispensable ou non pour la tumeur.

En matière de tumeurs rénales, ces nouvelles drogues ciblent l'angiogénèse et la transduction du signal des récepteurs des facteurs de croissances vasculaires.

***b. Les antis angiogéniques :***

Actuellement, plusieurs médicaments ciblant l'angiogenèse ont été approuvés à la fois aux Etats-Unis et en France pour le traitement du CCR métastatique. L'objectif de l'association des antis angiogéniques est de bloquer, par l'administration concomitante de plusieurs antis angiogéniques, plusieurs voies de signalisation.

***i. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase : TKI***

Les TKI sont des petites molécules de synthèse qui se présentent comme des analogues structurels de l'ATP. Elles agissent par compétition avec celui-ci au niveau des récepteurs de tyrosine kinase à l'intérieur de la cellule. Ainsi le récepteur à tyrosine kinase ne peut plus phosphoryler son substrat. [161]

➤ ***Le Sunitinib (Sutent®) :***

C'est un TKI multi-cible qui s'administre par voie orale à la dose de 50mg par jour, 4 semaines sur 6.

**C'est un médicament commercialisé au Maroc.**

Les effets du Sunitinib sur la masse tumorale semblent associés à une réduction de la taille et à une nécrose tumorale. La modification de la masse tumorale peut influencer la prise en charge chirurgicale du cancer du rein localement avancé.

**Pour KARAKIEWICZ et al, un traitement néo adjuvant par Sunitinib a permis de rendre accessible à la chirurgie la masse tumorale. [162]** Dans la littérature récente, d'autres observations et analyses ont permis de confirmer ceci en mettant en évidence l'intérêt des antis angiogéniques pour la réduction de la masse tumorale. [163,164]

Le Sunitinib a été comparé à l'interféron-alpha dans un essai de phase III.

**Le taux de réponse objectif est significativement supérieur dans le bras Sunitinib que dans le bras IFN alpha (31 contre 6%). La survie sans progression est également plus longue sous Sunitinib que sous IFN alpha (11 contre 5 mois).**

La différence en termes de survie globale est à la limite de la significativité (26,4 contre 21,8 mois). [165,166]

➤ *Sorafenib : (Nexavar ®)*

Le Sorafenib est une TKI multi-cible qui s'administre par voie orale en continu, à la dose de 400 mg x2/jour. [167,168]

**C'est un médicament commercialisé au Maroc.**

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.

L'analyse finale publiée en 2009 n'a pas montré de différence significative en intention de traiter, en ce qui concerne la survie globale chez les patients recevant le Sorafenib par rapport à ceux traités par placebo : 17,8 mois versus 15,2 mois (hazard ratio = 0,88). Par contre, après exclusion des patients ayant reçu le cross-over, les résultats montrent une différence significative avec une survie globale médiane qui passe dans le bras placebo de 14,3 mois à 17,8 mois dans le bras Sorafenib (hazard ratio=0,78).

➤ *Pazopanib (VOTRIENT®) :*

C'est un TKI qui s'administre par voie orale tous les jours à la dose de 800mg par jour.

**Il vient d'être mis sur le marché marocain.**

Dans un essai de phase III, le Pazopanib a été comparé à un placebo chez 435 patients ayant un cancer du rein métastatique ou localement avancé, dont 47% environ avaient été traités par cytokines. Le taux de réponse objectif est significativement supérieur dans le bras Pazopanib par rapport au bras placebo (30% contre 3%). La survie sans progression est plus longue dans le bras Pazopanib que dans le bras placebo (9,2 contre 4,2 mois), alors que la qualité de vie avec le pazopanib ne diffèrent pas sensiblement de celle avec le placebo. [170]

➤ *Axitinib : (Intyla®)*

C'est un inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération.

**Non encore commercialisé au Maroc.**

L'Axitinib a été comparé au Sorafenib dans une étude de phase III internationale chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique échappant après une première ligne de traitement par Sunitinib ou bevacizumab plus IFN alpha ou Temsirolimus ou cytokines. [171]

En analyse de sous-groupe, Il a été observé chez les patients n'ayant reçu que des cytokines que la survie sans progression était de 12,1 mois dans le bras Axitinib versus 6,1 mois dans le bras Sorafenib (hazard ratio 0,464).

Par contre après l'utilisation du Sunitinib la survie sans progression médiane est de 4,8 mois dans le bras Axitinib Versus 3,4 mois dans le bras Sorafenib (hazard Ratio 0,741).

*ii. Les anticorps monoclonaux humanisés : Bevacizumab (Avastin®)*

Le Bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui ciblant directement le VEGF, empêche la liaison du VEGF sur son récepteur et de ce fait l'activation de la voie du VEGFR. **Actuellement commercialisé au Maroc.**

Il s'administre par voie intraveineuse tous les 15 jours à la dose de 10 mg/kg, en association à l'IFN alpha en sous-cutanée (9 millions d'unités 3 fois/semaine).

Dans 2 études de phase III, le Bevacizumab associé à l'IFN alpha a été comparé à l'IFN alpha seul chez des patients ayant des cancers du rein à cellules claires métastatiques, qui n'avaient jamais été traités [172,173].

Dans la 1 ère étude, la survie sans progression est de 10,2 mois dans le bras Bevacizumab-IFN alpha contre 5,4 mois dans le bras IFN alpha seul. Les résultats de la 2ème étude sont comparables avec une différence significative en termes de survie

sans progression (8,5 contre 5,2 mois) et non en termes de survie globale (18,3 vs 17,4 mois).

### *iii. Les inhibiteurs de mTOR :*

Les inhibiteurs de mTOR dérivent d'un antibiotique, la rapamycine,. [174,175]

Les inhibiteurs de mTOR diminuent l'expression d'HIF et la sécrétion des facteurs de croissance VEGF et PDGF. L'approvisionnement des cellules cancéreuses en facteurs de croissance se trouvant diminué, l'angiogénèse tumorale est alors freinée.

#### ➤ *Temsirolimus (Torisel®) :*

C'est un inhibiteur de m-TOR qui s'administre par voie intraveineuse à la dose de 25mg toutes les semaines.

#### **Non encore commercialisé au Maroc.**

Dans un essai de phase III, chez des malades atteints d'un cancer du rein métastatique de mauvais pronostic selon la classification du MSKCC(Motzer), le Temsirolimus a été comparé à l'IFN alpha seul et à la combinaison Temsirolimus- IFN alpha. [176]. La médiane de survie sans progression est de 1,9 mois dans le bras IFN alpha, 3,8 mois dans le bras Temsirolimus et 3,7 mois dans le bras IFN alpha plus Temsirolimus.

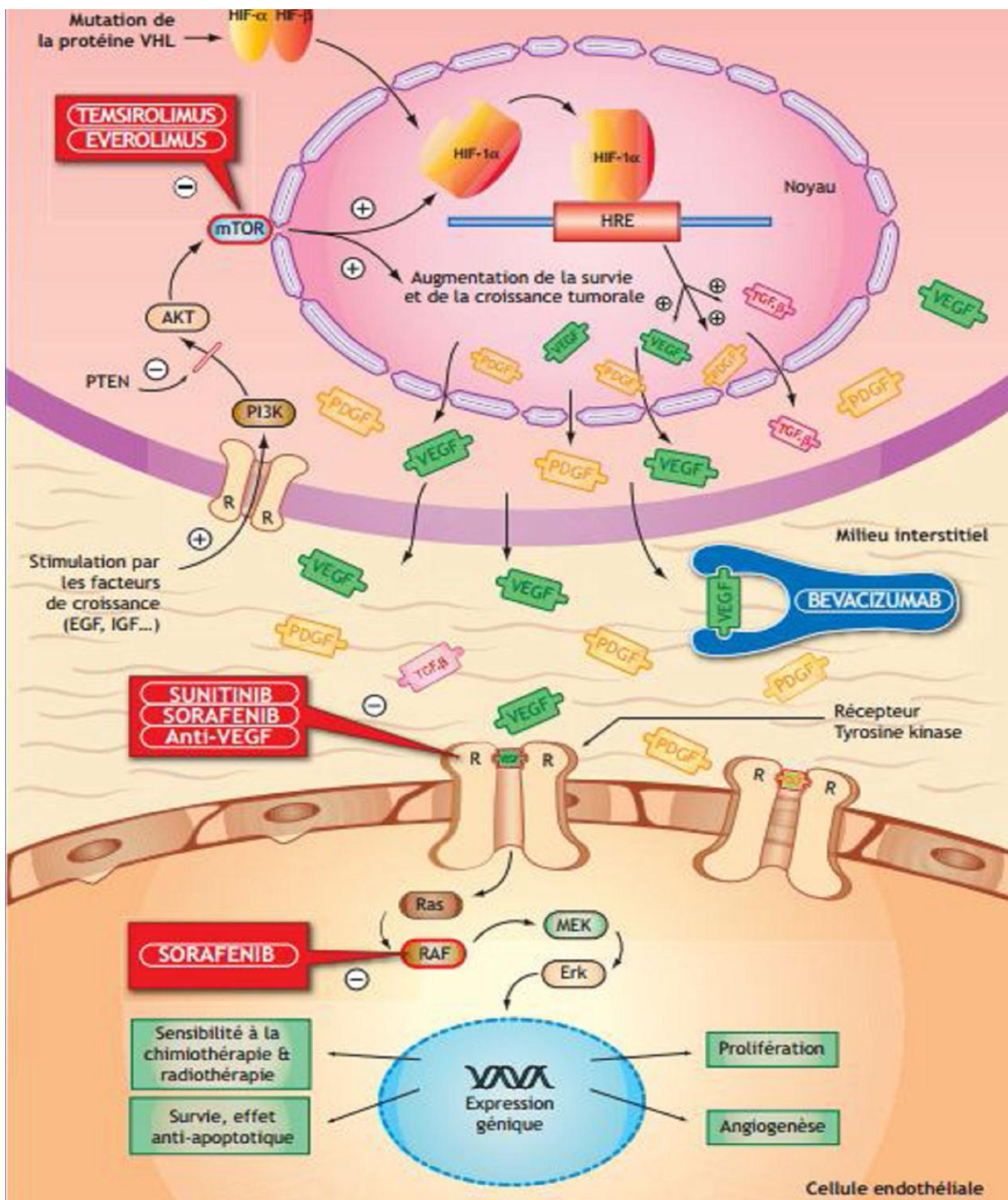
La survie globale médiane est de 7,3 mois dans le bras IFN alpha, de 10,9 mois dans le bras Temsirolimus et de 8,1 mois dans le bras IFN alpha plus Temsirolimus (Hazard Ratio 0,73).

#### ➤ *L'Everolimus (AFINITOR®) :*

Il inhibe aussi la protéine m-TOR. L'Everolimus est un traitement oral qui se prend une fois par jour à la dose de 10mg.

Il a été comparé à un placebo dans une étude de phase III internationale, chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique ayant progressé après Sunitinib et/ou Sorafenib. L'objectif principal de cette étude était la survie sans progression.

Les premiers résultats de la survie médiane globale ne montraient pas de différence significative entre les deux groupes de patients (hazard ratio 0,83). [177]



**Figure 48 : Site d'action des différentes molécules anti angiogéniques.**

**Tableau 11 : Molécules ciblées dans le cancer du rein métastatique.**

Molécule	Bévacizumab	Sorafénib	Sunitinib	Pazopanib	Temsirolimus	Évérolimus	Axitinib
Nom commercial	Avastin®	Nexavar®	Sutent®	Votrient®	Toricel®	Afinitor®	Intyla®
Laboratoire	Roche	Bayer	Pfizer	GSK	Wyeth	Novartis	GSK
Mode d'action	Ac monoclonal anti VEGF	Inhibiteur de la tyrosine kinase	Inhibiteur de la tyrosine kinase	Inhibiteur de la tyrosine kinase	Inhibiteur de mTor	Inhibiteur de mTor	Inhibiteur de la tyrosine kinase
Voie	IV	Per Os	Per Os	Per Os	IV	Per Os	Per Os
Dosage	10mg/kg toutes les 2 semaines	400mg 2 fois/jr	50mg/jr 4 semaines on 2 semaines off	800mg/jr	25mg/semaine	10mg/jr	5mg 2 fois/jr
Indication	1ere ligne cancer M+ en association avec interféron	2eme ligne cancer M+	1ere ligne cancer M+	1ere ligne cancer M+	1ere ligne cancer M+ chez patients de mauvais pronostic après progression sous TKI	Après progression sous thérapeutique ciblée anti-VEGF	Après progression sous thérapeutique ciblée anti-VEGF

## **B. Traitement adjuvant et néoadjuvant :**

Le traitement néoadjuvant ou adjuvant du cancer du rein localement avancé doit être réalisé dans le cadre d'un essai thérapeutique puisqu'il n'est actuellement pas recommandé du fait de l'absence de preuve.

