

REFERENTIELS SUR LE CANCER
DU REIN

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Khalid LMEZGUIDI

Né le 10 Juillet 1986 à Boudnib (Errachidia)

Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat

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

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Carcinome à cellules rénales – Néphrectomie – Antiangiogéniques.

JURY

Mr. Mohammed ABBAR

Professeur d'Urologie

PRESIDENT

Mr. A. AMEUR

Professeur d'Urologie

RAPPORTEUR

Mr. A. ALBOUZIDI

Professeur d'Anatomie Pathologique

JUGES

Mr. M. ICHOU

Professeur d'Oncologie Médicale

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ

1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH

1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK

1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI

1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI

1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Mohammed JIDDANE

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Ali BENOMAR

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Yahia CHERRAH

Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mars, Avril et Septembre 1980

1. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam

Neurochirurgie

Mai et Octobre 1981

2. Pr. HAMANI Ahmed*

Cardiologie

3. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih

Chirurgie Cardio-Vasculaire

4. Pr. TAOBANE Hamid*

Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

5. Pr. ABROUQ Ali*

Oto-Rhino-Laryngologie

6. Pr. BENOMAR M'hammed

Chirurgie-Cardio-Vasculaire

7. Pr. BENSOUHA Mohamed

Anatomie

8. Pr. BENOSMAN Abdellatif

Chirurgie Thoracique

9. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI

Physiologie

Novembre 1983

10. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*

Pneumo-phtisiologie

11. Pr. BELLAKHDAR Fouad

Neurochirurgie

12. Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI

Rhumatologie

Décembre 1984

13. Pr. BOUCETTA Mohamed*
14. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
15. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
16. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
17. Pr. NAJI M'Barek *
18. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

19. Pr. BENJELLOUN Halima
20. Pr. BENSALID Younes
21. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
22. Pr. IHRAI Hssain *
23. Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-ptisiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

24. Pr. AJANA Ali
25. Pr. AMMAR Fanid
26. Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE
27. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq
28. Pr. EL HAITEM Naïma
29. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
30. Pr. EL YAACOUBI Moradh
31. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
32. Pr. LACHKAR Hassan
- Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-ptisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

34. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
35. Pr. DAFIRI Rachida
36. Pr. FAIK Mohamed
37. Pr. HERMAS Mohamed
- Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

39. Pr. ADNAOUI Mohamed
40. Pr. AOUNI Mohamed
41. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
42. Pr. CHAD Bouziane
43. Pr. CHKOFF Rachid
44. Pr. HACHIM Mohammed*
45. Pr. KHARBACH Aïcha
46. Pr. MANSOURI Fatima
47. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
48. Pr. SEDRATI Omar*
49. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

50.	Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
51.	Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
52.	Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
53.	Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
54.	Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
55.	Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
56.	Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
57.	Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
58.	Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
59.	Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
60.	Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
61.	Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
62.	Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
63.	Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
64.	Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
65.	Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
66.	Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH	Pharmacologie
67.	Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

68.	Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
69.	Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
70.	Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
71.	Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
72.	Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
73.	Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
74.	Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
75.	Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
76.	Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
77.	Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
78.	Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
79.	Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
80.	Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
81.	Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
82.	Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
83.	Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

84.	Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
85.	Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
86.	Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
87.	Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie

88. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
89. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
90. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
91. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
92. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
93. Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
94. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
95. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
96. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
97. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
98. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
99. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
100. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
101. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
102. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
103. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
104. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
105. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
106. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
107. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
108. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
109. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

110. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
111. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
112. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
113. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
114. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
115. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
116. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
117. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
118. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
119. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
120. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
121. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
122. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
123. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

124. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
125. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
126. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
127. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique

128. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie
129. Pr. BENAZZOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
130. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
131. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
132. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
133. Pr. EL MESNAOUI Abbas	Chirurgie Générale
134. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
135. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
136. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
137. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
138. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
139. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
140. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
141. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
142. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
143. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

144. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
145. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
146. Pr. BOULANOVAR Abdelkrim	Ophtalmologie
147. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
148. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
149. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
150. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
151. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
152. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
153. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
154. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
155. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
156. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

157. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
158. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
159. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
160. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
161. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
162. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
163. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
164. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
165. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
166. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
167. Pr. KADDOURI Nouredine	Chirurgie Pédiatrique

168. Pr. KANOUNI NAWAL
 169. Pr. KOUTANI Abdellatif
 170. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 171. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 172. Pr. NAZI M'barek*
 173. Pr. OUAHABI Hamid*
 174. Pr. TAOUFIQ Jallal
 175. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

176. Pr. AFIFI RAJAA
 177. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
 178. Pr. ALOUANE Mohammed*
 179. Pr. BENOMAR ALI
 180. Pr. BOUGTAB Abdesslam
 181. Pr. ER RIHANI Hassan
 182. Pr. EZZAITOUNI Fatima
 183. Pr. KABBAJ Najat
 184. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Gastro-Entérologie
 Pneumo-ptisiologie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Radiologie
 Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

185. Pr. BENKIRANE Majid*
 186. Pr. KHATOURI ALI*
 187. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Janvier 2000

188. Pr. ABID Ahmed*
 189. Pr. AIT OUMAR Hassan
 190. Pr. BENCHERIF My Zahid
 191. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
 192. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 193. Pr. CHAOUI Zineb
 194. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 195. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 196. Pr. EL FTOUH Mustapha
 197. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 198. Pr. EL OTMANY Azzedine
 199. Pr. GHANNAM Rachid
 200. Pr. HAMMANI Lahcen
 201. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 202. Pr. ISMAILI Hassane*
 203. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 204. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 205. Pr. TACHINANTE Rajae
 206. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Pneumo-ptisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-ptisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

207. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
208. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
209. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
210. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
211. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
212. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
213. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
214. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
215. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
216. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
217. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
218. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
219. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
220. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
221. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
222. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
223. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
224. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
225. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
226. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

227. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
228. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
229. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
230. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
231. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
232. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-physiologie
233. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
234. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
235. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
236. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
237. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
238. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
239. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
240. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
241. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
242. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
243. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
244. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
245. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
246. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
247. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie

248. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
249. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
250. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
251. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
252. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
253. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
254. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
255. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
256. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
257. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
258. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
259. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
260. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
261. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
262. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
263. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
264. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
265. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
266. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
267. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

268. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
269. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
270. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
271. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
272. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
273. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
274. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
275. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
276. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
277. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
278. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
279. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
280. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
281. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
282. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
283. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
284. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
285. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
286. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
287. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
288. Pr. IKEN Ali	Urologie
289. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie

290. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 291. Pr. KRIOUILE Yamina
 292. Pr. LAGHMARI Mina
 293. Pr. MABROUK Hfid*
 294. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 295. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 296. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 297. Pr. OUJILAL Abdelilah
 298. Pr. RACHID Khalid *
 299. Pr. RAISS Mohamed
 300. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 301. Pr. RHOU Hakima
 302. Pr. SIAH Samir *
 303. Pr. THIMOU Amal
 304. Pr. ZENTAR Aziz*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

305. Pr. ABDELLAH El Hassan
 306. Pr. AMRANI Mariam
 307. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 308. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 309. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 310. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 311. Pr. BOULAADAS Malik
 312. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 313. Pr. CHAGAR Belkacem*
 314. Pr. CHERRADI Nadia
 315. Pr. EL FENNI Jamal*
 316. Pr. EL HANCHI ZAKI
 317. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 318. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 319. Pr. HACHI Hafid
 320. Pr. JABOUIRIK Fatima
 321. Pr. KARMANE Abdelouahed
 322. Pr. KHABOUZE Samira
 323. Pr. KHARMAZ Mohamed
 324. Pr. LEZREK Mohammed*
 325. Pr. MOUGHIL Said
 326. Pr. NAOUMI Asmae*
 327. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 328. Pr. TARIB Abdelilah*
 329. Pr. TIJAMI Fouad
 330. Pr. ZARZUR Jamila

Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

331. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
332. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
333. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
334. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
335. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
336. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
337. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
338. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
339. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
340. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
341. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
342. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
343. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
344. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
345. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
346. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
347. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
348. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
349. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
350. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
351. Pr. KENDOUCI Mohamed*	Cardiologie
352. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
353. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
354. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
355. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
356. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
357. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
358. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

400. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
401. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
402. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
403. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
404. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
405. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
406. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie

437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 431. Pr. SEFIANI Sana
 432. Pr. SOUALHI Mouna
 434. Pr. TELLAL Saida*
 435. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

436. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 437. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 438. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 439. Pr. BAITE Abdelouahed *
 440. Pr. TOUATI Zakia
 441. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 442. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 443. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 450. Pr. GHARIB Noureddine
 451. Pr. TABERKANET Mustafa *
 452. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *

Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie

480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
459. Pr. MRANI Saad *	Virologie
460. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
461. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUIFI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
470. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
471. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib *	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
478. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
479. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
480. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
481. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
482. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
483. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Décembre 2008

484. Pr TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale
485. Pr ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation

Mars 2009

486. Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
487.Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
488. Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
489.Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
490. Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
491. Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
492 .Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
493. Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
494. Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
495. Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
496. Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
497. Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale

498. Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
499. Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
500 Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
501. Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
502. Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
503. Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
504. Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
505. Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
506. Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
507. Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
508. Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
509. Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
510. Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
511. Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
512. Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
513. Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
514. Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
515. Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
516. Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-ptisiologie
517. Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
518. Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
519. Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
520. Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
521. Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
522. Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
523. Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique
<u>Octobre 2010</u>	
524. Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
525. Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
526. Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
527 Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
528. Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
529. Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
530. Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
531. Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
532. Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
533. Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
534. Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
535. Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
536. Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
537. Pr. MOUJAHID Moutassir*	Chirurgie générale
538. Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
539. Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie

540. Pr. NAZIH Mouna*
 541. Pr. LAMALMI Najat
 542. Pr. ZOUAIDIA Fouad
 543. Pr. BELAGUID Abdelaziz
 544. Pr. DAMI Abdellah*
 545. Pr. CHADLI Mariama*

Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

** Enseignants Militaires*

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

- | | |
|--|--|
| 1. Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| 2. Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie |
| 3. Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| 4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| 5. Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| 7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| 8. Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| 9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie |
| 10. Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| 11. Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| 12. Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| 13. Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootéchnie |
| 14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes | Pharmacologie |
| 15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed | Chimie Organique |
| 16. Pr. IBRAHIMI Azeddine | Biotechnologie |
| 17. Pr. KABBAJ Ouafae | Biochimie |
| 18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| 19. Pr. REDHA Ahlam | Biochimie |
| 20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M ^{ed} | Chimie Organique |
| 21. Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| 22. Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| 23. Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |



Dédécaces



A ALLAH

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A
FEU SA MAJESTE LE ROI
HASSAN II



Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis

A

SA MAJESTÉ LE ROI

MOHAMED VI



*Chef Suprême et Chef d'Etat Major Général
des Forces Armées Royales.*

Que Dieu le glorifie et préserve son Royaume.

A

*SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HÉRITIER
MOULAY EL HASSAN*



Que Dieu le garde.

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE.



*A Monsieur le Médecin Général de Brigade
ALI ABROUQ:*

Professeur d'oto-rhino-laryngologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

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

*A Monsieur le Médecin Colonel Major
MOHAMMED HACHIM:*

Professeur de Médecine Interne.

Inspecteur en second du Service de Santé des F A R

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

A Monsieur le Médecin Colonel Major

AHMED MOUDEN :

Professeur de Traumatologie-Orthopédie

Médecin-chef de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V

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

A Monsieur le Médecin Colonel Major

ABDELKRIM MAHMOUDI :

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail

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

A Monsieur le Médecin Colonel Major

HASSANE ISMAILI :

Professeur de Traumatologie-Orthopédie

Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire Avicenne

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

A Monsieur le Médecin Colonel Major

HDA ABDELHAMID:

Professeur de Cardiologie.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.

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

A Monsieur le Médecin-Lt-Colonel

ABDELAZIZ BOUSNANE :

Commandant le Groupement Formation et Instruction

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

A ceux qui me sont les plus chers

A ceux qui toujours crus en moi

A ceux qui m'ont toujours encouragé

Je dédie cette thèse

A Ma très chère Mère,

C'est pour moi un jour d'une grande importance, car je sais que tu es à la fois fière et heureuse de voir le fruit de ton éducation et de tes efforts inlassables se concrétiser.

Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal.

C'est grâce à ALLAH puis à toi que je suis devenu ce que je suis aujourd'hui.

Accepte ce travail comme le témoignage de ma reconnaissance, ma gratitude et mon profond amour.

Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que tu m'as donné.

Puisse ALLAH t'accorder santé, bonheur et longue vie

A Mon très cher Père

On dit que celui qui t'apprend une lettre devient ton maître, tu m'as donné la vie, appris à vivre et à être... à quel point je t'en suis donc redevable ? et comment pourrai-je te remercier ?...

Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de ma gratitude et affection pour tous les sacrifices que tu as fait et la peine que tu t'es donné.

A toi mon père qui a sacrifié sa vie pour mon éducation, mon bonheur et mon bien être.

A toi mon père qui a toujours su être à mon écoute et me comprendre à demi-mot, près de moi à me reconforter au bon moment.

A tes encouragements et tes prières qui m'ont toujours soutenu et guidé.

Merci père d'être le père idéal.

Merci père d'être le premier enseignant.

J'implore DIEU qu'il te procure santé

Pour que plus jamais le chagrin ne pénètre ton coeur, car j'aurais encore et à toujours besoin de ton amour.

Je te dédis ce travail qui grâce à toi a pu voir le jour

A ma très chère soeur

Naoual

En témoignage de l'attachement,

De l'amour et de l'affection que je porte pour toi.

Je vous dédie ce travail avec

Tous mes voeux de bonheur, de santé et de réussite.

A mes très chers frères

Amine, Hamza

Vous êtes toujours pour moi

Les frères bien aimés que j'apprécie énormément.

Que tous vos rêves soient réalisés et que rien ne vous manque.

*A mon regretté grand-père paternel
A ma regrettée grand-mère paternelle*

Que dieu ait leurs âmes en sa sainte miséricorde.

*A mon grand-père maternel
A ma grand-mère maternelle*

Que dieu vous prête santé et longue vie.

A tous les membres de ma famille, petits et grands

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression
de mon affection la plus sincère.*

A mes meilleurs amis :

*Abderrahim Kassou, Agharmine fouad, Maliki Alaoui amine,
Elbouti Anass, Moutawkil Mohamed, Lhamri Anass,
Hamouri Kamal, Elhasnaoui abdelhadi, Wassouli toufik,
Oufkir Abdeslam.*

*Vous êtes pour moi plus que des amis, vous êtes des frères que
j'aime, que je respecte et surtout que j'apprécie*

Merci pour votre soutien et votre amitié

Merci pour tous ce que vous avez fait pour moi

J'espère que notre amitié durera pour toujours

Pour vous exprimer, chers frères, mon affection et mon amour

A

Tous les élèves officiers médecins de la promotion 2005

A

Tous les médecins internes de CHU Rabat-Salé, session avril 2011

A tous les médecins internes de CHU Rabat-Salé

A

*Tous ceux qui ont participé de loin ou de près à la réalisation de
ce travail.*

Et à tous ceux que j'ai omis de citer.



Remerciements



A notre maître, Président de thèse

Mr ABBAR MOHAMMED

Professeur d'urologie

Qui m'a fait l'honneur en acceptant de présider le jury de cette thèse.

J'ai eu le privilège de profiter de votre enseignement, et j'espère être digne de votre confiance.

Que ces lignes puissent témoigner de mon grand respect, ma très haute considération et ma profonde reconnaissance.

A notre maître et Rapporteur de thèse

Mr Ahmed AMEUR

Professeur d'urologie

Vous m'avez inspiré le sujet de thèse, vous m'avez guidé tout au long de son élaboration, avec bienveillance et compréhension, flexibilité et disponibilité ont été les qualités les plus marquantes au cours de cette collaboration. Votre accueil si simple, pour l'un de vos élèves, vos qualités humaines rares, vos qualités professionnelles ont été un enseignant complémentaire pour ma vie professionnelle et privée.

Veillez accepter ici, cher maître, l'expression de ma gratitude et l'expression de ma profonde reconnaissance

*A notre maître et juge de thèse
Mr Abderrahman ALBOUZIDI
Professeur d'anatomie pathologique.*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger notre travail.*

*Veillez accepter nos remerciements ainsi que le témoignage de
notre respect et notre gratitude.*

*A notre maître et juge de thèse
Mr Mohamed ICHOU
Professeur d'oncologie médicale*

Votre présence parmi le jury de cette thèse m'a fait un grand honneur.

Vous m'a toujours impressionné par vos qualités humaines et professionnelles.

Je vous dédie ce travail en témoignant de mes sincères remerciements et ma grande estime.

A Notre Maître
Mr Abdellatif JANANE
Professeur Assistant d'Urologie

Nous vous remercions vivement de nous avoir aidés à l'élaboration de ce travail. Nous garderons un excellent souvenir de votre sollicitude et de votre dévouement au travail.

Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer notre grande estime et notre profonde reconnaissance.

Votre bonté humainement appréciée, vos compétences et vos qualités humaines n'ont cessé de susciter notre grande admiration.

Veillez trouver ici, l'assurance de nos sentiments les plus

Respectueux.

A Mr Sinaa Mohammed

Médecin spécialiste en anatomopathologie affecté au service d'anatomie pathologique de L'Hopital Militaire Mohammed V de Rabat

J'ai été touchée par votre gentillesse, votre générosité et votre modestie exemplaire. Vos qualités professionnelles et humaines font toute mon admiration.

Nous vous remercions vivement de nous avoir aidés à l'élaboration de ce travail.

Sommaire

INTRODUCTION	1
RAPPELS	4
1.1 ANATOMIE DESCRIPTIVE.....	5
1.1.1 MORPHOLOGIE DU REIN	5
1.1.2. VOIES EXCRÉTRICES.....	6
1.1.3. ANOMALIES	7
1.2. RAPPORTS DES REINS	9
1.2.1. LA LOGE RÉNALE	9
1.2.2. RAPPORTS PAR LA LOGE	9
1.3 VAISSEAUX et NERFS	11
1.3.1 ARTÈRE RÉNALE.....	11
1.3.2. VEINES RÉNALES.....	13
1.3.3 LYMPHATIQUES	14
1.3.4 NERFS	14
1.5 ANATOMIE MICROSCOPIQUE DU REIN	19
1.5.1 ORGANISATION GENERALE	19
1.5.2 LE NEPHRON OU TUBE URINAIRE (TU) : UNITE FONCTIONNELLE DU REIN	19
2. PHYSIOLOGIE RENALE :	28
2.1 GLOMERULE ET FILTRATION GLOMERULAIRE	28
2.1.1 Constitution de l'urine primitive	28
2.1.2 Facteurs influençant le Q fg	29
2.1.3 Régulation de la FG	29
2.2 ORGANISATION FONCTIONNELLE DU TUBULE RENAL	29
2.2.1 ACTION METABOLIQUE	29
2.2.2 FONCTION ENDOCRINE	30
2.3- BILAN DE L'EAU ET L'EQUILIBRE DE L'OSMOLARITE	31
2.4-BILAN DU NA ET EQUILIBRE DE LA VOLEMIE	32
2.5 - REGULATION DE L'EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE.....	33
2.6- BILAN DU K+	34
2.7-BILAN PCA	35

CARCINOME A CELLULES RENALES (CCR)	36
1. VOIES DE LA CARCINOGENESE ET HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE	37
1.1 LA VOIE DE REPONSE A L'HYPOXIE (VHL-HIF-VEGF).....	37
1.2 LA VOIE DE SIGNALISATION HGF /MET	40
1.3 LA VOIE PI3K/AKT/MTOR	40
1.4 LES VOIES DE L'EGF ET DES MAPKINASES	42
1.5 REFERENCES	46
2. EPIDEMIOLOGIE	52
2.1 INCIDENCE ET MORTALITE	52
2.1 FACTEURS DE RISQUE	57
2.1.1 LES FACTEURS HEREDITAIRES.....	57
2.2.2 LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX	61
2.3 RECOMMANDATIONS	69
2.3 LES REFERENCES	70
3. DIAGNOSTIC POSITIF ET CLASSIFICATION HISTOPATHOLOGIQUE : ..	80
3.1 CORTEGE DES SIGNES CLINIQUES.....	80
3. 2 EXAMENS PARACLINIQUES.....	82
3.2.1 ECHOGRAPHIE AVEC OU SANS PRODUIT DE CONTRASTE ULTRASONORE	83
3.2.1.1 l'échelle de gris échographique	83
3.2.1.2 Le Doppler couleur et le Power-doppler	86
3.2.2 LA TOMODENSITOMETRIE	89
3.2.3 L'IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE	93
3.2.4 PLACE DE LA MEDECINE NUCLEAIRE DANS LE DIAGNOSTIQUE DU CANCER DU REIN.....	97
3.2.5 RECOMMANDATION	99
3.3 CLASSIFICATION DE BOSNIAK DES TUMEURS RENALES KYSTIQUES	99
3.3.1 RECOMMANDATIONS	102
3.4 LA BIOPSIE RENALE	103
3.4.1 INDICATIONS	103
3.4.2 CONTRE-INDICATIONS	104
3.4.3 METHODOLOGIE	104
3.4.4 RECOMMANDATIONS	105

3.5 DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE ET CYTOGENETIQUE	106
3.6 REFERENCES	123
4. CLASSIFICATION ET FACTEURS PRONOSTIQUES	134
4.1 CLASSIFICATION	134
4.2 FACTEURS PRONOSTIQUES	137
4.2.1 FACTEURS ANATOMIQUES	137
4.2.2 FACTEURS CLINIQUES	139
4.2.3 FACTEURS HISTOLOGIQUES	145
4.2.4 FACTEURS MOLECULAIRES	149
4.2.5 AUTRES FACTEURS PRONOSTIQUES	153
4.2.6.1 Les systèmes pronostiques dans le cancer du rein localisé	161
4.2.6.2 Les systèmes pronostiques dans le cancer du rein métastatique	165
4.2.6.3 Les systèmes pronostiques préopératoires	167
4.2.6.3 Place des nomogrammes en pratique clinique.....	168
4.3 RECOMMANDATIONS	175
5. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU CCR	194
5.1 Traitement du CCR localisé	194
5.1.1 LA CHIRURGIE CONSERVATRICE (NEPHRECTOMIE PARTIELLE)	194
5.1.1.1 Les procédures associées	195
5.1.1.1.1 la surrénalectomie	195
5.1.1.1.2 le curage ganglionnaire	195
5.1.1.1.3 l'Embolisation.....	195
5.1.1.1.4 les Recommandations	196
5.1.1.2 Les Indications de la chirurgie conservatrice	196
5.1.1.3 Les complications	197
5.1.1.4 recommandations	197
5.1.2 LA CHIRURGIE LAPAROSCOPIQUE	198
5.1.2.1 La néphrectomie totale élargie laparoscopique	198
5.1.2.1.1 recommandations	199
5.1.2.2 La néphrectomie partielle laparoscopique	199
5.1.2.3 la néphrectomie partielle robo-assistée (NPRA)	200
5.1.2.4 les Recommandations	202
5.1.3 LES ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES	203
5.1.3.1 La surveillance active (SA)	203

5.1.3.2 La therapie ablative	206
5.1.3.2.1 La Cryoablation(CA)	209
5.1.3.2.2 L'ablation par radiofréquence(RFA)	211
5.1.3.2.3 Les complications	214
5.1.3.3 les Recommandations.....	215
5.1.4 LES REFERENCES.....	217
5.2 LE TRAITEMENT DU CCR LOCALEMENT AVANCE	232
5.2.1 LA NEPHRECTOMIE TOTALE ELARGIE (NTE)	233
5.2.1.1 La surrenalectomie	233
5.2.1.2 Le curage ganglionnaire	234
5.2.1.3 L'envahissement d'un organe de voisinage	235
5.2.2 LA CHIRURGIE DU THROMBUS CAVE	236
5.2.3 LA NEPHRECTOMIE PARTIELLE	240
5.2.4 LES TECHNIQUES MINI INVASIVES VERSUS CHIRURGIE A CIEL OUVERT :	240
5.2.5 LA THERAPIE MOLECULAIRE CIBLEE :	241
5.2.5.1 .Le traitement néoadjuvant	241
5.2.5.2 .Le traitement adjuvant.....	243
5.2.6 LES RECOMMANDATIONS	245
5.2.7 LES REFERENCES.....	246
5.3 LE TRAITEMENT DU CCR METASTATIQUE :	253
5.3.1 LA CHIMIOETHERAPIE	253
5.3.2 L'IMMUNOTHERAPIE	253
5.3.2.1 L'interféran alpha (INF- α)	253
5.3.2.2 L'interleukine2	254
5.3.2.3 Les recommandations	255
5.3.3 LES ANTI_ANGIOGENIQUES	256
5.3.3.1 Les Principales Molécules	257
5.3.3.1.1 Les inhibiteurs de VEGF	257
5.3.3.1.2 Les inhibiteurs des mTOR(Mammalian target of rapamycin) ...	260
5.3.3.2 Les principaux guidelines dans le traitement médical du CCRm(carcinome à cellules claires)	265
5.3.3.3 Les Recommandations	269
5.3.3.4 L'association des antiangiogeniques	269
5.3.3.5 Les molécules en developpements	271

5.3.4 PLACE DE LA CHIRURGIE DANS LE CCR METASTATIQUE	274
5.3.4.1 La chirurgie des métastases	274
5.3.4.2 La Nephrectomie cytoréductrice dans le CCRm	274
5.3.5 LES REFERENCES	278
5.4 LE SUIVI APRES TRAITEMENT CURATIF DU CCR	285
5.4.1 LES MOYENS ET RYTHME DU SUIVI.....	286
5.4.2 RECOMMANDATIONS :	287
5.4.3 REFERENCES :	288
6. CONCLUSION	290
AUTRES TUMEURS RENALES RARES	293
1. L 'ONCOCYTOME	295
2. LES TUMEURS METANEPHRIQUES	298
3. LE NEPHROBLASTOME DE L' ADULTE	298
4 .TUMEURS NEUROENDOCRINES	299
4.1 TUMEURS CARCINOIDES DU REIN	299
4.1 2 TUMEURS NEUROECTODERMIQUES PRIMITIVES (PNET).....	299
5. LYMPHOMES	301
6.LES TUMEURS MESENCHYMATEUSES :	303
6.1 L' ANGIOMYOMIPOME	303
7 .LE GROUPE DES REST :	305
8. LE CARCINOME AVEC TRANSLOCATION XP11.....	306
9. LE CARCINOME TUBULEUX MUCINEUX A CELLULES FUSIFORMES	306
10. LE CARCINOME MEDULLAIRE RENAL	307
11. LES METASTASES.....	307
12. LES NOUVELLES ENTITES HISTOLOGIQUES:	307
13. RECOMMANDATIONS.....	309
14. REFERENCES :	310
ANNEXES	313
RESUMES.....	318

Liste des Abréviations

ASCO	: American Society of Clinical Oncology
AML	: Angiomiolipome
BPC	: Biopsie PerCutanée
BHD	: Birt Hogg Dubé
CCR	: Carcinome à Cellules rénales
CCRM	: Carcinome à cellules rénales métastatique
CRCC	: Carcinome Rénal à Cellules Claires
CA	: Cryoablation
CEUS	: Contrast-Enhanced UltraSonography
CSS	: Cancer Specific Survival
DFS	: Disease-Free Survival
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
FDG	: Fluoro-desoxy-glucose
HIF	: Hypoxia Inducible Factor
IRM	: Imagerie par resonance magnétique
mTOR	: mammalian Targeted Of Rapamycin
MSKCC	: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
MDCT	: multi-detector computed tomography
NP	: Nephrectomie partielle
NPL	: Nephrectomie Partielle Laparoscopique
NPRA	: Nephrectomie Partielle Robo-assistée
NTE	: Nephrectomie Totale Elargie

NTEL	: Nephrectomie Totale Elargie Laparoscopique
NTEO	: Nephrectomie Totale Elargie à ciel Ouvert
PC	: Produit de Contraste
PCUS	: Produit de Contraste Ultrasonore
OS	: Overall Survival
ORR	: Objective Response Rate
PFS	: Progression Free Survival
RFA	: RadioFrequency Ablation
STB	: Sclérose Tuberculeuse de Bourneville
SWOG	: South West Oncology Group
TEP	: Tomographie par émission de positron
TDM	: Tomodensitométrie
UISS	: University of Los Angeles Integrated Staging System
UH	: unité Hounsfield
VHL	: Von Hippel Lindau



Introduction



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

Il existe plusieurs types histologiques de cancers du rein, le plus fréquent étant le carcinome à cellules rénales (80 à 85% des cas). Il est généralement unilatéral.

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

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

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

La découverte est fortuite dans presque 60 % des cas lors d'une échographie ou d'un scanner abdominal. Dans 40 %, ce sont des signes urologiques révélateurs, qui conduisent au diagnostic. Mais la faible spécificité des symptômes font que ces cancers sont souvent découverts à des stades avancés. Classiquement, on estime qu'environ la moitié des cancers du rein sont ou deviendront métastatiques.

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

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

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

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



Rappels



1. ANATOMIE ET HISTOLOGIE DU REIN:

1.1 ANATOMIE DESCRIPTIVE:

1.1.1 MORPHOLOGIE DU REIN :

1.1.1.1 - Forme du rein :

Rouge brun, ferme, entouré d'une capsule lisse et résistante, classiquement en forme de **haricot** avec :

❖ **2 faces convexes :**

- ventro-latérale
- dorso-médiale

❖ **1 bord latéral convexe**

❖ **1 bord médial** présentant une échancrure, le hile rénal.

❖ **2 pôles**, cranial et caudal

1.1.1.2 - Dimensions :

- Longueur : 12 cm.
- Largeur : 6 cm
- Epaisseur : 3 cm
- Poids : 150 gr chez l'homme, 130 gr chez la Femme.

1.1.1.3 - Direction et orientation(fig1) :

❖ **Grand axe longitudinal**, oblique en caudal et en latéral.

❖ **Axe transversal**, oblique en ventral et médial, donc le hile du rein regarde vers l'avant.

1.1.1.4 - Situation et projection :

Le rein droit est **plus bas** situé que le gauche :

- **Rein droit** : Bord inférieur de T11 - Bord inf. du processus transverse de L3
- **Rein gauche** : Bord supérieur de T11 - Bord sup. du processus transverse de L3.

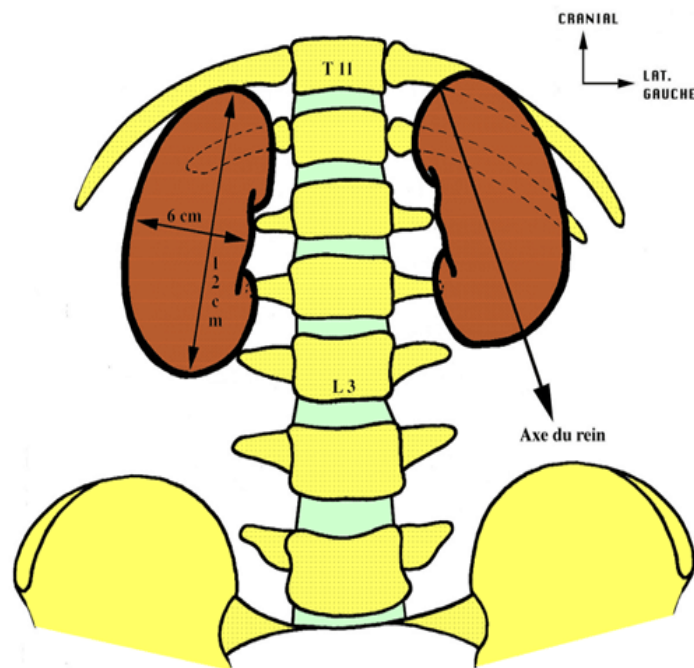


Fig 1 : localisation et orientation rénale

1.1.2. VOIES EXCRÉTRICES (fig2):

Le rein possède une capsule qui se laisse cliver et se réfléchit au niveau du hile.

Le hile se présente comme une cavité, profonde de 3 cm (mais variations +++): le sinus du rein qui contient les vaisseaux et les cavités excrétrices, c'est à dire les calices et une plus ou moins grande partie du bassinet :

* **Calices mineurs**, au nombre de 8 à 10 tubes qui coiffent les papilles

* **Calices majeurs (ou pyélon)**, formés par la réunion des calices mineurs. Le plus souvent au nombre de 3 : les Calices ou Pyélon supérieur, inférieur et moyen qui se réunissent pour former le **bassin** (ou pelvis rénal) qui peut être plus ou moins large et plus ou moins extra-sinusal.

* L'aspect des calices majeurs ou pyélon peut être modifié par des processus pathologiques : hydronéphrose, pyélonéphrite, tumeur rénale

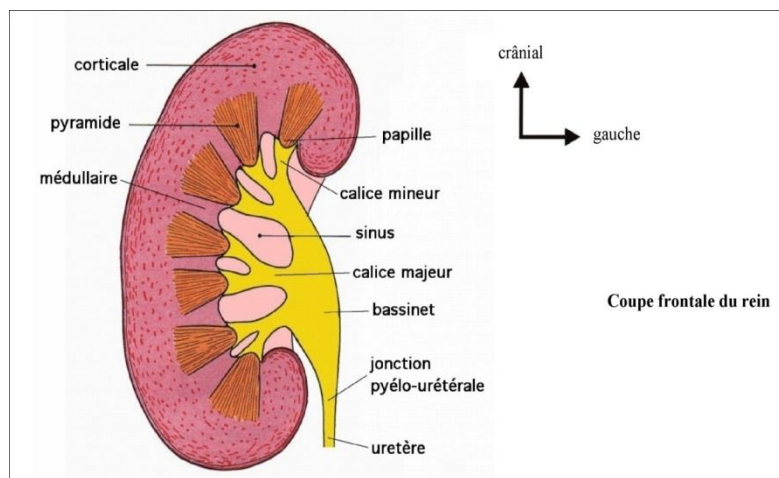


Fig 2 : coupe frontale schématique montrant le parenchyme et les VE

1.1.3. ANOMALIES(Fig3) :

- ✧ **Anomalie de situation** : ectopie (ptôse rénale), rein pelvien, rein iliaque, 2 reins du même côté
- ✧ **Anomalie de nombre** : absence d'1 rein, fusion des 2 reins par leur pôle inférieur (rein en fer en cheval).

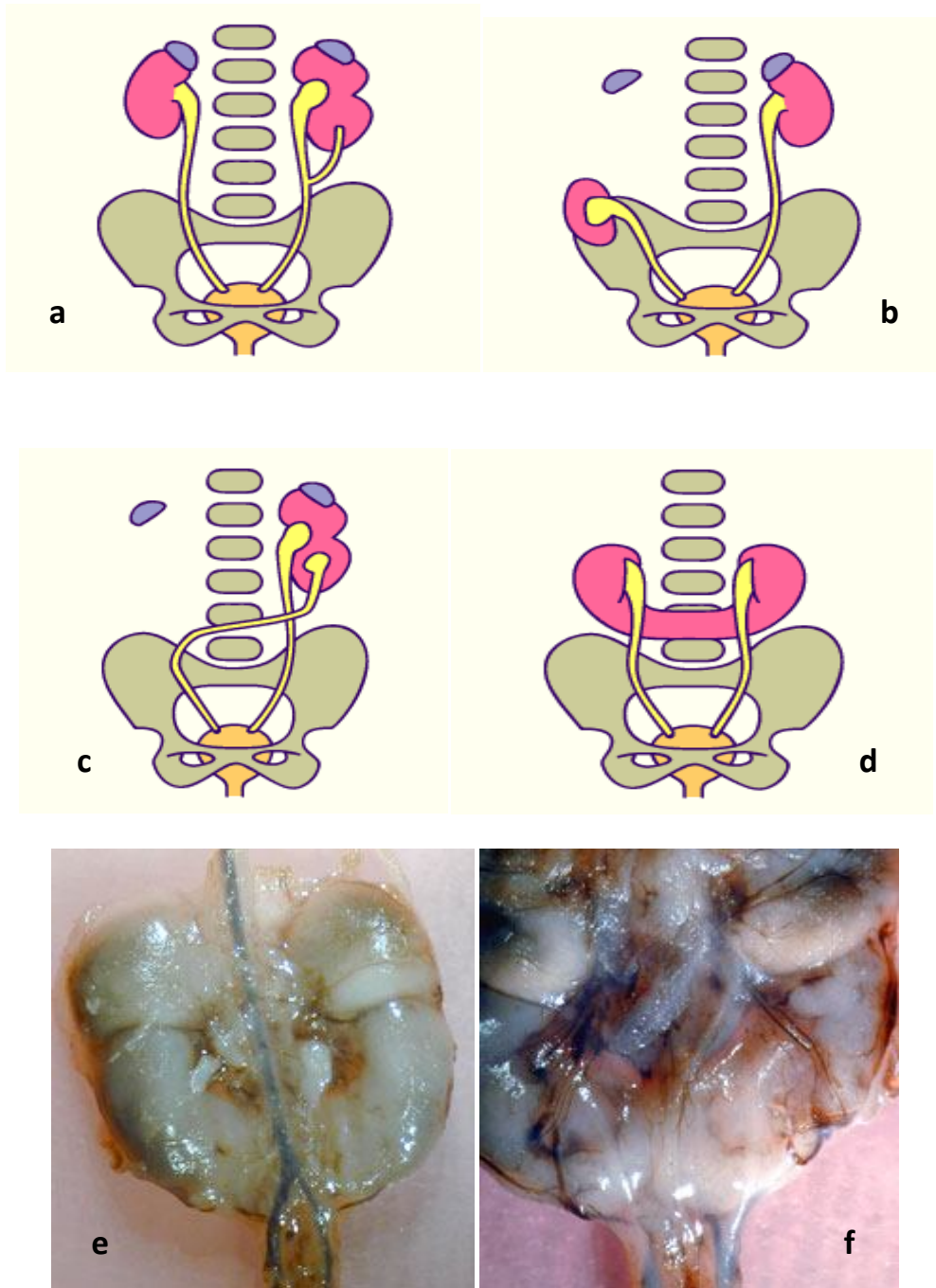


Fig3 : anomalies anatomiques du rein ;
A :ectopie vraie ;B :ectopie renale basse ;C :ectopie croisée ;
D :reind en fer à cheval ;E :aspect macroscopique d'un rein en fer à cheval

1.2. RAPPORTS DES REINS :

1.2.1. LA LOGE RÉNALE :

Le rein est situé dans une loge cellulo-adipeuse : la loge rénale située dans la fosse lombale, dépression de la paroi lombale latérale :

- ✧ en avant de la paroi abdominale dorsale
- ✧ en dehors de la saillie du rachis lombaire et du psoas.