### **1. Le traitement néo-adjuvant :**

Le concept de traitement néo-adjuvant dans le cancer du rein s'adresse d'abord à certaines tumeurs localement avancées, avec pour objectif d'améliorer leur résécabilité, voire la survie des patients. **Pour l'instant, seule l'amélioration de la résécabilité a été étudiée.**

Les données de la littérature ont permis d'identifier des profils de patients pour lesquels l'administration d'un traitement néoadjuvant peut paraître particulièrement judicieuse :

- La tumeur est difficilement résécable, auquel cas un traitement néoadjuvant pourrait entraîner une fonte tumorale et la possibilité d'un traitement chirurgical ultérieur sans morbidité accrue.
- Le patient présente une volumineuse tumeur du rein sur rein unique ; une chirurgie conservatrice pourrait être proposée en cas de réponse objective au traitement néo-adjuvant.
- Dans le cas d'un cancer du rein bilatéral sur maladie héréditaire, une stratégie néo-adjuvante pourrait entraîner une réponse complète sur certaines masses tumorales rénales et autoriser une surveillance rapprochée de ces lésions en alternative à la néphrectomie partielle.

- Enfin, dans le cas d'un cancer du rein à haut risque de récurrence, il aurait l'avantage de préciser la sensibilité à l'agent anti angiogénique et guider ainsi le choix d'un traitement adjuvant éventuel.

Les études sur les stratégies néoadjuvantes dans le cancer du rein se sont ainsi multipliées ces dernières années, que ce soit dans les formes localement avancées ou métastatiques (tableau 11).

**Tableau 12 : Principales séries de traitement anti-angiogénique en néoadjuvant.**

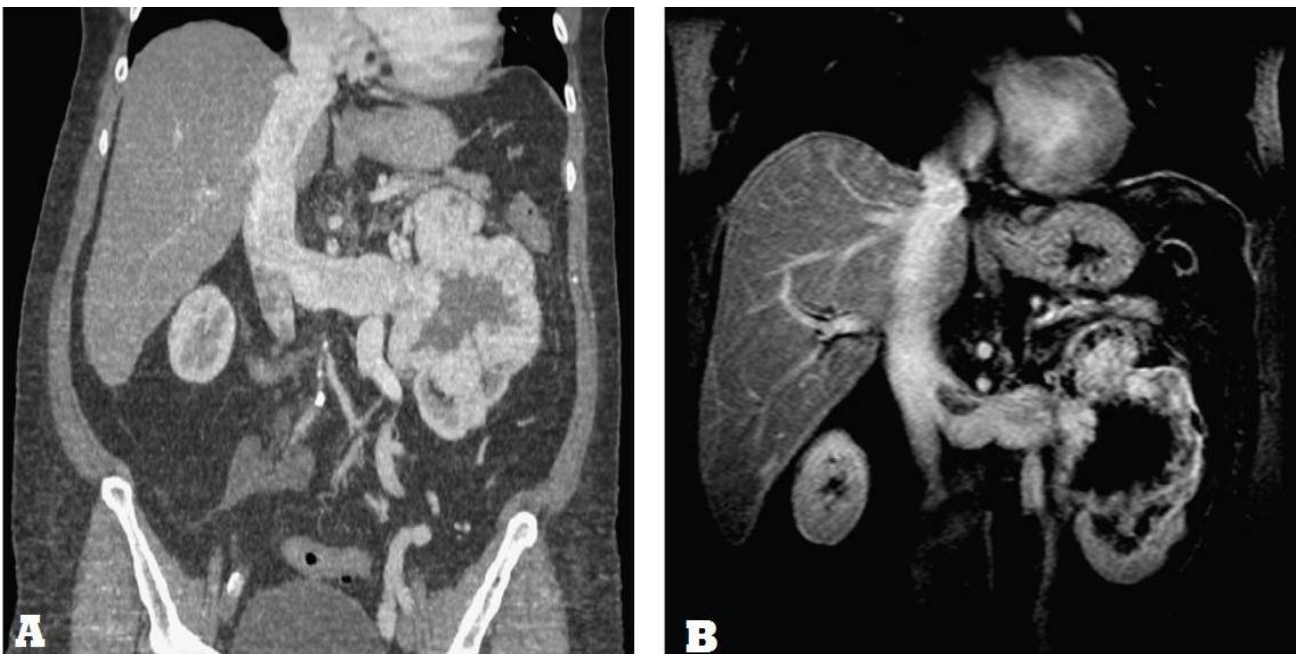
Série	Nombre de patients	Molécule utilisée	Proportion de patients avec involution tumorale (%)	Involution moyenne de la tumeur primitive(%)
Van des Veldt et al, Clin Cancer Res, 2008	17	Sunitinib	76	10
Thomas et al, J Urol, 2009	19	Sunitinib	42	10
Wood et al, J Clin Oncol, 2009	19	Sunitinib	72	19
Jonash et al, J Clin Oncol, 2009	50	Bevacizumab+/- Erlotinib	52	12
Cowey et al, J Clin Oncol, 2010	30	Sorafenib	77	9,6
Silberstein et al. BJU int, 2010	12	sorafenib	100	21

Les résultats sont concordants et apparaissent jusqu'ici relativement décevants, en ce sens que même si 50 à 70% des tumeurs primitives ont un certain degré de réduction tumorale après traitement, la réduction tumorale moyenne n'est que de 10 à 20 %. [178,179]

HUANG et al suggèrent que le sunitinib agit principalement sur les cellules endothéliales plutôt que par ciblage direct des cellules tumorales, ce qui peut expliquer le faible taux de réduction tumorale. [180]

GUIX et al, quant à eux, démontraient que quelques jours de traitement par ITK suffisaient à induire de façon maximale une inhibition de la prolifération cellulaire et de l'apoptose. [181]

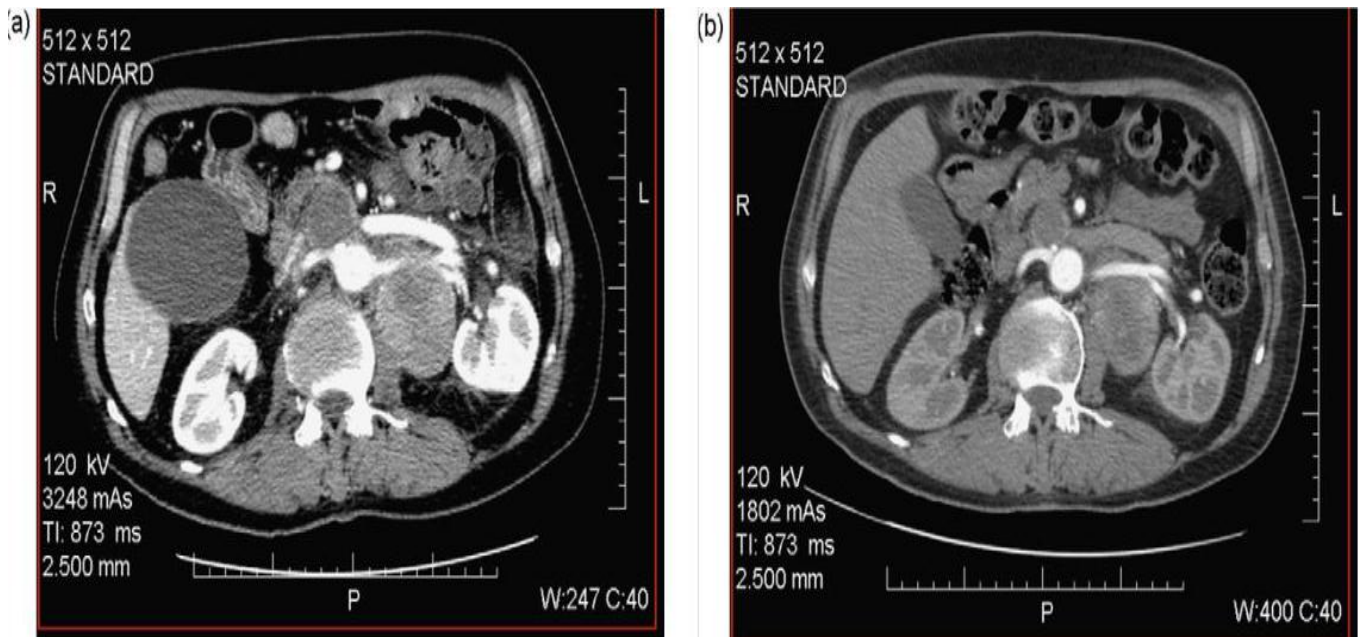
Ces études limitées indiquent des résultats prometteurs en termes de réduction de la taille et du niveau du thrombus de la veine cave inférieure ; Toutefois, l'utilisation appropriée d'un traitement néoadjuvant dans ce cadre reste à déterminer.



**Figure 49 : Evolution d'un thrombus cave après thérapie ciblée par sunitinib**

**A : TDM qui montre une volumineuse masse rénale avec thrombus stade IV**

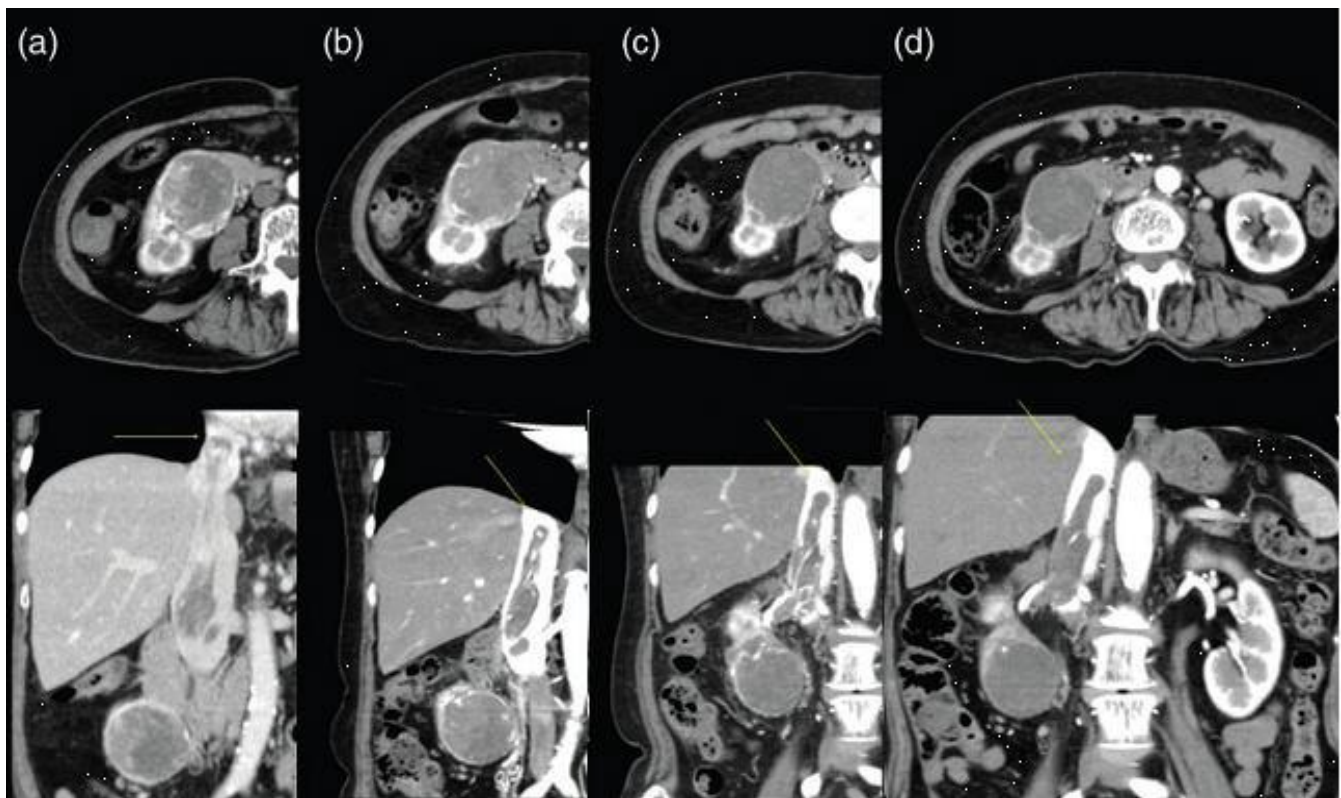
**B : Réduction de la masse rénale à l'IRM avec et du thrombus cave réduit à un stade II**



**Figure 50 : Réduction de la masse tumorale par sunitinib.**

**A : Tumeur rénale gauche et volumineuses adénopathies latéro-aortiques et inter-aortico-caves.**

**B : Diminutions de la lésion rénale et des adénopathies inter-aortico-caves et latéro-aortiques avec nécrose tumorale importante après 8 mois de sunitinib**



**Figure 51 : Le changement de taille de la tumeur rénal et du thrombus au cours du traitement.**

**(a) Avant le traitement, (b) à 8 jours, (c) à 15 jours (d) à 30 jours**

A travers les résultats de l'étude de COST et al. [182] nous avons constaté que seul un faible pourcentage des patients (12%) présentait une diminution du niveau de thrombus au cours de la TC, et que parmi les patients qui avaient eu un changement dans le niveau d'un thrombus, le bénéfice de ce changement était minime.

Afin de limiter ce risque, les recommandations actuelles insistent sur les délais entre l'arrêt du traitement antiangiogénique et la chirurgie : quatre à six semaines (soit deux demi vies) pour le bévacizumab et deux à cinq jours pour les inhibiteurs de tyrosines kinases. De même, en postopératoire, il est recommandé de ne reprendre les anti-angiogéniques qu'après un délai minimal de quatre semaines.

## **2. Le traitement adjuvant :**

Le traitement adjuvant du cancer du rein a pour but théorique :

- La destruction de micro-métastases
- La prévention de survenue de récurrences
- L'obtention de la guérison des patients.

Il est admis que 30 à 40 % des patients opérés d'une tumeur rénale progresseront à distance de la chirurgie même s'il n'y avait pas de métastase décelable au moment du diagnostic. [183]

Pour l'instant, aucun traitement n'a été validé en situation adjuvante dans le cancer du rein.

Toutefois, l'utilisation de certains anti-angiogéniques peut s'avérer néfaste en induisant une altération du microenvironnement de l'hôte et en facilitant le développement de métastases très résistantes. [184,185]

C'est pour cette raison que, chez les patients non métastatiques, seuls ceux considérés comme à haut risque de récurrence ne devraient recevoir des thérapies ciblées en adjuvant dans le cadre d'un essai clinique.

Certaines équipes ont rapporté les résultats de l'utilisation des traitements anti-angiogéniques en adjuvant. [186]

En 2008, Shuch a rapporté le cas d'une patiente ayant subi une néphrectomie gauche pour un CCR à cellules claires pT3bN2 R2 Fuhrmann 4. Cinq cycles de sunitinib ont permis de rendre accessible à une exérèse de volumineuses adénopathies résiduelles inextirpables lors de la première chirurgie. [187]

Enfin en 2008, un patient traité à la Pitié-Salpêtrière a eu un traitement par sorafénib permettant de faire diminuer le volume d'un thrombus cave ayant récidivé après néphrectomie et thrombectomie. [188]

Les antis angiogéniques ont donc, dans ces trois cas, eu un rôle complémentaire à la chirurgie.

Les principales sociétés savantes (AFU, EAU et AUA) n'ont à ce jour pas émis de recommandation spécifique quant à la prise en charge chirurgicale du CCR avec envahissement de la veine cave. Selon l'AFU et L'EAU, les antis angiogéniques ne sont pas recommandés dans cette indication, mais, ils peuvent être proposés dans le cadre d'essais thérapeutiques.

## VI. LE SUIVI :

La Surveillance après le traitement pour le CCR permet à l'urologue de surveiller ou d'identifier :

- Complications postopératoires ; L'évolution de la fonction rénale ;
- Récidive locale après néphrectomie partielle ou traitement ablatif ;
- Récidive dans le rein controlatéral ;
- Le développement de métastases qui siègent par ordre de fréquence dans le poumon, les ganglions régionaux, le foie, l'os, la surrénale homolatérale, le cerveau, le rein ou la surrénale controlatérale. [189]

Il n'y a pas de consensus sur surveillance après le traitement pour le CCR.

La surveillance radiologique intensive pour tous les patients est inutile. Il est donc raisonnable de stratifier le suivi, en tenant compte du risque de récurrence ou de métastases en développement. Bien qu'aucune preuve randomisée n'existe, il ya de grandes études portant sur les facteurs pronostiques de suivi à long terme à partir desquels des conclusions peuvent être tirées. [190,191]

Le suivi après chirurgie est réalisé sur la base du score UISS pour déterminer la fréquence et les examens à effectuer selon le groupe pronostique du patient. Ce score est un système pronostique utilisé pour le cancer rénal localisé et qui combine le stade TNM, le grade de Fuhrman, ainsi que le score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), et qui a l'avantage d'avoir été validé à plusieurs reprises. [192]

Le suivi au cours d'une thérapie systémique dépend de la molécule et du schéma d'administration utilisés.

La réponse tumorale est évaluée par tomodensitométrie thoracique abdominale et pelvienne tous les 2 à 4 mois selon l'indice statistique RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). [193]

Le critère classique pour évaluer l'efficacité d'un traitement anti-cancéreux est la réduction du volume tumoral estimée par cet indice faisant la somme des lésions tumorales.

Les réponses sont classées en :

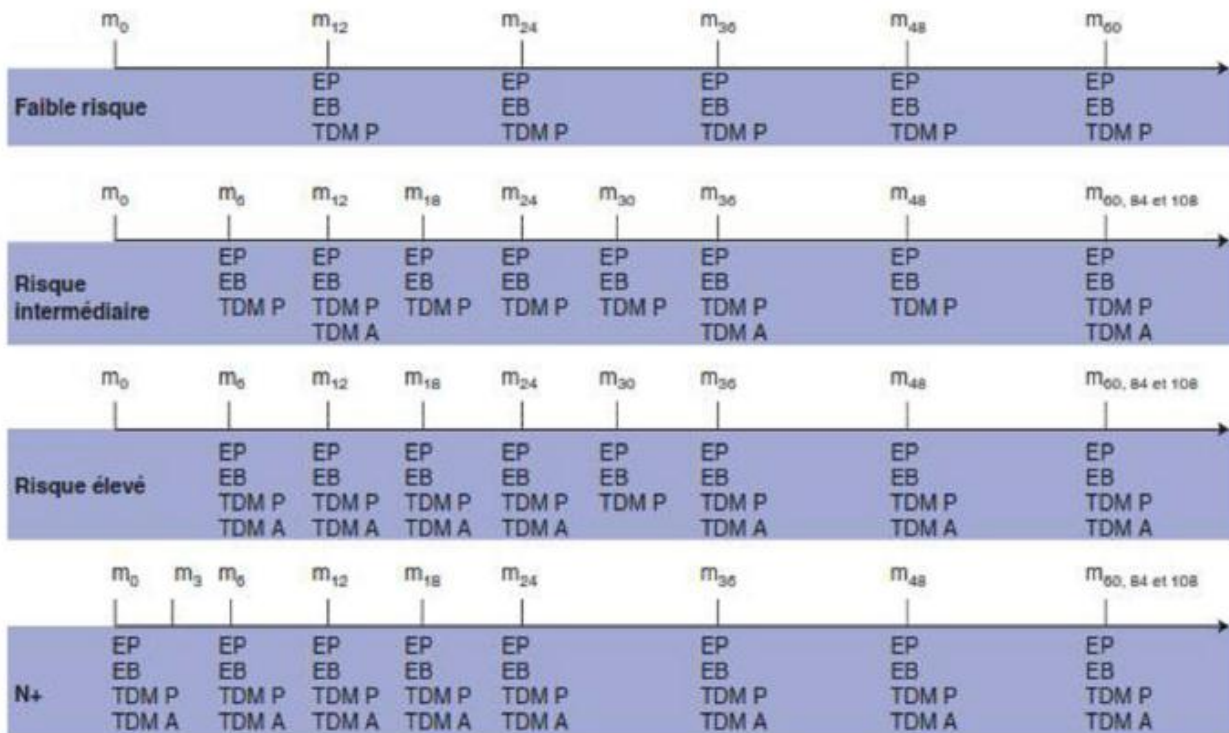
- Réponse complète (disparition des lésions).
- Réponse partielle (diminution > 30% des lésions).
- Stabilisation (évolution tumorale comprise entre une réduction < 30% et une augmentation < 20%)
- Progression (augmentation > 20 %).

**Tableau 13: UCLA Integrated Staging System (UISS)**

Patients with clinically localised disease (N0, M0)	T stage	Fuhrman's grade	ECOG status	Five-year disease specific survival (standard error)
Low risk	1	1-2	0	91.1% (3.6)
Intermediate risk	1	1-2	1 or more	80.4% (4.0)
	1	3-4	Any	
	2	Any	Any	
	3	1	Any	
High risk	3	2-4	0	54.7% (5.4)
	4	any	1 or more any	

**Tableau 14 : Protocole de surveillance basé sur les groupes de risque définis par**

**UISS**



EP : examen physique ; EB : examen biologique ;

TDM p : pulmonaire ; TDM a : abdominal

## VII. FACTEURS PRONOSTIQUES :

L'envahissement veineux dans le cancer du rein est généralement considéré comme un critère de mauvais pronostic. La survie tout stade confondu de ces patients varie selon les auteurs de 24% pour Mc NICHOLS à 42% pour ROBSON. Seul SKINNER est beaucoup plus optimiste avec une survie de 66% à 5 ans [194, 195,113].

RIGAUD [111] trouve une mortalité de 7,5% avec une morbidité de 47,5%.

Mais ceci n'est qu'une impression globale qui doit être nuancée par les différents facteurs pronostiques qui peuvent être associés. Pour cela, il est important de dissocier l'atteinte limitée à la veine rénale de celle de la veine cave inférieure et d'étudier l'extension locale, lymphatique, métastatique ainsi que le grade cytologique et l'envahissement pariétal.

ETUDE	ANNEE	SURVIE A 5ANS
ROBSON [195]	1969	42%
Mc NICHOLS [194]	1981	24%
LEBRET [109]	1998	31%
BENSALAH [108]	2004	25%
RIGAUD [111]	2006	38,7%

### A. EN CAS D'ENVAHISSEMENT LIMITE A LA VEINE RENALE :

Les résultats proposés par la littérature sont assez contradictoires, notamment les séries les plus anciennes où l'atteinte de la veine rénale était associée à des survies faibles mais aucune d'entre elles n'étudiait l'atteinte isolée de la veine rénale.

***a) Envahissement isolé de la veine rénale (VR+NOMOC-) :***

Dans ce cas, SKINNER retrouve une survie à 5ans de 66% similaire aux patients T1T2 dont la survie était de 65% [196]. Pour GOLIMBU également, il n'y a pas de différence entre les patients présentant une tumeur intra capsulaire du rein avec une atteinte isolée de la veine rénale et ceux sans envahissement veineux.

SELLI le confirme dans une étude multivariée où il ne retrouve pas l'atteinte de la veine rénale comme un facteur pronostique [197].

En revanche, VIRDI quant à lui sur 34 patients à une survie à 5 ans de 27% et comme d'autres auteurs retrouvent donc un pronostic défavorable à l'atteinte de la veine rénale [198].

***b) L'effraction capsulaire :***

SKINNER et MC NICHOLS montrent clairement que l'effraction capsulaire est un facteur de mauvais pronostic puisque la survie à 5 ans passe de 62,5% en son absence à 20% en sa présence. [196,194].