En hauteur, elle s'étend depuis la 11ème côte jusqu'à la crête iliaque et occupe donc toute la partie supérieure de l'espace rétropéritonéal latéral.

Elle est limitée par le fascia péri-rénal qui comprend 2 feuillets :

- ✧ un feuillet ventral ou pré-rénal qui est entièrement tapissé par le péritoine
- ✧ un feuillet dorsal ou rétro-rénal
- ✧ renfermant la graisse péri-rénale
- ✧ entourée par le graisse para-rénale, essentiellement sur son versant dorsal.
- ✧ Les 2 feuillets sont ouverts vers le bas, d'où possibilité de ptose rénale.

1.2.2. RAPPORTS PAR LA LOGE :

Ce sont les rapports avec les organes situés de part et d'autre de la loge rénale.

1.2.2.1 - Rapports de la face dorso-médiale :

Ils se font sur 2 étages :

- Étage supérieur thoracique :

- ✧ Paroi thoracique : 11è côte, 12è côte et l'espace intercostal intermédiaire.
- ✧ le ligament arqué latéral

- ✧ Le diaphragme et par son intermédiaire le cul de sac pleural costo diaphragmatique. Le diaphragme possède au niveau du ligament arqué latéral, une déhiscence : le **hiatus costo-lombaire** qui fait communiquer la graisse para-rénale et la graisse endothoracique.
- ✧ Ces rapports expliquent la possibilité de lésion rénale en cas de fracture de côte et la possibilité d'épanchement pleural en cas d'infection rénale.

- **Étage inférieur ou lombaire** : formée en dedans par le psoas et en dehors par le carré des lombes, séparés de la loge rénale par la graisse para-rénale

1.2.2.2 - Rapports de la face ventro-latérale :

Ils sont différents à droite et à gauche :

- **Rapports du rein droit** : presque entièrement sus-mésocolique

- ✧ en cranial, face caudale du foie
- ✧ en caudal, la racine du mésocolon transverse et l'angle colique droit
- ✧ en médial, le 2^e duodénum

- **Rapports du rein gauche** :

- ✧ la partie moyenne est barrée par le mésocolon transverse
- ✧ au dessus du mésocolon :
 - la queue du pancréas
 - la rate et le pédicule splénique
 - plus en avant, l'estomac, par l'intermédiaire de la bourse épiploïque (poche rétro-gastrique)
- ✧ au dessous du mésocolon
 - angle colique gauche se situe en dehors du rein
 - vaisseaux coliques supérieurs gauche
 - les anses grêles jéjunales

1.2.2.3 - Bord latéral :

Il est revêtu par le péritoine pariétal dorsal qui forme la gouttière pariéto-colique, plus ou moins profonde.

1.2.2.4 - Bord médial :

Il répond :

- ✧ en partie, au muscle psoas
- ✧ à droite, la VCI et à gauche, l'aorte

1.2.2.5 - Pôle crânial :

A la surrenale, séparée d'elle par le feuillet inter-surréno-rénal, expansion du fascia péri-rénal qui cloisonne la loge rénale

1.2.2.6 - Pôle caudale :

- ✧ le segment initial de l'uretère, au niveau de la jonction pyélo-urétérale
- ✧ Les vaisseaux génitaux

1.3 VAISSEAUX et NERFS :

Ils vont contribuer à la formation du pédicule rénal.

1.3.1 ARTÈRE RÉNALE :

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

1.3.1.1 - Origine:

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

1.3.1.2 - Trajet :

- ✧ **A droite** : longue 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.
- ✧ **A gauche** : même diamètre (7mm) mais plus courte : 5 cm environ. elle est masquée en avant par la veine rénale gauche.

1.3.1.3 - Terminaison :

Des 2 cotés, un peu avant d'atteindre le bord médial du bassinnet (ou pelvis rénal) par 2 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.
- ✧ Distribution intra-parenchymateuse : les artères rénales sont de type terminal. A l'intérieur du parenchyme rénal, les artères pré et rétro-pyéliques donnent des artères inter-papillaires (puis, 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

1.3.1.4 - Collatérales :

- ✧ A. surrénalienne inférieure
- ✧ A. urétérique supérieure pour le bassinnet et la portion initiale de l'uretère.

1.3.2. VEINES RÉNALES :

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

1.3.2.1 - 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..

1.3.2.2 - Trajet :

* **A droite** : très courte, environ 3 cm de long, sensiblement horizontale.

* **A gauche** : long trajet de 7 cm de long, elle rejoint la VCI 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 (et parfois syndrome de la pince mésentérique).

1.3.2.3 - Terminaison :

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

1.3.2.4 - Collatérales :

- veines urétériques supérieures
- veines surrenaliennes inférieures

*** A gauche :**

- veine surrenalienne moyenne
- veine gonadique : varicocèle

La veine rénale gauche réalise une **double anastomose** :

→Une anastomose porto-cave par la surrenale 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**.

1.3.3 LYMPHATIQUES :

Se distinguent, dans le pédicule rénal, en antérieurs, moyens et postérieurs, selon qu'ils sont placés en avant ou en arrière des vaisseaux rénaux, ou bien entre l'artère et la veine.

Ils se rendent aux ganglions du pédicule rénal et aux ganglions latéroaortiques compris entre l'origine des artères rénales et celle de la mésentérique inférieure..

1.3.4 NERFS :

Ils proviennent du plexus coeliaque après relais dans les ganglions aortico-rénaux.

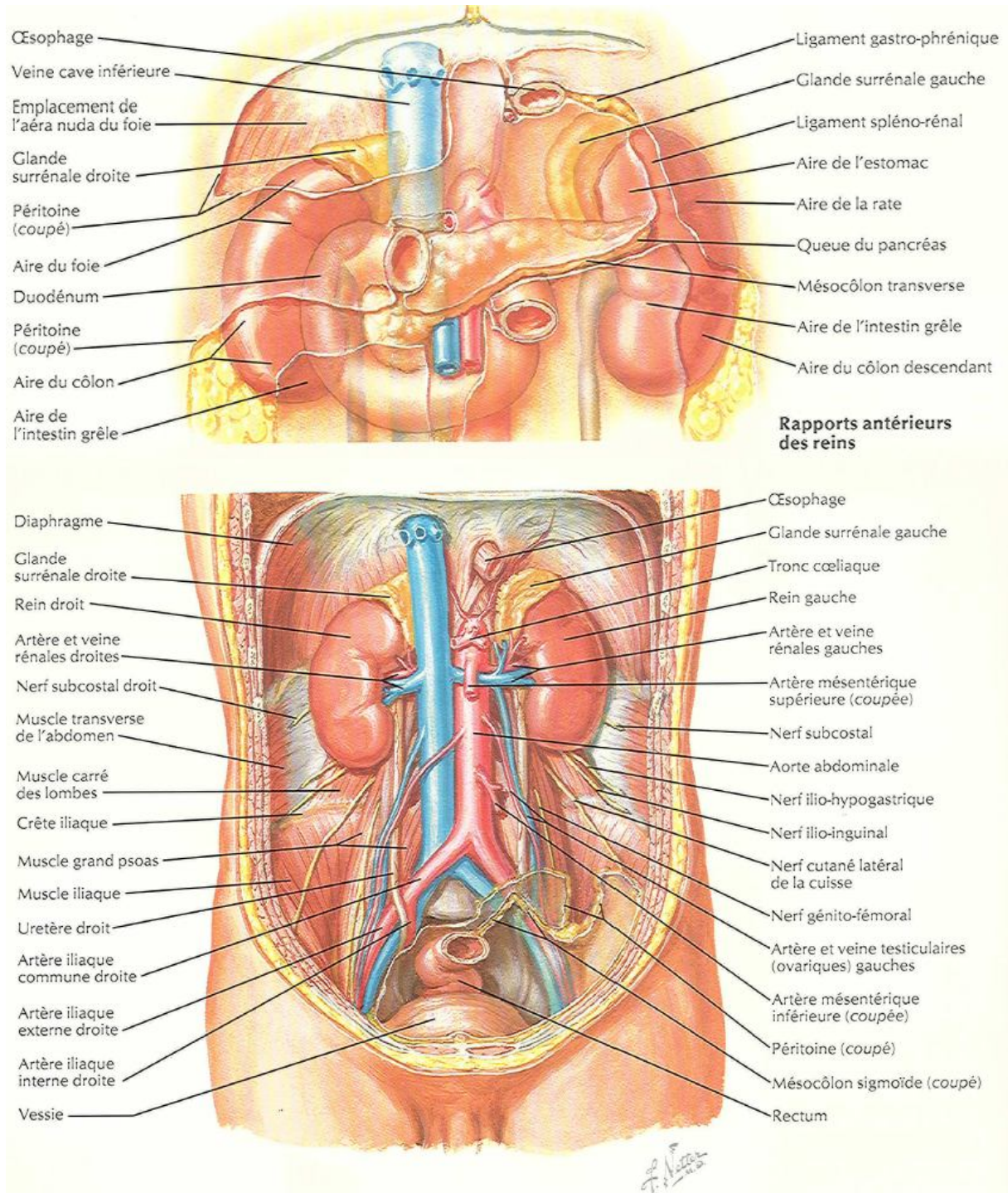


Fig.4 : rapports antérieurs de la loge rénale
(F.Netter Atlas d'anatomie humaine)

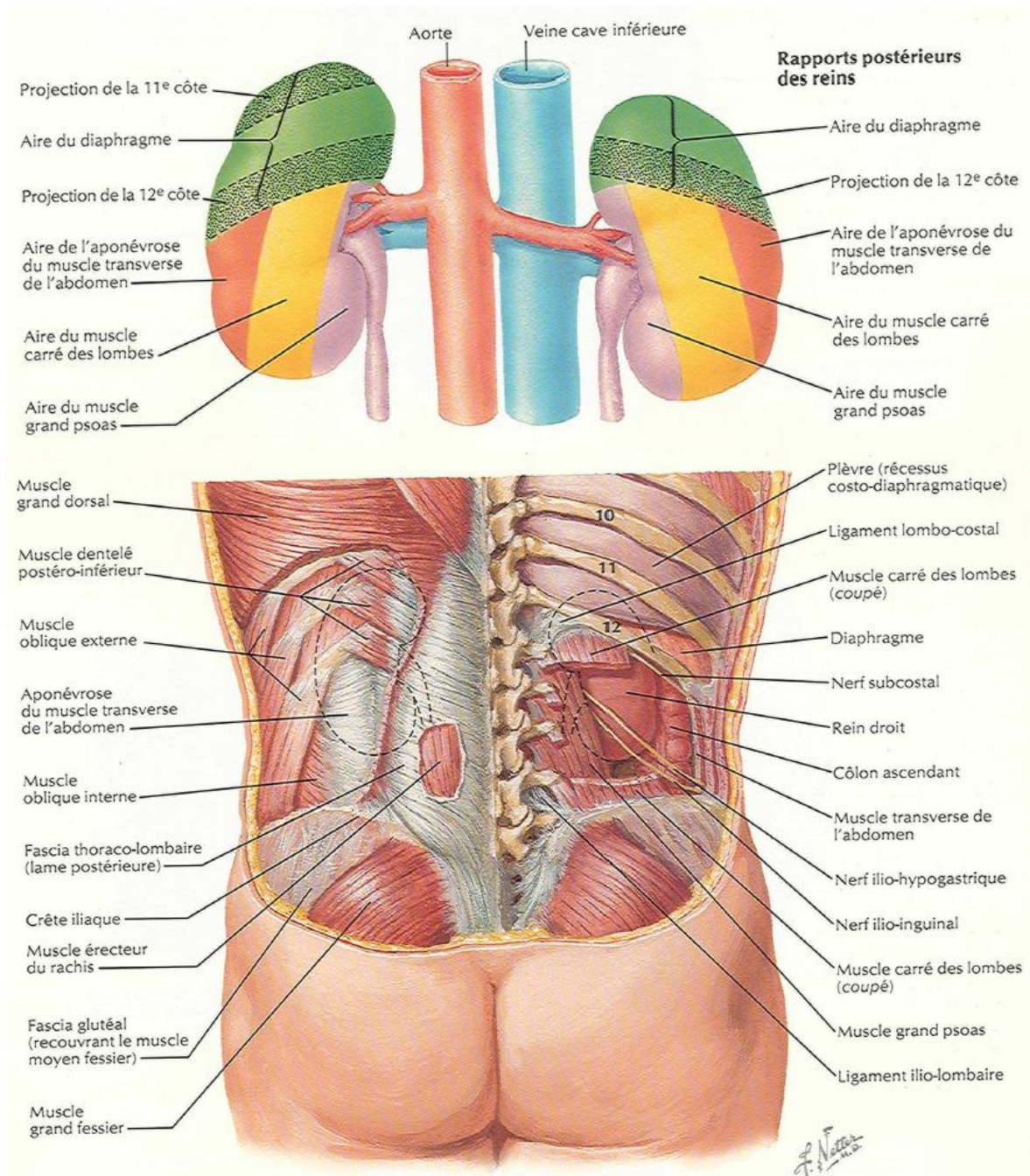


Fig. 4:rapports posterieurs du rein
(F.Netter Atlas d'anatomie humaine)

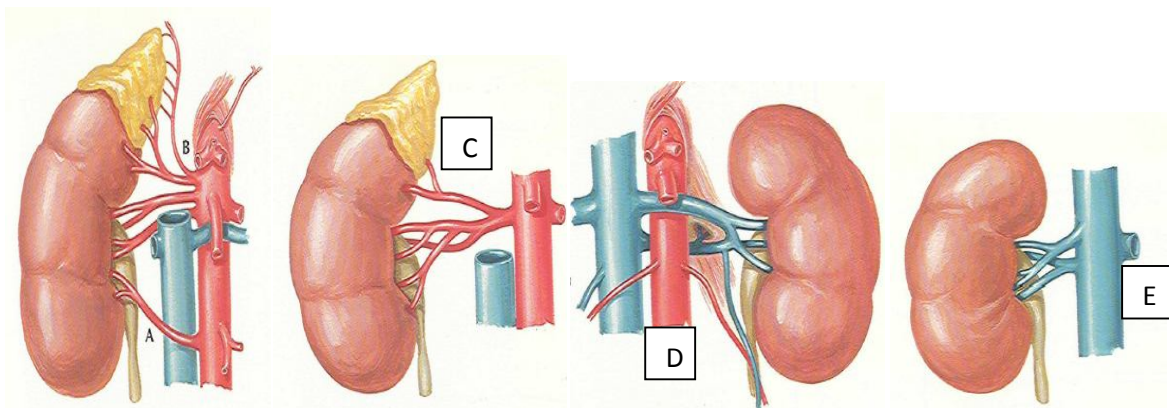
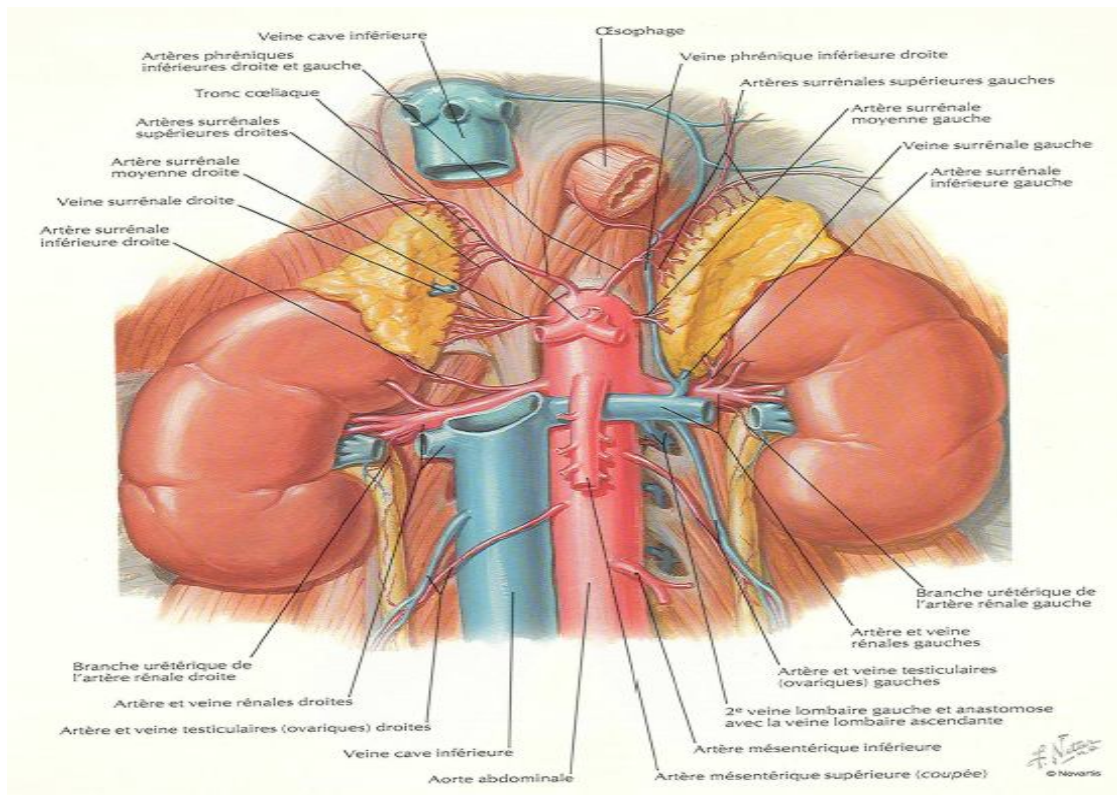


Fig5 : Artères et veines rénales avec leurs principales variantes, A : artère rénale accessoire peut passer devant ou en arrière de la VCI, B : artère phrénique inf et les artères surrenales sup peuvent naître avant l'artère rénale, C : division proximale de l'artère rénale, D : veine rénale gauche double formant un anneau autour de l'aorte, E : veines rénales surnuméraires (F. Netter Atlas d'anatomie humaine)

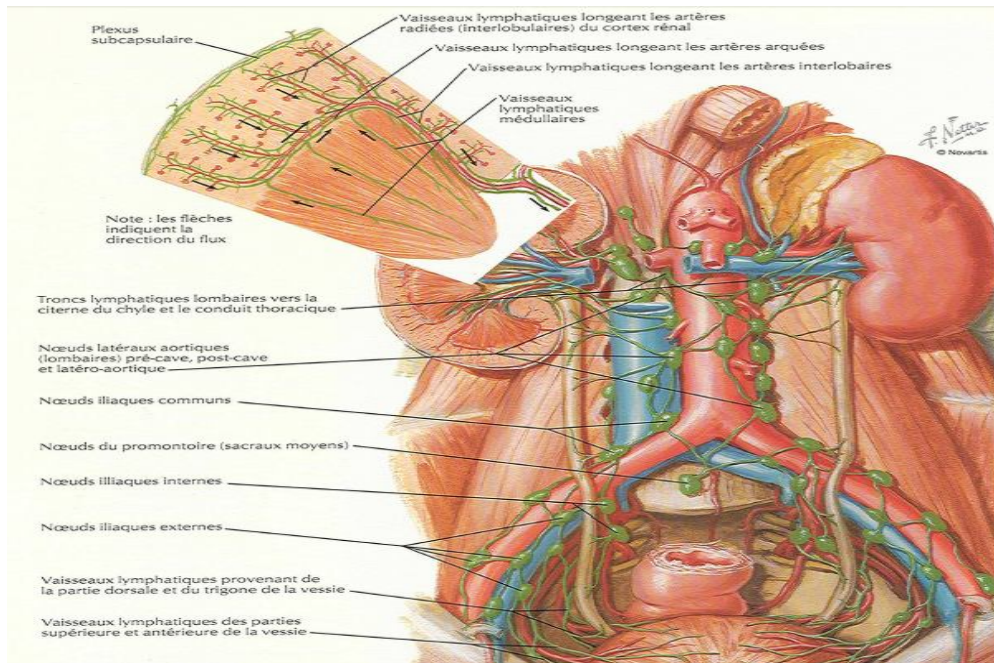


Fig 6:vaisseaux et noeids lymphatiques du rein

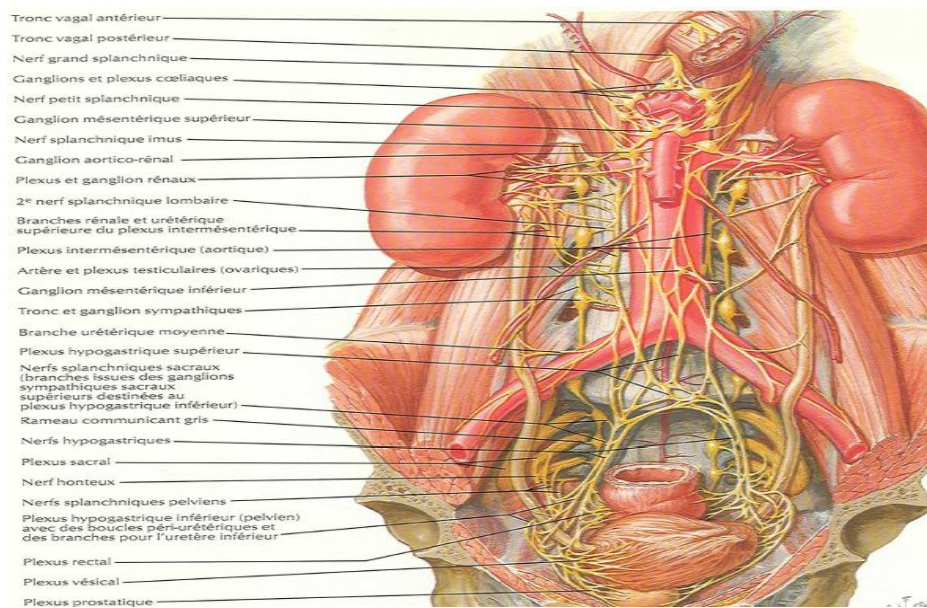


Fig 7:innervation du rein(F.Netter Atlas d'anatomie Humaine)

1.5 ANATOMIE MICROSCOPIQUE DU REIN :

1.5.1 ORGANISATION GENERALE :

L'examen à la loupe d'une coupe sagittale médiane d'un rein permet de reconnaître trois parties principales : la capsule rénale, la médullaire et la corticale.

La capsule conjonctive périphérique se continue au niveau du hile avec le tissu conjonctif entourant les calices et le bassinet.

La médullaire, située profondément, est constituée par les pyramides de Malpighi ; le nombre de pyramides de Malpighi est variable et est compris entre 8 et 18 selon Bloom et Fawcett (1975) ; ainsi, plus qu'un nombre exact, il est important de connaître un ordre de grandeur. Chacune d'elles présente un sommet criblé par les orifices des canaux papillaires faisant saillie dans la cavité du calice correspondant et une base, hérissée de nombreuses petites pyramides effilées pointant vers la convexité du rein nommées pyramides de Ferrein.

La corticale, correspondant au reste du parenchyme rénal, est située en périphérie et entre les pyramides de Malpighi (colonnes de Bertin).

Médullaire et corticale sont constituées par l'ensemble des néphrons (unités fonctionnelles du rein) et du tissu interstitiel du rein.

1.5.2 LE NEPHRON OU TUBE URINAIRE (TU) : UNITE FONCTIONNELLE DU REIN

Il y en a plus d'un million par rein, ils sont composés :

- du glomérule rénal (ou corpuscule rénal ou corpuscule de Malpighi), lieu de filtration du sang, c'est-à-dire lieu de « contact » entre vaisseaux sanguins et conduits urinaires,

- du système tubulaire : tube proximal, Anse de Henlé, tube distal, puis tube collecteur = tube de Bellini

1.5.3 STRUCTURE HISTOLOGIQUE DES DIFFERENTS SEGMENTS DU NEPHRON :

a) Le glomérule rénal de Malpighi :

Le corpuscule de Malpighi, structure sphérique de 200 μ M, est le lieu de filtration initiale du sang qui arrive par les artérioles afférentes. Cette filtration va produire l'urine primitive. Il est donc composé de deux pôles ; un pôle vasculaire et un pôle urinaire. Entre les deux se situe la barrière de filtration.

i) Pôle vasculaire :

L'artériole afférente entre par le hile glomérulaire, se divise en 4 à 6 branches qui elles-mêmes se divisent chacune en un réseau capillaire anastomosé autonome, soutenu par du tissu interstitiel, le mésangium. L'ensemble forme le glomérule vasculaire ou peloton vasculaire.

© Cellules mésangiales

Les cellules mésangiales possèdent des prolongements cytoplasmiques. Leur noyau est volumineux avec une hétérochromatine disposée en périphérie.

Ce sont des fibroblastes particuliers dotés de propriétés contractiles, elles participent au contrôle du flux sanguin intra-glomérulaire et donc de la filtration grâce à la présence de myosine et de récepteurs à l'angiotensine II.

Elles possèdent également des propriétés macrophagiques .

Les capillaires convergent pour donner l'artériole efférente qui ressort au voisinage de l'artériole afférente. Cette artériole efférente est de diamètre inférieur,

A l'extérieur du glomérule, entre ces deux artérioles, on trouve les cellules du Lacis ainsi qu'un segment du TU, le TCD. Ces différents éléments, au niveau du pôle vasculaire, forment ce que l'on appelle l'**Appareil juxtaglomérulaire**.

ii) Pôle urinaire ;

Ce pôle correspond à une invagination du tube rénal qui forme une capsule autour du peloton vasculaire (la capsule de Bowman), et qui se déverse dans le début du TU (TCP).

◎ Capsule de Bowman

Elle entoure le glomérule vasculaire, formant la chambre urinaire. La capsule comporte un feuillet viscéral(formé par des podocytes) accolé aux capillaires, un feuillet pariétal(capsule proprement dite) entourant l'ensemble, et entre les deux, la chambre urinaire qui se prolonge par le TCP, permettant l'évacuation de l'urine primitive.

iii) La barrière de filtration :

Cette barrière correspond à ce qui se trouve entre le sang d'une part et le contenu de la chambre urinaire d'autre part, c'est-à-dire :

- l'endothélium capillaire. Il est mince et fenêtré, les pores sont abondants , la partie plus épaisse qui englobe le noyau se trouve au contact du mésangium.
- la membrane de filtration des podocytes. Elle est composée de protéines, par exemple la podocyne et la néphrine
- la lame basale située entre les deux autres éléments. Elle est commune et épaisse, synthétisée par les cellules endothéliales et les podocytes. Elle est classiquement organisée en trois couches , elle constitue un maillage qui empêche les molécules de plus de 70Kd de passer. De plus, la présence de GAG chargés négativement, freine le passage des molécules chargées positivement.

b) Tube proximal :

i) Portion contournée (Tube contourné proximal = TCP) :

Le plus long 12 à 14 mm, le plus large (50 à 60µm).

L'épithélium est constitué de 5 à 7 cellules cubiques à noyau arrondi en position médiane (jusqu'à 1/3 basal). Par définition, les cellules épithéliales des tubes proximaux et distaux portent le nom de néphrocytes . Cytoplasme riche en organites donc fortement coloré sur les coupes , nombreuses mitochondries allongées surtout au pôle basal, appareil de Golgi supranucléaire, vésicules d'endocytose et lysosomes dans la région apicale.

Présence de différenciations cytologiques :

Au pôle apical : bordure en brosse composée de longues (1 µm) microvillosités régulières et très serrées, qui donnent un aspect flou à la lumière des TCP, cette zone est riche en enzymes et en transporteurs. Cette différenciation a pour rôle d'augmenter la surface d'échange entre le contenu du tube et la cellule.

Au pôle basal : présence de striations appelées bâtonnets de Heidenhain, il s'agit d'invaginations profondes et irrégulières de la membrane basale (interdigitations, labyrinthe basal) dans lesquelles se logent de nombreuses mitochondries.

Au pôle latéral : quelques interdigitations du côté basal, complexes de jonction du côté apical (cohésion des cellules).

Ces différenciations sont des adaptations à la fonction du TCP : la réabsorption (c'est-à-dire un transfert métabolique actif important)

ii) Portion droite (Tube droit proximal = TDP) :

Elle a la même structure que le TCP, mais les différenciations sont moins prononcées.

Dans la littérature, certains auteurs lui donnent le nom de tube de Schashowa. Cette portion se retrouve dans les pyramides de Ferrein (néphrons à corpuscule périphérique) et dans la zone externe des pyramides de Malpighi (néphrons à corpuscule médian ou profond).

c) Anse de Henlé :

L'anse de Henlé est une portion en forme de U dont les parties hautes larges sont réunies par une portion basse grêle (fine).

Portions larges (ou épaisses) :Portions descendante et ascendante, diamètre de 30 à 40 μm , épithélium cubique simple, leur structure est proche de celles des tubes droits qui leur sont contigus.

Portion grêle : C'est la partie active de l'anse. Diamètre de 12 à 15 μm , épithélium pavimenteux simple, 2 à 3 cellules très aplaties avec un noyau ovalaire faisant saillie dans la lumière (cellules endothéliformes), le cytoplasme est pauvre en organites, nombreux complexes de jonction et quelques microvillosités courtes au pôle apical.

Elle est située dans la partie interne des pyramides de Malpighi (avec les tubes collecteurs), forme un virage en épingle à cheveux et remonte + ou – haut selon les néphrons.

L'anse de Henlé des néphrons juxta-médullaires est longue, elle descend jusqu'au sommet des pyramides de Malpighi, alors que l'anse des néphrons centro-corticaux est courte, elle n'entre que partiellement dans la médullaire.

d) Tube distal :

i) Portion droite (Tube droit distal = TDD) :

Dans la littérature, certains auteurs qualifient cette portion de tube de Schweigger-Seidel. Elle fait la jonction entre l'anse de Henlé et le TCD, sa structure ressemble au segment suivant avec des différenciations moins prononcées .

ii) Portion contournée (Tube contourné distal = TCD) :

Situé dans la corticale, le TCD est plus court et moins contourné que le TCP, il est également de diamètre inférieur même s'il semble posséder une lumière plus large du fait de ses microvillosités moins développées.

Il est constitué d'un épithélium cubique simple avec interdigitations basales et latérales, sans bordure en brosse ; les microvillosités apicales sont présentes mais moins développées (moins nombreuses, moins longues). Les mitochondries sont nombreuses, il n'y a pas de vésicules.

Les cellules du TCD ne font donc plus d'endocytose, mais elles restent adaptées aux échanges d'ions et de fluides. Ces différenciations basales (invaginations basales + nombreuses mitochondries) sont un peu plus développées que dans le TCP. Le TCD est impliqué dans le contrôle de l'équilibre acide-base et de la concentration de l'urine.

Le TCD se retrouve au niveau de son glomérule d'origine, au niveau du pôle vasculaire et plus particulièrement de l'artériole afférente, à ce niveau le TCD présente une différenciation cytologique appelée Macula densa qui va contribuer à former l'appareil juxta glomérulaire.

e) Tube collecteur ou tube de Bellini ;

Entre le TCD et le tube de Bellini, il existe un segment intermédiaire (segment de connexion, canal d'union, tubule collecteur) dont l'épithélium est également de composition intermédiaire. Il y a donc transition progressive.

Les TC débutent dans les irradiations médullaires et descendent jusqu'au sommet des pyramides de Malpighi, où ils convergent pour former de gros canaux papillaires (100 à 150 μm) qui s'ouvrent dans la papille, formant ainsi un tamis (appelé area cribosa) au niveau du calice.

Son diamètre augmente au cours de son trajet, son épithélium est cubique simple formé de deux types de cellules, dont les contours sont bien visibles :

- les cellules claires ou cellules principales : les plus nombreuses, cubiques basses au départ du tube puis quasiment prismatiques en fin de tube, pauvres en organites et surtout en mitochondries, microvillosités courtes et éparées . Elles sont dotées de pompes à sodium.

- les cellules sombres ou cellules intercalées : moins nombreuses, intercalées entre les cellules claires, leur nombre décroît le long du trajet. Composition se rapprochant des TCD : riche en organites, microvillosités apicales, vésicules. Possèdent des pompes à proton.

Le TC intervient dans la concentration finale de l'urine sous la dépendance de l'hormone antidiurétique (ADH)

f) Appareil juxta glomérulaire (de Goormatigh) :

L'AJG est un ensemble impliqué dans la régulation de la pression sanguine artérielle, via la synthèse d'une hormone : la rénine. Ce sont des différenciations du tissu vasculaire (artériole afférente) et tubulaire (TCD) qui permettent au flux sanguin d'influer sur la rénine.

L'AJG est situé au pôle vasculaire du corpuscule rénal, il est composé de trois éléments : les cellules granuleuses de l'artère afférente (et efférente), la macula densa du TCD, les cellules du lacis.

- **Les cellules granuleuses** de l'artère afférente sont des cellules myo-épithélioïdes hautement spécialisées issues des cellules musculaires lisses de la media. Elles contiennent des myofibrilles et des grains de sécrétion de zymogène à l'origine de la synthèse endocrine de rénine dans l'artère afférente. On trouve également quelquesunes de ces cellules au niveau l'artériole efférente.

- **La macula densa** se situe au départ du TCD, accolée à l'artériole afférente au niveau du hile glomérulaire, elle est constituée par quelques cellules épithéliales hautement différenciées, plus hautes et plus serrées, avec un noyau disposé au pôle apical c'est-à-dire en polarité inversée.

- **Les cellules du lacis** remplissent le triangle formé par les artérioles et le TCD au niveau du pôle vasculaire, elles sont en continuité des cellules mésangiales, elles ont les mêmes propriétés contractiles et macrophagiques, on les appelle parfois cellules mésangiales extraglomérulaires.

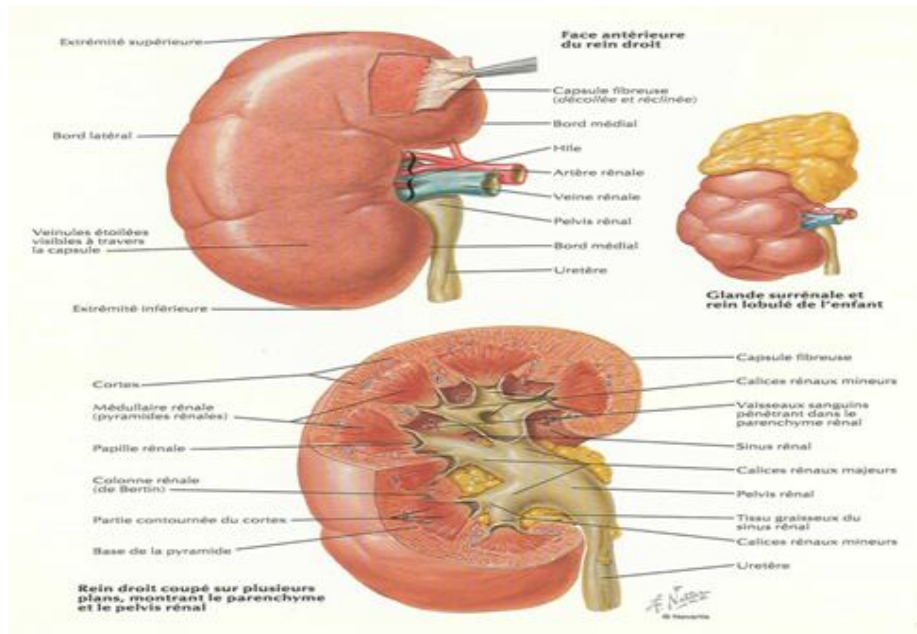


Fig.8 : aspect macroscopique du rein

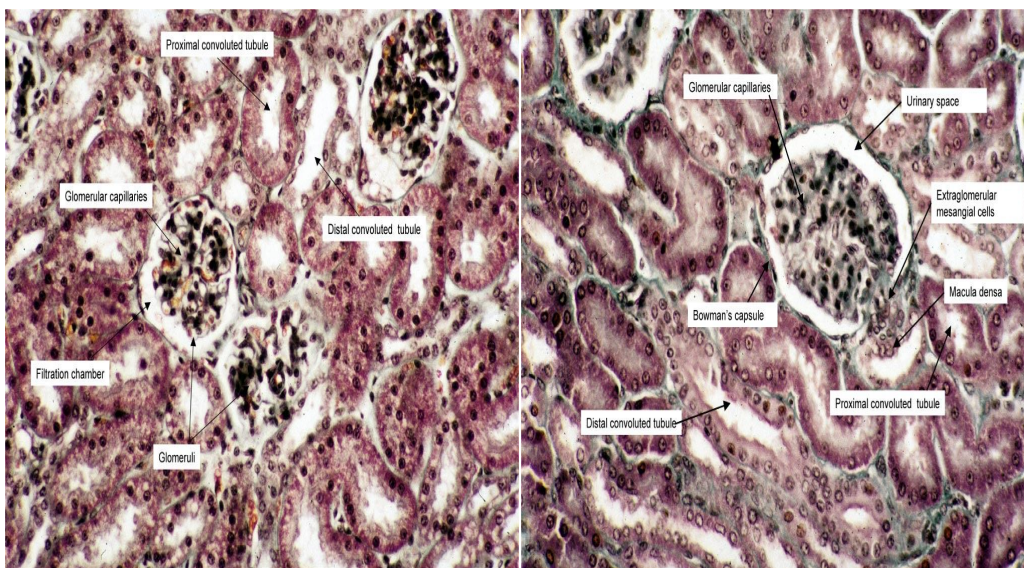


Fig.9 : aspect microscopique du rein

2. PHYSIOLOGIE RENALE :

Le rein est indispensable à l'homéostasie du milieu intérieur. Sa fonction primordiale d'élaboration de l'urine est conditionnée par sa faculté de réguler de manière indépendante l'excrétion de l'eau et des substances dissoutes. Organe endocrine, les hormones qu'il produit participent au contrôle de l'équilibre du bilan du calcium, du phosphate, du sodium et de la pression artérielle, et à la production des globules rouges.