***c) L'envahissement lymphatique :***

L'atteinte ganglionnaire est reconnue par tous les auteurs comme étant un facteur de très mauvais pronostic, GILLOZ retrouve une survie à 5ans de 17,5% [199]

**Au total :**

**L'étude de la littérature montre qu'en cas de cancer du rein avec envahissement limité à la veine rénale, le pronostic n'est pas lié à l'atteinte veineuse, mais plutôt à :**

- **L'envahissement lymphatique.**
- **L'effraction capsulaire.**

## **B. EN CAS D'ENVAHISSEMENT DE LA VEINE CAVE INFÉRIEURE :**

Dans ce cas, plus rare que l'atteinte de la veine rénale puisqu'il ne se rencontre que dans 4 à 10% des cas, le pronostic reste controversé bien qu'il soit classique de penser que l'atteinte de la veine cave inférieure soit de mauvais pronostic.

### ***a) Envahissement isolé de la veine cave inférieure :***

Dans la littérature, la survie à 5 ans va de 33% pour SKINNER à 84% pour GOLIMBU [196,200]. Cet écart illustre bien la controverse pouvant exister à l'égard de l'envahissement vasculaire. Mais ces études sont réalisées sur de faibles nombres de patients (4 à 18).

Dans une étude plus récente LEBRET sur 51 patients dont 35 NOMO, la survie à 5 ans est de 43% et l'envahissement veineux apparaît comme étant légèrement plus péjoratif, la survie tout stade confondu étant comprise entre 47 et 68% [109].

**Mais tous les auteurs sont d'accord sur le fait que l'exérèse doit être complète car sinon la survie chute terriblement, 0% pour STAEHLER à 3 ans dans son étude la plus récente [201].**

### ***b) La hauteur du thrombus :***

Certains auteurs, comme SOSA, MONTIE ou SKINNER retrouvent un pronostic négatif à la hauteur du thrombus [113, 202, 196]. Pour SOSA, la survie est de 80% en cas d'atteinte sous hépatique alors qu'elle est de 21% en sus hépatique. Pour MONTIE, le risque est multiplié par 2 entre une atteinte sous hépatique et une atteinte de l'oreillette droite. Pour SKINNER, la survie est de 35% au stade A, de 18% au stade B et 0% au stade C.

**Dans des études plus récentes, ce facteur pronostique n'est pas retrouvé comme le montrent STAEHLER, GLAZER, HATCHER, GILBERTI et LEBRET [201, 203, 204, 205, 109].**

***c) Effraction capsulaire :***

Parmi les patients NOM0, HENEY dans son étude sur 19 patients retrouve une survie à 5 ans de 67% pour les patients sans effraction capsulaire et 0% en cas d'effraction [206].

Les autres auteurs ont des résultats comparables puisque la survie va de 27 à 30% en cas d'effraction.

***d) Envahissement lymphatique :***

Toutes les séries reconnaissent dans l'envahissement lymphatique un facteur de mauvais pronostic, ils ont pratiquement tous une survie à 5ans de 0% sauf SKINNER qui atteint 9% [196].

***e) Envahissement pariétal veineux :***

L'atteinte pariétale a été établie par beaucoup d'auteurs comme un facteur de mauvais pronostic. HATCHER retrouve une survie à 5 ans de 69% si le thrombus est libre et de 26% en cas d'infiltration de la paroi veineuse [204].

Dans ce cas, il montre bien que le pronostic dépend surtout de la qualité de la résection qui doit être complète car sinon la survie à 5 ans est de 0%.

Dans cette même étude, HATCHER ne retrouve pas de corrélation entre la hauteur du thrombus et l'atteinte pariétale.

MRSTIK dans son étude ne retrouve pas l'envahissement veineux macroscopique comme étant un facteur pronostique, mais par contre montre bien que l'envahissement microscopique est lui de mauvais pronostic [207].

La survie à 5 ans en son absence est de 90% alors qu'elle est de 35% en cas d'envahissement microscopique.

**Au total :**

Au terme de cette revue de la littérature, il ressort que l'envahissement de la veine cave inférieure n'est pas en lui-même un facteur pronostic tout comme la hauteur du thrombus.

Mais il est bien établi par tous que l'ablation du thrombus doit être complète pour espérer une survie acceptable en l'absence des facteurs reconnus comme aggravant le pronostic que sont :

- La présence de métastases lymphatiques.
- L'atteinte de la paroi veineuse.
- L'effraction capsulaire.

# CONCLUSION

A partir de notre étude sur les 15 patients présentant un envahissement veineux et après comparaison avec la littérature, nous pouvons conclure sur plusieurs points :

- Au stade d’envahissement veineux, peu de patients sont asymptomatiques. Il n’existe que très rarement des signes évocateurs d’atteinte veineuse.
- Le bilan pré opératoire minimal doit comprendre une échographie et un scanner. En cas d’atteinte de la veine cave inférieure, il doit systématiquement être complété par une IRM ou un échodoppler afin de bien préciser la hauteur exacte du thrombus.
- L’échographie transœsophagienne prend tout son intérêt en cas d’atteinte sus diaphragmatique parce qu’elle permet outre de bien préciser le niveau supérieur du thrombus, d’apprécier la fonction myocardique.
- Malgré les progrès de l’imagerie aucun examen à l’heure actuelle ne peut préciser s’il existe ou pas un envahissement de la paroi veineuse.
- Le cancer du rein non métastatique avec prolongation dans la veine cave inférieure est potentiellement traitable et les techniques chirurgicales actuellement utilisées permettent de réséquer le thrombus tumoral.

**La néphrectomie totale élargie avec thrombectomie demeure le gold standard dans la prise en charge du CCR avec extension à la veine cave inférieure .**Cependant les tumeurs rénales avec un thrombus de la veine cave sont des patients à haut risque de récurrence.

- Au niveau de la survie, l’atteinte de la veine rénale ne modifie pas le pronostic par rapport aux patients de même stade sans envahissement veineux.

La valeur pronostique de l’envahissement de la veine cave dans les carcinomes à cellules rénales est toujours en débat vu l’association fréquente avec une atteinte ganglionnaire. Celle-là reste le facteur principal de pronostic défavorable.

En cas d'exérèse complète, on peut obtenir des survies à long terme tout à fait satisfaisantes ce qui justifie une attitude chirurgicale agressive surtout pour les patients ayant une atteinte isolée de la veine cave inférieure d'où l'intérêt d'un bilan pré opératoire très précis.

L'inclusion dans des essais de phase II de patients T3 et T4 devrait nous apporter de nouvelles informations sur la valeur pronostique réelle d'une atteinte cave.

- La prise en charge de ces patients nécessite probablement un traitement complémentaire à la chirurgie qui ne suffit pas à elle seule.

Les thérapies ciblées ont bouleversé l'approche thérapeutique dans les CCR métastatiques ou avec envahissement locorégional. Les résultats disponibles avec les molécules anti angiogéniques ont révolutionné les stratégies thérapeutiques dans la prise en charge du cancer du rein.

Ces nouvelles molécules n'en sont qu'à une phase préliminaire de leur développement, et tout laisse à penser qu'elles montreront bientôt d'autres atouts susceptibles de modifier et d'élargir leur utilisation dans le traitement du cancer du rein.

- Le rôle du traitement adjuvant ou néo adjuvant dans le CCR localement avancé reste incertain, mais plusieurs essais sont en cours.
- La bonne coordination entre urologue et oncologue s'avère fondamentale pour optimiser la prise en charge des patients au quotidien et pour mener de nouvelles études cliniques capables de répondre aux questions actuelles.

# ANNEXE : Fiche d'exploitation

## Tumeurs rénales avec thrombus de la VCI ou de la veine rénale (A propos de 15 cas et revue de la littérature)

Nom :

N d'entrée :

Sexe :

Masculin                      Féminin

Antécédent :

Personnel :                      Familiaux :                      Toxiques

Délai diagnostique :

Manifestations cliniques :

• Urologiques :

Lombalgies                      Hématurie                      Masse palpable

• Généraux :

Asthénie                      Amaigrissement                      Syndrome anémique

• En faveur du thrombus :

Dyspnée                      Autre                      Aucun

Diagnostic du thrombus :

• Echo abdominale :

Masse rénale

• TDM :

Tumeur rénale étendue à la VCI

Etendue à la veine rénale

Etendue à la surrénale

• IRM :

- ETT :
  - Thrombus intra auriculaire
  - Oreillette droite vide

Taille de la Tumeur :

Localisation :

- Coté :
  - Droite  Gauche
- Siège :
  - Polaire inférieure
  - Polaire supérieure
  - Tout le rein

Voix d'abord :

- Sous costale
- Sous costale + thoracotomie
- Bi sous costale

Thrombectomie :

- Cavotomie
- Prothèse
- CEC

Hémoglobine de départ :

Besoin Transfusionnel :

Incident per op :

Complications post op :

- Embolie pulmonaire
- Infection site opératoire

Résultat anapath :

Grade Fuhrmann :

1                      2                                      3                                      4

Nature du thrombus :

Tumoral                                      Cruorique

Statut ganglionnaire :

N0                                      N1

Etat surrénale :

Conservé                      Intact                                      Envahie

Récidive :

Métastase post opératoire :

Traitement adjuvant :

- Immunothérapie
- Anti angiogénique
- Radiothérapie

Suivi :

Vivant                                      PDV                                      Décès

# RESUME

## **Les tumeurs rénales avec thrombose de la veine rénale et de la veine cave inférieure : à propos de 15 cas et revue de la littérature.**

### **RESUME**

Le cancer du rein occupe le troisième rang des cancers urogénitaux après celui de la vessie et de la prostate. Il suscite un intérêt particulier du fait de sa symptomatologie polymorphe, de son évolutivité insidieuse et déroutante. C'est l'un des cancers qui ont bénéficié pendant ces dernières décennies des progrès réalisés dans le domaine des explorations radiologiques, de la génétique et de la prise en charge thérapeutique.

Le cancer du rein est susceptible d'impliquer les veines rénales, causant la formation du thrombus tumoral qui peut envahir la veine rénale, la veine cave inférieure ou même progresser jusqu'à l'oreillette droite. Cette modalité évolutive est rare puisqu'il survient dans 4 à 10% des cancers du rein.

#### **But :**

Ce travail a comme objectif de mettre en évidence les particularités des modalités de PEC diagnostique et thérapeutique du cancer du rein compliqué de thrombus tumoral dans la veine rénale et/ou la veine cave inférieure, ainsi que la morbidité et la mortalité en fonction des facteurs pronostiques de ces tumeurs rénales

#### **Matériels et méthodes :**

Notre travail est une étude rétrospective descriptive à propos de 15 cas de tumeurs rénales avec thrombus de la veine rénale et de la veine cave inférieure, colligé au sein du service d'urologie du centre hospitalier universitaire HASSAN II de Fès, de janvier 2010 à décembre 2017.

### **Résultats :**

Pendant une durée de sept ans (2010 - 2017), 15 patients, 9 hommes et 6 femmes dont l'âge varie entre 46 ans et 85 ans, ont été opérés d'un cancer du rein avec extension veineuse. L'échographie n'a pas permis en aucun cas de mettre en évidence le thrombus tumoral. Celui-ci a été identifié par l'examen tomodensitométrique, tandis que la précision du niveau supérieur du thrombus a nécessité l'imagerie par résonance magnétique nucléaire dans tous les cas. Tous nos patients ont bénéficié d'une néphrectomie totale élargie, à l'exception d'un seul patient dont la tumeur était inextirpable. Les suites opératoires immédiates ont été simples chez tous nos malades.

A la fin de notre étude, sur les 15 patients, 2 sont décédés d'une progression de la maladie et sur les 13 patients vivants, 5 ont eu une progression de la maladie avec apparition soit de nouveaux sites métastatiques (3 cas) ou une récurrence locale (2 cas). Parmi ces 5 patients, un a été perdu de vue. Finalement, 8 patients n'ont pas eu de progression de la maladie après la chirurgie dont 4 ont été perdu de vue à 8 mois, 12 mois, 15 mois et 22 mois. 4 patients sont toujours suivis avec un recul qui est respectivement de 48 mois, 30 mois 22 mois et 7 mois.

Pour conclure, seulement un seul patient (6,6%) peut être considéré comme étant guéri sans progression de la maladie avec un recul suffisant (48 mois) après la chirurgie.

### **Conclusion :**

La TDM et l'IRM sont les meilleures techniques pour le diagnostic non invasif du cancer du rein compliqué de thrombus tumoral de la veine cave inférieure et de la veine rénale. Pour des patients sans métastase, la résection radicale de la tumeur et du thrombus offre souvent des résultats relativement satisfaisants.