2.1 GLOMERULE ET FILTRATION GLOMERULAIRE :

2.1.1 Constitution de l'urine primitive :

La FG est le temps initial de la formation d'urine primitive par ultrafiltration du plasma à travers la mb glomérulaire

Le débit sanguin rénal = 20% débit cardiaque = 180 l d'ultrafiltrat /24h

La FG dépend de 3 paramètres

✓ La Pr de filtration ;

$$Pr_{FG} = P_h - (Pr_{onc} + Pr_{tu}) = 45 - (20 + 10) = 15 \text{ mmHg}$$

Les échanges se font du capillaire à la chambre glomérulaire

✓ Perméabilité de la mb glomérulaire

- La mb glomérulaire est une mb semipérmeable
- Le passage se fait par simple diffusion
- Le passage des protéines est lié au PM, forme et charge
- Le seuil de filtration est pour PM=68000D et donc l'albumine n'est pas filtré

✓ La surface de la mb glomérulaire

2.1.2 Facteurs influençant le Q fg ;

a. Q sanguin rénal ;

Sa diminution entraîne une diminution du Q FG, ceci est secondaire au changement des résistances des artérioles afférentes et efférentes

b. Pr artérielle systémique

Entre 80 et 160 mmHg, elle est sans effet sur la Q FG

Si < 80 mmHg, il ya diminution de la Q FG

c. Autres

RAU, Glomérulonéphrite ; baisse du Q FG

2.1.3 Régulation de la FG :

Certains médiateurs chimiques interviennent dans la régulation de la FG en modifiant l'activité des sphincters artériolaires pré ou post glomérulaires

- ✓ Angiotensine ; diminution de la FG
- ✓ La stimulation des fibres nerveuses adrénergiques extrarénales produit une vasoconstriction

2.2 ORGANISATION FONCTIONNELLE DU TUBULE RENAL :

2.2.1 ACTION METABOLIQUE :

La néo-glucogénese rénale représente 12 a 25% de la production totale du glucose, assuré par le cellules tubulaires proximales, elle augmente quand la néo-glucogénese hépatique diminue

2.2.2 FONCTION ENDOCRINE :

✓ Vitamine D

Cette production a lieu dans les cellules du tube proximale sous l'effet de 1 α hydroxylase sur 25OH D3

✓ EPO

Produit par les cellules interstitielles péritubulaires en réponse aux variations de la Pr O₂, Contrôle la production des GR

✓ Endothéline

Produit par les cellules endothéliales et mésangiales et tubulaires en réponse à des facteurs physiques et hormonaux, puissant peptide vasoconstricteur

✓ Rénine

Secrétée par les cellules de l'appareil juxtaglomérulaire en réponse aux variations de la volémie, elle active l'angiotensinogène hépatique qui après action de l'ECA devient Angiotensine 2, ce dernier entraîne une VC et stimule la sécrétion d'aldostérone

✓ Système kinine kallikréine rénale

VD+ augmentation du DSR +diminution des résistances rénales

✓ Prostaglandines

Produit par les cellules du canal collecteur médullaire et les cellules interstitielles et moindre les cellules mésangiales et artériolaires glomérulaires

Puissant VD + effet natriurétique

✓ Nucléotide extracellulaire

L'APMc est formé dans les cellules tubulaires proximales

✓ Facteurs de croissances

2.3- BILAN DE L'EAU ET L'EQUILIBRE DE L'OSMOLARITE :

2.3.1 secteurs hydriques de l'organisme et osmolarité :

eau total = 60% poids corps (2/3 intracellulaire 1/3 extra)

le contenu diminue avec l'âge, et augmente avec la masse grasse

[Na⁺] extra cellulaire détermine l'osmolarité = 290mos /kg

Si hyper osm ; fuite d'eau en extracellulaire

2.3.2 Bilan d'eau :

Équilibre entre entrée et sortie

Entrée = boissons, aliments (2.5l)

Sorties = urines (1.5l) digestives, pulmonaires , transpiration.

2.3.2 Mécanisme d'excrétion d'eau ;

Principalement par réabsorption passive au niveau du TCP et la branche ascendante de l'anse de henlé

L'adaptation de l'excrétion se fait au niveau du TCD et du tube collecteur sous l'action de l'aldostérone

2.3.3 Segment de dilution et gradient osmotique cortico-papillaire :

La réabsorption du Na et Cl dans le segment de dilution entraîne l'accumulation de substances dissoutes dans la médullaire d'où un GOCP qui entraîne la sortie de l'eau de la branche descendante et vasa recta a l'interstitium

2.3.4 Rôle de ADH (pouvoir de [] et dilution des urines) :

Hyperosm () stimule des osmorécepteurs qui entraînent une sécrétion de l'ADH qui entraîne une réabsorption de l'eau par action directe sur le TC

Autres facteurs augmentant l'ADH ; froid, hypoglycémie, hypovolémie

2.4-BILAN DU NA ET EQUILIBRE DE LA VOLEMIE :

2.4.1 Répartition et bilan du Na :

Principalement extracellulaire

Apports ; alimentaires

absorption ; grêle , colon

Élimination ; rénal, fécale et sudorale

2.4.2 Réabsorption du Na :

a. réabsorption tubulaire du Na

- au niveau du TCP ; 80%, active , selon le gradient d'osmolarité contre K⁺, et entraîné avec la réabsorption du Cl⁻ selon le gradient électrique
- au niveau de l'anse de henlé ;
 - br ascendante ; réabsorption du Na et Cl sous l'action de l'aldostérone
 - br descendante ; réabsorption de l'eau

b. Régulation de la réabsorption tub du Na

- FG
- Aldostérone
- Système rénine / angiotensine
- PAN ; peptide atrial natriurétique

2.5 - REGULATION DE L'EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE :

L'ensemble de mécanismes qui maintiennent une [] cte des ions H⁺ du milieu intérieur ; PH= 7.38+-0.02

2.5.1 BILAN DES IONS H⁺ :

- Apports ; acides fixes libérés lors du catabolisme protidique ou l'hydratation de co₂ libérés lors du catabolisme
- Pertes ; rénales (H⁺ liées aux anions non volatiles),

Pulmonaires (H⁺ liées aux anions volatiles sous forme de co₂ H₂O)

2.5.2 REABSORPTION DES BICARBONATES :

90% au niveau du TCP, total pour un taux de 29meq /l

- Mécanisme ;



Réabsorption active, Na échangé contre H⁺,

- Régulation ;
 - ✓ PCO₂ ; l'augmentation entraine une augmentation de la réabsorption de HCO₃⁻
 - ✓ K⁺ ; l'augmentation entraine une élimination de HCO₃⁻
 - ✓ CL⁻ ; la diminution entraine une augmentation de la réabsorption de HCO₃⁻

2.5.3 REGENERATION DES BICARBONATES :

Au niveau du TCD, permet l'élimination des H⁺ en excès, mécanisme double ;

Régénération avec excrétion d'acidité titrable ; NaHPO₄

Régénération avec excrétion d'ammoniaque ; NH₄⁺ Cl⁻

2.6- BILAN DU K⁺ :

Principal cation intracellulaire, joue un rôle dans le fonctionnement d'enzymes et dans l'excitabilité neuromusculaire

au niveau TCD ; 20% , active ou passive avec eau et sécrétion K⁺ , H⁺

2.6.1 BILAN K⁺ ;

Apports alimentaires, absorption au niveau du grêle, élimination rénal, fécale et cutané

Réabsorption, 80%filtré au niveau du TCP, complété au niveau de l'anse de henlé

Excrétion ; TCD

2.6.2 REGULATION :

HypoK⁺=diminution de la sécrétion d'aldostérone=diminution de la sécrétion distale de K⁺

HyperK⁺= inverse

2.7-BILAN PCA :

2.7.1 **REPARTITION** : Dans l'organisme sous forme ionisée ou complexée, surtout os

2.7.2 **Bilan** : Apport alimentaire, absorption digestive, élimination rénale

2.7.3 **Transport rénal**

- Ca Ph
- TCP 60% 80%
- AH 20% 0
- TCD 10% 0

2.7.4 **Régulation** :

- Phosphore ; régime riche augmente la réabsorption, PTH augmente la sécrétion urinaire
- Ca ; PTH et VitD3 augmente la réabsorption tubulaire

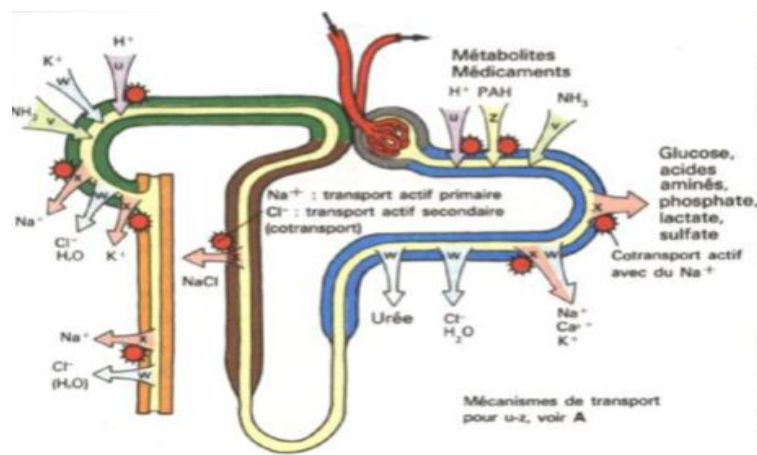


Fig10 : principaux mécanismes de transports le long du néphron (schéma général)(Atlas de physiologie)



*Carcinome a cellules
renales (CCR)*



1. VOIES DE LA CARCINOGENESE ET HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE :

Les tumeurs du rein ont longtemps été considérées comme une maladie unique, il est maintenant reconnu que ces tumeurs se répartissent en sous-types caractérisés par une histologie, des anomalies génétiques et des évolutions différentes.

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

- ✧ des voies de réponses à l'hypoxie qui seraient dérégulées de façon prépondérante dans le CRCC et le papillaire de type 2, les formes histologiques les plus fréquentes.
- ✧ une 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.

1.1 LA VOIE DE REPONSE A L'HYPOXIE (VHL-HIF-VEGF) (1,2) :

Le gène VHL suppresseur de tumeur responsable de la maladie de Von-Hippel-Lindau a été identifié en 1993(3). Dans cette maladie, un des allèles VHL est hérité avec une mutation. Des lésions focales associées, comme le carcinome à cellules rénales, proviennent de l'inactivation ou silence de la participation de l'allèle VHL normal restant (Fig 11). Les anomalies du gène VHL semblent également être responsables d'environ 60% des cas sporadiques des carcinomes rénales à cellules claires(4), qui représente une partie importante de tous les cas des CCR.

La protéine VHL, le produit du gène VHL, agit en tant que suppresseur de tumeur, elle inhibe la croissance cellulaire quand elle est introduite dans une culture de cellules de CCR(5,6). Les gènes **Hypoxie-inductibles** codants pour plusieurs protéines impliquées dans l'angiogénèse (exemple : le facteur de croissance endothélial vasculaire [VEGF]) la croissance cellulaire (exemple : transforming growth factor [TGf α]) l'assimilation du glucose (exemple : le GLUT-1 glucose transporter) et l'équilibre acido-basique (exemple : l'anhydrase carbonique IX [CA9]) sont normalement inhibées par la protéine VHL(7). Lorsque la protéine VHL est perdue, ces protéines sont surexprimées, créant un microenvironnement favorable pour la prolifération des cellules épithéliales (Fig12). Ainsi, des cellules déficientes en protéine VHL se comportent comme si elles sont en état d'**hypoxie**, même dans des conditions de normoxie.

La Protéine VHL, avec des protéines **Elongin C** et **B**, se lie à la protéine **cul2** (membre de la famille cullin de protéines ubiquitine ligase), ce qui indique que certains protéine VHL sert comme sous-unité de réception d'un complexe ubiquitine ligase qui favorise la poly-ubiquitination et la destruction des protéines (figure 12B)(8,9).

La protéine VHL se lie directement au facteur activateur de transcription Hypoxie-inductible 1 α (**HIF-1 α**) et 2 α (**HIF-2 α**) et les déstabilisent(10). En plus, la protéine de VHL favorise la poly-ubiquitination et la destruction des HIF- α (11-13).

HIF est le principal régulateur de la réponse hypoxique dans les organismes multicellulaires. Ainsi, la protéine VHL a un rôle central dans la détection de l'oxygène. Pour que le HIF- α soit lié à la protéine VHL, un résidu de proline doit subir une hydroxylation, ce qui est une modification inhabituelle des protéines(14,15)(Fig. 4B). Une famille de proline hydroxylase fonctionne sur HIF- α d'une manière graduelle, de sorte que l'extension de l'hydroxylation dépend de la tension d'oxygène(16,17).

L'Hydroxylation d'un résidu asparagine bloque l'interaction de l'HIF- α avec le coactivateur de transcription p300(18).Ainsi, multiples étapes d'hydroxylation coopèrent pour inhiber l'activité de l'HIF- α .

Pour corréler le génotype avec le phénotype de la maladie,des mutations naturelles du VHL ont été évaluées pour déterminer leurs effets sur l'ubiquitination de HIF- α . Une constatation intéressante est que les mutations de VHL qui perturbent HIF- α sont les mêmes que ceux associés aux manifestations vasculaires de von Hippel-Lindau, comme l'hémangioblastome (11, 12, 19,20).la surexpression de l'HIF- α semble être nécessaire, mais pas suffisante, pour induire la tumorigénèse rénale. Néanmoins,HIF- α est d'une importance capitale pour la pathogénèse de cette maladie.l'inhibition de HIF- α induite par le VHL est suffisante pour inhiber la croissance des cellules claires des CRCC dans des modèles précliniques(21,22).

Les protéines de matrice cellulaire **la fibronectine**(23), **chaperonine TRiC /CCT**(24), **microtubules**(25), ainsi que le facteur de transcription **Jade-1**(26,27) sont des molécules qui interagissent avec la protéine VHL d'une manière qu'ils dépendent de la mutation de VHL, ce qui suggère qu'ils peuvent également contribuer dans la pathogénie de la maladie.

A coté de la maladie de VHL, le CCR à cellules claires familial a été rapportée chez des patients avec **translocations de chromosomes 3p** à un site fragile en 3p14(28).la Perte du chromosome transloqué 3p implique probablement la protéine VHL dans le développement de ces tumeurs.Des translocations supplémentaires du chromosome 3 ont été associées avec le CCR à cellules claires.

1.2 LA VOIE DE SIGNALISATION HGF /MET :

Le carcinome rénal papillaire se produit dans plusieurs syndromes familiaux. la forme héréditaire est une maladie autosomique dominante associée au carcinome rénal multifocal de type 1 histologique(29,30)(Fig 11). Le gène en cause a été identifié sur le chromosome 7 et code pour le **MET, un récepteur tyrosine kinase** qui est normalement activé par le facteur de croissance des hépatocytes(31)(Fig. 12C). dans le carcinome papillaire héréditaire, le domaine tyrosine kinase du récepteur MET subit une autoactivation amino-acide de substitution, ce qui favorise la transformation cellulaire. Par la suite, le chromosome 7 abritant la mutation MET est dupliqué, ce qui augmente la dose gène(32,33). par ailleurs seulement un faible pourcentage des cas de carcinome papillaire sporadiques ont des mutations de MET(31). ainsi, la pathogenèse de carcinome papillaire héréditaire est habituellement différente de celle des cas sporadiques.

Un certain nombre de cas sporadiques de carcinome papillaire ont des translocations chromosomiques impliquant le gène **TFE3** sur le **chromosome Xp11.2**(34,35). Le gène TFE3 code pour un facteur de transcription hélice-boucle-hélice relatif au produit du **proto oncogène c-myc**.

1.3 LA VOIE PI3K/AKT/MTOR(36,37) :

Une autre voie moléculaire apparaît également incontournable dans la biologie du cancer du rein: **la voie PI3K/Akt/mTOR** (Fig 13). Cette voie se situe en aval des récepteurs aux facteurs de croissance, récepteurs pour la plupart à activité tyrosine kinase, en parallèle avec la voie des MAPKinases. Dans la voie PI3K/Akt/mTOR, le récepteur active la PI3K, qui active à son tour Akt. **PTEN** est une phosphatase jouant un rôle d'inhibiteur d'Akt, en contrant l'action de la PI3K. Akt agit alors en régulant de nombreux substrats, dont **mTOR**. Le mode d'action de mTOR se fait au niveau de

la synthèse protéique. mTOR agit en effet en stimulant la traduction des ARNm en protéines, principalement par l'intermédiaire des **facteurs 4E-BPs** et **p70S6K** (38-40), notamment les protéines impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire, de la prolifération ou de l'apoptose. L'activation de mTOR est principalement sous la dépendance de la voie PI3K/AkT, AkT inactivant des inhibiteurs de mTOR en les phosphorylant. Cependant, elle répond également à la stimulation par la voie des MAPKinases (Mitogene Activated Protein Kinases), mTOR pouvant être directement activée par **ERK**.

L'action de mTOR est observée à plusieurs niveaux de la carcinogénèse du CRCC:

- Interaction avec la voie VHL-HIF-VEGF. En effet, l'activation de mTOR va conduire à l'augmentation de la traduction des ARNm de HIF α . mTOR agit donc, par l'intermédiaire de HIF, sur la néoangiogénèse tumorale indépendamment de VHL.
- Action de mTOR dans la transduction du signal. En effet, cette molécule apparaît comme un acteur « central » des voies de signalisation intracellulaires, agissant très en aval de la chaîne de transduction, en favorisant fortement le métabolisme tumoral par augmentation de la synthèse protéique. Cette augmentation de synthèse protéique, peu spécifique, touche l'ensemble du métabolisme tumoral, et va se traduire par une surexpression des molécules impliquées dans la carcinogénèse, telles que les molécules favorisant l'entrée en cycle, ou les molécules antiapoptotiques.

Dans le cadre du cancer du rein, l'action de mTOR va se dérouler au niveau de deux types cellulaires : d'une part au niveau de la cellule tumorale elle-même, où mTOR va agir à différents niveaux du métabolisme tumoral (survie

cellulaire, prolifération) en amplifiant l'expression de facteurs déterminés par d'autres processus oncogéniques ; d'autre part, elle agit également au niveau de la cellule endothéliale, en aval de la signalisation par le VEGFR, favorisant donc son action proangiogénique. mTOR apparaît donc essentielle à la carcinogénèse du cancer du rein, en jouant sur la néoangiogénèse à la fois au niveau de la cellule tumorale et de la cellule endothéliale, et en agissant par activation non spécifique du métabolisme tumoral (41,42).

1.4 LES VOIES DE L'EGF ET DES MAPKINASES(36) :

Le récepteur à l'EGF (**EGFR**) apparaît fréquemment suréxprime dans le cancer du rein(43). Un de ses ligands est le **TGF α** , dont l'expression est notamment sous la dépendance de la voie VHL/HIF. Les voies de signalisation sous la dépendance de l'EGFR sont connues pour leur rôle dans la carcinogénèse de nombreux cancers, conduisant à la stimulation de la prolifération et à l'inhibition de l'apoptose des cellules tumorales(44). Il y a donc un mécanisme d'entraînement, l'activation de la voie VHL/HIF permettant la surexpression de TGF α , qui stimule en retour la prolifération tumorale via l'EGFR. Deux voies de signalisation principales existent en aval des récepteurs à activité tyrosine kinase tels que l'EGFR: la voie PI3K/Akt/mTOR, déjà présentée, et la voie des MAPKinases. Dans cette voie, plusieurs kinases (**Ras, Raf, MEK, ERK**) sont successivement activées (les unes activant les autres dans une « cascade » de signalisation) et sont finalement responsables de modification d'expression de multiples gènes. Il est souvent proposé, de manière un peu simplificatrice, que la voie des MAPKinases joue un rôle prépondérant dans la prolifération, tandis que la voie PI3K/Akt/mTOR jouerait plus un rôle dans la survie et la croissance cellulaire. Il convient cependant de souligner **l'interconnexion** de ces différentes voies de signalisation, comme au niveau de mTOR(45).

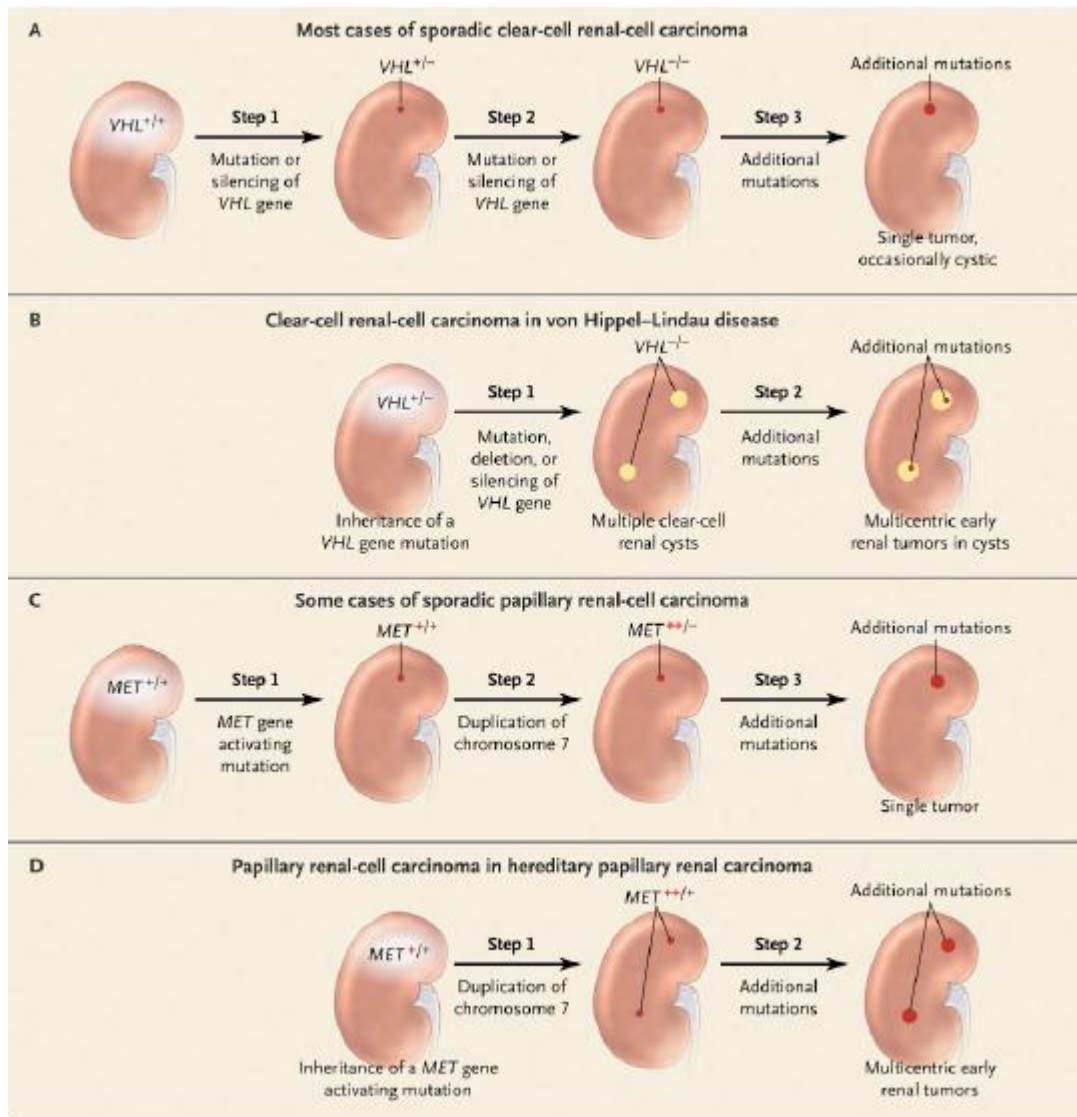


Figure 11. les Étapes dans le développement de carcinome à cellules rénales.

Contrairement aux formes sporadiques de CCR à cellules claires et papillaires (A et C), moins d'étapes sont nécessaires pour le développement du carcinome dans sa forme héréditaire (B et D) (2)

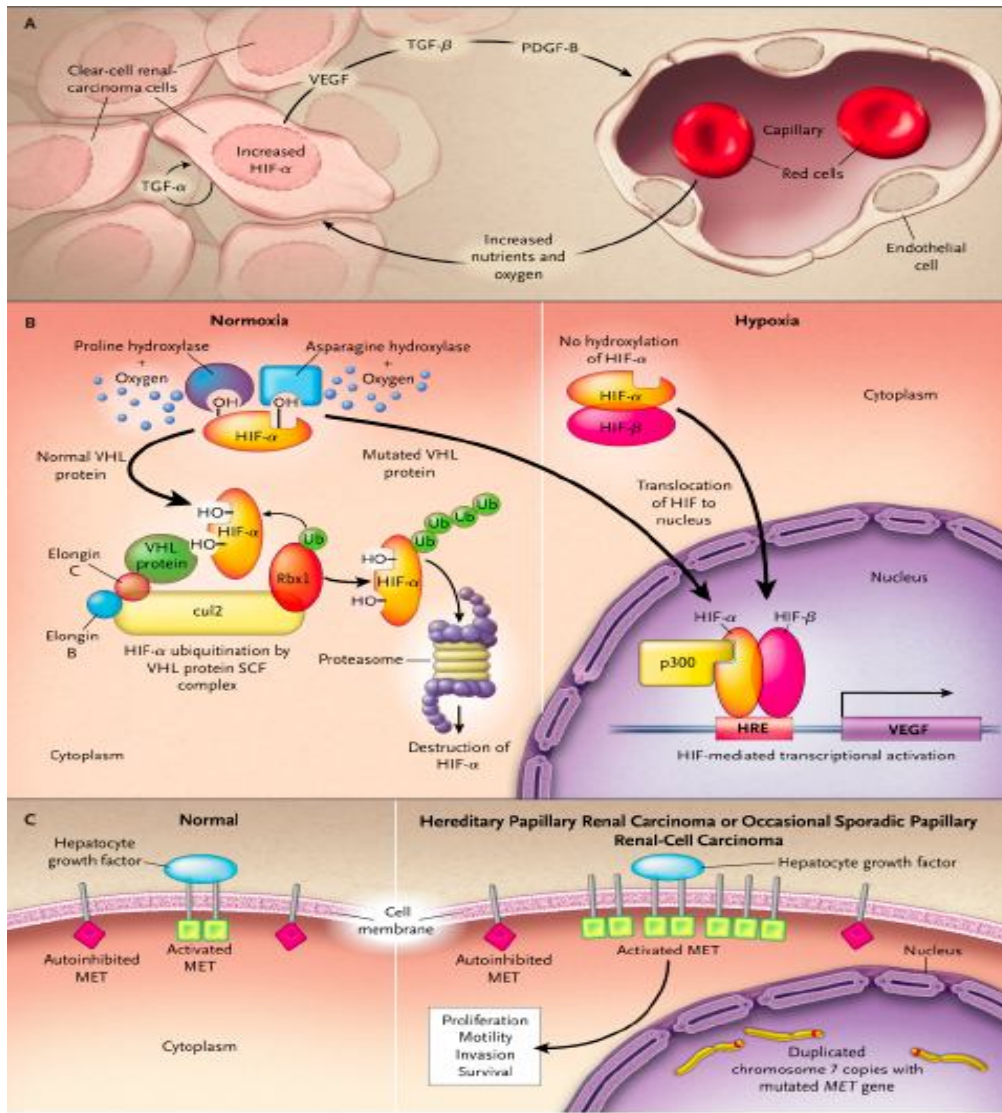


Figure 12 : Mécanismes moléculaires du développement du carcinome à cellules rénales.
A : Interaction pathologique entre les cellules cancéreuses du CRCC et les vaisseaux sanguins impliquant le HIF- α ; **B :** Le rôle de la protéine VHL dans le CRCC et en contrôlant l'expression des facteurs de transcriptions HIF- α ; **C :** montre le rôle du MET dans le CCR papillaire.(2)

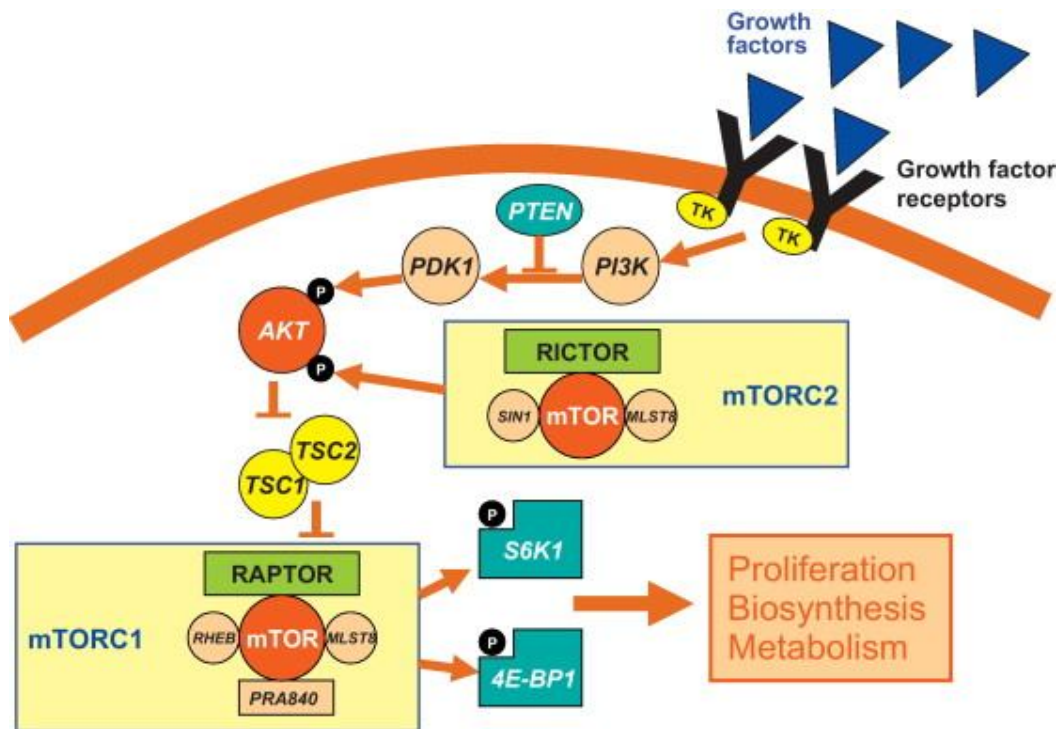


Figure 13 : Mécanisme moléculaire expliquant la Voie PI3K/AKT/mTOR dans le CCR : Après fixation du facteur de croissance (FC) sur son récepteur, celui-ci active la PI3Kinase, qui phosphoryle le phosphatidyl-inositol-diphosphate (PIP2) en phosphatidyl-inositol-triphosphate (PIP3). PTEN est une phosphatase qui induit la transformation du PIP3 en PIP2. Le PIP3 va activer PDK1, qui activera à son tour Akt. Akt va inhiber TSC (Tuberous Sclerosis Complex), qui inhibe à son tour mTOR. Finalement, mTOR joue sur la régulation de facteurs qui contrôlent eux-mêmes des protéines-clés dans la traduction : d'une part, mTOR inhibe les protéines 4E-BP qui lient en l'inhibant le facteur initiateur de la traduction eIF4E, et d'autre part, mTOR active la p70S6K qui active la protéine ribosomale p70S6. Au total, il en résulte une stimulation peu spécifique de la traduction, qui conduit notamment à une augmentation de protéines liés à la survie cellulaire, et par ailleurs à une augmentation de l'expression de HIF α . De plus, mTOR peut également être activée par la voie des MAPKinases.(37)

1.5 REFERENCES :

- [1] **Herbert T. Cohen and Francis J. McGovern. Renal cell carcinoma.** *N Engl J Med* 2005; 353:2477-90.
- [2] **Brugarolas J. Renal-Cell Carcinoma — Molecular Pathways and Therapies.** *n engl j med*;2007 356;2
- [3] **Latif F, Tory K, Gnarra J, et al.** Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993;260:1317-20.
- [4] **Kim WY, Kaelin WG.** Role of VHL gene mutation in human cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4991-5004.
- [5] **Iliopoulos O, Kibel A, Gray S, Kaelin WG Jr.** Tumour suppression by the human von Hippel-Lindau gene product. *Nat Med* 1995;1:822-6.
- [6] **Chen F, Kishida T, Duh FM, et al.** Suppression of growth of renal carcinoma cells by the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene. *Cancer Res* 1995;55:4804-7.
- [7] **Iliopoulos O, Levy AP, Jiang C, Kaelin WG Jr, Goldberg MA.** Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:10595-9.
- [8] **Pause A, Lee S, Worrell RA, et al.** The von Hippel-Lindau tumor-suppressor gene product forms a stable complex with human CUL-2, a member of the Cdc53 family of proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94: 2156-61.

- [9] **Lonergan KM, Iliopoulos O, Ohh M, et al.** Regulation of hypoxia-inducible mRNAs by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein requires binding to complexes containing elongins B/C and Cul2. *Mol Cell Biol* 1998;18:732-41.
- [10] **Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, et al.** The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 1999; 399:271-5.
- [11] **Cockman ME, Masson N, Mole DR, et al.** Hypoxia inducible factor-alpha binding and ubiquitylation by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. *J Biol Chem* 2000;275:25733-41.
- [12] **12. Ohh M, Park CW, Ivan M, et al.** Ubiquitination of hypoxia-inducible factor requires direct binding to the beta-domain of the von Hippel-Lindau protein. *Nat Cell Biol* 2000;2:423-7.
- [13] **Tanimoto K, Makino Y, Pereira T, Poellinger L.** Mechanism of regulation of the hypoxia-inducible factor-1 alpha by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. *EMBO J* 2000;19:4298-309.
- [14] **Ivan M, Kondo K, Yang H, et al.** HIFalpha targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O₂ sensing. *Science* 2001;292:464-8.
- [15] **Jaakkola P, Mole DR, Tian YM, et al.** Targeting of HIF-alpha to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation. *Science* 2001;292:468-72.
- [16] **Epstein AC, Gleadle JM, McNeill LA, et al.** *C. elegans* EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation. *Cell* 2001;107:43-54.

- [17] **Bruick RK, McKnight SL.** A conserved family of prolyl-4-hydroxylases that modify HIF. *Science* 2001;294:1337-40.
- [18] **Lando D, Peet DJ, Whelan DA, Gorman JJ, Whitelaw ML.** Asparagine hydroxylation of the HIF transactivation domain a hypoxic switch. *Science* 2002;295:858-61.
- [19] **Clifford SC, Cockman ME, Smallwood AC, et al.** Contrasting effects on HIF-1alpha regulation by disease-causing pVHL mutations correlate with patterns of tumourigenesis in von Hippel-Lindau disease. *Hum Mol Genet* 2001;10:1029-38.
- [20] **Hoffman MA, Ohh M, Yang H, Klco JM, Ivan M, Kaelin WG Jr.** von Hippel-Lindau protein mutants linked to type 2C VHL disease preserve the ability to downregulate HIF. *Hum Mol Genet* 2001;10:1019-27.
- [21] **Kondo K, Kim WY, Lechpammer M, Kaelin WG Jr.** Inhibition of HIF2alpha insufficient to suppress pVHL-defective tumor growth. *PLoS Biol* 2003;1:E83.
- [22] **Zimmer M, Doucette D, Siddiqui N, Iliopoulos O.** Inhibition of hypoxia-inducible factor is sufficient for growth suppression of VHL_{i/i} tumors. *Mol Cancer Res* 2004;2:89-95.
- [23] **Ohh M, Yauch RL, Lonergan KM, et al.** The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein is required for proper assembly of an extracellular fibronectin matrix. *Mol Cell* 1998;1:959-68.
- [24] **Feldman DE, Spiess C, Howard DE, Frydman J.** Tumorigenic mutations in VHL disrupt folding in vivo by interfering with chaperonin binding. *Mol Cell* 2003;12: 1213-24.