Puisque la présente étude porte sur un échantillon limité et avec une courte durée de suivi, et surtout un nombre assez important de perdu de vue, plus de données sont nécessaires pour tirer une conclusion claire au sujet de la corrélation entre l'existence du thrombus son niveau l'envahissement de la surrénale et le pronostic.

**Kidney tumors with thrombosis of the renal vein and inferior vena cava:  
about 15 cases and review of the literature.**

**ABSTRACT**

**Introduction:**

Kidney cancer takes the third rank of urogenital cancers after the bladder and prostate cancer .It occupies a particular interest because of its polymorphic symptomatology, its insidious and confusing evolution. This is one of the cancers that have benefited in recent decades of progress in the field of radiological studies, genetics and therapeutic management. Kidney cancer is likely to involve the renal veins, causing the formation of tumor thrombus that can invade the inferior vena cava or even progress to the right atrium. This evolutionary modality is rare since it occurs in 4–10% of kidney cancers.

**Purpose of the study:**

This work aims to highlight the peculiarities of diagnostic and therapeutic modalities of kidney cancer complicated by tumor thrombus in the renal vein and / or inferior vena cava, as well as the morbidity and mortality according to the prognostic factors of these kidney tumors.

**Materials and methods:**

Our work is a retrospective descriptive study on 15 cases of kidney tumors with renal vein thrombus and inferior vena cava, collected in the department of urology of the HASSAN II University Hospital Center in Fes, from January 2010 to December 2017.

**Results:**

For a period of seven years (2010 – 2017), 15 patients, 9 men and 6 women ranging in age from 46 to 85 years of age, underwent renal cancer with venous extension.

The ultrasound did not, under any circumstances, reveal the tumor thrombus. This was identified by CT scan, while the accuracy of the higher thrombus level required nuclear magnetic resonance imaging in all cases. All our patients underwent extensive total nephrectomy, with the exception of one patient whose tumor was unresponsive. The immediate operative follow-up was simple in all our patients. At the end of our study, of the 15 patients, 2 died of disease progression and of the 13 living patients, 5 had disease progression with either new metastatic sites (3 cases) or local recurrence (2 cases). Of these five patients, one was lost to follow-up. Finally, eight patients had no progression of the disease after the surgery, four of which were lost at 8 months, 12 months, 15 months and 22 months. Four patients are still followed with a follow-up of 48 months, 30 months, 22 months and 7 months respectively. To conclude, only one patient (6.6%) can be considered to be cured without a progression of the disease with sufficient follow-up (48 months) after surgery.

#### **Conclusion:**

CT and MRI are the best techniques for the non-invasive diagnosis of kidney cancer complicated by tumoral thrombus of the inferior vena cava and renal vein. For patients without metastasis, radical resection of the tumor and thrombus often offers relatively satisfactory results.

Since the present study is limited in sample size and with a short duration of follow-up, and especially a significant number of lost sight, more data is needed to draw a clear conclusion about the correlation between thrombus existence level, adrenal invasion and prognosis.

أورام الكلى مع تخثر الوريد الكلوي والوريد الأجوف السفلي: حوالى 15 حالة ومراجعة الأدبيات.

ملخص.

مقدمة:

سرطان الكلى هو ثالث أكثر أنواع الأورام التناسلية انتشاراً بعد سرطان المثانة والبروستاتا. إنها تثير اهتماماً خاصاً بسبب أعراضه المتعددة الأشكال، وتطورها الخبيث والمربك. إنه أحد السرطانات التي استفادت في العقود الأخيرة من التقدم في مجال التحقيقات الإشعاعية، وعلم الوراثة والإدارة العلاجية.

من المرجح أن يشمل سرطان الكلى الأوردة الكلوية، مما يسبب تكوين خثرة الورم التي يمكن أن تغزو الوريد الكلوي، الوريد الأجوف السفلي أو حتى التقدم إلى الأذين الأيمن. هذه الطريقة التدريجية نادرة لأنها تحدث في 4 إلى 10% من سرطان

الكلى.

الهدف:

يهدف هذا العمل إلى تسليط الضوء على خصوصيات طرق تشخيص وعلاج سرطان الكلى معقدة بخثرة الورم في الوريد الكلوي و / أو الوريد الأجوف السفلي، أيضاً المراضة والوفيات وفقاً لعوامل النذير من هذه الأورام الكلوية

الوسائل والطرق:

عملنا هو دراسة معاكسة وصفية من 15 حالة من أورام الكلى مع خثرة الوريد الكلوي والوريد الأجوف السفلي تم جمعها في قسم المسالك البولية في مركز مستشفى جامعة الحسن الثاني في فاس، من يناير 2010 إلى ديسمبر 2017.

النتائج:

لمدة سبع سنوات، تم جمع 15 مريضاً، 9 رجال و6 نساء تتراوح أعمارهم من 46 إلى 85 سنة مع سرطان الكلى مع التمدد الوريدي الموجات فوق الصوتية لم تحت أي ظرف من الظروف تكشف عن خثرة الورم. تم التعرف على هذا بواسطة الأشعة المقطعية، في حين أن دقة الجلطة العليا تتطلب التصوير بالرنين المغناطيسي النووي في جميع الحالات.

خضع جميع مرضانا استئصال الكلية الكلوي، باستثناء مريض واحد الذي كان الورم لا يستجيب. كانت المتابعة الجراحية المباشرة بسيطة في جميع مرضانا.

في نهاية دراستنا، من بين 15 مريضاً، مات 2 من تطور المرض و13 مريضاً حياً، كان 5 لديهم تقدماً في المرض إما مع مواقع جديدة انتقالية (3 حالات) أو تكرار محلي (حالتان). من بين هؤلاء المرضى الخمسة، فقد أحدهم للمتابعة. وأخيراً، لم يكن لدى 8 مرضى أي تقدم في المرض بعد الجراحة، 4 منهم فقدوا في 8 أشهر و12 شهراً و15 شهراً و22 شهراً. يتم دائماً متابعة 4 مرضى بمتابعة 48 شهراً و30 شهراً و22 شهراً و7 أشهر على التوالي.

في الختام، يمكن اعتبار مريض واحد فقط (6.6%) شفيًا دون تقدم المرض مع متابعة كافية (48 شهرًا) بعد الجراحة.

### **خاتمة:**

CT والتصوير بالرنين المغناطيسي هي أفضل التقنيات للتشخيص غير الغازية لسرطان الكلى المعقدة بسبب خثرة الورم في الوريد الأجوف السفلي والوريد الكلوي. بالنسبة للمرضى الذين لا يعانون من ورم خبيث، فإن الاستئصال الجذري للورم والجلطة غالباً ما يقدم نتائج مرضية نسبياً. وبما أن الدراسة الحالية محدودة في حجم العينة ومع فترة قصيرة من المتابعة، وخاصة عدد كبير من البصر المفقود، هناك حاجة إلى المزيد من البيانات لرسم استنتاج واضح حول العلاقة بين وجود صوت الخثرة. مستوى الغزو الكظري والتشخيص.

# **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] **KERNION J.B., PAVONE-MACALUSO M.:** Tumors of the Kidney. Baltimore : Williams & Wilkins, vol. 13, 1986.
- [2] **COULANGE C., BRETHERAU D. :** Enquête épidémiologique nationale annuelle sur les tumeurs du rein (avril 1993–Mars 1994 : 970 patients). Prog. Urol., 1995, 5, 529–539
- [3] **COULANGE C., HARDWIGSEN J., LE TREUT P. :** Cancer du rein : gestion du thrombus veineux. Ann Urol 2006 ; 40 Suppl 3 : S77–81.
- [4] **ZINI L., KOUSSA M., HAULON S., et al.:** Results of endoluminal occlusion of the inferior vena cava during radical nephrectomy and thrombectomy. Eur Urol, 2008 ; 54: 778–83.
- [5] **WOTKOWICZ C., LIBERTINO J.A., SORCINI A., et al.:** Management of renal cell carcinoma with vena cava and atrial thrombus: minimal access vs median sternotomy with circulatory arrest. BJU Int, 2006 ; 98 : 289–97.
- [6] **KUSS R., GREGOIRE W. :** Histoire illustrée de l'urologie de l'antiquité à nos jours. Paris Edition R. Dacosta 1988.
- [7] **BERG A.A.:** Malignant hypernephroma of kidney. Its clinical course and diagnosis, with a description of the author's method of radical operative cure. Surg., gynec et obst. 1913, 17, 463.
- [8] **REHN E.:** Gefasskomplikationen und ihre beherrschung bei dem hypernephrom. Z. Urol. Chir., 1922, 10, 326.
- [9] **KAUFMAN J.J., BURKE D.E., GOODWIN W.E.:** Abdominal venography in urological diagnosis. J. Urol., 1956, 75, 160–168.
- [10] **MARSHALL F.F., MIDDLETON R.G., HOLSWADE G.R., GOLDSMITH E.I.:** Surgery for renal cell carcinoma in the vena cava. J. Urol., 1970, 103, 414–420.
- [11] **SKINNER D.G., COLVIN R.B., VERMILLON 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.

- [12] ARDEKANI R.G., HUNTER J.A., THOMSON A.: Hidden hypernephroma simulating right atrial tumor. *Ann. Thorac. Surg.*, 1971, 11, 371.
- [13] MARSHALL F.F., REITZ B.A., DIAMOND D.A.: A new technique for management of renal cell carcinoma involving the right atrium, hypothermia and cardiac arrest. *J. Urol.*, 1984, 131, 103–105.
- [14] KRANE R.J., de VERE WHITE R., DAVIS Z., STERLING R., DOBNIK D.B., McCORMICK J.R.: Removal of renal cell carcinoma extending into the right atrium using cardiopulmonary bypass, profound hypothermia and circulatory arrest. *J. Urol.*, 1984, 131, 945–947.
- [15] ROUVIER H, DELMAS A. : Anatomie humaine, descriptive, topographique et fonctionnelle. Tome 2, tronc, Masson, 2007.
- [16] WOLF P., MATTOX K., CINQUALBRE J. : Chirurgie de la veine cave inférieure. EMC – Techniques chirurgicales – Chirurgie vasculaire 1987 :1–0 [Article 43–172].
- [17] JEMAL A, SIEGEL R, WARD E, et al.: Cancer statistics, 2008. *CA Cancers J Clin* 2008; 58:71.
- [18] plan national de prévention et de contrôle du cancer Volume 2 : Epidémiologie – Situation et actions
- [19] Registre des cancers du service d'épidémiologie de l'Institut National d'Oncologie sidi Mohamed Ben Abdellah, de Rabat, (1985–2002).
- [20] Registre des cancers. Centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès, (2004–2007).
- [21] Registre des cancers. Centre hospitalier d'oncologie de Marrakech, 2007.
- [22] FERLAY J ET AL.: International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Lyon, France : IARC Press; 2004
- [23] INSTITUT NATIONAL DU CANCER : La situation du cancer en France en 2011.

- [24] FERLAY J., SHIN H.R., BRAY F., et al.: Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008, *International Journal of Cancer* 2010, vol.127 (12): 2893–2917.
- [25] LJUNGBERG B., CAMPBELL S.C., CHO H.Y., et al.: The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *European Urology* 2011, vol.60 (4): 615–621.
- [26] COULANGE C., RAMBEAUD J.J. : Rapport congrès AFU 1997. *Prog. Urol.*, 1997, 7, 727–909.
- [27] LEBRET T., BOHIN D., RICHARD F., BOTTO H. : Tumeur rénale avec thrombus s'étendant à la totalité de la lumière de la veine cave inférieure : indication chirurgicale, technique et résultats. *Prog. Urol.*, 1998, 8, 352–357.
- [28] COULANGE C., BRETBEAU D. : Enquête épidémiologique nationale annuelle sur les tumeurs du rein. (Avril 1993–mars 1994, 970 patients). *Prog. Urol.*, 1995, 5, 529–539.
- [29] HWANG J.J., UCHIO E.M., LINEHAN W.M., et al.: Hereditary kidney cancer. *Urol Clin North Am* 2003; 30(4):831–842
- [30] MAHER E.R., KAELIN J.R.: von Hippel–Lindau disease. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76(6): 381–391
- [31] NICKERSON M.L., WARREN M.B., TORO J.R., et al.: Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt–Hogg–Dube syndrome. *Cancer Cell*, 2002; 2: 157–64.
- [32] CHEADLE J.P., REEVE M.P., SAMPSON J.R., KWIATKOWSKI D.J.: Molecular genetics advances in tuberous sclerosis. *Hum Genet*, 2000; 107: 97–114.
- [33] KIURU M., LAUNONEN V., HIETALA M., et al. Familial cutaneous leiomyomatosis is a two–hit condition associated with renal cell cancer of characteristic histopathology. *Am J Pathol*, 2001; 159: 825–9.
- [34] MCLAUGHLIN J.K., LINDBLAD P., MELLEMGAAARD A., et al.: International renal–cell cancer study. I. Tobacco use. *Int J Cancer* 1995; 60:194–198

- [35] **OLUSI S.O.:** OBesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans, *International Journal of Obesity* 2002, vol.26 (9): 1159–1164.
- [36] **HIATT R.A., TOLAN K., QUESENBERRY C.P.:** Renal cell carcinoma and thiazide use: A historical, case-control study (California, USA), *Cancer Causes and Control* 1994, vol.5 (4): 319–325.
- [37] **ISHIKAWA I., YURI T., KITADA H., SHINODA A.:** Regression of acquired cystic disease of the kidney after successful renal transplantation. *Am J Nephrol*, 1983; 3: 310–4
- [38] **ISHIKAWA I., SAITO Y., SHIKURA N., et al.:** Ten-year prospective study on the development of renal cell carcinoma in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 1990; 16: 452–8.
- [39] **WALTHER C.M., LUBENSKY I.A., VENZON D., et al.:**Prevalence of microscopic lesions in grossly normal renal parenchyma from patient with von Hippel–Lindau disease, sporadic renal cell carcinoma and no renal disease: clinical implications. *J. Urol.*, 1995, 154, 2010–2015.
- [40] **FAVROT M.C.:** La cellule cancéreuse. Anomalies génétiques (oncogènes et anti-oncogènes), facteurs de croissance, d'apoptose et de dissémination, incidence pronostique. *Rev. Prat.*, 1997, 47, 1029– 1036.
- [41] **BRETAN P.N., BUSCH M.P., HRICAK H., WILLIAMS R.D.:** Chronic renal failure: a significant risk factor in the development of acquired renal cysts and renal cell carcinoma. Case reports and review of the literature. *Cancer*, 1986, 57, 1871–1879.
- [42] **PAULSON D.F.:**Natural history of renal cell carcinoma. *Sem. Urol. Oncol.*, 1996, 14, 203–207.

- [43] GIULIANI L., GIBERTI C., MARTORANA G., ROVIDA S.: Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors. *J Urol* 1990; 143 (3): 468–73.
- [44] COLVIN R.B., DICKERSIN G.R.: Pathology of renal tumors in: genitourinary cancer. Edited by D.G. Skinner and J.B. de Kernion. Philadelphia: W.B. Sanders Co., 1978, Chapt. 4, 84.
- [45] Mc CULLOUGH D.L., GITTES R.F.: Vena cava resection for renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 1974, 112, 162–167.
- [46] IMAO T., EGAWA M., TAKASHIMA H., et al.: Inverse correlation of micro vessel density with metastasis and prognosis in renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2004; 11: 948–53.
- [47] KOHLER H.H., BARTH P.J., SIEBEL A., et al.: Quantitative assessment of vascular surface density in renal cell carcinomas. *Br J Urol* 1996; 77 : 650–4.
- [48] FEIGE J.J. : L'angiogenèse : Les facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire et leurs récepteurs 2009, édité par John Libbey Eurotext et AMGEN, Montrouge, France, chap.1, 2–17.
- [49] FERON J.G., ROUMIEUX M., POCARD M., et al. : Angiogenèse normale et tumorale, *Journal de chirurgie viscérale* 2007, 144 (HS3) : 3–6.
- [50] COUFFINHAL T., DUFOURCQ P., DARET D., et al. : Les mécanismes de l'angiogenèse. Applications médicales et thérapeutiques, *Revue de médecine interne* 2001, vol.22 : 1064–1082.
- [51] BLOT E., DES GUETZ G. : Les thérapies ciblées : Le récepteur du VEGF 2008, édité par Springer, Paris, France, chap.2, 57–78.
- [52] RIBATTI D.: Judah Folkman, a pioneer in the study of angiogenesis, *Angiogenesis* 2008, 11 (1): 3–10.
- [53] BERGERS G, E. BENJAMEN L.: Tumorigenesis and the angiogenic switch 2003, *Nature Reviews Cancer*, 3 (6): 401– 410.

- [54] **MEJEAN A, LEBRET T.** : La cascade métastatique : angiogénèse et nouveaux concepts, Progrès en urologie, 2008 (Suppl. 7) : S156–S166.
- [55] **FAIVRE S.** : Thérapeutiques antis angiogéniques en cancérologie : L'angiogénèse tumorale 2008, édité par Springer, Paris, France, chap.1, 9–13.
- [56] **KUNKLE DA, EGLESTON BL, UZZO RG.**The small renal mass dilemma, a meta-analysis and review. J. urol 2008; 179:1227– 33(discussion 33–4).
- [57] **POULSEN ML, BUDTZ-JORGENSEN E, BISGAARD ML.**Surveillance in von Hippel-Lindau disease (vHL). Clin Genet 2010; 77:49–59.
- [58] **COLEMAN JA AND RUSSO P.**:Hereditary and familial kidney cancer. Curr Opin Urol 2009; 19:478–85.
- [59] **HUTSON TE:** (2011) Targeted therapies for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: clinical evidence. Oncologist 16(Suppl 2):14– 22.
- [60] **PILTZ S, MEIMARAKIS G, WICHMANN MW, HATZ R, SCHILDBERG FW, FUERST H.:** Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases. Ann Thorac Surg 2002; 73:1082–7.
- [61] **AMIT JOSHI & ARVIND SAHU & VANITA NORONHA & VIJAY PATIL & KUMAR PRABHASH & ARVIND SAHU & VANITA NORONHA & VIJAY PATIL & KUMAR PRABHASH:** Metastatic Renal Cell Cancer—Systemic Therapy Indian Journal of Surgical Oncology (2018)
- [62] **BJORGE T, TRETLI S, ENGELAND A.:** Relation of height and body mass index to renal cell carcinoma in two million Norwegian men and women. Am J Epidemiol, 160: 1168, 2004
- [63] **GOHJI K., YAMASHITA C., UENO K., SHIMOGAKI H., KAMIDONO S.:** Preoperative computerized tomography detects ion of extensive invasion of the inferior vena cava by renal cell carcinoma: possible indication for resection with partial cardiopulmonary bypass and patch grafting. J. Urol., 2014, 152, 1993–1997.

- [64] TREIGER B.F.G., HUMPHREY L.S., PETERSON C. V., OESTERLING J.E., MOSTWIN J.L., REITZ B.A., MARSHALL F.F.: Trans-esophageal echocardiography in renal cell carcinoma: an accurate diagnostic technique for intracaval neoplastic extension. J.Urol., 1991, 145, 1138–1140.
- [65] FERLAY J ET AL.: International Agency for Research on Cancer (IARC).GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Lyon, France: IARCPress; 2004.
- [66] FLAHERTY KT, MANOLA JB, PINS M, MCDERMOTT DF, ATKINS MB, DUTCHER JJ ET AL: (2015) BEST: a randomized phase II study of vascular endothelial growth factor, RAF kinase, and mammalian target of rapamycin combination targeted therapy with bevacizumab, sorafenib, and temsirolimus in advanced renal cell carcinoma—a trial of the ECOGACRIN .Cancer Research Group (E2804). J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 33(21):2384–2391
- [67] AMATO RJ, HAWKINS RE, KAUFMAN HLET AL: Vaccination of metastatic renal cancer patients with MVA–5T4: a randomized, double–blind, placebo–controlled phase III study. Clin Cancer Res 2010 Nov; 16(22):5539–47.
- [68] FERLAY J ET AL.: International Agency for Research on Cancer (IARC).GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Lyon, France : IARCPress; 2004.
- [69] **Epidémiologie des cancers en France métropolitaine – Incidence et mortalité.**  
INCa, Institut National du cancer, et Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 – Partie 1 –Tumeurs solides.
- [70] MOTZER RJ, MAZUMDAR M, BACIK J, BERG W, AMSTERDAM A, FERRARA J.: Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1999; 17:2530—40.

- [71] N. V. APANOVICH, M. V. PETERS P. V. APANOVICH, B. SH. KAMOLOV, CORRESPONDING MEMBER OF THE RAS V. B. MATVEEV, ACADEMICIAN E. K. GINTER, AND A. V. KARPUKHIN: Expression Profiles of Genes—Potential Therapy Targets—and Their Relationship to Survival in Renal Cell Carcinoma
- [72] KANG, D. E., WHITE, R. L., JR., ZUGER, J. H., SASSER, H. C., TEIGLAND: Clinical use of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. *J Urol*, 2014; 171: 1806
- [73] MOUDOUNI S. : Cancer du rein de l'adulte : clinique. Rapport du 97e congrès de l'Association Française d'Urologie. *Ann Urol* 1999 ; 33 :395–9.
- [74] Fondation Lalla Salma de lutte contre le cancer, Plan national de prévention et de contrôle du cancer
- [75] LEVERIDGE MJ, BOSTROM PJ, KOULOURIS G, et al.: Imaging renal cell carcinoma with ultrasonography, CT and MRI. *Nat Rev Urol*. 2010 Jun; 7:311–25.
- [76] ASLAKSEN A, HALVORSEN OJ, GOTHLIN JH. Detection of renal and renal pelvic tumors with urography and ultrasonography. *Eur J Radiol* 1990; 11:54–60.
- [77] ROBBIN ML, LOCKHART ME, BARR RG. Renal imaging with ultrasound contrast: current status. *Radiol Clin North Am* 2003; 41:963–78.
- [78] PARK BK, KIM B, KIM SH, KO K, LEE HM, CHOI HY. Assessment of cystic renal masses based on Bosniak classification: comparison of CT and contrast-enhanced US. *Eur J Radiol* 2007; 61:310–4.
- [79] HELENON O, CORREAS JM, BALLEYGUIER C, et al.: Ultrasound of renal tumors. *Eur Radiol*, 2001 ; 11 : 1890–901.
- [80] VAN DER MOLEN AJ, COWAN NC, MUELLER–LISSE UG et al. : CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol*.2008 ; 18 :4 17.
- [81] CAOILI BM, COHAN RH, KOROBKIN M, et al.: Urinary tract abnormalities: initial experience with multi–detector row CT urography. *Radiology* 2002; 222:353–60.

- [82] YUH BI, COHAN RH. Different phases of renal enhancement: role in detecting and characterizing renal masses during helical CT. *AJR* 1999; 173:747-55.
- [83] A. RUOCCO, A. JACQUIER, V. VIDAL, et al. : Exploration radiologique de la veine cave inférieure. EMC (Elsevier Masson SAS), Radiologie et imagerie médicale : cardiovasculaire- thoracique- cervicale, 32-225- F-10, 2008
- [84] HUBERT J, GIMEL P, LUDIG T, SCHLOSSER J, WALTER F, BLUM A. : Intérêt du scanner multi barrette dans le choix de la stratégie thérapeutique du cancer du rein. À propos d'un cas de tumeur du rein avec double thrombus de la veine cave inférieure. *Progrès en Urologie* 2001; 11: 296-300.
- [85] ISRAEL GM, HINDMAN N, BOSNIAK MA.: Evaluation of cystic renal masses: comparison of CT and MR imaging by using the Bosniak classification system. *Radiology* 2004; 231:365-71.
- [86] VERSWIJVEL GA, OYEN RH, VANPOPEL HP, et al. Magnetic resonance imaging in the assessment of urologic disease: an all-in-one approach. *Eur Radiol* 2000; 10:1614-9.
- [87] OTO A, HERTS BR, REMER EM, et al.: Inferior vena cava tumor thrombus in renal cell carcinoma: staging by MR imaging and impact on surgical treatment. *AJR* 1998; 171: 1624-9.
- [88] MRSTIK C., SALAMON J., WEBER R., STOGERMAYER E. Microscopic venous infiltration as predictor of relapse in renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 1992, 148, 271-274.
- [89] THOENY HC, ZUMSTEIN D, ZOULA S, et al.: Diffusion-weighted echo-planar magnetic resonance imaging of transplanted kidneys using parallel imaging (mSENSE): a feasibility study. *RSNA 2005* ; 248 : SSC07-05.
- [90] SQUILLACI E, MANENTI G, DI ROMA M, et al. : Correlation between ADC values of diffusion-weighted imaging and cellularity in renal tumors with 3TMR unit. *RSNA 2005*; 248: SSC07-03.