- [25] **Hergovich A, Lisztwan J, Barry R, Ballschmieter P, Krek W.** Regulation of microtubule stability by the von Hippel-Lindau tumour suppressor protein pVHL. *Nat Cell Biol* 2003;5:64-70.
- [26] **Zhou MI, Wang H, Ross JJ, Kuzmin I, Xu C, Cohen HT.** The von Hippel-Lindau tumor suppressor stabilizes novel plant homeodomain protein Jade-1. *J Biol Chem* 2002;277:39887-98.
- [27] **Zhou MI, Wang H, Foy RL, Ross JJ, Cohen HT.** Tumor suppressor von Hippel-Lindau (VHL) stabilization of Jade-1 protein occurs through plant homeodomains and is VHL mutation dependent. *Cancer Res* 2004;64:1278-86
- [28] **Cohen AJ, Li FP, Berg S, et al.** Hereditary renal-cell carcinoma associated with a chromosomal translocation. *N Engl J Med* 1979;301:592-5.
- [29] **Zbar B, Glenn G, Lubensky I, et al.** Hereditary papillary renal cell carcinoma: clinical studies in 10 families. *J Urol* 1995;153:907-12.
- [30] **Lubensky IA, Schmidt L, Zhuang Z, et al.** Hereditary and sporadic papillary renal carcinomas with c-met mutations share a distinct morphological phenotype. *Am J Pathol* 1999;155:517-26.
- [31] **Schmidt L, Duh FM, Chen F, et al.** Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET protooncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 1997;16:68-73.
- [32] **Zhuang Z, Park WS, Pack S, et al.** Trisomy 7-harboring non-random duplication of the mutant MET allele in hereditary papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 1998; 20:66-9.

- [33] **Fischer J, Palmedo G, von Knobloch R, et al.** Duplication and overexpression of the mutant allele of the MET proto-oncogene in multiple hereditary papillary renal cell tumours. *Oncogene* 1998;17:733-9.
- [34] **Sidhar SK, Clark J, Gill S, et al.** The t(X;1)(p11.2;q21.2) translocation in papillary renal cell carcinoma fuses a novel gene PRCC to the TFE3 transcription factor gene. *Hum Mol Genet* 1996;5:1333-8.
- [35] **Weterman MA, Wilbrink M, Geurts van Kessel A.** Fusion of the transcription factor TFE3 gene to a novel gene, PRCC, in t(X;1)(p11;q21)-positive papillary renal cell carcinomas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:15294-8.
- [36] **Gbebou G, Flechon A, Bladé M, et al.** The flying publisher guide to les tumeurs rénales. Flying publisher & Kramps ; édition 2012.
- [37] **Rosner M, Hanneder M, et al.** The mTOR pathway and its role in human genetic diseases. *M research/Reviews in M research* 2008 ;659 :284-292
- [38] **D.A. Guertin, D.M. Sabatini,** Defining the role of mTOR in cancer, *Cancer Cell* 12(2007) 9–22
- [39] **Q. Yang, K.-L. Guan,** Expanding mTOR signalling, *Cell Res.* 17 (2007) 666–681
- [40] **G.G. Chiang, R.T. Abraham,** Targeting the mTOR signalling network in cancer, *Trends Mol. Med.* 13 (2007) 433–442
- [41] **Vivanco I and Sawyers CL.** The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2002;2:489-501.
- [42] **Sabatini DM.** mTOR and cancer: insights into a complex relationship. *Nat Rev Cancer* 2006;6:729-34.

- [43] **S.Y. Lin, K. Makino, W. Xia, A. Matin, Y. Wen, K.Y. Kwong, L. Bourguignon, M.C. Hung**, Nuclear localization of EGF receptor and its potential new role as a transcription factor, *Nat Cell Biol* 3 (2001) 802–808.
- [44] **Han W, LO h.** Landscape of EGFR signaling network in human cancers: Biology and therapeutic response in relation to receptor subcellular locations. *Cancer letters* 2012 ; 318 :124–134
- [45] **Everitt JI, Walker CL, Goldsworthy TW, Wolf DC.** Altered expression of transforming growth factor-alpha: an early event in renal cell carcinoma development. *Mol Carcinog* 1997;19:213-9.

2. EPIDEMIOLOGIE (1,2,3) :

2.1 INCIDENCE ET MORTALITE:

Le cancer du rein représente environ 3% de l'ensemble des cancers. Le cancer du rein est la troisième tumeur urologique après le cancer de la prostate et les tumeurs de la vessie(4).

Dans l'ensemble, il est difficile d'obtenir des descriptifs clairs sur l'incidence et la mortalité par cancer à cellules rénales, ainsi les données sur la population des différentes régions sont souvent fusionnées avec les cancers pelviens.

L'incidence mondiale du cancer du rein varie considérablement entre les différentes populations et régions(Fig14). Les taux les plus élevés sont enregistrés dans 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 (5).

En Europe, il ya aussi une variation considérable des taux d'incidence(6).

Aux États-Unis, les taux d'incidence sont un peu plus élevé chez la population noire que chez la population blanche(7,8).

Les estimations du nombre de nouveau cas de cancer du rein en 2000 étaient d'environ 36.000 en Amérique du Nord et 46.000 dans l'Union européenne,et dans les pays scandinaves environ 3000 (5).

Les variations géographiques ont été attribué à des différences dans l'intensité de diagnostic et dans le taux d'autopsie ainsi que dans les facteurs environnementaux qui sont susceptibles de jouer un rôle important dans la carcinogenèse du rein.

En outre, la tendance à la hausse de l'incidence observée dans presque toutes les régions du monde peut être en partie expliquée par une augmentation accrue de diagnostic suite à l'introduction de nouvelles méthodes d'imagerie telles que l'échographie, la tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM), bien qu'un recul de taux d'autopsie peut contrecarrer cette tendance.

Au cours des deux dernières décennies, les taux ont augmenté chez les hommes et les femmes dans toutes les régions et les groupes ethniques. Cependant, il existe quelques exceptions, notamment au Danemark et en Suède, où une diminution de l'incidence a été observée (9). Au contraire, l'incidence a augmenté durant cette période d'autres pays scandinaves comme la Finlande et la Norvège avec environ 3% et 1% par an, respectivement. La plus forte augmentation des taux d'incidence du cancer du rein a été observée dans certaines régions du Japon, de l'Italie et de l'Est de l'Allemagne pour les hommes avec 7%, 5% et 5% par année, respectivement. Les augmentations correspondantes pour les femmes étaient de 4%, 5% et 4%, respectivement. Pour le Japon, une augmentation de 171% et 79% a été enregistré pour les hommes et les femmes, respectivement, de 1973 à 1992 (9).

De plus en plus, entre 15% à plus de 60% des CCR sont diagnostiqués en raison de l'utilisation fréquente de l'échographie, TDM et l'IRM dans l'investigation pour d'autres maladies. La comparaison entre les différentes études pourrait être difficile en raison des différences de définition pour classer une tumeur incidentalement diagnostiquée. Les tumeurs découvertes fortuitement sont le plus souvent à un stade précoce, donc plus favorables à la guérison (10-14). La proportion de CCR de découverte fortuite la plus élevée a été observée chez les patients plus âgés (14). Cependant, une augmentation de l'incidence des tumeurs diagnostiquées à un stade avancé a été également rapportée (7,12, 15, 16). La plupart des données sur le stade du carcinome rénal au moment du diagnostic sont obtenus à partir de grandes séries rétrospectives institutionnelles uniques et peuvent donc représenter une sélection (16). Les taux d'incidence sont plus élevés de la **sixième à la septième décennie**.

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

Les taux estimés de mortalité dans le monde étaient de 91.000 en 2000, soit 1,5% de tous les décès dus au cancer. Comme pour l'incidence il ya une variation considérable de la mortalité entre les différentes régions (Fig15).

En 2008, le cancer du rein a causé environ 116 000 décès dans le monde, et les taux étaient environ deux fois plus élevé pour les hommes que pour les femmes (17). Les taux de mortalité les plus élevés ont été enregistrés en Amérique du Nord, l'Australie /Nouvelle-Zélande et en Europe (fig15), tandis que l'Afrique et l'Asie Ont enregistré les taux les plus bas de mortalité [17].

En 2008, le nombre estimé de décès par cancer du rein dans l'Union européen était de 39 300(18). Le taux de mortalité globale par cancer du rein dans les pays de l'UE ont augmenté jusqu'à la fin des années 1980 et début des années 1990, par la suite, les taux se sont stabilisés ou diminués. La variation des taux de mortalité dans l'Union européen varie entre les pays, avec une diminution observée dans les pays scandinaves, la France, l'Allemagne, l'Italie, L'Autriche et les Pays-Bas, tandis que le taux est encore plus augmenté dans d'autres pays européens, comme l'Irlande et la Slovénie (19).

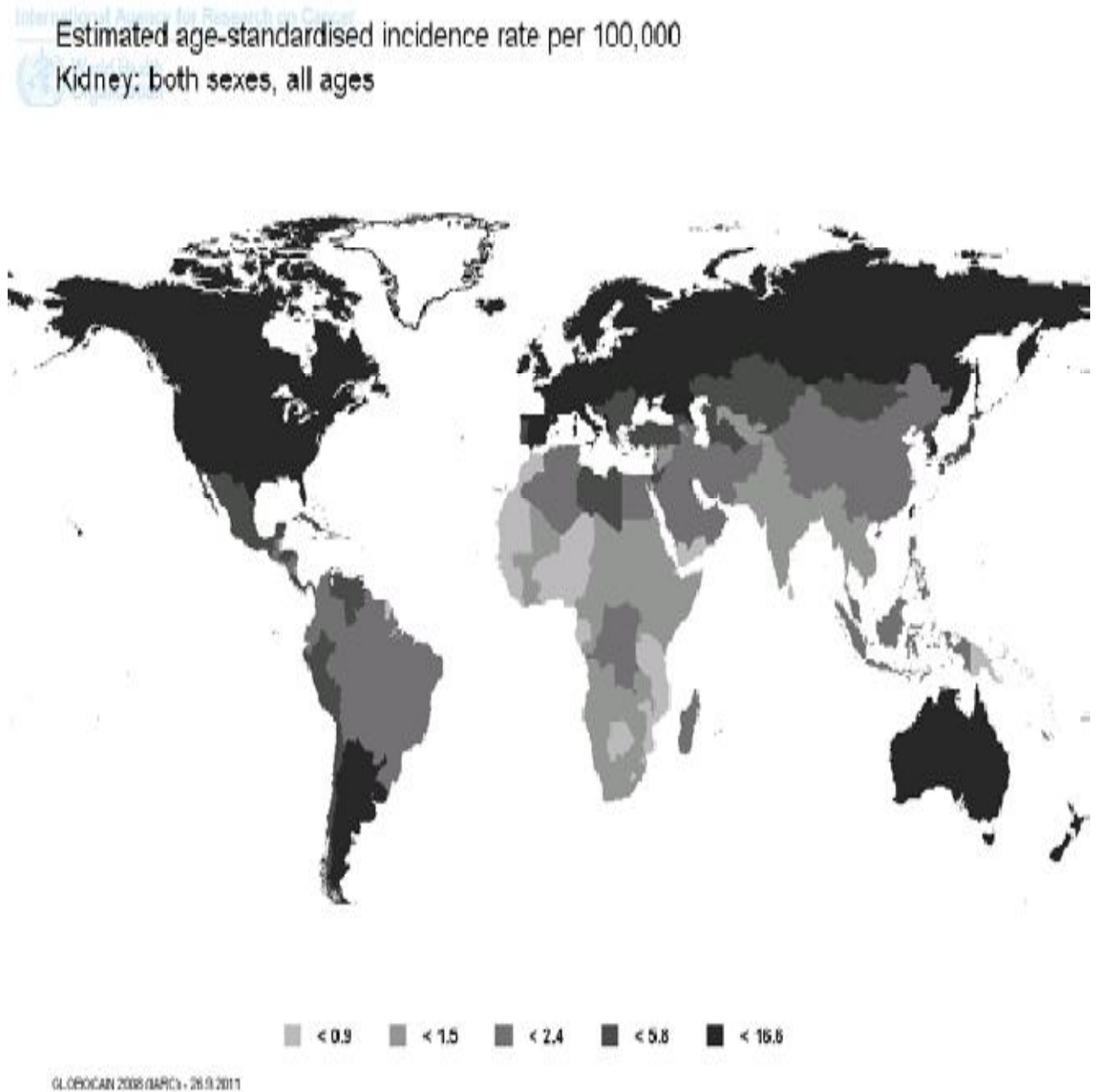


Figure 14 – Incidence de cancer du rein dans le monde.
(Source: GLOBOCAN 2008, IARC, Lyon, France (<http://globocan.iarc.fr/>))

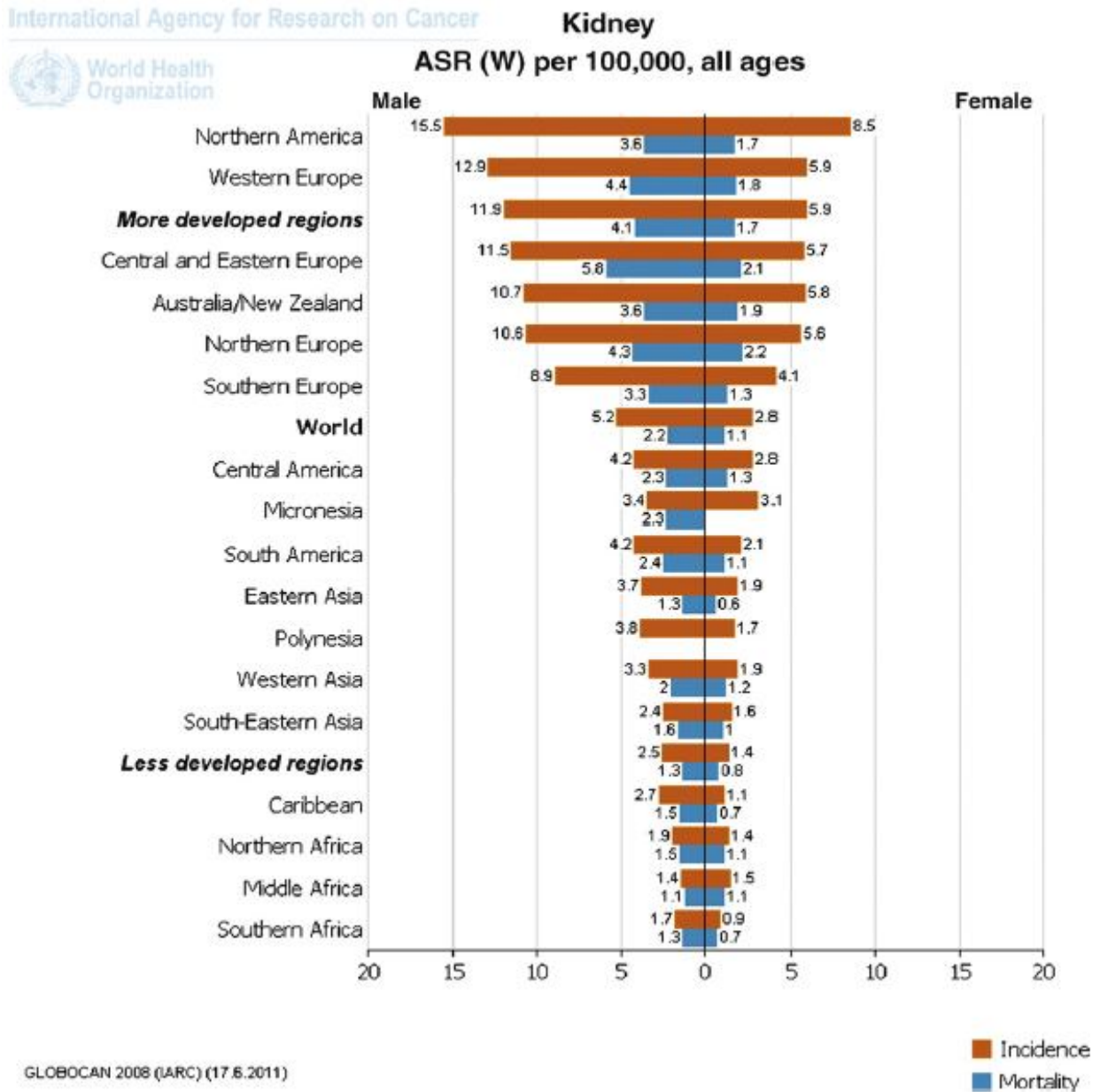


Fig15 : taux d'incidence et de mortalité pour le cancer du rein par sexe sur les différents continents(17). (Reproduced from the public domain of the International Agency for Research on Cancer, GLOBOCAN database 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10, Lyon, France, available at: <http://www-dep.iarc.fr>.)

2.1 FACTEURS DE RISQUE (tableau 2):

2.1.1 LES FACTEURS HEREDITAIRES :

Bien que les carcinomes à cellules rénales sont 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(20).

❖ la maladie de Von Hippel-Lindau :

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

Les patients atteints de la maladie de VHL ont un risque élevé de développer de multiples kystes rénaux et un carcinome à cellules rénales, ce qui survient dans environ deux tiers des patients(21,22). C'est une maladie très rare, l'incidence est de 3 pour 100.000 et l'âge moyen de découverte est de 25 ans(21). Cela représente 1500 cas en France. Elle appartient au groupe des phacomatoses. Leur origine est en effet un dysfonctionnement du tissu ectodermique embryonnaire qui formera la peau, le système nerveux et l'oeil. Ces trois éléments seront donc atteints à des degrés divers.

Elle se caractérise par des tumeurs des vaisseaux, une atteinte des organes comme le foie, le pancréas et les surrénales. Elle est souvent associée à une tumeur cérébrale appelée l'hémangioblastome du tronc cérébral ou du cervelet(tableau1). Les tumeurs dans ce syndrome ont tendance à être très vascularisées, ce qui contribue à leur morbidité potentielle. Le CCR est la cause la plus fréquente de décès dans ce syndrome (23).

Sur le plan génétique, c'est une maladie héréditaire autosomique dominante à forte pénétrance (95 % à 60 ans), par mutation du chromosome 3. Cette mutation du chromosome 3 qui aboutit à l'inactivation du gène VHL est située sur le locus p25 p26(24).

La mutation causale du gène VHL est identifiable chez presque tous les patients atteints de cette affection. Il s'agit le plus souvent de mutations ponctuelles (75 % des cas) portant sur la séquence codante, mais des microdélétions, des micro insertions, des délétions étendues ou une hyperméthylation le plus souvent du promoteur ont également été observées. Plus de 150 mutations différentes ont été répertoriées sur l'ensemble des 3 exons(25,26).

Une consultation d'oncogénétique et un typage génétique du ou des sujets atteints puis des membres de la famille permet la mise en évidence de mutations du gène VHL et l'identification des sujets prédisposés à cette maladie (Niveau de preuve 1). Il est recommandé de dépister les enfants à partir de 5 ans. Une imagerie abdominale annuelle est souhaitable car il existe un risque de 2,7 % de découverte par an de nouvelle lésion rénale (Niveau de preuve 4) (27,28).

Une recherche de mutation constitutionnelle du gène VHL devrait être proposée :

- à tout patient porteur d'une tumeur évoquant une maladie VHL ;
- même en l'absence d'antécédent familial de cancer du rein ;
- devant un carcinome rénal à cellules claires bilatéral ou multiple ;
- à début précoce avant 40 ans surtout si forme kystique (25).(Niveau de preuve 2)

Tableau1 . Manifestations cliniques de la maladie de Von-Hippel-Lindau (23)	
Manifestations	Frequence
Adénocarcinomes et kystes rénaux	30 à 60 %
Hémangioblastomes de la rétine et du système nerveux central	60 à 80 %
Kystes et des tumeurs pancréatiques	30 à 70 %
Phéochromocytomes	10 à 20 %
Tumeurs du sac endolymphatique	2 à 11 %
Cystadénomes de l'épididyme	20-50 %

❖ **Le syndrome de Birt-Hogg Dubé :**

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

Les tumeurs rénales vont des oncocytomes bénins aux carcinomes malins à cellules chromophobes, à cellules claires ou du sous-type papillaire(29).

Des tumeurs hybrides peuvent parfois également se développer dans les reins.

Le syndrome de BHD est transmis selon le mode autosomique dominant. Un gène potentiellement responsable a été localisé au niveau du chromosome 17p11.2.

Ce gène code pour la folliculine et, bien que sa fonction soit encore inconnue, on estime qu'elle joue un rôle dans le développement des tumeurs rénales et, éventuellement, dans le développement des autres lésions associées(30).

❖ **La léiomyomatose familiale :**

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

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

Les viscères sont souvent atteints avec un développement de léiomyomes utérins et de carcinomes cellulaires rénaux(31).

La léiomyomatose familiale est généralement transmise de manière autosomique dominante et le gène responsable est HLRCC, situé en 1q42.3-43. Il code pour la fumarate hydratase, enzyme mitochondriale(32).

❖ **La sclérose tubéreuse de Bourneville :**

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

À l'âge adulte, 95% des malades sont porteurs de lésions très évocatrices :

angiofibromes faciaux, tumeurs de Koenen, plaques fibreuses du front et du cuir chevelu, angiomyolipomes rénaux, nodules sous-épendymaires ou corticaux multiples, hamartomes rétinien.

Deux locus majeurs ont été identifiés, l'un en 9q34 (TSC1), l'autre en 16p13(TSC2)(29). Ce sont des gènes suppresseurs de tumeurs, le produit du gène TSC2 est la tubérine. Plus de la moitié des cas sont sporadiques (mutations spontanées). La pénétrance est de 95%, avec une expressivité très variable même à l'intérieur d'une même famille.

2.2.2 LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX :

❖ le tabagisme :

Depuis 1986 l'Agence internationale de recherche sur Le cancer (CIRC) a démontré de façon convaincante, à la suite Des études épidémiologiques, qu'il existe des preuves suffisantes que le tabagisme est une cause de CCR.

L'association n'est pas expliquée par la confusion. la relation dose-réponse avec le nombre de cigarettes fumées a été noté dans la plupart des études, quelques unes ont également noté une réduction du risque après l'arrêt (33). Les deux études cas-témoins (34-36) et les études de cohorte (37 -40) ont établi un lien entre le CCR et tabagisme.

La plupart des constituants de la fumée de cigarette sont métabolisés ou excrétés par les voies urinaires. On ne sait pas exactement quels sont les constituants responsables, mais les nitroso-composés en particulier **N-nitrosodiméthylamine**, présents dans la fumée du tabac, ont été incriminés chez plusieurs espèces animales (33).

Le rôle possible des nitroso-composés a gagné l'appui d'une étude où on a pu identifier des VHL-mutations chez des rats présentant des tumeurs rénales induites par la N-nitrosodiméthylamine(41,42).

En outre, une interaction gène-environnement dans le développement du CCR chez les fumeurs a été récemment décrite, les individus avec le génotype acétyleur lent pour la N-acétyltransférase2 (NAT2) avaient un risque plus élevé pour le CCR que chez les acétyleurs rapides (43). Ceci suggère que **NAT2 est un marqueur de susceptibilité** sous-jacente pour le CCR qui peut exacerber le risque de CCR dans la combinaison des facteurs de risque.

La proportion de CCR qui pourrait être attribuée au tabagisme se situe entre 21% et 30% chez les hommes et 9% et 24% chez les femmes (44) en fonction de la prévalence du tabagisme dans la population étudiée.

❖ **L'obésité :**

L'excès de poids a été établi comme un facteur de risque pour le CCR dans plusieurs études cas-témoins et de cohorte(45).

Les résultats des études prospectives études de cohorte sont dans la plupart des cas, en accord avec les cas-témoins (44). Une méta-analyse(46)des études prospectives fournit la preuve d'une association entre l'indice de masse corporelle (IMC) et le risque de CCR avec un risque estimé (pour une augmentation de 5 kg/m² de MBI)de l'ordre de 1,24 chez les hommes et de 1,34 chez les femmes. Les résultats suggèrent une association un peu plus forte chez les femmes que chez les hommes, mais l'ensemble des données sur les différences propres aux sexes et le risque de CCR n'est pas concluant.

Les mécanismes biologiques responsables de la carcinogenèse ne sont pas encore bien élucidés, mais il ya plusieurs explications plausibles. Par exemple, les hormones sexuelles stéroïdiennes peuvent affecter la prolifération et la croissance des cellules rénales soit par effet direct sur les récepteurs endocrines par la régulation des concentrations de récepteurs ou par des facteurs de croissance paracrines, par exemple le facteur de croissance épidermique. En outre, l'obésité est liée à un nombre de troubles endocriniens tels que des niveaux réduits de sexe hormone-binding globulin(SHBG) et la progestérone, l'anovulation,

Les niveaux de résistance à l'insuline et une augmentation biologique actif du facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF-I). le risque pourrait être médiée par l'insuline et le facteur de croissance-I l'insuline-like (IGF-I).

Des études épidémiologiques indiquent que les patients diabétiques ont un risque accru de développer un cancer du rein(47).

Si l'obésité est liée au syndrome métabolique,les taux élevés d'androgènes circulants et des facteurs de croissance,ainsi que des œstrogènes, peuvent jouer un rôle important dans l'étiologie du CCR de façon plus générale.

Ainsi, Les preuves cumulatives des études de l'emidemiologie analytiques ont pu conclure que l'obésité est un facteur de risque de CCR chez les deux sexes.le risque attribuable a été estimée à 13% en Australie (48), 21% aux États-Unis et au Canada (49),et à environ 25% dans l'Union européen (50).

❖ **L'activité physique:**

Le rôle de l'activité physique dans le développement de CCR est plausible, puisque la dépense énergétique est un déterminant important du poids et de l'obésité, mais les rapports ne sont pas conformes et le mécanisme n'est pas aussi clair.

L'impact de l'activité physique sur le risque de CCR a été signalée dans des études cas-témoins (44, 51) et des études de cohorte (44, 51).Ces études ont montré **une association inverse** avec l'activité physique et au travail chez les hommes (52), **Bergström et al** (53) ont constaté une augmentation monotone du risque chez les hommes, avec la diminution de niveau de travail et de l'activité physique.

❖ **Les Habitudes Alimentaires:**

La plupart des études cas-témoins suggèrent que le régime alimentaire peut jouer un rôle dans le développement du CCR, mais pour l'instant aucun lien entre un aliment spécifique ou des éléments nutritifs et le risque de CCR n'a encore été établi (54).

Plusieurs études épidémiologiques analytiques ont montré une association positive avec la viande, le lait et la margarine, les huiles et le beurre. La plupart des études cas-témoins et des études de cohorte ont trouvé un effet protecteur des légumes et / ou fruits, particulièrement forte pour les légumes vert foncé et les légumes crucifères (54-57).

L'analyse des nutriments spécifiques et leur relation avec le CCR a établi un lien entre le risque élevé lié à la consommation de protéines et graisses alimentaires, et une diminution de risque pour les carotènes (44). Une association inverse a également été documentée avec d'autres antioxydants alimentaires (55,57). L'analyse des habitudes alimentaires a également suggéré un régime caractérisé par des protéines et des denrées alimentaires de graisse pour être associée à un risque accru de CCR (58).

La constatation la plus cohérente en ce qui concerne l'alimentation est l'effet protecteur des légumes / fruits et de leurs composants nutritifs - bien que nous ayons peu de données à partir des études sur l'homme et les antioxydants.

L'acide alpha-tocophérol ascorbique, le sélénium, le bêta-carotène et isothiocyanates ont tous été souligné comme protecteurs du cancer chez l'homme(59). L'effet protecteur n'est pas susceptible d'être conféré par un seul nutriment dans un aliment donné, mais plutôt par de nombreuses substances agissant ensemble. Ni le café ni le thé semble être associé au CCR, malgré de nombreuses études (54, 56).

❖ **L'Alcoolisme :**

des études écologiques ont émis des hypothèses positives d'association entre la consommation d'alcool et le risque de CCR, mais ces résultats n'ont pu être corroborés par des études analytiques (44). Quelques études de cohorte et cas-témoins ont également trouvé une possible association inverse(54,57), ce qui semble être plus prononcé chez les femmes que chez les hommes (54,60) et, éventuellement, associé à la consommation de vin (54).

❖ **les Hormones et Facteurs de Reproduction :**

Il existe des preuves que certains facteurs hormono-dépendants sont associés au risque de CCR. Peu d'études épidémiologiques analytiques ont mis l'accent sur les facteurs de reproduction ou d'hormones exogènes et ceux qui ont généralement trouvé peu de preuves des facteurs tels que la parité et l'hystérectomie / ovariectomie sont importants(44). Cependant, des associations positives, même faible, ont été rapportés occasionnellement pour les contraceptifs oraux et le traitement hormonal substitutif(44). En revanche, une étude multicentrique cas-témoin (61) a trouvé un risque significativement réduit de CCR suite à l'utilisation de contraceptifs oraux chez les femmes non fumeurs, avec une suggestion de la réduction qui augmente avec la durée d'utilisation. Par ailleurs, certaines études ont montré une augmentation du risque associé au nombre de naissances (61-63)

❖ **Rayonnements Ionisants:**

Différents types de rayonnements ionisants ont été associés à un excès de risque de cancer du rein.les femmes atteints du cancer du col utérin, traités par radiothérapie,ont connu un risque faible mais significativement augmenté (64)de meme pour les hommes traités pour un cancer du testicule (65).Chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante ayant reçu un traitement aux rayons X ,la mortalité par cancer du rein a considérablement augmenté (66). **Thorotrast**, un produit de contraste α -Electroluminescent, a été lié à un cancer du rein chez les patients qui avaient subi une urographie rétrograde avec thorotrast, mais la plupart des cancers sont urothéliaux(67). Une seule étude cas-témoins (68) retrouve une association positive significative chez les femmes traités par radiothérapie et le developpement d'un CCR.

❖ **Profession** :

Sauf pour l'**amiante**, aucune exposition professionnelle n'a été associée avec le CCR(69), et même l'amiante est peu probable d'être responsable pour toute augmentation importante du risque de CCR (70).

Le Carcinome à cellules rénales, à la différence de cancer de la vessie, n'est généralement pas considérée comme un cancer lié à une occupation professionnelle. Toutefois, des associations ont été rapportées liées à l'exposition à l'amiante dans plusieurs études (44), avec de l'essence et d'autres produits pétroliers (44, 71), et encore avec des hydrocarbures, le plomb, le cadmium, et le travail ou l'exposition liée au nettoyage à sec et de buanderie (44, 72). L'arsenic a été signalé comme étant associée à un risque accru de CCR dans les zones à exposition chronique à partir d'eau potable (73).

Le Centre international de recherche sur le cancer a considéré à la fois le **trichloréthylène**, utilisé principalement dans les dégraissages de métal, et le **tétrachloroéthylène** utilisé dans le nettoyage à sec comme cancérogènes chez les animaux, et probablement aussi pour les humains. Toutefois, les commentaires critiques à la fois des études de cohortes et cas-témoin ont conclu qu'il n'existe aucune preuve convaincante que ces solvants présentent un risque chez l'homme; les résultats des études de cohortes plaident contre une relation de cause à effet (74).

Il existe également des preuves d'une association entre l'incidence de CCR chez les travailleurs exposés à des agents dégraissants et solvants et ceux à la fois dans le nettoyage de la sidérurgie et la blanchisserie, bien que la causalité directe ne peut pas être évaluée(75).

Il a été démontré que les Patients ayant un CCR avec exposition cumulative au trichloréthylène ont les fréquentes somatiques mutations VHL (76), mais ce résultat doit être confirmé encore.

❖ **Conditions Médicales et Traitements:**

Un certain nombre de conditions médicales ont été associés avec le CCR, mais la preuve est compatible pour seulement quelques-uns d'entre eux. Une préoccupation majeure dans les études cas-témoins est un biais de rappel, en particulier en ce qui concerne les affections des voies urinaires.

❖ **La Maladie Renale Terminale et Dialyse:**

La maladie rénale kystique acquise, qui se produit dans la maladie rénale au stade terminal avec le développement progressif de kystes dans les reins peu ou non-fonctionnels, est étroitement associée au développement du CCR. La prévalence augmente avec les années de dialyse. En effet, quel que soit le type de dialyse, la proportion augmente à 90% après 10 ans de dialyse (77, 78).

L'incidence de CCR chez les patients atteints de maladie rénale au stade terminal a été rapportée pour être à 40-100 -fois plus élevée que dans la population générale (77-80). Un risque accru a également été observé dans les reins natives après transplantation rénale (81).

La prolifération des cellules épithéliales des tubules proximaux a été identifiée comme étant le mécanisme pathogénique majeur de la formation de kystes, les hormones (par exemple, les oestrogènes) et facteurs de croissance et leurs récepteurs peuvent stimuler la prolifération cellulaire et favoriser la carcinogenèse. Ce mécanisme peut aussi expliquer, en partie, l'apparition de multiples adénomes et des carcinomes rénaux bilatéraux qui peuvent se développer chez les patients atteints de maladie rénale kystique acquise (82).

❖ **Les Troubles Urologiques :**

Les calculs rénaux sont fréquemment incriminés pour augmenter le risque de CCR(44), mais pas dans une étude de cohorte(83). Aussi les infections urinaires ont été positivement associée au CCR(44).Une étude fait état d'une interaction de l'infection des voies urinaires avec à la fois le sexe et le tabagisme, avec un risque plus élevé chez les fumeurs de sexe masculin (84).

❖ **Le Diabète Sucré :**

A partir d'une étude récente rétrospective portant sur 153 862 patients, il se confirme qu'en comparaison à la population générale, les patients diabétiques ont un risque significativement augmenté de cancer du rein(44).

Il est important, néanmoins, de moduler ces résultats en fonction des corrélations étroites qui existent entre le diabète et l'obésité.

❖ **L'Hypertension artérielle, Les Antihypertenseurs :**

Un risque accru de CCR a été rapporté dans l'utilisation des diurétique dans un grand nombre d'études épidémiologiques, mais l'ampleur du risque a beaucoup varié, surtout pour les femmes.L'Excès de risque, à un degré moindre,a également été rapportée chez les hommes (44). L'image n'est pas tout à fait claire, mais dans certaines études, il semble que l'usage de diurétiques n'est pas un facteur de risque indépendant après ajustement de l'hypertension (85,86).

L'utilisation des autres antihypertenseurs a également été étudiée en relation avec le CCR. Dans quelques études une association a été trouvée.

Des difficultés ont surgi à isoler les effets possibles de l'anti-hypertenseur des effets de l'hypertension, qui en elle-même est liée au CCR (44, 87).

Parfois CCR peut causer l'hypertension. Beaucoup d'études ont restreint l'analyse de l'hypertension à 5-10 ans avant le diagnostic du cancer et ont trouvé une association entre l'hypertension et le CCR. Cela rend l'hypertension peu probable d'être une conséquence du cancer. Il semble plus probable que l'hypertension est un facteur de risque indépendant dans l'étiologie du CCR mais la difficulté de séparer l'effet de l'hypertension et son traitement médical entrave des conclusions définitives.

❖ Les Analgésiques :

Les Analgésiques contenant de **la phénacétine** ont été impliqués dans l'étiologie du cancer du bassinet ; leur rôle dans l'étiologie du CCR est moins clair. Un certain nombre d'études ont associé un risque modérément élevé avec l'utilisation régulière ou à long terme. Toutefois, des études plus récentes ont un pouvoir limité pour évaluer la phénacétine, car le médicament a été indisponible pendant de nombreuses années (44).

Tableau2 :Principaux Facteurs de risque de CCR(1)

Established	Needing further study or controversial
Cigarette smoking	Dietary Factors Vegetables and fruits-protective Protein and/or dietary fat
Obesity	Hypertension and/or antihypertensive medication
Acquired kidney cystic disease	analgesics
Inherited susceptibility (e.g VHL)	Reproductive factors and hormones (e.g parity,oral contraceptive)
	Occupational exposures (e.g.asbestos,gasoline,trichloroetyline...)

2.3 RECOMMANDATIONS :

	Grade
Le plus important dans la prévention primaire pour le RCC est d'éliminer la cigarette et éviter l'obésité	B

2.3 LES REFERENCES :

- [1] **Lindblad P.** EPIDEMIOLOGY OF RENAL CELL CARCINOMA. Scandinavian Journal of Surgery 2004 ; 93: 88–96.
- [2] **Ljungberg B, Campbel S I, Cho H,et al.** The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. EUROPEAN UROLOGY 2012 ; 60 : 615 – 621.
- [3] **3. Gbebou G,Flechon A,Bladé M,et al.**The flying publisher guide to les tumeurs rénales.Flying publisher &Kramps ;edition 2012.
- [4] **Jemal A, Siegel R, Ward E, et al :**Cancer statistics, 2008. CA Cancers J Clin 2008;58:71.
- [5] **Ferlay J, Bray P, Pisani P, Parkin DM:** GLOBOCAN 2000:Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide,Version 1.0. IARC CancerBase No. 5, Lyon, IARCPress, 2001
- [6] **Levi F, Ferlay J, Galeone C, et al.** The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. BJU Int 2008;101:949–58.
- [7] **Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni Jr JF:** Rising incidence of renal cell cancer in the United States. JAMA 1999;281(17):1628–1631
- [8] **Vaishampayan UN, Do H, Hussain M, Schwartz K:** Racial disparity in incidence patterns and outcome of kidney cancer. Urology 2003;62(6):1012–1017
- [9] **Mathew A, Devesa SS, Fraumeni JF, Chow WH:** Global increases in kidney cancer incidence, 1973–1992. Eur J Cancer Prev 2002;11(2): 171–178
- [10] **Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernion JB, Beldegrun A:** Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. J Urol 2000;163(2):426–430

- [11] **Jayson M, Sanders H:** Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1998;51(2):203–205
- [12] **Lightfoot N, Conlon M, Kreiger N, Bissett R, Desai M, Warde P, Prichard HM:** Impact of noninvasive imaging on increased incidental detection of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2000;37(5):521–527
- [13] **Beisland C, Medby PC, Beisland HO:** Renal cell carcinoma: gender difference in incidental detection and cancer-specific survival. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36(6):414–418
- [14] **Luciani LG, Cestari R, Tallarigo C:** Incidental renal cell carcinoma-age and stage characterization and clinical implications: study of 1092 patients (1982–1997). *Urology* 2000;56(1):58–62
- [15] **Mevorach RA, Segal AJ, Tersegno ME, Frank IN:** Renal cell carcinoma: incidental diagnosis and natural history: review of 235 cases. *Urology* 1992;39(6):519–522
- [16] **Hock LM, Lynch J, Balaji KC:** Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last 2 decades in the United States: an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data. *J Urol* 2002;167(1):57–60
- [17] **Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM.** Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;15:2893–917.
- [18] **Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E.** Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010;46:765–81.
- [19] **Levi F, Ferlay J, Galeone C, et al.** The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int* 2008;101:949–58.