- [91] RINI BI, MELICHAR B, UEDA T, GRÜNWALD V, FISHMAN MN, ARRANZ JA, BAIR AH, PITHAVALA YK, ANDREWS GI, PAVLOV D, KIM S, JONASCH E: (2013) Axitinib with or without dose titration for first- line metastatic renal-cell carcinoma: a randomised double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 14(12) :1233-1242.
- [92] SILBERSTEIN, J. L., ADAMY, A., MASCHINO, A. C. ET AL.: Systematic classification and prediction of complications after nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int*, 110: 1276, 2012
- [93] STERNBERG CN, DAVIS ID, MARDIAK J, SZCZYLIK C, LEE E, WAGSTAFF J, BARRIOS CH, SALMAN P, GLADKOV OA, KAVINA A, ZARBÁ JJ, CHEN M, MCCANN L, PANDITE L, ROYCHOWDHURY DF, HAWKINS RE: (2010) Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 28(6):1061- 1068.
- [94] POWLES, T., MURRAY, I., BROCK, C., OLIVER, T., AVRIL, N.: Molecular Positron Emission Tomography and PET/CT Imaging in Urological Malignancies. *Eur Urol* 2017 ; 51 : 1511,
- [95] HUTSON TE, DUTCUS CE, REN M ET AL. :Subgroup analyses and updated overall survival from the phase II trial of lenvatinib (LEN), everolimus (EVE), and LEN1EVE in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Abstract (4553) and poster (175) presented at the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 3-7, 2016; Chicago, IL.
- [96] MEJEAN A, CORREAS J-M, ESCUDIER B, DE FROMONT M, LANG H, LONG J-A ET AL. : Tumeurs du Rein Progrès en Urologie (2017), 17 1101-1144
- [97] FIDLER IJ.: Inhibition of pulmonary metastasis by intravenous injection of specifically activated macrophages. *Cancer Res* 1974; 34: 1074-8.
- [98] EBLE JN.: Recommendations for examining and reporting tumor-bearing kidney specimens from adults. *Semin diagn pathol* 1998 ; 15 :77-82.

- [99] SAUTER G, EBLE JN, EPSTEIN JI, et al.: **Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumors.** Lyon : IARC Press, 2004 : p.7.
- [100] LANG H, LINDNER V, ROY C ET JACQMIN D. : Cancer du rein. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Néphrologie–Urologie, 18–096–A–10, 2002, 16 p.
- [101] MANDRE, OHELENON, MDE FROMONT, et al. : Tumeur du rein : données anatomocliniques et détection Journal de radiologie Vol 83, N° 6–C2 – juin 2002 pp. 773–783
- [102] PATARD JJ, H. BAUMERT, J.–M. CORREAS, et al. : Progrès en Urologie, 2010, Volume 20 Supplément 4, pp. S324 ; S319–S339 (novembre 2010) : Recommandations 2010–2013 en onco–urologie – Comité de Cancérologie de l'AFU
- [103] N. RIOUX–LECLERCQ : Le grade nucléaire de Führman, facteur pronostique du cancer du rein depuis 25 ans .Progrès FMC, 2006, 16, 4, 5–8
- [104] K. BENSALAH, L. ALBIGESA, J.–C. BERNHARDA, P. BIGOTA et les membres du CCAFU : Recommandations en onco–urologie 2016–2018 du CCAFU : Cancer du rein CCAFU french national guidelines 2016–2018 on renal cancer
- [105] UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER (2010) : TNM Classification des tumeurs malignes 7eme Edition, édité par Cassini, Paris, France.
- [106] UNION FOR INTERNATIONAL CANCER OF CONTROL (2011): TNM Changes between the 6th and 7th editions: List of corrections,
- [107] SKINNER D.G., COLVIN R.B., VERMILLON 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.
- [108] BENSALAH K., GUILLE F., VINCENDEAU S., RIOUX–LECLERCQ N., MANUNTAA., LOBEL B., PATARD J.J., :Prog. Urol., 2004, 14, 160–166

- [109] **LEBRET T., BOHIN D., RICHARD F., BOTTO H.:**Tumeur rénale avec thrombus s'étendant à la totalité de la lumière de la veine cave inférieure : indication chirurgicale, technique et résultats. *Prog. Urol.*, 1998, 8, 352–357.
- [110] **MICHAEL L. BLUTE, BRADLEY C. LEIBOVICH, CHRISTINE M. LOHSE\*, JOHN C. CHEVILLE†** and **HORST ZINCKE** Departments of Urology, Health Sciences Research and Laboratory Medicine and Pathology, 20 March 2004, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA
- [111] **RIGUAD J., HETET F., BRAUD G., BATTISTI S., LE NORMAND L., GLEMAIN P., KARAM G., BOUCHOT O.:** *Prog. Urol.*, 2006, 16, 145–150
- [112] **Qi, J., Gu, Z., Chen, F., Shen, H., Chen, J., Zhang, L., & Wang, W. (2010).** Management of Renal Cell Carcinoma with Tumor Thrombus in Renal Vein and the Inferior Vena Cava. *Annals of Vascular Surgery*, 24(8), 1089–1093.
- [113] **SOSA R.E., MUECKE E.C., VAUGHAN E.D., Mc CARRON. J.P.** Renal cell carcinoma extending into the inferior vena cava: the prognostic signifiacne of the level of the vena cava involvement. *J.Urol.* 1984, 132, 1097–1100.
- [114] **SOGANI P.C., HERR H.W., BAINS M.S., WITHMORE W.F.** Renal cell carcinoma extending into inferior vena cava. *J. Urol.*, 1983, 130,660–663.
- [115] **PRITCHETT T.R., LIESKOVSKY G., SKINNER D.G.** Extension of renal cell carcinoma into the vena cava: clinical review and chirurgical approach. *J. Urol.*, 1986, 135, 460–464.
- [116] **CLAYMAN R.V., GONZALES R., FRALEY E.E.** Renal cell cancer invading the inferior vena cava: clinical review and anatomical approach. *J. Urol.*, 1980, 123, 157–163.
- [117] **SCETBON V., PONSOT Y., GATTEGNO B., FOURET P., THIBAUT P.** Les thromboses caves inférieures dans les cancers du rein. Expérience de 20 années. *Ann. Urol.*, 1985, 19, 429–432.

- [118] **CHERRIE R. J., GOLDMAN D.G., LINDNER A., de KERNION J.B.** Prognostic implications of vena cava extension of renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 1980, 128, 910–912.
- [119] **CORNUD F., BILLEBAUD T., LOCHAK C., SIBERT A., DELMAS V., BLANGIS S., BENACERRAF R., MOULONGET A.** Real-time echography in the evaluation of the venous extension cancer of the kidney. Prospective study of 50 cases. *Ann. Urol.*, 1986, 20, 373–375.
- [120] **GOLDSTEIN H.M., GREEN B., WEAVER R.M.** Ultrasonic detection of renal tumor extension into the inferior vena cava. *Amer.J. Roentgen.*, 1978, 130, 1083.
- [121] **BOYER L., AJAVON-DUTIN B., BAGARD C., BOISSIER A., MANOUKIAN W., KEMENY J.L., BOITEUX J.P., GIRAUD B., VIALLET J.F.** Ultrasonography and tomodynamometry staging of kidney tumors: anatomo-radiologic correlations in 46 patients. *Prog. Urol.*, 1995, 5, 951–960
- [122] **COULANGE C., RAMBEAUD J.J.** Rapport congrès AFU 1997. *Prog. Urol.*, 1997, 7, 727–909.
- [123] **GOHJI K., et al.** Preoperative computerized tomography detection of extensive invasion of the inferior vena cava by renal cell carcinoma: possible indication for resection with cardiopulmonary bypass and patch grafting. *J. Urol.* 1994, 152, 1993–1997
- [124] **HELENON O., DENYS A., ROTKOPF L., SOUISSI M., CORUNUD F., MOREAU J.F.** Imagerie du cancer du rein de l'adulte. *Rev. Prat. (Paris)*, 1992, 42, 1217–1229.
- [125] **HELENON O., DENYS A., MELKY P., LEVY P., CORREAS J.M., CORNUD F., MOREAU J.F.** Diagnostic radiologique du cancer du rein de l'adulte. *Feuillets de radiologie.* 1993, 33, 5, 339–359.
- [126] **CORNUD F., BRIS C., DI STEFANO D., HELENON O., CHRETIEN Y., CASANOVA J.M.** Magnetic resonance imaging and pre-operative evaluation of cancer of kidney. The result à propos of 60 cases. *Ann. Urol.*, 1991, 25, 11–17.

- [127] LIFANTE J.C., GLEHEN O., PEYRAT P., PAPAREL P., FRANCOIS Y., GILLY F.N., VIGNAL J. Résection segmentaire de la veine cave inférieure pour envahissement tumoral, sans rétablissement de la continuité. *Ann Chir.*, 2001, 126, 46–50.
- [128] K. BENSALAHA, L. ALBIGESA, J.-C. BERNHARDA, P. BIGOTA, T. BODINA, R. BOISSIERA, J.-M. CORREASA, P. GIMELA, J.-A. LONGA, F.-X. NOUHAUDA, I. OUZAÏDA, P. PAPARELA, N. RIOUX-LECLERCQA, A. MEJEANA : Recommandations en onco-urologie 2016–2018 du CCAFU : Cancer du rein CCAFU french national guidelines 2016–2018 on renal cancer
- [129] OTAIBI MA, TANGUAY S.: Locally advanced renal cell carcinoma. *Can Urol Assoc J* 2007;1(Suppl 2): S55–61.
- [130] CAPITANIO U, PERROTTE P, ZINI L, et al. :Nephrectomy improves survival in patients with invasion of adjacent viscera and absence of nodal metastases (stage T4N0 renal cell carcinoma). *BJU Int* 2009; 104:795–9.
- [131] SCHWARTZ L.H., PANICEK D.M., KOUTCHER J.A., et al.:Adrenal masses in patients with malignancy: prospective comparison of echoplanar, fast spin-echo and chemical shift MR imaging. *Radiology*, 1995, 197, 421–425.
- [132] O'BRIEN M., LYNCH H.:Adrenal metastases by renal cell carcinoma. *Urology*, 1987, 29, 605–607.
- [133] KLETSCHER B.A., QIAN J., BOSTWICK D.G., et al.:Prospective analysis of the incidence of ipsilateral adrenal metastasis in localized renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 1996, 155, 1844–1846.
- [134] JEAN-DOMINIQUE DOUBLET : Les indications de la surrénalectomie au cours de la néphrectomie élargie pour cancer *Progrès en Urologie* (2005), 15 1049–1050
- [135] GOLIMBU M, JOSHI P, SPERBER A, et al. :Renal cell carcinoma: survival and prognostic factors. *Urology* 1986 ; 27(4):291–301.

- [136] **BRETHER D., KOUTANI A., LECHEVALLIER E., COULANGE C. et al** : A French National Epidemiologic Survey on Renal Cell Carcinoma. *Cancer*, 1998 Feb 1; 82(3):538–44.
- [137] **DITONNO O., TRAFICANTE A., BATTAGLIA M., et al.** : Role of lymphadenectomy in renal cell carcinoma. *Prog. Clin. Biol. Res.*, 1992, 378, 169.
- [138] **JAN H.M. BLOM, HEIN VAN POPPEL, et al.:**  
Radical Nephrectomy with and without Lymph–Node Dissection: Final Results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Randomized Phase III Trial 30881 *Eur Urol.* 2009 Jan; 55(1):28–34.
- [139] **BLOM J., VAN POPPEL H., MARECHAL M., et al.** : Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary blom
- [140] **MONTIE J.E.:** Lymphadenectomy for renal cell carcinoma. *Sem. Urol.*, 1989, 7, 181–185.
- [141] **SORET J.Y.:** Extension ganglionnaire et rôle de la lymphadénectomie dans les cancers du rein de l'adulte. In : Synthèse et Recommandations en Onco–Urologie. Edité par C.C. Abbou et B. Lobel. Paris : Progrès en Urologie, 1993, 2, VI, 208–216.
- [142] **P. PAPAREL, J.–A. LONG, H. BAUMERT, et al.** : Place du curage ganglionnaire dans la prise en charge des cancers du rein : revue de la littérature par le sous–comité rein du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie (CCAFU–rein) *Progrès en urologie* (2012) 22, 313—317
- [143] **THOMPSON RH, CHEVILLE JC, LOHSE CM, et al.:** Reclassification of patients with pT3 and pT4 renal cell carcinoma improves prognostic accuracy. *Cancer*, 2005; 104: 53–60.
- [144] **TSUJI Y., GOTO A., HARA I., ATAKA K., et al.:** Renal cell carcinoma with extension of tumor thrombus into the vena cava: surgical strategy and prognosis. *J. Vasc. Surg.*, 2001; 33: 789–796.