- [20] **Hwang JJ, Uchio EM, Linehan WM, Walther MM:** Hereditary kidney cancer. *Urol Clin North Am* 2003;30(4):831–842
- [21] **Maher ER & Kaelin Jr. WG.** von Hippel-Lindau disease. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76(6): 381–391
- [22] **Barontoni M,Dahia P.VHL disease.** *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010 ;24 : 401–413
- [23] **Nathanson KL, Stephenson AJ.** Diagnosis and management of inherited renal cancer. In: Rini BI, Campbell SC, eds. *Renal cell cancer*. Shelton, CT: People’s Medical Publishing House; p. 25-40.
- [24] **Cussenot O and Fournier G.** Genetics and urology. *Prog Urol* 2000;10:681-1097.
- [25] **Valeri A and Cussenot O.** Hereditary forms of kidney cancer and genetic screening. *Prog Urol* 2003;13:1201-4.
- [26] **Glenn GM, Daniel LN, Choyke P, Linehan WM, Oldfield E,Gorin MB, et al.** Von Hippel-Lindau (VHL) disease: distinct phenotypes suggest more than one mutant allele at the VHL locus.*Hum Genet* 1991;87: 207-10.
- [27] **Poulsen ML, Budtz-Jorgensen E, Bisgaard ML.** Surveillance in von Hippel-Lindau disease (vHL). *Clin Genet* 2010;77:49-59.
- [28] **Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Zbar B, Weiss GH,Alexander RB, et al.** The natural history of renal lesions in von Hippel-Lindau disease: a serial CT study in 28 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159:1229-34
- [29] **Cohen D, Zhou M.** Molecular genetics of familial renal cell carcinoma syndromes. *Clin Lab Med* 2005;25:259–77.

- [30] **Hansel DE, Rini BI.** Molecular genetics of hereditary renal cancer: new genes and diagnostic and therapeutic opportunities. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008;8:895–905.
- [31] **Coleman JA.** Familial and hereditary renal cancer syndromes. *Urol Clin North Am* 2008;35:563–72.
- [32] **Pfaffenroth EC, Linehan WM.** Genetic basis for kidney cancer: opportunity for disease-specific approaches to therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8:779–90.
- [33] **International Agency for Research on Cancer:** In: *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* IARC Press, Lyon, 2004, Vol 83
- [34] **McLaughlin JK, Lindblad P, Møller A, McCredie M, Mandel JS, Schlehofer B, Pommer W, Adami HO:** International renal-cell cancer study. I. Tobacco use. *Int J Cancer* 1995;60:194–198
- [35] **Yuan JM, Castelao JE, Gago-Dominguez M, Yu MC, Ross RK:** Tobacco use in relation to renal cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(5):429–433
- [36] **Chiu BC, Lynch CF, Cerhan JR, Cantor KP:** Cigarette smoking and risk of bladder, pancreas, kidney, and colorectal cancers in Iowa. *Ann Epidemiol* 2001;11(1):28–37
- [37] **ChowWH, Gridley G, FraumeniJF, Järnholm B:** Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000;343(18):1305–1311
- [38] **Coughlin SS, Neaton JD, Randall B, Sengupta A:** Predictors of mortality from kidney cancer in 332,547 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Cancer* 1997;79:2171–2177

- [39] **Heath Jr CW, Lally CA, Calle EE, McLaughlin JK, Thun MJ:** Hypertension, diuretics, and antihypertensive medications as possible risk factors for renal cell cancer. *Am J Epidemiol* 1997;145:607–613
- [40] **McLaughlin JK, Hrubec Z, Heineman EF, Blot WJ, Fraumeni Jr JF:** Renal cancer and cigarette smoking in a 26-year followup of U.S. veterans. *Public Health Rep* 1990;105:535–537
- [41] **Gnarra JR:** von Hippel-Lindau gene mutations in human and rodent renal tumors – association with clear cell phenotype. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1685–1687
- [42] **Shiao YH, Rice JM, Anderson LM, Diwan BA, Hard GC:** von Hippel-Lindau gene mutations in N-nitrosodimethylamine-induced rat renal epithelial tumors. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1720–1723
- [43] **Semenza JC, Ziogas A, Largent J, Peel D, Anton-Culver H:** Gene-environment interactions in renal cell carcinoma. *Am J Epidemiol* 2001;153(9):851–859
- [44] **Lindblad P, Adami HO: Kidney Cancer.** In: *Textbook of cancer epidemiology*. Eds H-O Adami, D Hunter, D Trichopoulos. Oxford University Press, New York, 2002, pp. 467–485
- [45] **Wolk A, Lindblad P, Adami HO:** Nutrition and renal cell cancer. *Cancer Causes Control* 1996;7:5–18
- [46] **Rehnan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M.** Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and metaanalysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371: 569–78.
- [47] **Lindblad P, Chow WH, Chan J, Bergstrom A, Wolk A, Gridley G, McLaughlin JK, Nyren O, Adami HO:** The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer. *Diabetologia* 1999;42(1):107–112

- [48] **McCredie M, Stewart JH:** Risk factors for kidney cancer in New South Wales, Australia. II. Urologic disease, hypertension, obesity, and hormonal factors. *Cancer Causes Control* 1992;3:323–331
- [49] **Benichou J, Chow WH, McLaughlin JK, Mandel JS, Fraumeni Jr JF:** Population attributable risk of renal cell cancer in Minnesota [see comments]. *Am J Epidemiol* 1998;148:424–430
- [50] **Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO:** Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001;91(3):421–430
- [51] **Menezes RJ, Tomlinson G, Kreiger N:** Physical activity and risk of renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 2003;107(4):642–646
- [52] **Mahabir S, Leitzmann MF, Pietinen P, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR:** Physical activity and renal cell cancer risk in a cohort of male smokers. *Int J Cancer* 2004;108(4):600–6005
- [53] **Bergström A, Moradi T, Lindblad P, Nyrén O, Adami HO, Wolk A:** Occupational physical activity and renal cell cancer; a nationwide cohort study in Sweden. *Int J Cancer* 1999;83:186–191
- [54] **Wolk A, Lindblad P, Adami HO:** Nutrition and renal cell cancer. *Cancer Causes Control* 1996;7:5–18
- [55] **Wolk A, Gridley G, Niwa S, Lindblad P, McCredie M, Mellemegaard A, Mandel JS, Wahrendorf J, McLaughlin JK, Adami HO:** International renal cell cancer study. VII. Role of diet. *Int J Cancer* 1996;65:67–73
- [56] **Yuan JM, Gago-Dominguez M, Castelao JE, Hankin JH, Ross RK, Yu MC:** Cruciferous vegetables in relation to renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 1998;77:211–216

- [57] **Hu J, Mao Y, White K:** Diet and vitamin or mineral supplements and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Cancer Causes Control* 2003;14(8):705–714 58. Lindblad P, Wolk A, Bergström R, Adami HO: Diet and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997 Apr;6:215–223
- [58] **Handa K, Kreiger N:** Diet patterns and the risk of renal cell carcinoma. *Public Health Nutr* 2002;5(6):757–767
- [59] **Dragsted LO, Strube M, Larsen JC:** Cancer-protective factors in fruits and vegetables: biochemical and biological background. *Pharmacol Toxicol* 1993;72 Suppl 1:116–135
- [60] **Parker AS, Cerhan JR, Lynch CF, Ershow AG, Cantor KP:** Gender, alcohol consumption, and renal cell carcinoma. *Am J Epidemiol* 2002;155(5):455–462
- [61] **Lindblad P, Mellemegaard A, Schlehofer B, Adami HO, McCredie M, McLaughlin JK, Mandel JS:** International renal cell cancer study. V. Reproductive factors, gynecologic operations and exogenous hormones. *Int J Cancer* 1995;61:192–198
- [62] **Chow WH, McLaughlin JK, Mandel JS, Blot WJ, Niwa S, Fraumeni Jr JF:** Reproductive factors and the risk of renal cell cancer among women. *Int J Cancer* 1995;60:321–324
- [63] **Lambe M, Lindblad P, Wu J, Remler R, Hsieh CC:** Pregnancy and risk of renal cell cancer: a population-based study in Sweden. *Br J Cancer* 2002;86(9):1425–1429

- [64] **Kleinerman RA, Boice Jr JD, Storm HH, Sparen P, Andersen A, Pukkala E, Lynch CF, Hankey BF, Flannery JT:** Second primary cancer after treatment for cervical cancer. An international cancer registries study. *Cancer* 1995;76(3):442–452
- [65] **Travis LB, Curtis RE, Storm H, Hall P, Holowaty E, Van Leeuwen FE, Kohler BA, Pukkala E, Lynch CF, Andersson M, Bergfeldt K, Clarke EA, Wiklund T, Stoter G, Gospodarowicz M, Sturgeon J, Fraumeni Jr JF, Boice Jr JD:** Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer [see comments]. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(19):1429–1439
- [66] **Weiss HA, Darby SC, Doll R:** Cancer mortality following X-ray treatment for ankylosing spondylitis. *Int J Cancer* 1994;59(3):327–338
- [67] **Nyberg U, Nilsson B, Travis LB, Holm LE, Hall P:** Cancer incidence among Swedish patients exposed to radioactive thorotrast: a forty-year follow-up survey. *Radiat Res* 2002;157(4):419–425
- [68] **Asal NR, Risser DR, Kadamani S, Geyer JR, Lee ET, Cherng N:** Risk factors in renal cell carcinoma: I. Methodology, demographics, tobacco, beverage use, and obesity. *Cancer Detect Prev* 1988;11:359–377
- [69] **Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B, Møller H, Helmert U, Lindblad P, McCredie M, Adami HO:** International renal-cell cancer study. IV. Occupation. *Int J Cancer* 1995;61:601–605
- [70] **Sali D, Boffetta P:** Kidney cancer and occupational exposure to asbestos: a meta-analysis of occupational cohort studies. *Cancer Causes Control* 2000;11(1):37–47
- [71] **Saarni H, Pentti J, Pukkala E:** Cancer at sea: a case-control study among male Finnish seafarers. *Occup Environ Med* 2002;59(9):613–619

- [72] **Hu J, Mao Y, White K:** Renal cell carcinoma and occupational exposure to chemicals in Canada. *Occup Med (Lond)* 2002;52(3):157–164
- [73] **Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Smith AH:** Lung and kidney cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Cordoba, Argentina. *Int J Epidemiol* 1998;27:561–569
- [74] **Raaschou-Nielsen O, Hansen J, McLaughlin JK, Kolstad H, Christensen JM, Tarone RE, Olsen JH:** Cancer risk among workers at Danish companies using trichloroethylene. a cohort study. *Am J Epidemiol* 2003;158(12):1182–1192
- [75] **Brüning T, Pesch B, Wiesenhütter B, Rabstein S, Lammert M, Baumüller A, Bolt HM:** Renal cell cancer risk and occupational exposure to trichloroethylene: results of a consecutive case-control study in Arnshausen, Germany. *Am J Ind Med* 2003;43(3):274–285
- [76] **Brauch H, Weirich G, Hornauer MA, Storkel S, Wohl T, Brüning T:** Trichloroethylene exposure and specific somatic mutations in patients with renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(10):854–861
- [77] **Ishikawa I:** Uremic acquired renal cystic disease. Natural history and complications. *Nephron* 1991;58:257–267
- [78] **Marple JT, MacDougall M, Chonko AM:** Renal cancer complicating acquired cystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1951–1956
- [79] **Ishikawa I, Saito Y, Asaka M, Tomosugi N, Yuri T, Watanabe M, Honda R:** Twenty-year follow-up of acquired renal cystic disease. *Clin Nephrol* 2003;59(3):153–159

- [80] **Denton MD, Magee CC, Ovuworie C, Mauiyyedi S, PascualM, Colvin RB, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin N:** Prevalence of renal cell carcinoma in patients with ESRD pre-transplantation: a pathologic analysis. *Kidney Int* 2002;61(6):2201–2209
- [81] **Kliem V, Kolditz M, Behrend M, Ehlerding G, Pichlmayr R, Koch KM, Brunkhorst R:** Risk of renal cell carcinoma after kidney transplantation. *Clin Transplant* 1997;11:255–258
- [82] **Concolino G, Lubrano C, Ombres M, Santonati A, Flammia GP, Di Silverio F:** Acquired cystic kidney disease: the hormonal hypothesis. *Urology* 1993;41:170–175
- [83] **Chow WH, Lindblad P, Gridley G, et al.** Risk of urinary tract cancers following kidney or ureter stones. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1453–7.
- [84] **Parker AS, Cerhan JR, Lynch CF, Leibovich BC, Cantor KP:** History of urinary tract infection and risk of renal cell carcinoma. *Am J Epidemiol* 2004;159(1):42–48
- [85] **McLaughlin JK, Chow WH, Mandel JS, Mellempgaard A, McCredie M, Lindblad P, Schlehofer B, Pommer W, Niwa S, Adami HO:** International renal-cell cancer study. VIII. Role of diuretics, other anti-hypertensive medications and hypertension. *Int J Cancer* 1995;9:216–221
- [86] **Shapiro JA, Williams MA, Weiss NS, Stergachis A, LaCroix AZ, Barlow WE:** Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of renal cell carcinoma. *Am J Epidemiol* 1999;149(6):521–530
- [87] **Grossman E, Messerli FH, Boyko V, Goldbourt U:** Is there an association between hypertension and cancer mortality? *Am J Med* 2002;112(6):479–486

3. DIAGNOSTIC POSITIF ET CLASSIFICATION

HISTOPATHOLOGIQUE :

3.1 CORTEGE DES SIGNES CLINIQUES :

3.1.1 LES SYMPTOMES UROLOGIQUES :

Beaucoup de masses rénales sont asymptomatiques et non palpables que dans les stades avancés de la maladie (1).

Actuellement, plus de 50% des CCR sont détectés fortuitement en utilisant les différents moyens d'imagerie pour étudier une variété de symptômes non spécifiques (2-4) (niveau de preuve 2b). L' Hématurie est le symptôme le plus classique chez un homme de plus de 50 ans, macroscopique, totale, spontanée, indolore et intermittente, observé dans 38 %

La Douleur lombaire peut être liée à des hémorragies intratumorales, à des compressions, à une migration d'un caillot dans l'uretère ou à des envahissements nerveux

Une Masse lombaire qui apparaît tardivement, observée dans 24%.

La triade classique de douleurs lombaires, une hématurie, une masse abdominale palpable et est maintenant rare (6-10%) (5,6) (niveau de preuve 3).

Une varicocèle gauche mais aussi droite doit toujours faire suspecter une tumeur du rein avec envahissement de la veine rénale ou de la veine cave en particulier en cas d'apparition récente (2 %des cas).L'hématome spontané rétro-péritonéal doit faire évoquer systématiquement un cancer du rein.

Seulement quelques rares patients symptomatiques présentant des symptômes dus à une maladie métastatique, tels que des douleurs osseuses ou une toux persistante (1,7) (niveau de preuve 2b).

3.1.2 SIGNES PARANEOPLASIQUES :(7,8)

Présents dans 30% des cancers du rein symptomatiques, il existe une ou plusieurs manifestations de ce type, qui régressent à l'ablation de la tumeur et réapparaissent en cas de récurrence. Ces syndromes sont la conséquence, soit d'une production d'hormones spécifiques par la tumeur, soit de la réponse immunitaire à la tumeur. Ces hormones peuvent être produites par le rein sain et en quantité anormale (prostaglandines, 1-25 dihydrocholécalférol, rénine, érythropoïétine) ou élaborées spécifiquement par la tumeur (parathyroid hormone-related protein : PTHrP, glucagon, human chorionic gonadotrophin : HCG, insuline). Une augmentation du taux de l'interleukine 6 pourrait être à l'origine d'un nombre de ces syndromes paranéoplasiques.

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

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

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

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

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

3. 2 EXAMENS PARACLINIQUES :

La majorité des tumeurs rénales sont diagnostiquées par échographie abdominale ou tomodensitométrie (TDM) réalisées souvent pour des raisons diverses (niveau de preuve 4). L'évaluation radiographique permet de classer les masses rénales en solides ou kystiques suivant leurs caractéristiques. Pour les masses rénales solides, la prise de contraste au scanner est l'élément fondamental qui permettra d'établir le diagnostic. De façon classique, l'échographie, la TDM et l'IRM permettent de diagnostiquer avec précision la tumeur rénale. Dans des cas particuliers, l'utilisation de l'échographie avec contraste peut être contributive et la biopsie rénale apportera la preuve histologique de certitude.

3.2.1 ECHOGRAPHIE AVEC OU SANS PRODUIT DE CONTRASTE ULTRASONORE :

C'est surtout l'avènement de l'échographie, technique inoffensive et couramment disponible, qui a facilité le diagnostic des tumeurs rénales et qui a permis d'augmenter le nombre de diagnostics fortuits de cancer du rein et ce pour des lésions de plus en plus petites (9).

Même si l'URO-TDM est en fait considéré comme le gold standard dans la détection et la caractérisation des masses rénales, l'échographie a encore un rôle fondamental dans le diagnostic précoce de l'adénocarcinome rénal et environ 83% des tumeurs asymptomatiques sont découverts fortuitement par échographie. Il est également proposé comme procédure en peropératoire en cas de chirurgie rénale conservatrice ou pour identifier des petits nodules intraparenchymateux qui ne sont pas visibles par d'autres méthodes d'imagerie (10,11).

3.2.1.1 l'échelle de gris échographique :

L'échostructure ou l'échogénicité du carcinome rénal est corrélée à la taille, la vascularisation, modalité de croissance (radiale ou infiltrante), la présence des zones kystiques ou nécrotiques. Le modèle échographique est finalement relié à l'échogénicité du parenchyme autour de la lésion qui peut être augmenté ou parfois réduit (12).

La tumeur peut apparaître hyperéchogène, isoéchogène, hypoéchogène ou d'échostructure mixte (Fig16). **l'Hyperechogénicité** est le mode le plus fréquent et elle est liée généralement à l'hypervascularisation ou à la nécrose de coagulation. L'hypoéchogénicité est observée en présence de nécrose ou de zones hémorragiques qui sont très fréquentes dans les lésions majeures. Les tumeurs **anéchoïques** ou de type kystiques sont rares et elles peuvent être liées à une transformation néoplasique d'un kyste bénin ou à un cystocarcinome.

Les Calcifications intra-tumorales ou marginales sont observées chez environ 5-10% des CCR et elles apparaissent comme des taches ou des zones focales d'hyperreflectivité associée à un cône d'ombre postérieur. Les tumeurs **isoechogènes pures** sont extrêmement rares et elles sont détectées seulement parce qu'elles produisent un renflement du profil rénale ou se développent dans le sinus rénal. Lorsque la tumeur est de grand volume elle apparaît généralement comme une masse hétérogène avec un complexe d'échostructure mixte associé à une déformation et une dislocation du rein.

La sensibilité de l'échographie est fondamentalement liée à la taille tumorale. Les études comparatives entre l'échographie et la TDM ont montré une grande différence pour les lésions inférieures à 1,5-2 cm où la TDM s'avère plus sensible. Le carcinome rénal peut montrer des marges bien définies et parfois un halo hypoéchogène qui sépare la masse du parenchyme adjacent. Ce modèle est couramment observé dans les lésions à croissance lente et à caractère expansif et une tendance moindre à s'infiltrer dans le tissu rénal normal autour de la masse.

À l'échographie le diagnostic différentiel du carcinome rénal doit être faite avec certaines tumeurs bénignes et pseudotumeurs ou des variantes normales de l'anatomie rénale.

La tumeur bénigne la plus commune est l'angiomyolipome (AML) qui apparaît typiquement comme une masse hyperéchogène (fig16), bien distincte du parenchyme normal adjacent (13).

Toute masse rénale hyperéchogène est très suspecte d'être un AML, mais les données de la littérature ont montré que l'hyperéchogénicité peut être observée dans 30% des carcinomes, en particulier dans les petites lésions. Pour cette raison, le diagnostic échographique de l'AML doit être confirmé par TDM ou IRM.

L'Oncocytome, la deuxième tumeur bénigne la plus commune, ne peut pas être différenciée du cancer sur des données de l'échographie. Dans certains cas, une cicatrice centrale peut être visible, mais ce résultat peut être également observé dans certaines lésions malignes(14).

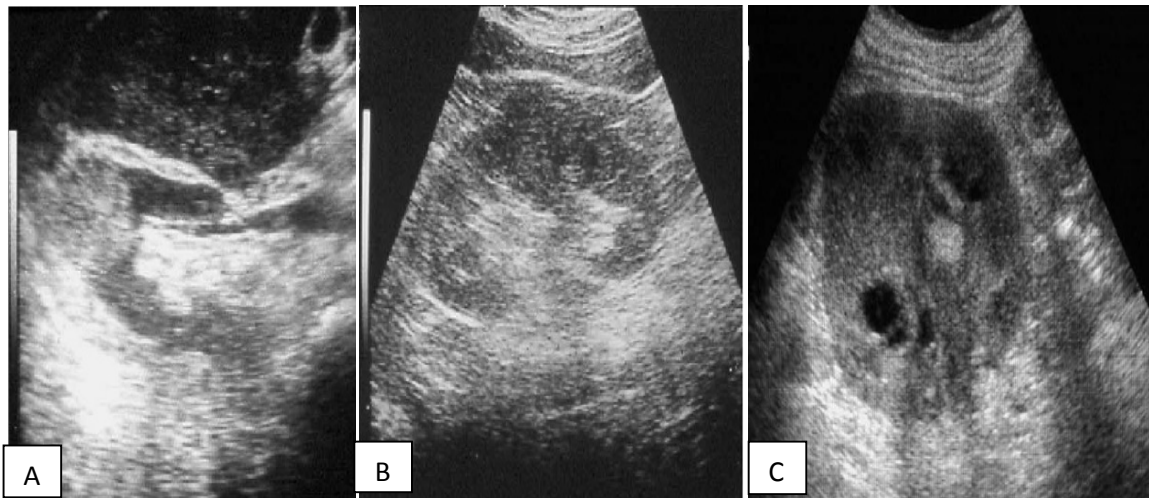


Fig16 :Aspect échographique d'un RCC ;A :hyperechoïque ;B :hypoéchoïque ;C :isoéchoïque(9)

3.2.1.2 Le Doppler couleur et le Power-doppler :

Le rôle du doppler couleur et du Power-Doppler dans le détection des carcinomes rénaux est encore en discussion et le gain diagnostique obtenu avec ces deux modalités reste limité. L'augmentation à la fois de la sensibilité diagnostique et la qualification de l'opérateur est limitées.

Le Power-doppler, qui est capable d'identifier un faible débit, peut être utilisé pour étudier la présence et la distribution des vaisseaux à l'intérieur d'une masse solide ou de différencier des lésions pseudotumorales situées au niveau du cortex rénal.

Avec une technologie récente il est possible d'identifier 5 modes en Power-Doppler de carcinomes rénaux qui sont corrélées au grade et au type de vascularisation.

Les critères de classification rapportés par Jinzaki et al. [15] sont généralement utilisés pour définir les aspects qui peuvent être détectés au Doppler:

Modèle 0: pas de vascularisation

Modèle 1: taches intratumorales petites et éparses

Modèle 2: modèle de pénétration avec les vaisseaux pénétrant dans la masse

Modèle 3: vaisseaux évidents nombreux et périphériques (modèle périphérique)

Modèle 4: modèle périphérique mixte et pénétrant (figure 17)

Le Modèle 4 est la plus fréquent dans le CCR, mais n'est pas spécifique, car il peut être également présent dans les angiomyolipomes et les oncocytomes.

Les Masses avec taches éparses ou seulement une vascularisation périphérique sont le plus souvent bénignes. Ces critères s'avèrent insuffisants pour différencier une tumeur bénigne d'une tumeur maligne dans la pratique clinique, mais ils peuvent suggérer une nature possible de la lésion qui nécessite une confirmation histologique

(16). il existe quelques rapports concernant l'augmentation de la précision dans la détection de tumeurs rénales en utilisant le doppler couleur et le power-doppler associé à l'échelle de gris échographique.

Toujours grâce au doppler, l'échographie permet de vérifier la perméabilité de la veine rénale, de la veine cave inférieure, et participe au bilan d'extension locorégionale et à distance au niveau du foie (9).

Grâce à l'injection de produit de contraste ultrasonore (PCUS) l'échodoppler couleur (fig18) arrive à concurrencer le scanner surtout dans l'étude des kystes atypiques en permettant de percevoir un rehaussement vasculaire pathologique au niveau des nodules ou des cloisonnements (17)

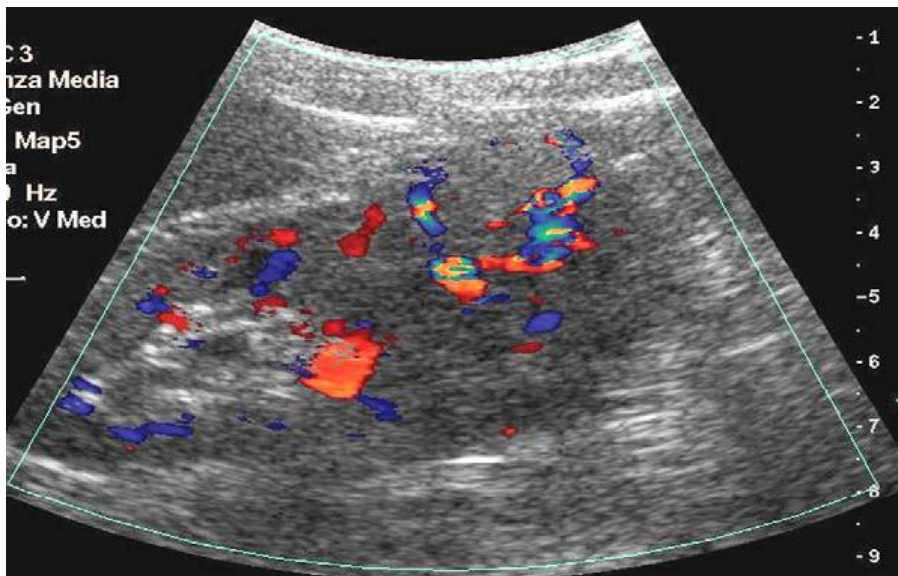


Fig17 – CCR au Doppler montrant une une activité vasculaire centrale et périphérique (9).

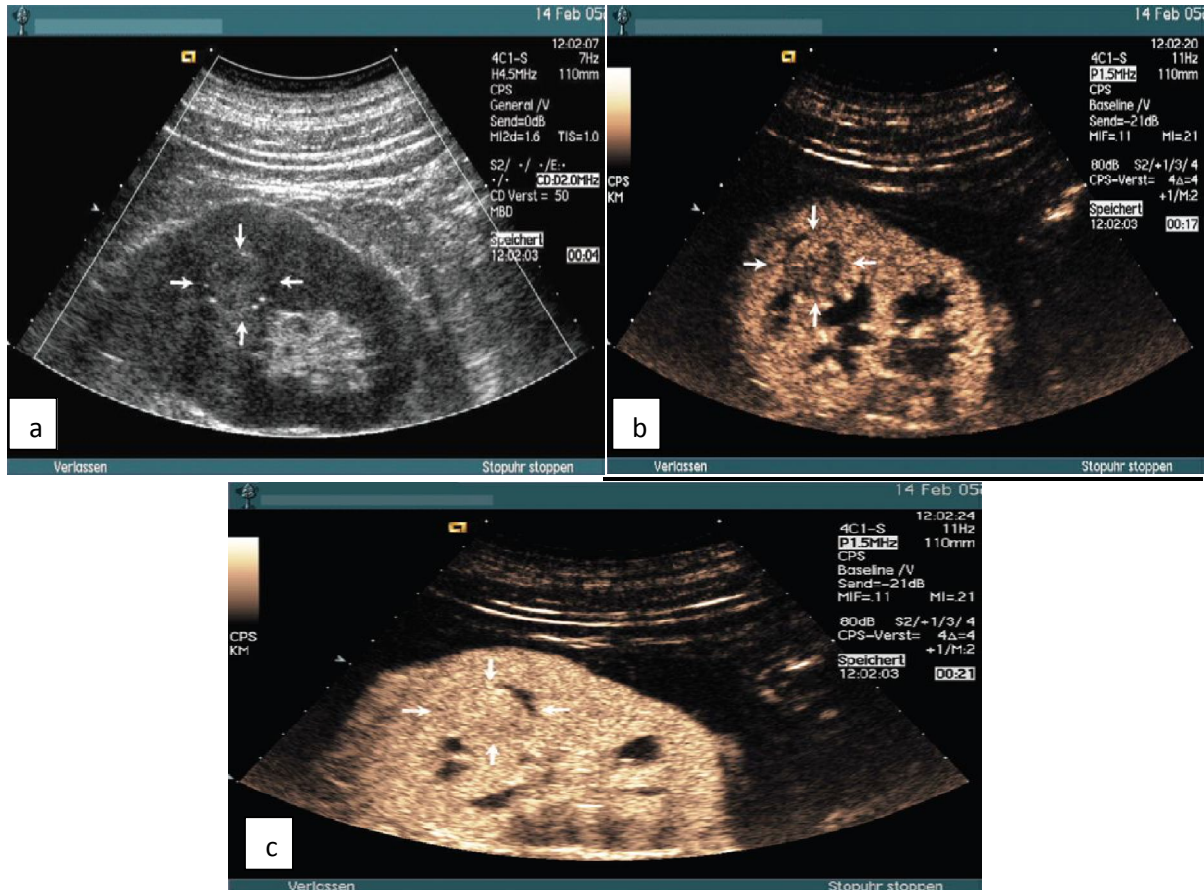


Fig18. image d'une lésion rénale kystique avec composante solide (12 × 10 mm) non détectée par TDM et prouvée histologiquement après ablation chirurgicale. l'échographie montre un nodule à l'intérieur du kyste (a); CEUS objective un rehaussement de la lésion (b, c) (17).

3.2.2 LA TOMODENSITOMETRIE :

En exploration des masses rénales, le scanner est devenu le *gold standard*, tout du moins s'il est réalisé dans des conditions techniques appropriées (18)

Les progrès techniques, obtenus avec l'utilisation du Scanner multidétecteur (MDCT) et avec un logiciel de reconstruction, permet une réduction significative du temps de balayage associée à une résolution spatiale plus grande (19).

Les protocoles d'imagerie par TDM rénale sont les suivantes: TDM C- et C+, une phase artérielle, une phase corticomédullaire, une phase néphrographique et une phase retardée (excréterice ou urographique) (20). Pour des performances optimales l'évaluation d'une masse rénale avec MDCT, l'imagerie multiphase est parait être indispensable vu le changement morphologique et fonctionnel du CCR avec les différentes phases de balayage (21).

Le scanner C- est nécessaire pour obtenir une ligne de base pour les mesures d'amélioration après l'administration de l'agent de contraste ainsi que pour détecter des petites calcifications intra-tumorales ou marginales. La tumeur n'est pas clairement visible en général, car sa densité est semblable à celle du parenchyme normal. Il peut produire un profil bombé avec une valeur d'atténuation de 20 UH ou apparaît hypodense ou hétérogène en raison des zones nécrotiques intratumorales. Les phénomènes hémorragiques intralésionnelles sont associés à une légère augmentation de la densité sur la TDM (Fig19).

La phase artériographique sert à évaluer l'anatomie artérielle et elle se produit 15 à 25 s après l'injection de produit de contraste. Elle est caractérisée par une visualisation claire de petits et de grands vaisseaux similaires à ceux obtenus par l'artériographie. Il est particulièrement utile dans le cas où une chirurgie conservatrice est envisagée, car elle montre clairement la distribution anatomique des artères rénales et leurs relation avec le néoplasme.

Dans la **phase cortico-médullaire**, le produit de contraste est dans les capillaires glomérulaires et péritubulaires, mais il n'est pas arrivé dans la lumière de tube distal et l'interstitium. ainsi la corticale apparait hyperdense tandis que la medulla reste hypodense(22).les CCR sont généralement **hypodenses** par rapport au cortex et ne peuvent pas être reconnus quand ils sont de petite taille (Fig19b). une opacification maximale des veines rénales permet le diagnostic de prolongement veineux de la tumeur.

La phase néphrographique (80 à 180 s après injection du contraste) est la plus importante pour la détection et la caractérisation des tumeurs rénales. Le produit de contraste est dans les tubules rénaux et dans l'espace interstitiel avec opacification homogène du parenchyme rénal. Dans cette phase, les tumeurs rénales montrent une amélioration du contraste relativement moindre par rapport au tissu normal adjacent (Fig.19c).le CCR a une riche suppléance vasculaire, mais inférieure à celle d'un rein normale et une valeur de contraste de plus de 20 HU en ce qui concerne le balayage sans produit de contraste est considéré comme suspecte de malignité. Lorsque la valeur est comprise entre 10 et 20 UH, la fiabilité du diagnostic est plus faible parce que ces valeurs peuvent être observées dans les kystes compliqués ou dans les carcinomes kystiques (23).

La phase urographique permet d'obtenir ce qu'on appelle l'Uro-TDM avec opacification du système collecteur (fig 21). Dans cette phase, tandis que l'intensité de néphrogramme baisse, l'excrétion de produit de contraste permet l'opacification des calices et du bassinnet. Il est possible de définir la distance de la tumeur par rapport aux calices et au bassinnet ou leur prolongements. Ces données sont en fait très importantes quand une chirurgie conservatrice est prévue.

Aujourd'hui des nouveaux logiciels de reconstruction permettent avec de moindres doses d'irradiation, d'avoir une aussi bonne qualité d'images (système ASIR General Electric).

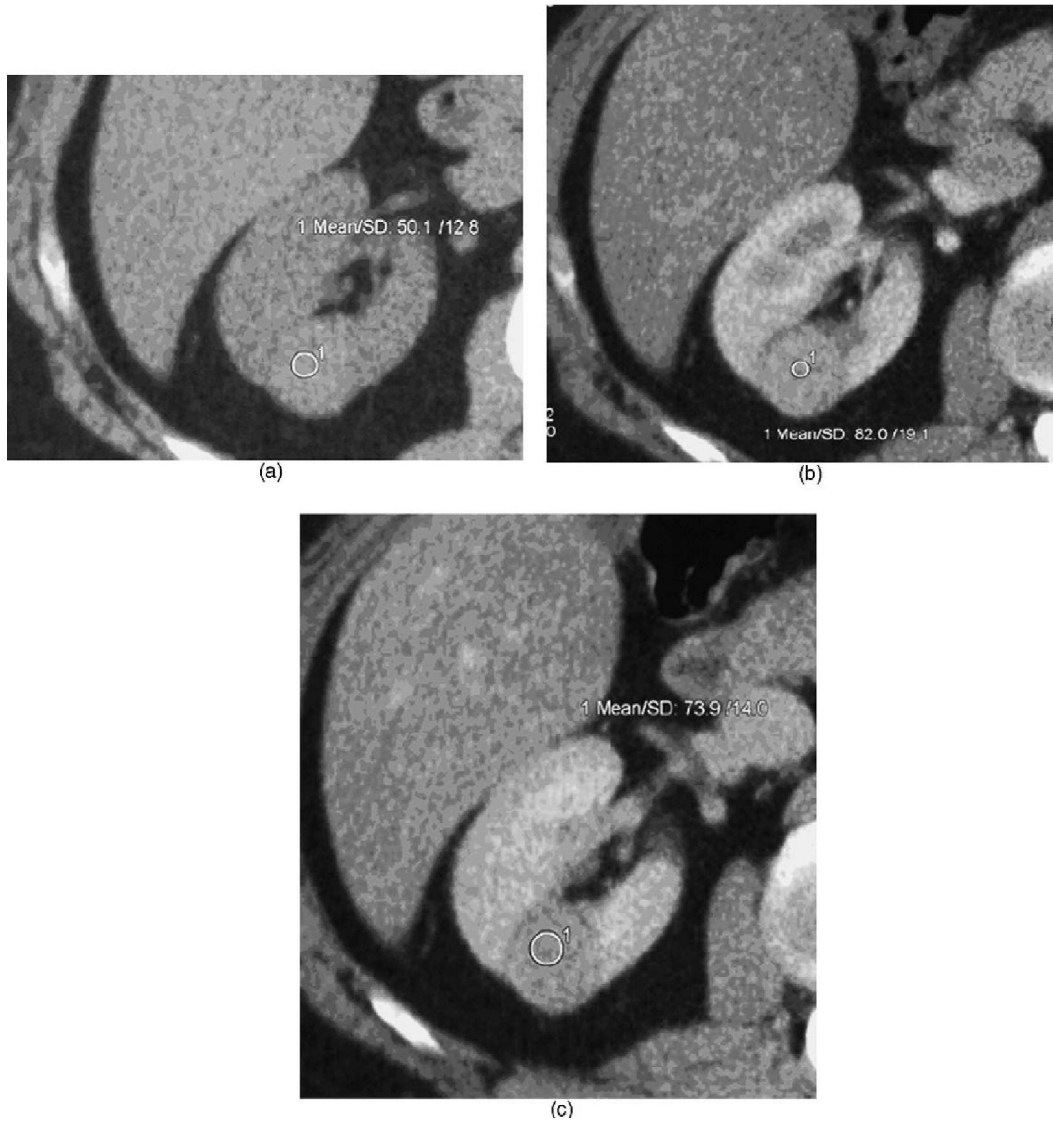
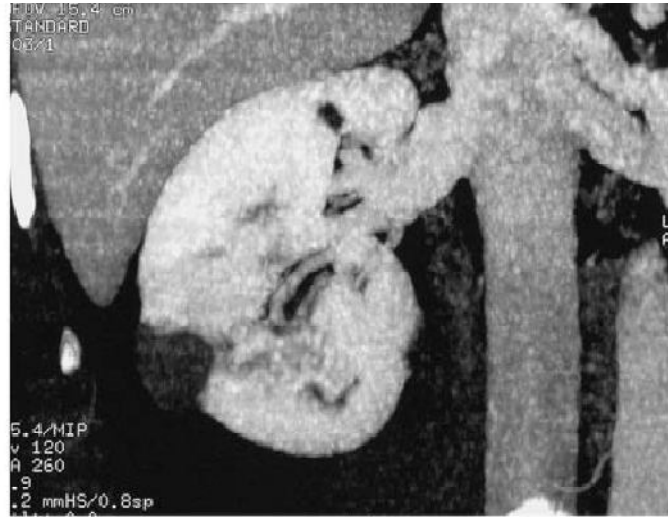


Fig19 – aspect TDM d'un CCR étudié dans les différentes phases. sans injection de PC
(a), phase corticomédullaire (b) et phase néphrographique (c) montrant le changement temporaire du rehaussement (17).



(a)



(b)

Fig.20 –tumeur rénale étudiée par reconstruction multiplanaire ; petit CCR droit cortical (a) sans signe d’extension vasculaire. Enorme masse tumorale gauche (b) avec extension extrarénale, mais sans extension vasculaire nettement visible(21).

3.2.3 L'IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE :

Pendant longtemps, l'IRM a été proposée pour l'évaluation des masses rénales dans les cas où l'échographie et la TDM n'ont pas été concluantes. elle est généralement utilisée comme méthode de diagnostic alternative à la TDM chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, allergique aux produits de contraste iodé ou lorsque l'exposition aux rayonnements ionisant n'est pas souhaitée. Les avantages bien connus de l'IRM, l'imagerie multiplanaire, l'angiographie par résonance magnétique et la caractérisation des tissus, peut être aujourd'hui obtenue même avec la MDCT qui a le même capacité.

Elle sera principalement intéressante(24):

- Dans le cadre de masses rénales d'allure kystique, Bosniak 4 mais surtout 3 où le diagnostic est plus souvent hésitant du fait de la suspicion d'un kyste dégénéré, par exemple au sein d'une maladie polykystique rénale.
- Dans le suivi des traitements mini-invasifs des cancers du rein: tumorectomie, radiofréquence, cryo-ablation. Les capacités de l'IRM de restituer l'anatomie de façon multiplanaire peut être une aide précieuse pour visualiser l'extension d'une lésion des organes de voisinage (face inférieure du foie, de la rate, queue du pancréas) et pour observer une éventuelle extension tumorale dans la veine rénale et/ou la veine cave inférieure.
- L'étude de la vascularisation est également facilitée par l'angio-IRM qu'elle soit réalisée avec Gadolinium ou sans Gadolinium, en cas de contre-indication au scanner.

Le CCR ou toute suspicion de lésion rénale solide étudiée avec l'IRM nécessite quelques balayages pondérées en T1, T2 et une séquence en T1 après injection de préférence réalisé comme un ensemble de balayage dynamique.

Les carcinomes sont iso-intenses en séquence T1 dans 60% des cas et en hyposignal dans les autres cas(Fig22). En présence d'une composante hémorragique intratumorale ils peuvent apparaître en hypersignal.

En pondération T2 les tumeurs rénales sont en isosignal ou hyperintense, rarement en hyposignal. le contraste est très utile parce que avec la dynamique de balayage, il est possible de détecter la vascularisation de la masse dans les différentes phases de la perfusion rénale. 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 (25).

La pseudo-capsule est généralement facile à identifier avec des séquences T1 et T2 comme un bord marginal hypointense qui ne se rehausse pas après administration de contraste (26).

L'Imagerie par résonance magnétique 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(27). Le mouvement de ces molécules peut être calculé sur la base d'un coefficient apparent de diffusion (ADC) qui varie dans différents tissus(28).

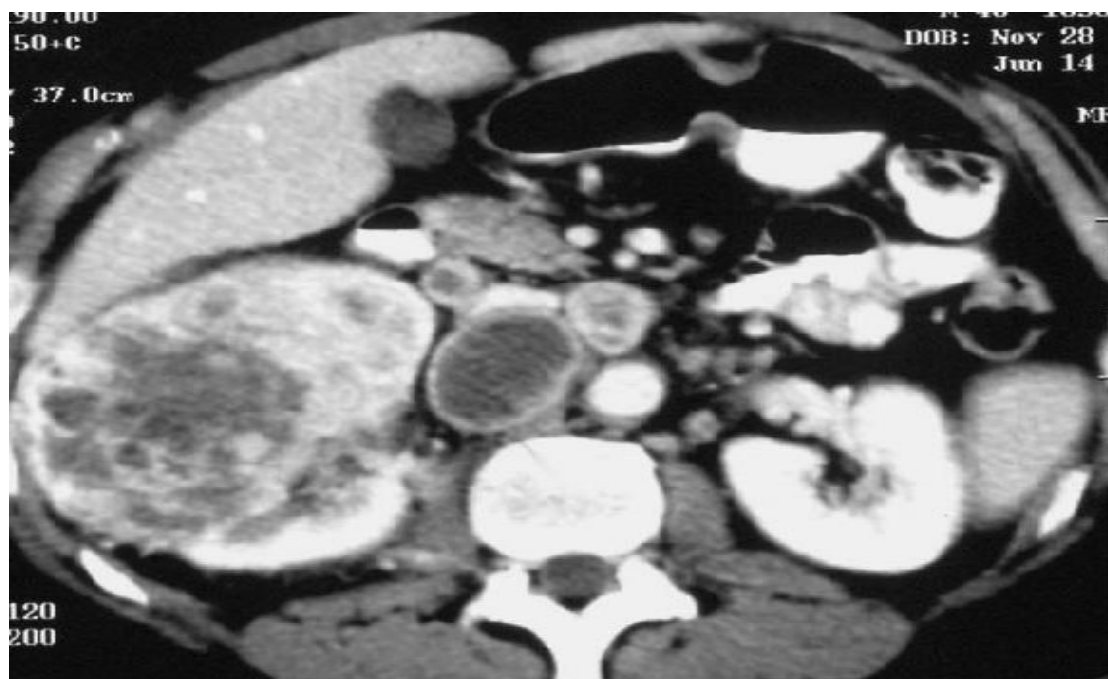


Fig.21 –aspect TDM d'un CCR droit nécrotique associé à de multiples ganglions pararénaux envahis avec des zones de nécroses dedans;la VCI est comprimée mais sans thrombus visible ;(17).

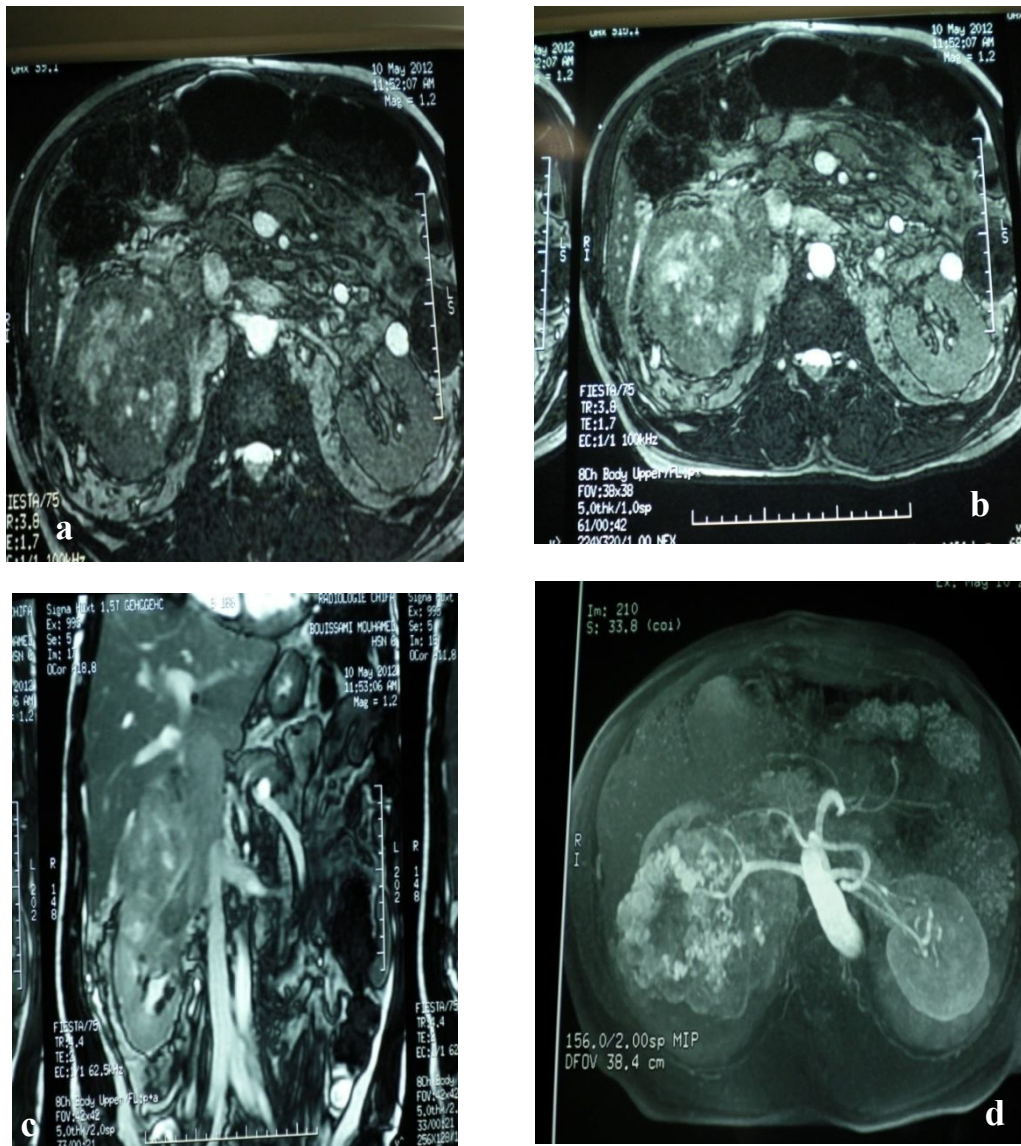


Fig.22 ;grosse tumeur du rein droit étudiée par IRM sans injection de PC (a),avec injection de PC (b),reconstruction frontale montrant un thrombus tumoral Cave inférieure stade 3(c) ;angio-IRM montrant la néogenèse tumorale(d) ;(image d'un dossier clinique du service d'urologie de l'hôpital militaire de Rabat)).

3.2.4 PLACE DE LA MEDECINE NUCLEAIRE DANS LE DIAGNOSTIQUE DU CANCER DU REIN:

L'arrivée de la tomographie par émission de positons (TEP) a permis d'enrichir le bilan d'extension de nombreuses tumeurs cancéreuses.

La tomographie par émission de positons au 18 Fluoro-déoxyglucose(18 FDG) réalise une imagerie métabolique permettant de mieux évaluer le bilan d'extension tumorale loco-régional et métastatique des cancers. De nombreux types de tumeurs métastatiques sont visibles comme une hyperfixation de traceur.

En uro-oncologie, l'évaluation scintigraphique est gênée par l'excrétion urinaire du traceur. Le traceur utilisé, le 18 fluorodéoxyglucose (FDG) est un marqueur d'un hypermétabolisme tissulaire. Le fluor 18 est l'isotope utilisé. Sa demi-vie suffisante lui permet une utilisation courante dans un centre à proximité d'un cyclotron. d'autres traceurs sont en cours d'évaluation notamment le 124I-cG250 et le 18F-FLT (29).

3.2.4.1 Caractérisation tissulaire de la tumeur rénale :

Un rapport des SOR (Standard Options & Recommandations) a publié des recommandations d'utilisation de la TEP (29).

La sensibilité et la spécificité de la TEP-FDG pour la caractérisation des tumeurs rénales sont d'environ 60 % et de 100 % contre respectivement 90 % et 100 % pour la TDM. Pour l'évaluation des tumeurs du rein d'origine métastatique, la sensibilité et la spécificité de la TEP-FDG dans cette indication sont respectivement de 83 % et de 100 %. L'intensité de fixation ne permettrait pas de différencier les cancers primitifs du rein des lésions rénales métastatiques (30,31) (niveau de preuve III). Les valeurs prédictives négative et positive de la TEP-FDG sont d'environ 50 % et 100 % si l'on ne considère que les tumeurs primitives rénales (31) (niveau de preuve III).

Kaneta rapporte l'efficacité de la PET dans la détection de métastases rénales non visibles en imagerie conventionnelle de tumeurs solides ou lymphomateuses (3 cas) (32).

3.2.4.2 Bilan d'extension initial :

Il n'existe aucune recommandation à la pratique d'une TEP-FDG dans le cadre du bilan d'extension d'un cancer du rein (**recommandation de catégorie C**) (33,34).

3.2.4.3 Diagnostic et bilan d'extension des récidives :

L'examen TEP apparaît moins sensible que la TDM mais plus spécifique pour la détection des métastases et récidives à la fois pour les lésions viscérales et osseuses (35). Pour les lésions viscérales, la valeur prédictive positive de la TEP-FDG apparaît excellente (98,4 %) mais sa valeur prédictive négative est très faible

(29,6 %). Pour les lésions secondaires osseuses, la valeur prédictive positive de la TEP-FDG était de 100 % et sa valeur prédictive négative de 93,2 % (35,36). Ces résultats suggèrent que la TEP-FDG n'a une bonne valeur que quand elle est positive pour la détection des récidives ou des métastases (36,37) (niveau de preuve III).

Tableau 3: moyens diagnostic de CCR,leur sensibilité et spécificité(9)

Imaging modality	Primary tumor		Perinephric extension		Lymph adenopathy		Venous thrombus/tumor		Metastasis		Staging accuracy	IVC extension	
	Sn	Sp	Sn	Sp	Sn	Sp	Sn	Sp	Sn	Sp		Sn	Sp
US	91	99	2	1	-	-	100	-	-	-	-	54	-
CT	91	100	46	98	92	98	78	96	98	99	96	78	83
MRI	93	65	84	95	-	-	65	81	-	-	82	82	97
FDG-PET	60	100	-	-	75	100	-	-	63	100	94	-	-

US ultrasound, CT computed tomography scan, MRI magnetic resonance imaging, FDG-PET positron emission tomography

3.2.5 RECOMMANDATION

	Grade
La TDM et l'IRM abdominale sont recommandées dans la prise en charge diagnostique des patients atteints de CCR et constituent les modalités d'imagerie les plus appropriées pour la classification TNM avant la chirurgie	A
Chez les patients à haut risque pour les métastases osseuses (douleur osseuse ou PAL élevée), une évaluation plus approfondie en utilisant une approche d'imagerie doit être réalisée.	A
L'évaluation de la fonction rénale est recommandée .	B
Il n'existe pas de consensus sur l'utilisation de TEP-FDG dans le cadre du cancer du rein	C

3.3 CLASSIFICATION DE BOSNIAK DES TUMEURS RENALES KYSTIQUES :

Les masses kystiques du rein sont classées selon des critères échographiques établis par Morton Bosniak. Les critères échographiques de la classification de Bosniak ont été transposés en tomodensitométrie(38). Une imagerie rénale en coupes (TDM, IRM) sans et avec injection de produit de contraste est recommandée pour caractériser les kystes atypiques du rein (Niveau de preuve 3) (Tableau 4) (38-41).

❖ Cas particulier des kystes de type IIF

Les kystes rénaux IIF sont présumés bénins mais requièrent une imagerie de surveillance pour prouver leur bénignité (39-41). Dans cette classe, différencier un kyste multiloculaire et un carcinome multiloculaire kystique à cellules claires n'est pas possible avec l'imagerie. Le but de la surveillance est de ne réaliser l'exérèse selon des règles carcinologiques qu'en cas de modification des parois du kyste.

Le point essentiel afin de différencier les kystes IIF des types III est l'absence de rehaussement des parois et des cloisons du kyste après injection de produit de contraste.

L'IRM est intéressante dans les kystes présentant des calcifications ou les kystes hyperdenses pour l'étude du rehaussement des cloisons qui sont dans ces cas difficilement analysables. En dehors de ces cas, les performances du scanner et de l'IRM sont comparables (38-40). Il existe une stabilité du kyste dans la majorité des cas.

Une évolution radiologique est constatée dans 15 % des cas. L'augmentation du volume du kyste est moins prédominante que la modification des cloisons et l'apparition d'un rehaussement. Les séries font état de cancer entre 5 et 20 % des cas (41). Les cancers sont principalement des carcinomes à forme kystique peu agressifs et de bas grade. Les formes kystiques peuvent se voir dans tous les carcinomes à cellules rénales même si elles prédominent dans la forme à cellules claires.

Tableau 4. Classification de Bosniak modifiée (38)

Critères diagnostiques	
Type I « Kyste simple »	Densité hydrique (< 20 UH) Homogène Limites régulières sans paroi visible Absence de rehaussement (< 10 UH)
Type II « Kyste atypique »	Cloisons fines Fines calcifications pariétales Kyste hyperdense (> 50 UH) Absence de rehaussement (< 10 UH)
Type III	Cloisons nombreuses et fines Paroi légèrement épaissie Calcifications pariétales et des cloisons, régulières Kyste hyperdense et entièrement intra-rénal et ≥ 3 cm.
Type III « Kyste suspect »	Cloisons nombreuses et épaisses Paroi épaisse Limites irrégulières Calcifications épaisses, irrégulières Contenu dense (> 20 UH) Rehaussement de la paroi ou des cloisons
Type IV « Cancer à forme kystique »	Paroi épaisse et irrégulière Végétations ou nodule mural Rehaussement de la paroi ou des végétations

3.3.1 RECOMMANDATIONS :

Recommandations de prise en charge des tumeurs kystiques du rein modifiée (38)			
	Classification de Bosniak	Grade	Références
Type I « Kyste simple »	- Aucune surveillance n'est recommandée dans les kystes simples asymptomatiques	C	[38-41]
Type II « Kyste atypique »	- Seuls les kystes simples symptomatiques justifient un traitement qui sera typiquement une résection laparoscopique de dôme saillant		
Type IIF	- Une surveillance tous les 6 mois pendant 5 ans est recommandée basée sur une imagerie en coupes selon les mêmes modalités. - En cas d'apparition de rehaussement des cloisons il est recommandé d'interrompre la surveillance et de réaliser une exérèse selon les règles de la chirurgie oncologique	C	[39-40]
Type III « Kyste suspect »	- L'exérèse du dôme saillant de kyste est strictement proscrite pour tout kyste III	C	[42-45]
Type IV « Cancer à forme kystique »	- En raison de la forte probabilité de malignité(45 % dans les types III, > 95% dans les types IV),la chirurgie d'exérèse selon les principes oncologiques est recommandée		

3.4 LA BIOPSIE RENALE :

L'imagerie, en complément de l'histoire clinique du patient, permet de faire le diagnostic probabiliste de la majorité des tumeurs rénales. Une biopsie percutanée (BPC) n'est utile que si elle permet d'optimiser la prise en charge thérapeutique d'une tumeur rénale.

3.4.1 INDICATIONS :

Contexte de cancer extra rénal connu : distinction entre un cancer du rein primitif et une métastase (Niveau de preuve 2)(46).

Suspicion de cancer rénal non extirpable (localement avancé et/ou multimétastatique), cancer du rein métastatique quand une néphrectomie n'est pas envisagée : apporte la preuve histologique nécessaire à l'instauration d'un traitement oncologique (Niveau de preuve 2) (47).

Tumeurs pour lesquelles un traitement ablatif est envisagé (Niveau de preuve 3) (48).

Patients avec comorbidités notables : détermination du rapport bénéfice/risque d'un traitement vs la surveillance active (Niveau de preuve 3) (49).

Tumeurs rénales sur rein unique, dans un contexte de fonction rénale compromise ou dans toute situation où la néphrectomie partielle première est à risque de complications afin d'éliminer une tumeur bénigne (Niveau de preuve 3)(50).

Les indications de principe pour les petites tumeurs rénales solides (< 4 cm) indéterminées par l'imagerie restent discutées quand une néphrectomie partielle première est possible (Niveau de preuve 3)(51).

Ne sont pas des indications de biopsie percutanée à visée diagnostique histologique :

- Les tumeurs kystiques classées Bosniak I ou II par l'examen tomodensitométrique en raison du caractère bénin de ces lésions (52) (Niveau de preuve 2).
- Les tumeurs kystiques classées Bosniak IIf, III ou IV en raison de l'absence de valeur d'une biopsie lorsqu'elle ne fait pas le diagnostic de malignité (53) (Niveau de preuve 2).

3.4.2 CONTRE-INDICATIONS :

Suspicion de carcinome urothélial de la voie excrétrice supérieure : en raison du risque de dissémination tumorale de ces tumeurs (54) (Niveau de preuve 2).

Suspicion d'angiomyolipome : en raison du risque hémorragique lié à leur ponction [11] (Niveau de preuve 3).

Il n'y a pas de contre-indication liée à la position de la tumeur par rapport au rein. Cependant, il a parfois lieu d'adapter le trajet de ponction grâce au guidage tomodensitométrique (51).

3.4.3 METHODOLOGIE :

Les biopsies sont le plus souvent réalisées sous anesthésie locale chez un patient ambulatoire (Niveau de preuve 3) (51) (Tableau 5). Il est souhaitable que la tension artérielle soit contrôlée, que les urines soient stériles et que le bilan de coagulation soit normal (Niveau de preuve 3)(55).

Les performances diagnostiques de l'aspiration cytologique à l'aiguille fine (< 20 Gauge) concernant la détermination du type histologique et du grade tumoral sont inférieures à celle de la biopsie (Niveau de preuve 2)(56). Le calibre de l'aiguille utilisée pour biopsier une tumeur rénale doit être d'au maximum 18 Gauge (Niveau de preuve 2) (57). Le guidage des biopsies peut être fait par la tomodensitométrie ou

l'échographie (Niveau de preuve 3). L'emploi de l'IRM, marginal, nécessite des aiguilles non-ferromagnétiques et est d'un coût plus important (Niveau de preuve 3) (58). Pour que la quantité de tissu prélevé soit suffisante pour réaliser un examen histologique standard éventuellement complété de techniques spécifiques (immunohistochimie), un minimum de deux prélèvements biopsiques par tumeur est nécessaire (Niveau de preuve 3)(59). La présence de nécrose doit être rapportée car elle peut témoigner d'un grade de Fuhrman plus élevé non représenté sur la biopsie.

Tableau 5. Résumé des principaux résultats de la biopsie des masses rénales solides [51,60].

Sensibilité/spécificité	> 90 %
Taux de biopsie contributive	80 %
Détermination exacte du type histologique	80-90 %
Détermination exacte du grade de Fuhrman	50-75 %

3.4.4 RECOMMANDATIONS :

Recommandations Les biopsies percutanées de tumeurs rénales sont recommandées	Grade
Avant tout traitement systémique (tumeur non extirpable ou situation métastatique quand une néphrectomie n'est pas envisagée)	B
En cas de suspicion de métastases ou de lymphome rénal	B
Avant tout traitement ablatif (radiofréquence ou cryo-ablation)	C
Avant inclusion dans un protocole de surveillance active	C
Dans tous les cas où une néphrectomie partielle est à haut risque (sujet âgé, fonction rénale compromise, tumeur endophytique, comorbidités importantes) afin d'éliminer une tumeur bénigne	C
Il est recommandé que le calibre de l'aiguille utilisée pour biopsier soit d'au maximum 18 Gauge	B
Il est recommandé de pratiquer au moins 2 carottes biopsiques	C

3.5 DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE ET CYTOGENETIQUE :

C'est la tumeur la plus fréquente du rein puisqu'elle représente environ 80 à 85 % de l'ensemble des cancers du rein.

Il s'agit du groupe des **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 (61) en plusieurs catégories :

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

Cette nouvelle classification(Who 2004) tient compte des caractéristiques morphologiques mais également génétiques ainsi que du potentiel évolutif de chacune de ces tumeurs (61). Différents termes ont été utilisés au cours du temps pour le désigner tels qu'hypernéphrome, tumeur de Grawitz, épithélioma à cellules claires ou encore adénocarcinome

A. CARCINOME A CELLULES RENALES CONVENTIONNELLES (CLAIRES ET/OU ACIDOPHILES) :

❖ *Aspect macroscopique:*

Le CRCC se présente comme une tumeur **corticale** le plus souvent unique classiquement bien limitée arrondie de coloration jaune chamois avec de fréquents remaniements hémorragiques et pouvant être focalement kystique (fig 12). Dans les formes agressives, la tumeur peut comporter des territoires blanchâtres et indurés traduisant d'un haut grade nucléaire ou d'une composante sarcomatoïde associée, ou des zones nécrotiques. La tumeur peut envahir la graisse périrénale, le hile rénal, et donner volontiers des embolies dans la veine rénale. Les formes multicentriques et bilatérales s'observent dans 3% des cas.

Il ya des cas avec une transformation kystique large, et des cas d'apparence kystique complète qui n'ont pas de composante tumorale solide. Dans ce cas, un sous-type appelé tumeur kystique multiloculaire CCR (61) parce que son apparence

peut être similaire à celle d'un kyste multiloculaire (néphrome kystique). son pronostic excellent suggère la possibilité de la considérer comme un cancer malin avec faible potentiel(62).



Fig12 :pièce de nephrectomie totale montrant l'aspect macroscopique du CRCC. le tissu tumoral,de couleur jaune, est le siège de remaniements hémorragiques et fibreux(image d'un dossier clinique du service d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire de Rabat).

❖ *Aspect microscopique :*

Le CRCC est le plus souvent constitué de cellules claires de taille moyenne à grande à cytoplasme optiquement vide riche en lipides avec un noyau de taille et de forme variable et un nucléole plus ou moins visible. des structures Tubulaires et parfois microkystiques peuvent également être présents(fig13).les Zones papillaires sont très rarement observée(63) .Dans les formes agressives, les cellules ont un cytoplasme plus éosinophile et dans 5% des cas il y a émergence d'un contingent sarcomatoïde(64).

❖ *L'immunophénotypage :*

Les cellules expriment les cytokératines de faible poids moléculaire (CKS;CAM 5.2 60%) plus souvent(65),avec la vimentine dans 82,6%[9] et CD10 dans 94% (66) (Fig. 13).la membrane antigénique épithéliale (EMA) (MUC-1) apparaît dans 85% [et le glutathion S-transférase dans un 82% (66). c-kit et le methylacyl-CoA-racémase (AMACR) sont négatifs (67).

❖ *Les changements génétiques :*

Ces carcinomes sont caractérisés par la perte de matériel chromosomique en 3p, plus rarement 6q, 8p, 9p et 14q et des gains chromosomiques en 5p22. 60% des carcinomes à cellules claires ont des mutations du gène VHL. Le principal diagnostic différentiel est le **carcinome à translocation Xp11.2/TFE3** qui survient chez les sujets jeunes en règle avant 40 ans et qui se caractérise par une translocation impliquant toujours le locus du gène TFE3 situé sur le chromosome X en Xp11.2 aboutissant à une protéine de fusion comportant une partie de TFE3. Cette protéine de fusion est surexprimée de façon aberrante par rapport à TFE3 normal et peut être mise en évidence dans les cellules tumorales par étude immunohistochimique ou FISH (68).

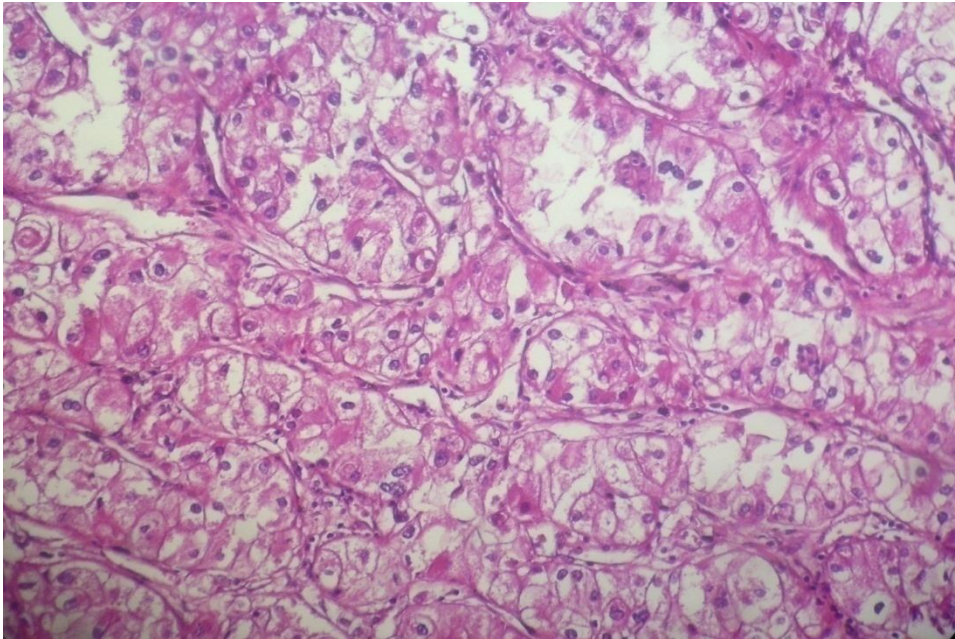


Fig 12: Aspect histologique de CRCC Fuhrman 3 (HES x 200)(image d'un dossier clinique du service d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire de Rabat).

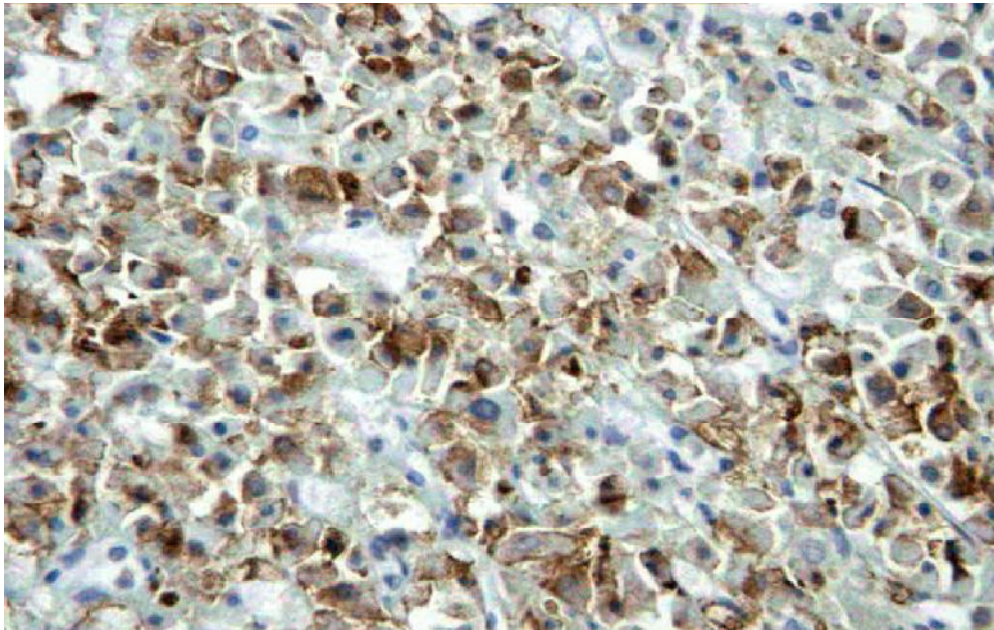


Fig13 – Clear cell renal cell carcinoma with CD10 cytoplasmic expression(61).

B. CARCINOME PAPILLAIRE(OU CHROMOPHILE) :

Ce type histologique représente 15 % des néoplasmes rénaux enlevés chirurgicalement mais il répond à des critères macroscopiques et histologiques bien précis(61). Il se distingue par des anomalies cytogénétiques différentes des autres CCR et une agressivité moindre que les CCR conventionnelles.

❖ *Aspect macroscopique :*

Les tumeurs tubulopapillaires, de siège polaire et cortical excentré, bien limitées, mesurent de 3 à 23 cm (moyenne de 8 cm) (69), sont de couleur blanchâtre ou jaunâtre (selon la quantité de macrophages spumeux)(fig 14), lorsqu'elles sont de petite taille. Ces tumeurs se voient parfois dans les parois de kystes ou en association à une maladie polykystique, elles sont plus fréquemment associées à un adénome cortical que les autres formes de cancer du rein. (69) Lorsqu'elles sont volumineuses, elles sont volontiers friables, kystiques et hémorragiques de couleur brune (chocolat) et présentent des calcifications dans un tiers des cas. Elles sont le plus souvent limitées au rein. Leur bilatéralité et leur multifocalité, sont plus fréquentes que pour les autres carcinomes rénaux. En effet, des nodules satellites, de plus petite taille au contact de la tumeur principale, sont trouvés dans plus de 40 % des cas, et dans 13 % des cas des tumeurs de même type sont présentes dans le rein controlatéral, pouvant poser cliniquement un problème de diagnostic différentiel avec de smétastases(70).

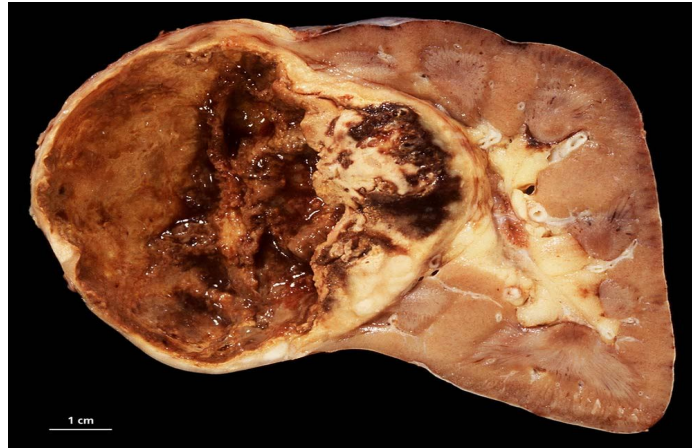


Fig14 : aspect macroscopique d'un carcinome à cellules renales papillaires(69).

❖ *Aspect microscopique :*

Une tumeur est considérée comme un CCR papillaire lorsqu'elle présente une architecture papillaire ou tubulopapillaire prédominante et dépourvue de cellules à cytoplasme clair. Il n'existe pas d'accord dans la littérature sur la proportion de papilles, certains auteurs exigent plus de 50 ou 75% d'architecture papillaire (69,71), mais ceci n'est pas obligatoire pour d'autres. Un aspect parfois massif, tubulaire ou trabéculaire peut être retrouvé. Bien limité, souvent capsule fibreuse, les travées et papilles sont bordées d'une seule assise de cellules cubiques ou cylindriques, basophiles, éosinophiles ou amphophiles, de petite taille, au noyau central, régulier, parfois plus volumineux, modérément irrégulier à chromatine grossière et nucléole net. Possibilité de faible composante de cellules claires surtout dans zones solides ou près de foyers de nécrose. Les mitoses sont rares. La présence au sein des papilles de nombreux macrophages spumeux, associés ou non à des lymphocytes et des sidérophages, quoique non pathognomonique, aide au diagnostic. Des calcifications parfois psammomateuses, des foyers de nécrose, avec des cristaux de cholestérol, des remaniements hémorragiques, sont observés dans les tumeurs volumineuses. La présence de nécrose tumorale est de mauvais pronostic(72).