- [145] NESBITT J.C., SOLTERO E.R., DINNEY C.P., et al.: Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Ann. Thorac. Surg.*, 1997 ; 63: 1592–1600.
- [146] HERVE LANG, DIDIER JACQMIN. : Envahissement cave au cours des cancers du rein : technique et tactique chirurgicales. EMC – Techniques chirurgicales – Urologie 1997 Article [41–020]
- [147] PRINGLE JH. V.: Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. *Ann Surg*, 1908 ; 48 : 541–9.
- [148] JACQMIN D, SAUSSINE C, PERROT G, HAUSS P, CINQUALBRE J. : Cancer du rein avec bourgeon intraauriculaire. Analyse d'une série de 12 cas. *Prog Urol* 1992 ; 2 (suppl) : A4
- [149] JIBIKI M, IWAI T, INOUE Y, et al.: Surgical strategy for treating renal cell carcinoma with thrombus extending into the inferior vena cava. *J Vasc Surg* 2004 ; 39 : 829–835.
- [150] BRENNER DW, BRENNER CJ, SCOTT J, et al.: Suprarenal Greenfield filter placement to prevent pulmonary embolus in patients with vena caval tumor thrombi. *J Urol* 1992; 147: 19–23
- [151] LOUGHLIN KR.: Application of the flexible cystoscope to the excision of renal cell carcinoma with intracaval tumor thrombus. *Urology* 1994; 45: 671–672
- [152] HARRIS DD, WANG Y, RUCKLE HC, et al.: Intraoperative ultrasound: determination of the presence and extent of vena caval tumor thrombus. *Urology* 1994 ; 44: 189–193 [crossref]
- [153] POUESSEL D, CULINE S, PATARD JJ. : Thérapeutiques antiangiogéniques en cancérologie : Efficacité des antiangiogéniques dans le cancer du rein, 2008, édité par Springer, Paris, France, chap.6, 105–122.
- [154] YANG JC, CHILDS R.: Immunotherapy for renal cell cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006 dec 10; 24(35):5576–83.

- [155] **GORE ME, GRIFFIN CL, HANCOCK B, et al.:** Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010 Feb 20; 375(9715):641-8.
- [156] **NEGRIER S, ESCUDIER B, LASSET C, et al.:** Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in 425 patients with metastatic renal-cell carcinoma: results of a multicenter randomized trial. *Groupe Francais d'Immunotherapie. N. Engl. J. Med.* 1998 avr 30 ; 338(18):1272-8; 338: 1272-1278.
- [157] **MCDERMOTT DF, REGAN MM, CLARK JI, et al.:** Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2005 janv 1; 23(1):133-41.
- [158] **YANG JC, SHERRY RM, STEINBERG SM et al.:** Randomized study of highdose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol.* 2003 Aug 15; 21(16):3127-32.
- [159] **WALDMANN TA, DUBOIS S, TAGAYA Y.:** Contrasting roles of IL-2 and IL-15 in the life and death of lymphocytes: implications for immunotherapy. *Immunity.* 2001 fevr ; 14(2) :105-10.
- [160] **RAYMOND E. :** Le Concept de cible en cancerologie : Le Concept de cible, 2008, édite par John Libbey Eurotext et AMGEN, Montrouge, France, Preface, V-XI.
- [161] **MILANO G. :** Le concept de cible de cancérologie : Les molécules spécifiques des cibles membranaires, 2008, édite par John Libbey Eurotext et AMGEN, Montrouge, France, chap.3, 22-35.
- [162] **KARAKIEWICZ PI, SUARDI N, JELDRES C, et al.:** Neoadjuvant Sutent Induction Therapy May Effectively Downstage Renal Cell Carcinoma Atrial Thrombi. *Eur Urol* 2007 ; 53 :845-8. Epub 2007 Nov 20.

- [163] ESCUDIER B. : Traitement du cancer du rein : les résultats cliniques de Nexavar, prog Urol 2007 ; 17 :150–3.
- [164] TINH QD, CARDINAL E, GALLINA A, et al. : Sunitinib relieves renal cell carcinoma spinal cord compression.Eur Urol 2007 ; 51:1741–3. 98
- [165] MOTZER RJ, HUTSON TE, TOMCZAK P et al.: Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009; 27:3584–90.
- [166] STERNBERG CN, DAVIS ID, MARDIAK J et al.: Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2010 ; 28 :1061–8.
- [167] HUDES G, CARDUCCI M, TOMCZAK P et al.: Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal–cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 ; 356 :2271–81.
- [168] ESCUDIER B, EISEN T, STADLER WM et al.: Sorafenib in advanced clear–cell renal–cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 ; 356 :125–34.
- [169] 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.
- [170] ESCUDIER B, EISEN T, STADLER WM et al.: Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. J Clin Oncol. 2009; 27:3312–8.
- [171] CAMPBELL SC, NOVICK AC, BUKOWSKI RM.: Treatment of locally advanced renal cell carcinoma.In Campbell–walsh. Urology (vol2) Philadelphia: sauuder Elsevier 2007p:1619–22.
- [172] RINI BI, HALABI S, ROSENBERG JE et al.: Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. J Clin Oncol. 2008 ; 26 :5422–8.

- [173] MOTZER RJ, HUTSON TE, TOMCZAK P et al. : Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 ; 356:115–24.
- [174] Y. ZAYTSEVA Y, D. VALENTINO J, GULHATI P, et al.: mTOR inhibitors in cancer therapy, *Cancer letters* 2012, vol. 319 (1): 1–7.
- [175] TSANG KH, QI H, LIU LF.: Targeting mammalian target of rapamycin (mTOR) for health and diseases, *Drug Discovery Today* 2007, vol. 12 (3/4): 112–124.
- [176] MOTZER RJ, ESCUDIER B, OUDARD S et al.: Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008; 372:449–56.
- [177] RINI BI, ESCUDIER B, TOMCZAK P et al.: Axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results of phase III AXIS trial. *J Clin Oncol* 2011 ; 29(suppl; abstr 4503).
- [178] THOMAS AA, RINI BI, LANE BR, et al.: Response of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2009; 181:518–23; discussion 523.
- [179] VAN DER VELDT AA, MEIJERINK MR, VAN DEN EERTWEGH AJ, et al.: Sunitinib for treatment of advanced renal cell cancer: primary tumor response. *Clin Cancer Res* 2008 ; 14 :2431–6.
- [180] HUANG D, DING Y, LI Y, et al.: Sunitinib acts primarily on tumor endothelium rather than tumor cells to inhibit the growth of renal cell carcinoma. *Cancer Res* 70 :1053–62.
- [181] GUIX M, GRANJA N DE M, MESZOELY I, et al.: Short preoperative treatment with erlotinib inhibits tumor cell proliferation in hormone receptorpositive breast cancers. *J Clin Oncol* 2008; 26:897–906.
- [182] NICHOLAS G. COST, SCOTT E. DELACROIX JR., JOSHUA P. SLEEPER, et al.:  
The Impact of Targeted Molecular Therapies on the Level of Renal Cell Carcinoma Vena Caval Tumor Thrombus *EUROPEAN UROLOGY* 59 (2 01 1) 912 – 918

- [183] LAM JS, KLATTE T, KIM HL, PATARD JJ, et al. : Prognostic factors and selection for clinical studies of patients with kidney cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 65 :235–62.
- [184] EBOS JM, LEE CR, CRUZ–MUNOZ W, et al.: Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumorangiogenesis. *Cancer Cell* 2009; 15:232–9.
- [185] PAEZ–RIBES M, ALLEN E, HUDOCK J, et al.: Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis. *Cancer Cell* 2009; 15:220–31;
- [186] HAAS NB, UZZO R.: Adjuvant therapy for renal cell carcinoma. *Curr Oncol Rep* 2008; 10:245–52.
- [187] SHUCH B, RIGGS SB, LAROCHELLE JC, et al.: Neoadjuvant targeted therapy and advanced kidney cancer: observations and implications for a new treatment paradigm. *BJU Int*, 2008; 102: 692–6.
- [188] THIBAUT F, IZZEDINE H, SULTAN V, et al. : Régression d'un thrombus cave néoplasique sous traitement par sorafenib. *Prog Urol*, 2008; 18:480–2.
- [189] MALDAZYS J., DE KERNION J.B.: Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. *J. Urol.*, 1986, 136, 376–379.
- [190] PATARD JJ, KIM HL, LAM JS, et al.: 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.
- [191] ZISMAN A, PANTUCK AJ, DOREY F, et al.: Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19:1649– 57.
- [192] 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; 51:1490–500(discussion 501).

- [193] EISENHAUER EA, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. : New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45:228–47.
- [194] Mc NICHOLS D.W., SEGURA T.W., De WEERDJ H. Renal cell carcinoma: long-term survival and late recurrence. *J. Urol.*, 1981, 126, 17–23.
- [195] ROBSON C.J., CHURCHILL B.M., ANDERSON W. The result of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 1969, 101, 297–301.
- [196] SKINNER D.G., PRITCHETT T.R, LIESKOVSKY G., BOYD S.D., STILES Q.S. Vena caval involvement by renal cell carcinoma. Surgical resection provides meaningful long-term survival. *Ann. Surg.*, 1989, 210, 387–394.
- [197] SELLI C., HINSHAW W.M., WOODARD B.H., PAULSON D.F. Stratification of risk factors in renal cell carcinoma. *Cancer*. 1983, 52, 899–903.
- [198] VIRDI J.S., KELLY D.G. Prognostic value of renal venous involvement in renal carcinoma. *Br.J. Urol.*, 1992, 69, 481–485.
- [199] GILLOZ A., EBERHARD P., RICHARD A., HERITIER P., EL HAJJ E. Cancer du rein avec extension veineuse : pronostic. A propos de 238 exérèses rénales avec 64 envahissements veineux. *J. Urol. (Paris)*, 1986, 92, 539–543.
- [200] GOLIMBU M., JOSHI P., SPERBER A., TESSLER A., ALASKARI S., MORALES P. Renal cell carcinoma: survival and prognostic factors. *Urology*. 1986, 27, 291–301.
- [201] STAEHLER G., BRKOVIC D. The role of radical surgery for renal cell carcinoma with extension into the vena cava. *J. Urol.*, 2000, 163, 1671–1675.
- [202] MONTIE J.E., JACKSON C.L., COSGROVE D.M., et al. Resection of large inferior vena caval thrombi from renal cell carcinoma with the use of circulatory arrest. *J. Urol.*, 1988, 139, 25–28.

- [203] **GLAZER A.A., NOVICK A.C.** Long-term follow up after surgical treatment for renal cell carcinoma extending into the right atrium. *J. Urol.*, 1996, 155, 448-450.
- [204] **HATCHER P.A., ANDERSON E.E., PAULSON D.F., CARSON C.C., ROBERTSON J.E.** Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J. Urol.*, 1991, 145, 20- 24.
- [205] **GILBERTI C., ONETO F., MARTORANA G., ROUIDA S., CARMIGNANI G.** Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. Long-term results and prognostics factors on a series of 328 cases. *Eur. Urol.* 1997, 31, (1), 40-48.
- [206] **HENEY N.M., NOCKS B.N.** The influence of perinephric fat involvement on survival in patients with renal cell carcinoma extending into the inferior vena cava. *J. Urol.*, 1982, 128, 18-20.
- [207] **MRSTIK C., SALAMON J., WEBER R., STOGERMAYER E.** Microscopic venous infiltration as predictor of relapse in renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 1992, 148, 271-274.