❖ **Immunohistochimie :**

ces cellules sont vimentine + (59%), CK + (CK 8 et 18 (92%), CK7 + (69%), CK 19 + (80%), CK 20 + (4%), CK 14 / 17 / 5/6 – (100%), CD 10 + (59%), RCC + (71%), CD 117 + (22%), AMACR + (99%)(fig15), PAX2 + (67%), TFE3 -, PAX 8 + (95%)(70,73)

Récemment 2 variétés ont été distinguées :

Tumeur de faible grade Type 1(74) : multiples (20 à 40%), bilatéraux (10%) avec une tumeur principale accompagnée d'autres tumeurs de petite taille. Lésion monostratifiée, de petites cellules à cytoplasme peu abondant pâle, basophile ou éosinophile avec psammomes et macrophages spumeux(fig 16), CK 7 ++, le plus souvent grade Fuhrman 2 (noyaux allongés, parfois rainurés), activité proliférative plus faible que dans l'autre catégorie. Tumeurs bien séparées du parenchyme adjacent par une pseudocapsule à revêtement cubique dont se détachent des papilles, petits adénomes en périphérie. Nombreuses variantes architecturales : kystique, tubulaire, gloméruloïde, compacte avec très peu de papilles ou de tubes. **Immunohistochimie :** CK7 +, p504s (racémase)+, vimentine+, parfois CD10 +. **Génétique :** gains fréquents de 7p et 17p (trisomie outétrasomie, **trisomies 7 et 17 présentes simultanément**) et perte de Y chez l'homme. Les gains et les pertes de chromosomes les plus fréquemment associés aux trisomies 7 et 17 concernent respectivement les chromosomes 3, 8, 12, 16 et 20 (avec en ordre décroissant : 16, 12 et 20), et les chromosomes 1,4, 6,9, 13 et X. La trisomie 7 isolée est une anomalie peu spécifique, rencontrée dans de nombreuses autres tumeurs bénignes ou malignes, et même parfois dans des lésions inflammatoires ou du tissu péri-tumoral. De même, la perte du chromosome Y isolée est une anomalie non spécifique fréquente chez l'homme âgé. Dans le contexte d'une tumeur rénale, elle n'est évocatrice d'un carcinome rénal que si elle se trouve associée aux trisomies 7 et 17. Contrairement aux carcinomes à cellules

claires in existe une séquence adénomecarcinome, les adénomes avec des gains de 7/17 puis des gains additionnels pour les carcinomes. Cependant en FISH les gains additionnels sont très précoces sans différence significative entre adénome et carcinome. Les altérations de *MET*, en 7q31, des CCR papillaires héréditaires, ne semblent pas jouer un rôle dans les cas sporadiques. Les CCR papillaires sont souvent multifocaux voire bilatéraux, des données de pertes de polymorphisme et d'inactivation d'*X* discordantes dans les différentes tumeurs d'une patiente sont en faveur de leur origine indépendante.

Possibilité de variantes déroutantes (kystique, tubulaire, gloméruloïde) ou compacte avec peu de papilles ou tubes.

Diagnostic différentiel : avec un carcinome à cellules claires papillaire (zones d'histologie caractéristique (bon échantillonnage de la tumeur) (CK7 -, p504s -), adénome métanéphrique (CK7+/-, p504s-/+, CD57+, WTI+)(cellules monotones, gros noyaux encochés N/C élevé). Il existe une rare forme héréditaire (multiple, bilatéral chez des sujets + jeunes), liée à des mutations activatrices de *MET* en 7q31

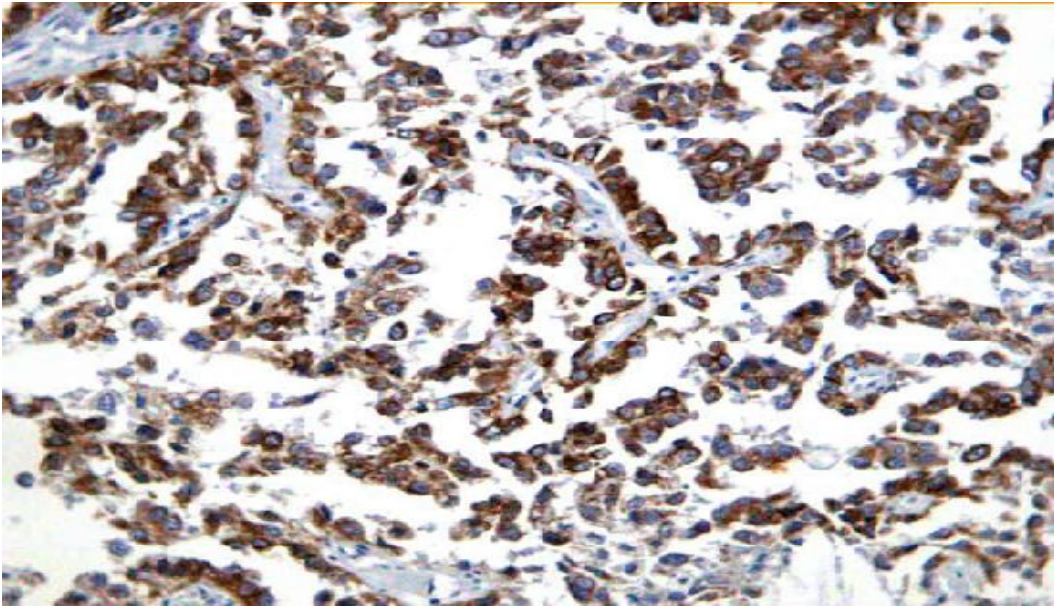


Fig. 15 CCR papillaire avec expression de α -methylacyl-CoA racemase (69).

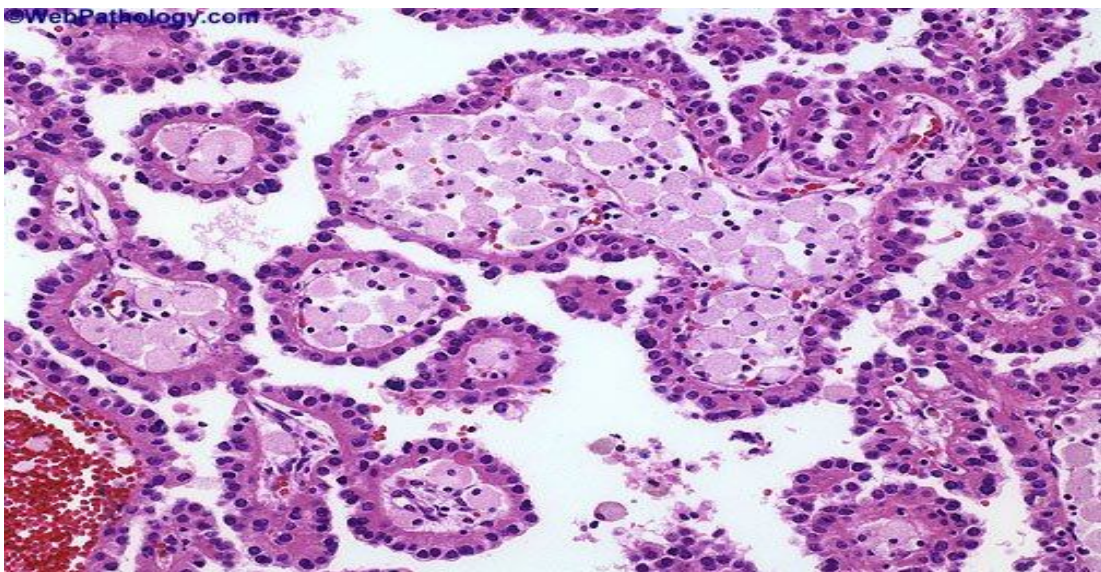


Fig16 :CCR papillaire type1. On note la structure papillaire proéminente avec de multiples psammomes et macrophages (69).

Type 2 (75):

Histologie : hétérogène, architecture papillaire +/- évidente, + secteurs tubulaires et compacts, peu ou pas lipophages / calcosphérites(fig17). Cellules plus grandes, pseudostratification nucléaire de degré variable, noyau nucléolé, cytoplasme abondant, éosinophile (parfois clarifié en apical), CK 7 faible, le plus souvent grade Fuhrman 3-4, stade avancé, de mauvais pronostic, chez des adultes jeunes (30 à 45 ans).

Immunohistochimie : p504s +, CK7 faible, hyperexpression de Topo IIa.

Génétique : données cytogénétiques limitées non univoques : la majorité des tumeurs de type 2 ne comprend pas les gains chromosomiques spécifiques du type 1. Seule une petite fraction correspondrait à l'évolution génomique du type 1. Sur le plan histologique, c'est le haut grade nucléaire, l'expression faible ou nulle de CK7, et l'hyperexpression de Topo IIa, qui caractérisent le deuxième groupe moléculaire, de pronostic défavorable(75,76)

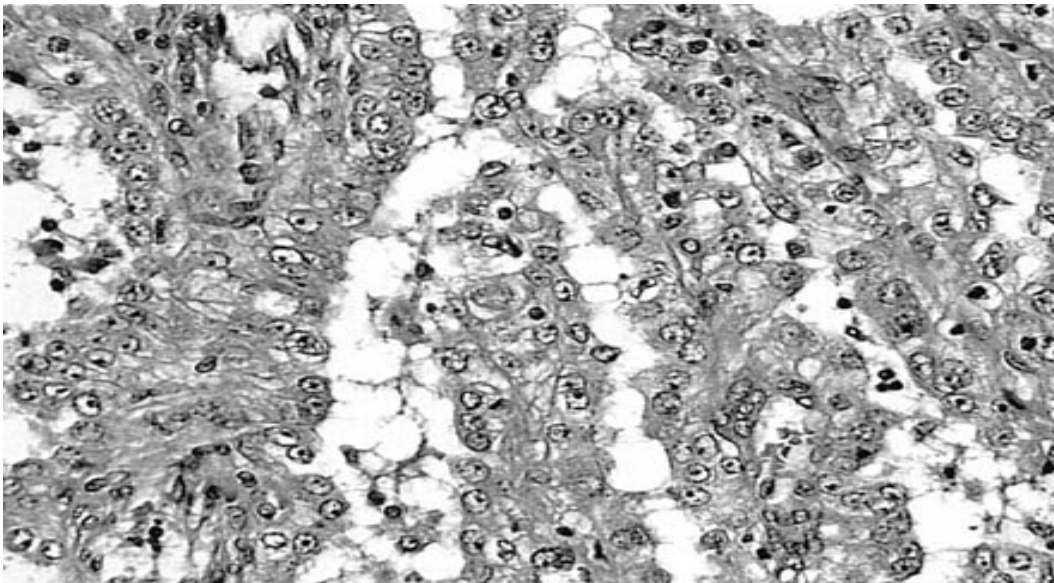


Fig17 : CCR papillaire type 2: les papilles tumorales sont couvertes de larges eosinophiles avec des noyaux irréguliers(69)

C. CARCINOME A CELLULES CHROMOPHOBES :

Cette forme représenterait environ 5 % des néoplasmes rénaux et a été individualisée par Thoenes en 1985. Elle se caractérise par un aspect morphologique particulier (initialement défini en microscopie électronique) mais également par un pronostic plus favorable que les autres CCR avec, cependant, possibilité d'évolution péjorative avec survenue de métastases et décès (77).

❖ Aspect macroscopique (fig 18):

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 (77,78)

❖ Aspect microscopique et moléculaire:

L'architecture est en général solide, parfois trabéculaire ou alvéolaire(fig19). Les cellules ont un aspect très particulier, avec une variation de teinte du cytoplasme liée au rapport entre la quantité de microvésicules et de mitochondries. Le cytoplasme, abondant, est tantôt acidophile pâle (riche en microvésicules), tantôt acidophile (plus riche en mitochondries), condensé en périphérie, avec des limites bien définies lui donnant un aspect de cellule végétale. Ces microvacuoles cytoplasmiques apparaissent colorées en bleu par la coloration au fer colloïdal de Hale. Le noyau est central ou excentré, à contours souvent discrètement irréguliers, avec un nucléole à peine perceptible [79].

Ce type de CCR ne doit pas être confondu avec un oncocytome et le diagnostic différentiel se fait à partir de données morphologiques aidées de la coloration de Hale, qui n'apparaît positive qu'au niveau apical pour les oncocytomes alors qu'elle l'est de façon diffuse et homogène dans l'ensemble du cytoplasme pour les CCR chromophobes .

❖ ***Immunohistochimie :***

Pan-CK, EMA, et parvalbumine sont positifs; vimentine et CD10 sont négatifs(77).

❖ ***Aspects génétiques et diagnostics différentiels:***

Cette tumeur est caractérisée cytogénétiquement par une la perte massive des chromosomes 1, Y, 2, 10, 6, 21, 13 et 17 [80].au niveau moléculaire, l'association entre la perte du chromosome 17 et la mutation de la protéine p53 (TP53) fait référence dans 27% des cas.

Le CCR Chromophile, en particulier la variante éosinophile, est souvent difficile à distinguer de l'oncocytome rénal sur les coupes histologiques colorées à l'hématoxyline et éosine. Fer colloïdal de Hale tache diffuse et montre une forte modèle réticulaire dans presque 100% des chromophile CCR.

Les altérations génétiques d'oncocytomes n'ont pas encore été bien caractérisé. Cependant, oncocytomes rénales ont été rapporté à porter soit des réarrangements ou de translocations impliquant le chromosome 11q13 [81] ou partielle ou complète pertes de chromosomes 1, 14 et / ou un chromosome sexuel (Y ouX). Plusieurs groupes de chercheurs ont signalé que la perte de chromosome 3p n'est pas détectable dans l'oncocytome. En raison de la fréquente association entre oncocytomes et des altérations chromosomiques 1p, la perte d'une tumeur gène suppresseur résidant sur le chromosome 1p a été proposé que le premier événement génétique associée au développement de l'oncocytome rénale.

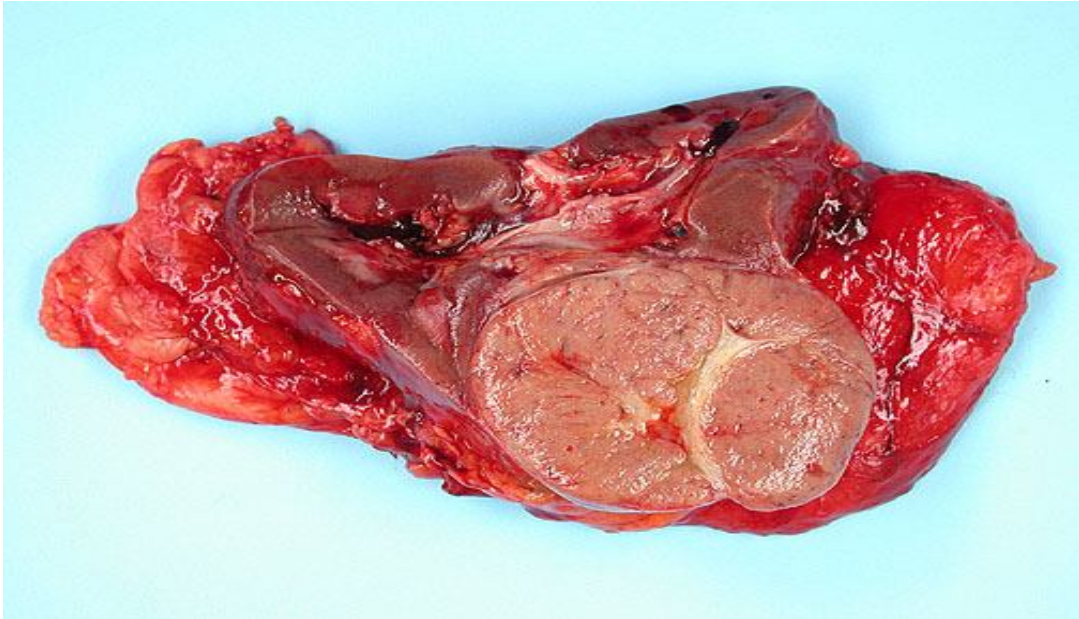


Fig 18: aspect macroscopique d'un CCR chromophile, on note une masse solitaire solide bien circonscrite avec cicatrice centrale faisant évoquer à tort un oncocytome(77).

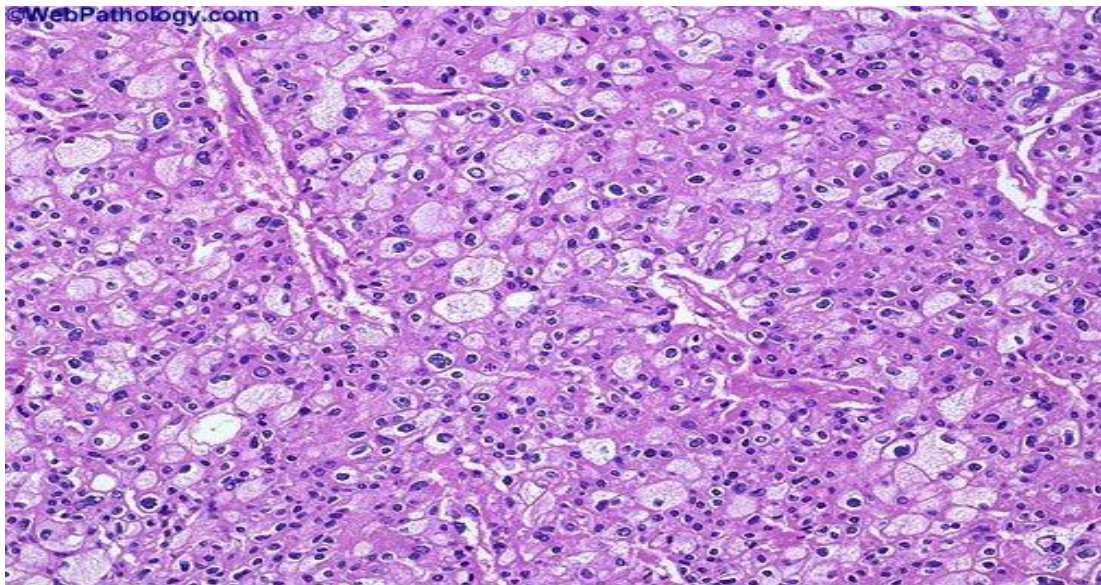


Fig19; aspect histologique d'un CCR chromophile avec de multiples cellules de tailles différentes et un cytoplasme abondant et pale(79)

D. CARCINOME DE TYPE CANAL COLLECTEUR OU DE BELLINI :

Le carcinome des tubes collecteurs ou carcinome de Bellini est une variété de carcinome rénal rapportée dès 1956 par Masson, d'évolution rapidement fatale, représentant moins de 1 % des tumeurs du rein, 3% dans une grande série de 2385 carcinomes rénaux (82). Le carcinome des tubes collecteurs survient à un âge moyen de 53-55 ans (13-89 ans) (83), donc plus précocement que les carcinomes à cellules claires. Il existe une nette prédominance masculine (83,84). Plus de 1/3 à 50% se présentent avec un stade avancé (métastases fréquentes), association à tumeur urothéliale de vessie, néphropathie aux nalagésiques

❖ *Aspect macroscopique (fig20):*

le carcinome des tubes collecteurs se présente comme une tumeur mal limitée, blanc grisâtre à la coupe, de taille variable (4-13 cm, moyenne 5 cm) de siège médio-rénal, de développement médullaire, déformant les cavités pyélocalicielles et infiltrant largement le cortex rénal (85), parfois kystique avec projections papillaires (84) ou aspect multikystique, peu de remaniements nécrotico-hémorragiques.

❖ *Aspect microscopique et moléculaire (fig 21):*

mal limité, infiltrant, le carcinome des tubes collecteurs se présente sous l'aspect d'une prolifération tubulaire parfois associée à des zones solides, trabéculaires ou papillaires, plus rarement sarcomatoïde (86), composée de cellules éosinophiles de grande taille, parfois en clou de charpentier aux noyaux irréguliers de grade 4 ou 3, pouvant présentant une positivité intracytoplasmique au PAS, nombreuses mitoses +/- atypiques. Possibilité de cellules bizarres pléomorphes, les atypies prédominent dans les zones non papillaires. Le stroma est fibreux desmoplasique inflammatoire, riche en polynucléaires et en lymphocytes, contenant souvent des foyers de nécrose. Il contient souvent des glomérules résiduels qui sont ainsi inclus au sein de la tumeur, témoignant

de son caractère infiltrant.. Au contact de la tumeur, dans les tubes collecteurs des foyers de dysplasie tubulaire sont retrouvés. Le diagnostic de cette tumeur reste un diagnostic d'exclusion, et fait discuter, du fait de sa présentation clinique et des données morphologiques un processus tumoral métastatique ou une extension rénale d'un carcinome transitionnel. Il n'y a jamais de micro calcifications ni de stroma riche en macrophages spumeux (stroma fraise) contrairement aux carcinomes rénaux tubulo-papillaires(85,86).

Critères majeurs : atteinte de la médullaire, architecture tubulaire irrégulière, desmoplasie nette, cellules en clou de charpentier de haut grade, pas de carcinome urothélial par ailleurs

Critères mineurs : localisation centrale (si grande taille), architecture papillaire avec tiges fibreuses et stroma desmoplastique, inflammatoire avec PNN ; invasion marquée, mucine présente

Immunohistochimie (87): marquage des cellules tumorales avec les anticorps suivants : CK19 (66%), AE1-AE3, CK7 (64%), CK8/18 (100%), CK 17 (17%), CK 903 (36%), CK 14 (33%), vimentine (73%). EMA et LeuM1 variable et un marquage avec les lectines UEA1 et PNA (12), RCC Ma – (80%) (13), CK 20 -(8 ;11), CD 10 – (75%) (1), c-kit / CD117 – (67%), LeuM1 -, E-cadhérine -.

Génétique (88): associé à del 1q, 6p, 8p, 13q, 14, 15, 22 ; NON associé à del 3p, gains de 7, 12, 16 et 17



Fig 20: aspect macroscopique d'un CCR de Bellini, le rein et la graisse périphérique apparaissent totalement occupés par une tumeur necrotico-hémorragique avec des zones myxoides (84).

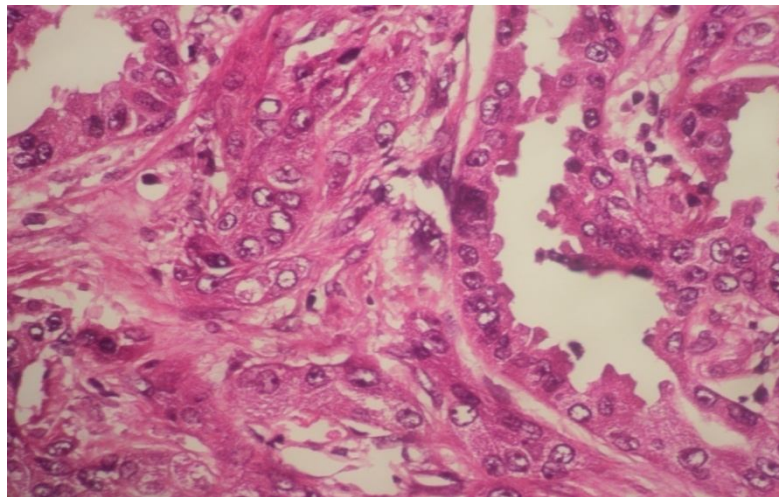


Fig 21: aspect microscopique d'un CCR de Bellini (image d'un dossier Clinique du service d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire de Rabat).

D. CARCINOME A CELLULES RENALES NON CLASSES:

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(61).

3.6 REFERENCES :

- [1] **Novick AC, Bukowski RM, Campbell SC.** Renal tumours. In: *Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AV, Peters CA (eds). Campbell-Walsh Urology.* Philadelphia: WB Saunders, 2007: pp. 1565-638.
- [2] **Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, et al.** Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. *Urology* 2006 Oct;68(4):737-40.
- [3] **Remzi M, Ozsoy M, Klingler HC, et al.** Are small renal tumors harmless? Analysis of histopathological features according to tumors 4 cm or less in diameter. *J Urol* 2006 Sep;176(3):896-9.
- [4] **Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, et al.** Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2008 Jul;113(1):78-83.
- [5] **Lee CT, Katz J, Fearn PA, et al.** Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 2002 Jul-Aug;7(4):135-40.
- [6] **Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, et al.** Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003 Aug;44(2):226-32.
- [7] **Kim HL, Beldegrun AS, Freitas DG, et al.** Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003 Nov;170(5):1742-
- [8] **Sufrin G, Chasan S, Golio A, et al.** Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. *Semin Urol* 1989 Aug;7(3):158-71.

- [9] **Leveridge MJ, Bostrom PJ, Koulouris G, Finelli A, Lawrentschuk N.** Imaging renal cell carcinoma with ultrasonography, CT and MRI. *Nat Rev Urol.* 2010 Jun;7:311-25.
- [10] **Campbell SC, Fichtner J, Novick AC, et al.** Intraoperative evaluation of renal cell carcinoma: a prospective study of the role of ultrasonography and histopathological frozen sections. *J Urol* 1996;155:1191–5.
- [11] **Choyke PL, Pavlovich CP, Daryanani KD, et al.** Intraoperative ultrasound during renal parenchymal sparing surgery for hereditary renal cancers: a 10 year experience. *J Urol* 2001;165:397–400.
- [12] **Forman HP, Middleton WD, Melson GL, et al.** Hyperechoic renal cell carcinoma: increase in detection at US. *Radiology* 1993;188:431–4.
- [13] **Pozzi Mucelli R, Locatelli M.** Diagnostica per immagini dell'angiomiolipoma renale. *Radiol Med* 2002;103:474–87.
- [14] **De Carli P, Vidiri A, Lamanna L, et al.** Renal oncocytoma:-image diagnostic and therapeutic aspects. *J Exp Cancer Res* 2000;19:287–90.
- [15] **Jinzaki M, Ohkuma K, Tanimoto A, et al.** Small solid renal lesions: usefulness of power Doppler US. *Radiology* 1998;209:543–50.
- [16] **Wunderlich H, Hindermann W, Al Mustafa AM, Reichelt O, Junker K, Schubert J.** The accuracy of 250 fine needle biopsie of renal tumors. *J Urol* 2005;174:44–6.
- [17] **Ignee A, Straub B, Brix D, Schuessler G, Ott M, Dietrich CF.** The value of contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the characterisation of patients with renal masses. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2010;46:275-90.

- [18] **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.
- [19] **Caoli BM, Cohan RH, Korobkin M, et al.** Urinary tract abnormalities: initial experience with multi-detector row CT urography. *Radiology* 2002;222:353–60.
- [20] **Yuh BI, Cohan RH.** Different phases of renal enhancement: role in detecting and characterizing renal masses during helical CT. *AJR* 1999;173:747–55.
- [21] **Sheir KZ, El-Azab M, Mosbah A, El-Baz M, Shaaban AA.** Differentiation of renal cell carcinoma subtypes by multislice computerized tomography. *J Urol* 2005;174:451–5.
- [22] **Kopka L, Fischer U, Zoeller G, et al.** Dual-phase helical CT of the kidney: value of the corticomedullary and nephrographic phase for the evaluation of renal lesions and preoperative staging of renal cell carcinoma. *AJR* 1997;169:1573–8.
- [23] **Ruppert-Kohlmayr AJ, Uggovitzer M, Meissnitzer T, Ruppert G.** Differentiation of renal cell carcinoma and renal papillary carcinoma using quantitative CT enhancement parameters. *AJR* 2004;183:1387–91.
- [24] **Verswijvel GA, Oyen RH, Van Poppel HP, et al.** Magnetic resonance imaging in the assessment of urologic disease: an all-in-one approach. *Eur Radiol* 2000;10:1614–9.
- [25] **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.

- [26] **Roy C, El Ghali S, Buy X, Lindner V, Lang H, Saussine C, et al.** Significance of the pseudocapsule on MRI of renal neoplasms and its potential application for local staging: a retrospective study. *AJR* 2005;184:113–20.
- [27] **Thoeny HC, Zumstein D, Zoula S, De Keyzer F, Boesch C, Vock P, et al.** Diffusion-weighted echo-planar magnetic resonance imaging of transplanted kidneys using parallel imaging (mSENSE): a feasibility study. *RSNA* 2005;248:SSC07-05.
- [28] **Squillaci E, Manenti G, Di Roma M, Mancino S, Cariani M, Simonetti G.** Correlation between ADC values of diffusion-weighted imaging and cellularity in renal tumors with 3TMR unit. *RSNA* 2005;248:SSC07-03.
- [29] **BOURGUET, P., PLANCHAMP, F., MONTRAVERS, F., et al** [Recommendation for clinical practice: use of PET-FDG in cancer of the kidney, prostate, testicles, and the urinary bladder]. *Bull Cancer*, 93: 1228, 2006
- [30] **Kang, D. E., White, R. L., JR., Zuger, J. H., Sasser, H. C., Teigland, C. M.**: Clinical use of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. *J Urol*, 171: 1806, 2004
- [31] **Kumar, R., Chauhan, A., Lakhani, P., XIU, Y., Zhuang, H., ALAVI, A.**: 2-Deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose-positron emission tomography in characterization of solid renal masses. *Mol Imaging Biol*, 7: 431, 2005

- [32] **Kaneta, T., Hakamatsuka, T., Yamada, T., Takase, K., et al.**FDG PET in solitary metastatic/secondary tumor of the kidney: a report of three cases and a review of the relevant literature. *Ann Nucl Med*, 20: 79, 2006
- [33] **Powles, T., Murray, I., Brock, C., Oliver, T., Avril, N.:**Molecular Positron Emission Tomography and PET/CT Imaging in Urological Malignancies. *Eur Urol*, 51: 1511, 2007
- [34] **HAIN, S. F.:** Positron emission tomography in uro-oncology. *Cancer Imaging*, 5: 1, 2005
- [35] **.Chang, C. H., WU, H. C., TSAI, J. J., SHEN, Y. Y., et al.**Detecting metastatic pelvic lymph nodes by 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography in patients with prostate-specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. *Urol Int*, 70: 311, 2003
- [36] **Jadvar, H., Kherbache, H. M., Pinski, J. K., CONTI, P. S.:**Diagnostic role of [F-18]-FDG positron emission tomography in restaging renal cell carcinoma. *Clin Nephrol*, 60: 395, 2003
- [37] **Majhail, N. S., Urbain, J. L., Albani, J. M., Kanvinde, M. H.,Et al.**F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of distant metastases from renal cell carcinoma.*J Clin Oncol*, 21: 3995, 2003
- [38] **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.
- [39] **Israel GM, Bosniak MA.** An update of the Bosniak renal cyst classification system. *Urology* 2005;66:484-8.
- [40] **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.

- [41] **Israel GM, Bosniak MA.** Follow-up CT of moderately complex cystic lesions of the kidney (Bosniak category IIF). *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:627-33.
- [42] **Hartman DS, Davis CJ Jr, Johns T, Goldman SM.** Cystic renal cell carcinoma. *Urology* 1986;28:145-53.
- [43] **Madewell JE, Goldman SM, Davis CJ Jr, Hartman DS, Feigin DS, Lichtenstein JE.** Multilocular cystic nephroma: a radiographic/pathologic correlation of 58 patients. *Radiology* 1983;146:309-21.
- [44] **Spaliviero M, Herts BR, Magi-Galluzzi C, Xu M, Desai MM, Kaouk JH, et al.** Laparoscopic partial nephrectomy for cystic masses. *J Urol* 2005;174:614-9.
- [45] **Koga S, Nishikido M, Hayashi T, Matsuya F, Saito Y, Kanetake H.** Outcome of surgery in cystic renal cell carcinoma. *Urology* 2000;56:67-70.
- [46] **Rybicki FJ, Shu KM, Cibas ES, Fielding JR, et al.** Percutaneous biopsy of renal masses: sensitivity and negative predictive value stratified by clinical setting and size of masses. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:1281-7.
- [47] **Niceforo J, Coughlin BF.** Diagnosis of renal cell carcinoma: value of fine-needle aspiration cytology in patient with metastases or contraindications to nephrectomy. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:1303-5.
- [48] **Méjean A, Correas JM, Thiounn N, Chretien Y, Helenon O, Dufour B, et al.** Traitement conservateur des cancers du rein par cryoablation et radiofréquence. *Prog Urol* 2006;16:101-4.

- [49] **Tuncali K, Vansonnenberg E, Shankar Set al.** Evaluation of patients referred for percutaneous ablation of renal tumors: importance of a preprocedural diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:575-82.
- [50] **Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Nahon O, Coulange C.** Follow-up of renal oncocytoma diagnosed by percutaneous tumor biopsy. *Urology* 2005;66:1181-5.
- [51] **Lechevallier E.** Core biopsy of solid renal masses under CT guidance. *Eur Urol* 2007;S6:540-3
- [52] **Bosniak MA.** The current radiological approach to renal cysts. *Radiology* 1986;158:1-10.
- [53] **Harisinghani MG, Maher MM, Gervais DA, MCGovern F, Hahn P, Jhaveri K, et al.** Incidence of malignancy in complex cystic renal masses (Bosniak category III) : should imaging-guided biopsy precede surgery? *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:755-8.
- [54] **Slywotsky C, Maya M.** Needle tract seeding of transitional cell carcinoma following fine-needle aspiration of renal mass. *Abdom Imaging* 1994;18:174-6.
- [55] **Hergesell O, Felten H, Andrassy K, Kuhn K, Ritz E.** Safety of ultrasound-guided percutaneous renal biopsy-retrospective analysis of 1090 consecutive cases. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:975-7.
- [56] **Schmidbauer J, Remzi M, Memarsadeghi M, Haitel A, Klingler HC, Katzenbeisser D, et al.** Diagnostic accuracy of computed tomography-guided percutaneous biopsy of renal masses. *Eur Urol* 2008;53:1003-11.

- [57] **Breda A, Treat EG, Haft-Candell L, Leppert JT, Harper JD, Said J, et al.** Comparison of accuracy of 14 –, 18 – and 20-G needles in ex-vivo renal mass biopsy: a prospective, blinded study. *BJU Int* 2010;105:940-5.
- [58] **Remzi M, Marberger M.** Renal tumor biopsies for evaluation of small renal tumors: why, in whom, and how? *Eur Urol* 2009;55:359-67.
- [59] **Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C.** Accuracy and clinical role of the fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. *J Urol* 2004;271:1802-5
- [60] **Mejean A, Correas JM, Escudier B, De Fromont M, Lang H, Long JA, et al.** Cancer du rein. *Prog Urol* 2007;17:1101-44.
- [61] **Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al (eds).** In: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press,2004: p. 7.
- [62] **Suzigan S, Lopez-Beltran A, Montironi R, et al.** Multilocular cystic renal cell carcinoma: a report of 45 cases of a kidney tumor of low malignant potential. *Am J Clin Pathol* 2006;125:217–22.
- [63] **Fuzesi L, Gunawan B, Bergmann F, Tack S, Braun S, Jakse G.** Papillary renal cell carcinoma with clear cytomorphology and chromosomal loss of 3p. *Histopathology* 1999;35:157–61.
- [64] **Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al.** Sarcomatoid renal cell carcinoma. An examination of underlying histologic subtype and analysis of associations with patient outcome. *Am J Surg Pathol* 2004;28:435–41.

- [65] **Chu PG, Weiss LM.** Cytokeratin 14 immunoreactivity distinguishes oncocytic tumour from its renal mimics: an immunohistochemical study of 63 cases. *Histopathology* 2001;39:455–62.
- [66] **Young AN, de Oliveira Sales PG, Lim SD, et al.** Beta defensin-1, parvalbumin, and vimentin: a panel of diagnostic immunohistochemical markers for renal tumors derived from gene expression profiling studies using cDNA microarrays. *Am J Surg Pathol* 2003;27:199–205.
- [67] **Chuang ST, Chu P, Sugimura J, et al.** Overexpression of glutathione s-transferase a in clear cell renal cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2005;123:421–9.
- [68] **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.
- [69] **Weiss LM, Gelb AB, Medeiros LJ.** Adult renal epithelial neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1995 ; 103(5):624-635.
- [70] **Renshaw AA, Corless CL.** Papillary renal cell carcinoma. Histology and immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol* 1995 ; 19(7):842-849.
- [71] **Molinie V, Cochand-Priollet B, Staroz F, Vieillefond A.** [Classification of primary kidney tumors in adults]. *Ann Pathol* 1998 ; 18(1):29-47.
- [72] **Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, et al.** Histologic tumor necrosis is an independent prognostic indicator for clear cell and papillary renal cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2012 Feb;137(2):283-9.

- [73] **Hu Y, Hartmann A, Stoehr C, Zhang S ;et al.** PAX8 is expressed in the majority of renal epithelial neoplasms: an immunohistochemical study of 223 cases using a mouse monoclonal antibody. *J Clin Pathol.* 2012 Mar;65(3):254-6
- [74] **Delahunt B, Eble JN.** Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol* 1997;10:537–44.
- [75] **Bazille C, Allory Y, Molinie V, Vieillefond A, Cochand-Priollet B, Cussenot O et al.** Immunohistochemical characterisation of the main histologic subtypes of epithelial renal tumours on tissue microarrays. Study of 310 cases. *Ann Pathol* 24, 395-406. 2004.
- [76] **Brunelli M, Eble J, Zhang S, et al.** Eosinophilic and classic chromophobe renal cell carcinomas have similar frequent losses of multiple chromosomes from among chromosomes 1, 2, 6, 10, and 17, and this pattern of genetic abnormality is not present in renal oncocytoma. *Mod Pathol* 2005;18:161–9.
- [77] **Peyromaur M, Misrai V, Thiounn N, et al.** Chromophobe renal cell carcinoma. *Cancer* 2004 ;100 : 1406–1410
- [78] **Brunelli M, Eble J, Zhang S, et al.** Eosinophilic and classic chromophobe renal cell carcinomas have similar frequent losses of multiple chromosomes from among chromosomes 1, 2, 6, 10, and 17, and this pattern of genetic abnormality is not present in renal oncocytoma. *Mod Pathol* 2005;18:161–9.
- [79] **Brunelli M, Gobbo S, Cossu-Rocca P, et al.** Chromosomal gains in the sarcomatoid transformation of chromophobe renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 2007;20:303–9.

- [80] **Schwerdtle RF, Storkel S, Neuhaus C, et al.** Allelic losses at chromosomes 1p, 2p, 6p, 10p, 13q, 17p, and 21q significantly correlate with the chromophobe subtype of renal cell carcinoma. *Cancer Res*1996;56:2927–30.
- [81] **Shen SS, Ro JY, Tamboli P, Truong LD, et al.** Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of kidney is probably a variant of papillary renal cell carcinoma with spindle cell features. *Ann Diagn Pathol*2007;11:13–21.
- [82] **Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML.** Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003 ; 27(5):612-624.
- [83] **Reuter VE, Presti JC, Jr.** Contemporary approach to the classification of renal epithelial tumors. *Semin Oncol* 2000 ; 27(2):124-137.
- [84] **Farrow GM.** diseases of the kidney. In : Murphy WM, editor. **Urological pathology. Philadelphia : Saunders, 1997 : 430-502.**
- [85] **Rumpelt HJ, Storkel S, Moll R, Scharfe T, Thoenes W.**Bellini duct carcinoma : further evidence for this rare variant of renal cell carcinoma. *Histopathology* 1991 ; 18(2):115-122.
- [86] **Baer SC, Ro JY, Ordonez NG, Maiese RL, Loose JH, Grignon DG et al.** Sarcomatoid collecting duct carcinoma : a clinicopathologic and immunohistochemical study of five cases. *Hum Pathol* 1993 ; 24(9):1017-1022.
- [87] **Albadine R, Schultz L, Illei P, et al.** PAX8 (+)/p63 (-) immunostaining pattern in renal collecting duct carcinoma (CDC): a useful immunoprofile in the differential diagnosis of CDC versus urothelial carcinoma of upper urinary tract. *Am J Surg Pathol.* 2010 Jul;34(7):965-9
- [88] **Gregori-Tomero MA, Morell-Quadreny L, Llombardi-Bosch A.** Cytogenetic analysis of three primary Bellini duct carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1996;15:170–2.

4. CLASSIFICATION ET FACTEURS PRONOSTIQUES :

4.1 CLASSIFICATION :

L'Évaluation préopératoire de l'étendue du carcinome rénal est primordiale dans la détermination du pronostic et le choix du traitement le plus approprié.

Pour la stadification de la tumeur, il est nécessaire de définir:

- (a) l'infiltration des tissus mous péri-rénaux
- (b) l'extension à la veine rénale ou la veine cave inférieure
- (c) l'atteinte ou non du ganglion para-rénal et rétropéritonéal
- (d) l'infiltration des structures adjacentes (foie, les glandes surrénales)
- (e) des métastases à distance (principalement poumon et des os)

La Comparaison des différentes techniques d'imagerie révèle que la stadification de CCR par l'échographie est limitée par son incapacité à montrer précisément l'extension extrarénale et lymphatique.

La TDM est le principal moyen de stadification locale et à distance, associée à la scintigraphie.

Le contact direct de la masse rénale avec ces organes n'est pas toujours synonyme d'infiltration, des reconstructions 3D sont utilisés pour définir correctement la véritable extension du processus.

Ainsi la classification du stade tumoral peut être établie, La classification la plus utilisée est la classification TNM

- la sous-stratification pT1, introduite en 2002, a été validée par plusieurs études et n'est plus un sujet de controverse (1-3) (niveau de preuve 3). Même si elle a été moins étudiée, la taille de la tumeur dans la stratification T2 a été récemment introduite dans la classification de TNM2009(tableau6).

- Depuis la version 2002 de la classification TNM, les tumeurs présentant une invasion la graisse du sinus renal ont été classé comme pT3a. Toutefois, les données suggèrent que l'invasion de la graisse du sinus rénal est associée à un mauvais pronostic que l'invasion de graisse périnéphrétique et donc ne devrait pas être inclus dans le même stade pT3a (niveau de preuve 3) (4,5).

- De nombreuses études ont suggérées que l'invasion surrénale a une valeur pronostique très péjorative, ainsi les CCR avec invasion des surrénales devraient être classés comme PT4(6,7) (LE: 3). Ce changement a été introduit dans la dernière version de TNM (8).

- Dans les classifications TNM précédentes, le groupe pT3b comprenait à la fois l'atteint de la veine rénale et la veine cave inférieur. À la suite de nombreuses études sur la valeur pronostique indépendante de la veine cave par rapport à l'envahissement de la veine rénale seul (9,10), ces deux groupes ont été séparés dans la dernière version de la classification TNM (8).

- La précision de la sous-classification N1-N2 a été remise en question (11) (niveau de preuve 3).pour une évaluation adéquate de métastases des patients atteints de CCR, l'imagerie pré-opératoire (actuellement, une TDM thoraco-abdomino-pelvienne) devrait être effectuées (12) (niveau de preuve 4).

Tableau6 – Classification TNM 2009 des tumeurs rénales(8)

Stade TNM	description
T	Tumeur primitive
Tx	La tumeur primitive ne peut être évaluée
T0	Aucune preuve de tumeur primitive
T1 :	Tumeur limitée au rein ≤ 7 cm de grand axe
T1a	Tumeur limitée au rein ≤ 4 cm de grand axe
T1b	Tumeur limitée au rein > 4 cm mais ≤ 7 cm de grand axe
T2	Tumeur limitée au rein > 7 cm de grand axe
T2a	Tumeur limitée au rein > 7 cm mais ≤ 10 cm de grand axe
T2b	Tumeur limitée au rein > 10 cm
T3	Tumeur intéressant les veines principales ou envahissantes la graisse périrénale ou du sinus rénal mais sans atteindre le fascia de Gerota
T3a	Tumeur envahissant la veine rénale ou ses branches de division segmentaires, la graisse du sinus rénal ou péri-rénale mais n'atteignant pas la surrénale et ne dépassant pas le fascia de Gerota.
T3b	Tumeur envahissant la veine cave sous forme d'un thrombus sous diaphragmatique.
T3c	Tumeur envahissant la paroi de la veine cave inférieure ou thrombus s'étendant au dessus du diaphragme.
T4	Tumeur s'étendant au delà du fascia de Gerota, incluant l'envahissement de contiguïté de la surrénale homolatérale.
N	Envahissement des ganglions régionaux
NX	les adénomégalies ne peuvent être évaluées
N0	Pas de métastase ganglionnaire
N1	Métastase ganglionnaire unique
N2	Plus de 1 métastase ganglionnaire
M	Métastase à distance
M1	Pas de métastase à distance
M2	Présence d'une métastase à distance

Regroupement des stades TNM

.Stade I : T1 N0 M0

.Stade II : T2 N0 M0

.Stade III : T3 N0 M0 et T1, T2, T3 N1 M0

.Stage IV : T4 N0, N1 M0, tous les T N2 M0 et tous les T N M1

4.2 FACTEURS PRONOSTIQUES :

Les facteurs influençant le pronostic peuvent être classés comme suit : anatomiques, histologiques, cliniques et moléculaires(13).

4.2.1 FACTEURS ANATOMIQUES :

Les facteurs pronostiques anatomiques comprennent : la Taille tumorale, le franchissement de la capsule rénale, l'envahissement veineux, l'envahissement de la graisse du sinus ou péri-rénale, l'envahissement surrénalien, l'envahissement ganglionnaire ou métastases à distance. Ces facteurs sont rassemblés dans le système universel de classification TNM(tableau6).

❖ Carcinome cliniquement localisé (T1-2) :

Le système TNM a changé au fil du temps, en particulier dans le seuil de taille de la tumeur pour définir le stade pour la maladie confinée à l'organe. La classification utilisée actuellement est la TNM2009.

Une vaste étude du Minnesota impliquant 840 patients a révélée que la transition du risque survient entre 4,5 et 5,0 cm avec un risque plus élevé se produisant dans les tumeurs de plus de 5 cm(14). Bien qu'il semble que l'augmentation de la taille tumorale est associée à un mauvais pronostic, le fait que les différents seuils de la taille tumorale ont été utilisés lors de la définition du stade T au fil des ans doit être pris en compte à la fois lorsque l'on compare les différentes études et aussi à l'intérieur de la meme étude où les patients ont été recrutés sur une longue période(15).

❖ Infiltration de la graisse perinéphretique (pT 3) :

Cela a été démontré comme un facteur pronostique indépendant(16,17). Ces études varient d'être relativement petite avec 78 patients au plus grande contenant 326 patients. L'une des faiblesses du système TNM est qu'il ne fait pas de distinction entre

les différents types d'extension vers la graisse perinéphrétique à l'intérieur de la catégorie pT3a, qui comprend également l'invasion directe de la glande surrénale. Cependant, l'invasion dans le sinus rénal, la graisse qui entoure le système collecteur, semble conférer un plus mauvais pronostic que l'atteinte de la graisse entourant la surface externe du rein lui-même(18).l'extension directe dans la surrénale homolatérale semble conférer le plus mauvais pronostic dans le groupe pT3a, avec des résultats équivalents à celles des pT4(19) C'est pourquoi l'interprétation des documents qui ne distinguent pas entre ces différents sous-catégories est limité.

❖ **L'invasion vasculaire:**

La présence de thrombus tumoral dans la veine rénale ou la veine cave inférieure a été montré pour être un facteur pronostique indépendant dans de nombreuses études (16,17,20,21) mais aucune d'entre elles n'a cependant pas estimé que l'invasion veineuse était pertinente pour toutes les tumeurs.

Golimbu et al(22) ont trouvé, parmi leurs 326 patients, que l'invasion de la veine rénale n'a pas d'effet significatif sur la survie à 5 ans.

Deux autres études comprenant 548 et 180 cas, ont conclu respectivement que l'invasion vasculaire était importante chez les patients avec un carcinome rénal cliniquement localisé plutôt que ceux qui ont une maladie métastatique (20,23) .une étude même petite en se concentrant sur l'invasion microvasculaire n'a pas confirmé ce constat(24).Il faut noter que l'invasion dans les vaisseaux visibles uniquement par le microscope, n'affecte pas le stade tumoral dans le système TNM. Au moins deux études ont montré que le thrombus tumoral dans les gros vaisseaux confère un mauvais pronostic que l'invasion microvasculaire (20, 24).Cependant, une étude de Cardiff (176 patients) a montré le rapport pronostique de tous les types d'invasion vasculaire;l'invasion microvasculaire a eu un risque plus élevé que l'envahissement de la veine rénale, mais il y avait chevauchement des intervalles de confiance à 95% entre les deux groupes(21)

❖ **Le statut ganglionnaire :**

Cela a été montré comme étant un facteur pronostique indépendant quel que soit le T (16, 26,27).il est intéressant de noter que l'évaluation du statut ganglionnaire a changé dans la TNM 2002. Un envahissement ganglionnaire est défini comme tout nodule circonscrit, distinct de la masse tumorale principale et dans la zone de drainage lymphatique, indépendamment du fait que le tissu ganglionnaire résiduel était présent ou pas.

4.2.2 FACTEURS CLINIQUES :

Une large gamme de facteurs cliniques ont été utilisés pour évaluer le pronostic. Ceux-ci sont énumérées dans le tableau 7 avec une évaluation de la base de données probantes pour leur utilisation clinique(15).

L'état clinique, qu'il soit évalué par le statut de performance (ECOG)(Tableau 8) ou l'échelle de Karnofsky(tableau 9), affecte le pronostic dans de nombreux cancers. Une grande étude rétrospective de 610 patients avec un carcinome à cellules rénales avancé de l'Institut Dana-Faber Cancer a trouvé, dans une analyse multivariée, que le statut de performance ECOG était un indicateur pronostique indépendant, ainsi que le temps du diagnostic, le nombre de sites métastatiques,et si le patient a eu une chimiothérapie cytotoxique antérieure et la perte de poids(28).Ce groupe a marqué chacun des groupes de statut de performance individuellement.

La présence ou l'absence de symptômes au moment de diagnostic a également été montré pour avoir une valeur pronostique.Il ya un certain nombre de symptômes différents qui peuvent être dues au carcinome à cellules rénales; ceux-ci peuvent être des symptômes locaux ou généraux tels que la perte de poids, ce qui a été montré pour être un indicateur pronostique indépendant(28,29,30)Parmi ces études, deux spécifient la perte de poids de 10% comme étant un facteur pronostique indépendant .la

Présentation symptomatique y compris les symptômes locaux tels que une douleur au flanc, masse du flanc, une hématurie et un varicocèle accompagnés de symptômes généraux et paranéoplasiques a été associée à une maladie plus agressive et une maladie de mauvais pronostic .Une étude de l'Université du Michigan a constaté que le mode de présentation était un facteur pronostique indépendant dans une analyse multivariée(31)

Un certain nombre de paramètres hématologiques ont été étudiés pour leur rapport au pronostic.une NFS est un test simple et facile à réaliser, Un faible taux d'hémoglobine a été trouvé par un certain nombre d'études comme indicateur pronostique (32,33,34) .Citterio et al.(34) spécifient un taux d'hémoglobine $\leq 10\text{g} / 100\text{ml}$, tandis que les autres ont dit une hémoglobine inférieure à la limite inférieure de la normale était suffisante pour diminuer les chances de survie des patients.

Le Nombre de leucocytes a également été étudié. Un taux élevé de neutrophiles a été montré par Négrier et al(32) être associé avec une progression rapide de la maladie.

La Numération plaquettaire (en particulier thrombocytose) a également été montré avoir une valeur pronostique. Un groupe d'Atlanta ont étudié 259 patients avec thrombocytose et CCR métastatique(35) divisés en deux groupes: groupe 1 comprenait 112 patients dont la numération plaquettaire est moins de $4 \times 10^5/\text{IL}$ et le groupe 2 avec 147 patients avec une numération plaquettaire supérieure à $4 \times 10^5/\text{IL}$.la moyenne de survie dans le groupe 2 était significativement plus mauvaise que dans groupe 1;. Ils ont conclu que les patients avec un taux de plaquette normal ont une espérance de vie 64% plus longue que ceux ayant une thrombocytose.

Les Marqueurs inflammatoires sont souvent élevés chez les patients atteints d'un carcinome à cellules rénales. Ljungberg et al(36) a examiné un nombre de paramètres de l'inflammation chez 170 patients avec un carcinome rénal, y compris la vitesse de sédimentation (VS), protéine C-réactive (CRP), l'haptoglobine, la ferritine, l'orosomucoïde et l'alpha 1-antitrypsine. Tous ont été significatifs comme étant des facteurs pronostiques en analyse univariée, mais seul l'orosomucoïde était un facteur de survie indépendant sur une analyse multivariée incluant tous les six marqueurs de l'inflammation. Cependant lorsque le stade et le grade ont été inclus dans l'analyse, seule la VS a été trouvée avoir une pertinence pronostique indépendante. En utilisant une analyse de régression de Cox, un groupe danois a également constaté, qu'un taux élevé de VS étudié avec le stade tumoral étaient le seul variable statistiquement significatif dans 258 patients qui avaient tous été traités par néphrectomie(37).

L'hypercalcémie a été traditionnellement considéré comme un marqueur de mauvais pronostic car la majorité des patients qui ont un cancer du rein et une hypercalcémie ont une maladie métastatique. Dans une vaste étude de 670 patients avec CCR métastatique, une calcémie corrigée > 10 mg / dl a été trouvée comme un facteur pronostique indépendant pour la survie(38). Dans un groupe de 160 patients atteints de carcinome à cellules rénales, 27 avaient une hypercalcémie, dont 24 étaient au stade IV de la maladie, avec des métastases osseuses présentes dans 14 cas (39). Aucune donnée n'a été fournie concernant la survie des patients ayant une hypercalcémie par rapport à ceux qui ne l'ont pas, mais le degré d'hypercalcémie ne semble pas être important.

La phosphatase alcaline sérique est un marqueur qui peut être augmenté avec ou sans hypercalcémie. Chuang et al ont étudiées chez 365 patients avec un CCR(40), ceux ayant un stade I ont une fréquence plus faible d'un taux phosphatase alcaline augmenté, mais il n'y avait aucune différence significative entre les autres stades. Les patients ayant un taux normal de PAL ont un niveau de survie spécifique à 5ans significativement mieux par rapport à ceux avec des niveaux élevés. L'échec de la normalisation de la phosphatase alcaline sérique après néphrectomie a été associée à une maladie résiduelle ou métastatique. Cependant, chez les patients ayant des taux normaux après la chirurgie, le développement d'une maladie récidivante ou métastatique n'a pas été nécessairement accompagnée d'une augmentation de la phosphatase alcaline sérique, ce qui limite l'utilisation de ce marqueur dans le suivi des patients. Des auteurs ne se prononcent pas sur l'utilité de ce marqueur comme un facteur pronostique indépendant, tandis que d'autres ont cependant confirmé qu'un taux de PAL élevé est un facteur prédictif indépendant de survie(40)

Tableau7 : facteurs pronostiques cliniques de CCR(15)

	Worse prognosis	Grade of recommendation
Performance status	. ↓ Status	B
Symptoms	. Systemic symptoms	C
	. Symptomatic presentation	D
Haematological indices	. ↓ Hb	C
	. ↓ Neutrophil count	C
	. ↓ Platelet count	D
Inflammation markers	. ↑ ESR	C
	. ↑ CRP	C
	. ↑ LDH	C
Serum calcium	. ↑ calcium level	C

Tableau8: Staut de performance ECOG(eastern cooperative oncology group)*

Grade	Description
0	Pleinement actif - Le malade peut exerecer son activité normale sans aucune restriction
1	Restreint dans les activités physiques fatigantes, mais pouvant ambulatoire, pouvant exercer une activité sans contraintes physiques importantes - activité domestique légère, bureau, etc.
2	Patient ambulatoire et capable de s'occuper de lui-même pour ses soins personnels, mais incapable d'activité professionnelle ou à la maison. Debout plus de 50% de la journée.
3	Ne pouvant faire que le minimum pour ses soins personnels. Confiné au lit ou à la chaise plus de 50% de la journée.
4	Complètement handicapé dans sa vie, confiné au lit ou à la chaise, nécessitant l'assistance pour sa toilette et ses soins quotidiens.

* As published in *Am. J. Clin. Oncol.*: Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: *Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982.

Tableau 9:score de Karnofsky*

Description simplifiée	Score	État global	Critères
Peut mener une activité normale sans prise en charge particulière	100%	Asymptomatique	État général normal, sans symptômes ou signes de la maladie
	90%	Symptômes mineurs	Activités normales, mais signes ou symptômes mineurs de la maladie
	80%	Légèrement limité	Activités normales, mais avec des efforts
Incapable de travailler, mais reste autonome et le séjour au domicile est possible	70%	Assure ses besoins personnels	Peut s'occuper de lui-même, mais incapable de mener une activité normale ou de travailler
	60%	Besoin d'assistance ponctuelle	Nécessite une aide occasionnelle, mais peut assurer la plupart de ses soins personnels
	50%	Besoin d'assistance constante	Nécessite une aide importante, avec des soins médicaux fréquents
	40%	Handicapé	Semi-autonome, nécessite une assistance médicale constante. Confiné au lit plus de 50% du temps de veille
Incapable de s'occuper de lui-même	30%	Sévèrement handicapé	Hospitalisation indiquée, bien que le décès ne soit pas imminent
	20%	Très handicapé	Hospitalisation permanente nécessaire, avec besoin d'un traitement de soutien intensif
État terminal	10%	Moribond	Processus fatal progressant rapidement
	0%	Décès	

* Karnofsky D. *The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer.*
Columbia University Press, New-York 1949 : 191-205

4.2.3 FACTEURS HISTOLOGIQUES :

Les facteurs pronostiques histologiques incluent le grade de Fuhrman, le sous-type histologique, la présence de composante sarcomatoïde, l'invasion microvasculaire, la nécrose tumorale et l'envahissement du système collecteur. Le grade nucléaire de Fuhrman est le système de classification histologique le plus largement accepté pour le cancer du rein [41].

❖ *Le grade nucléaire de Fuhrman :*

Il s'agit d'un grading nucléaire simple et reproductible basé sur l'aspect du noyau et du nucléole. Quatre grades sont ainsi définis, correspondant à des pronostics de plus en plus défavorables. **Le grade I** correspond à des noyaux ronds, d'environ 10µm, avec un nucléole mal visible ou absent ; **le grade II** correspond à des noyaux ronds, un peu irréguliers, d'environ 15µm avec un nucléole visible mais petit ; **le grade III** correspond à des noyaux très irréguliers, d'environ 20µm avec un nucléole large et proéminent ; **le grade IV** correspond à noyaux bizarres ou multilobés de plus de 20µm avec un nucléole proéminent et une chromatine irrégulière. Cependant, les pathologistes tendent de plus en plus à évaluer ce grade uniquement sur la taille du nucléole en faisant abstraction de la taille et de la forme du noyau. La présence d'une composante sarcomatoïde fait classer la tumeur en grade IV qui est classé comme de mauvais pronostic. Il convient d'estimer le pourcentage de cette composante sarcomatoïde, certains protocoles thérapeutiques définissant le seuil de 50% comme correspondant à une entité à prendre en charge de manière particulière. Le grade de Fuhrman de la tumeur doit être défini sur le contingent de grade le plus élevé, quelle que soit son importance relative au sein de la tumeur. Le grade de Fuhrman possède une forte valeur pronostique, indépendante des autres paramètres. Bien que certains auteurs lui reprochent un manque de reproductibilité interindividuelle, il reste reconnu comme la méthode la plus fiable de grading histologique (42).

Plusieurs groupes ont rapporté la caractéristique indépendante du grade de Fuhrman comme facteur pronostique(24,43,44). dont deux grandes études rétrospectives impliquant 477 patients de Californie et 333 de l'Italie. La plus grande de ces deux études a confirmé son utilisation à la fois dans la maladie localisée et métastatique. Un autre groupe italien porté spécifiquement sur les patients subissant une néphrectomie pour les tumeurs intracapsulaires pT1 et pT2(45). 213 patients inclus avec un suivi médian de 52 mois. Ils ont trouvé une différence dans la survie pour les patients avec le grade de Fuhrman 1 et 2 par rapport aux grades 3 et 4 pour les deux étapes. La différence cependant est cliniquement plus importante pour les tumeurs pT2, avec un taux de survie spécifique à 5ans de 72,2% par rapport à 20%, respectivement. une étude américaine, incluant 840 patients a confirmé que le grade de Fuhrman est un facteur pronostique indépendante dans les tumeurs pT1. Dans une étude de 170 cas, alors que le stade et le grade sont indépendants, le grade était statistiquement supérieure dans une analyse multivariée(46)

Des Études ponctuelles se sont prononcées contre l'importance de du grading nucléaire. Par exemple, une petite étude rétrospective de 237 cas avec des tumeurs cliniquement localisées traitées par néphrectomie totale élargie sur une période de 20 ans(47) a conclu que le grade nucléaire, tout en ayant un impact significatif sur la survie, ne pourrait pas être utilisé pour prédire le pronostic des patients au sein du même stade pathologique.

❖ *le sous-type histologique :*

Une étude multicentrique (4063 patients), a constaté que les patients avec un carcinome à cellule claire localisé avaient un Taux de survie à 5ans (73,2%) moins que le papillaire (79,4%) ou le chromophile(87,9%)(48). En comparant les deux formes moins courantes du carcinome rénal, le sous-type chromophile a été associée avec de meilleurs résultats que le papillaire dans seulement deux études (48,49). Cependant, lorsque l'analyse multivariée a été effectuée pour tenir compte à la fois du stade et du grade histologique(48,49) le type histologique n'a été significatif que dans une seule étude(50).

Les données concernant les sous-types rares de cancer sont négligeables, mais les patients atteints de tumeurs inclassables semblent avoir un mauvais pronostic(51, 52)Beaucoup de ces tumeurs sont inclassables en raison du changement sarcomatoïde, lui-même associé avec un pronostic sombre(53,54) A l'autre bout du spectre,le carcinome rénal multiloculaire kystique,qui est composé d'entièrement de kystes avec un petit nombre de cellules carcinomateuses est associé à un excellent pronostic (55).

La présence de cellules granulaires (cellules avec un grand nombre de mitochondries) dans les carcinomes à cellules claires a également montré une certaine importance pronostique.une étude relativement petite de 79 cas, mais avec un bon moyen de suivi sur une période de 10 ans, a montré que le pourcentage de cellules granulaires dans une tumeur ne semble pas avoir de corrélation avec une survie à long terme, mais plutôt à court terme, jusqu'à 3 ans après le diagnostic, la survie était significativement plus élevée pour les patients avec des tumeurs contenant moins de 20% de cellules granulaires(56). Dans une étude de 175 cas, Reis et Faria a montré que les tumeurs papillaires ou solides composés principalement de cellules claires(contenant principalement des lipides avec peu d'organelles) avec présence ou pas de cellules granulaires dispersées ont un meilleur pronostic que les tumeurs avec une grande proportion de cellules granulaires ou une composante sarcomatoïde(57).

❖ *La nécrose tumorale :*

La Nécrose tumorale est bien établie comme étant un facteur indépendant de mauvais pronostic en particulier pour les maladies cliniquement localisées,

Que ça soit par examination macroscopique(58) ou microscopique(59) Lorsque le sous-typage a été effectué, l'association était significative seulement pour les carcinomes conventionnelles et chromophobes,mais pas pour le carcinome papillaire(50)

4.2.4.1 Le compte-rendu histopathologique(60) :

Il est recommandé aux pathologistes (Grade C) de proposer un compte rendu et une conclusion standardisés qui reprendront tous les critères histologiques dont l'urologue ou l'oncologue auront besoin pour une prise en charge thérapeutique optimale (Société Française de Pathologie <http://www.sfpathol.org/>) (voir annexe 2) :

- type histologique de la tumeur selon la classification WHO 2004
- taille (plus grand diamètre en centimètres) ;
- grade de Furhman ;
- composante sarcomatoïde en pourcentage ;
- envahissement locorégional (oui/non) :
 - cavités pyélocalicielles ;
 - veine rénale ;
 - graisse hilare ;
 - graisse péri-rénale ;
 - fascia de Gerota ;
- hémorragie / Nécrose (oui/non) ;
- embolies vasculaires microscopiques (oui/non) ;
- ganglions hilaires ;
- surrénales : si envahie (par contiguïté ou par métastase) ;
- marges chirurgicales, exérèse complète ou non pourtumoréctomie ou néphrectomie partielle ;
- rein non tumoral ;
- TNM (2009) : pT N M.

4.2.4 FACTEURS MOLECULAIRES (Fig 22) :

Au cours des deux dernières décennies, la dissection moléculaire de cancer a augmenté notre compréhension des voies moléculaires qui sont modifiées dans les cellules néoplasiques. Bien que certains biomarqueurs se sont avérés être associés à d'autres facteurs cliniques et / ou histologiques bien établis de CCR (tableau 10), les autres démontrent un effet significatif sur la survie sans progression, la survie globale, la mortalité spécifique par cancer, le pronostic, et même la valeur ajoutée lorsqu'elles sont incorporées dans des modèles pronostiques (tableau 11).

De nombreux marqueurs moléculaires ont été utilisés notamment: l'anhydrase carbonique IX (Caix), le facteur de croissance vasculaire endothélial(VEGF), facteur inductible par l'hypoxie (HIF), le facteur de prolifération Ki67, le p53, le PTEN, la cadhérine E, et le facteur d'adhésion cellulaire CD44(61,62) (niveau de preuve 3).

À ce jour, aucun de ces marqueurs n'a montré une amélioration de l'exactitude prédictive des systèmes pronostiques actuels et leur utilisation n'est donc pas recommandée en pratique courante. Enfin, même si le profil d'expression génique semble une méthode prometteuse, il n'a pas permis jusqu'à présent d'identifier de nouveaux facteurs pronostiques pertinents (63).

❖ *L'anhydrase carbonique IX(CAIX):*

L'anhydrase carbonique IX (CAIX) est une protéine transmembranaire qui régule l'activité de l'HIF-1 α , elle est associée à la croissance néoplasique, un phénotype tumoral agressif, et un pronostic pauvre dans un large spectre de tumeurs humaines [64-67]. CAIX sert à réguler les niveaux de pH intra et extracellulaire en réponse à l'hypoxie tumorale et après le métabolisme anaérobie. Dans le CCR, en particulier le CRCC, CAIX peut établir le diagnostic car il est exprimée dans > 80% des échantillons de CCR et 90% des CRCC, une expression élevée de CAIX est associée à un meilleur

pronostic chez les patients avec un CCR localisé et métastatique [68,69]. Par exemple, des niveaux élevés de CAIX ont été montrés pour être inversement proportionnelle à la dissémination métastatique ($p = 0,036$), et une haute Expression CAIX prédit une meilleure survie, même après correction des effets de stade T, le grade de Fuhrman, le statut ganglionnaire, et le score de performance (tous les $p \leq 0,005$) [69]. un niveau bas de CAIX ($\leq 85\%$) prédit un mauvais pronostic chez les patients avec un CCR métastatique (un hazard ratio [HR]: 3,10; $p < 0,001$) [69] et même après ajustement pour les effets de la clinique et les caractéristiques pathologiques (HR: 4,76; $p < 0,001$) [68]. Des résultats similaires ont été rapportés chez les patients qui ont reçu l'interleukine-2 ($p = 0,04$) [70]. Cependant, une faible expression de CAIX n'a pas été associée au décès par le CCR après ajustement de l'effet du grade tumoral ($p = 0,3$) ou nécrose tumorale de coagulation ($p = 0,1$) [71]. Il est à espérer que les données des essais en cours fourniront une meilleure compréhension pour ce marqueur hautement prometteur [63,64]. En plus de valeur pronostique, la prévalence spécifique de CAIX dans le CCR et le caractère spécifique pourrait servir comme cible idéale pour l'imagerie et la thérapie à l'aide des anticorps monoclonaux tels que le G250.

❖ ***Le VEGF (vascular endothelial growth factor):***

L'Augmentation de la production de VEGF se produit chez les patients avec CCR ayant des altérations de gène VHL ($p < 0,001$) et un stade avancé ($p < 0,001$) [72]. Une expression élevée de VEGF a été rapportée chez 29% des patients avec des CRCC et chez 67% des patients atteints de CCR papillaire ($P = 0,02$) [73], mais n'ont pas pu être confirmés par d'autres études. En CRCC, l'expression du VEGF est corrélée avec la taille de la tumeur ($p = 0,05$) [73], le grade de Fuhrman ($p = 0,002$), la nécrose tumorale ($p = 0,001$), le stade tumoral ($p = 0,006$) [72], l'invasion de microvaisseaux ($p = 0,01$) [74], le taux de progression de CCR ($P = 0,01$) [73], et la survie

spécifique[73,75].des études de confirmation sont nécessaires pour évaluer la voie du VEGF avec des molécules en aval, le pERK ki peuvent servir de biomarqueurs à la réponse thérapeutique. En dépit de ses caractéristiques prometteuses,le VEGF attend la confirmation de sa valeur ajoutée et de la validité externe.

❖ ***Le Facteur HIF(hypoxia inducible factor):***

L'expression accrue de HIF- α a été enregistrée dans 75%(24 sur 32) des CCR à cellules claires et seulement 38% (3sur8) des cas de carcinome rénal non-à cellules claires [76]. Lidgren et al. ont montré que le CRCC a une expression de HIF-1 α significativement plus élevée par rapport au CCR papillaire ou chromophile [77].La signification pronostique de niveau de HIF- α a été enregistrée seulement pour les patients atteints de CRCC (p = 0,02),mais pas chez les patients avec un CCR papillaire(p = 0,2) [77].Les mêmes auteurs ne rapportent aucune différence de survie entre les patients avec une expression HIF- α haute ou basse dans les deux types de carcinome à cellules claires et papillaires(tous p \geq 0,1) [78].A l'inverse, Klatte et al. ont montré une survie pauvre(13,5 vs 24,4mois, p = 0,005) avec l'élévation des niveaux de HIF-1 α dans les tissus tumoraux.Les différences méthodologiques et analytiques peuvent expliquer les différents résultats [79]. Pour les patients exposés au sunitinib,des niveaux élevés de HIF-1 α (P = 0,003) ou de HIF-2 α (p = 0,001) confèrent une réponse favorable au traitement (défini comme réponse complète ou partielle)[80].De toute évidence, une méthodologie standardisée et d'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre le pronostic et le rôle prédictif de HIF- α . Une Valeur ajoutée et des données externes de validité sont attendus.

❖ **Le Ki-67 :**

Le Ki-67 est un marqueur de prolifération cellulaire associée à un phénotype agressif dans le CRCC [81,82].une surexpression de Ki-67 prévoit des taux de récurrence plus élevés (HR:1,05; p = 0,02) [83] et une survie médiocre(HR: 1,95, p <0,001)[84].plus récemment, la combinaison de Ki-67 et CAIX (HR: 1,76, p <0,001) a dépassé la capacité pronostique de grade nucléaire dans les analyses de mortalité spécifiques du cancer [82].

❖ **La Protéine P53 :**

La protéine p53 est une molécule de liaison à l'ADN impliquée dans la régulation de la transcription [85].la p53 joue un rôle important dans la régulation de la croissance et la prolifération cellulaire par l'arrêt du cycle cellulaire et l'induction de l'apoptose cellulaire quand les dommages de l'ADN se produisent [86].les mutations du gène p53 sont détectées par coloration immunohistochimique en raison de leur demi-vie prolongée [87].la surexpression de p53 dans le CCR papillaire,chromophile, et le CCR à cellules claires a été enregistrée dans 70%, 27%, et 12% des tumeurs respectivement [87]. La surexpression de p53 était un facteur prédictif indépendant dans la survie sans métastases chez les patients atteints d'un CRCC(p = 0,01)[88]. Le rôle pronostique de p53 dans le CCR reste cependant controversé avec des études ne montrant pas de valeur pronostique indépendante pour la survie (HR: 1,75, p = 0,07) [89]. Dans d'autres études,sa signification pronostique a été limitée aux patients avec une maladie localisée uniquement (p = 0,002) [90].

❖ *Le PTEN (phosphatase and tensin homolog) :*

PTEN est une protéine suppresseur de tumeur codée par le gène suppresseur de tumeur PTEN (Fig 22). En amont de mTOR, la phosphatase PTEN régule la voie mTOR par phosphorylation d'Akt par l'inhibition de PI3K [91]. Bien que la mutation de PTEN peut être un événement rare, la perte de PTEN se produit au cours de la cancérogenèse et est associée à un pronostic défavorable dans le CCR (91).

L'Expression de PTEN est plus élevée dans les tumeurs de stade T inférieure, le CCR à cellules non claires, et un stade localisé. la Haute expression de PTEN améliore la survie (HR: 0,74, p = 0,3) [92]. Ainsi les inhibiteurs de mTOR peuvent être plus bénéfiques chez les patients atteints d'expression de PTEN bas. Toutefois, récemment, aucune corrélation entre le taux initial PTEN et l'efficacité du temsirolimus n'a été observée chez les patients à risque élevé ayant un CCR métastatique[93].

4.2.5 AUTRES FACTEURS PRONOSTIQUES :

En raison de la subjectivité du grading nucléaire, **la morphométrie nucléaire** a été utilisée pour déterminer si les caractéristiques du noyau pouvaient prédire le pronostic des patients avec plus de précision. Un certain nombre de valeurs morphométrique ont été étudiées. Trois études relativement petites ont montré que le **domaine nucléaire moyen(MNA)** est un indicateur pronostique indépendant dans le CCR localisé (94-96) Il s'agissait de 39,41 et 95 patients, respectivement. La première étude a révélé que le MNA, s'il est combiné avec **le facteur d'élongation nucléaire moyen(MNEF)**, qui est considéré aussi comme un facteur pronostique indépendant, devient fortement associé à la survie. La seconde étude a révélé, bien que le grade nucléaire était un indicateur pronostique important, de nombreux patients présentaient un CCR grade 2. Ces chercheurs ont donc analysé les patients de stade 1 avec Grade 2 de la maladie et ont constaté qu'aucun des 24 patients décédés dans les 5 ans suivant le

diagnostic n'a eu un MNA inférieur à $32\mu\text{m}^2$. Le plus grand essai espagnol utilise une MNA légèrement plus grande de 35.ainsi, en utilisant ce niveau ils ont créé deux groupes pronostiques indépendamment du stade, ceux avec des domaines en dessous de ce seuil sont de bon pronostic avec une survie à 5 ans de 96,7% et ceux au-dessus de ce niveau dans un groupe de mauvais pronostic avec une survie à 5 ans ne dépassant pas 17,2%. **L'indice nucléaire moyen(MNI)** a également été évalué pour sa signification pronostique, il représente le rapport entre le domaine nucléaire moyen des cellules cancéreuses et celui des cellules tubulaires rénales normales.

Une étude de 76 patients a pu retrouver une corrélation entre le MNA et le MNI et le grade tumoral.L'analyse multivariée,incluant le grade,constate que le MNA et le MNI sont les deux facteurs prédictifs indépendants de survie(97). Autres critères morphométriques ont été rapportés comprennent le **périmètre nucléaire**, le **diamètre majeur et mineur**(98,99) le **facteur moyen d'élongation nucléaire**, (100) le **volume nucléaire moyen** (94, 101) et la **distance d'ellipticité nucléaire**(100) Parmi ceux-ci le facteur d'élongation nucléaire et le volume nucléaire moyen se sont avérés être des facteurs pronostiques indépendants.

Une autre propriété du noyau du carcinome à cellules rénales, qui semble avoir une certaine importance pronostique, est l'énumération des régions argyrophiles organisateurs de nucleoles(**AgNOR**). Il s'agit de la région chromosomique dans laquelle le gène d'ARNr est codée,et autour de laquelle le nucléole est formé. Deux études, l'une utilisant un échantillon de 185, l'autre avec seulement 21patients, ont été intéressées à la signification pronostique de comptage des NORs. la petite étude a révélé que le seuil 5,94 AgNORs par cellule pourrait être utilisée pour prédire la survie, avec ceux dont le décompte est inférieur à ce chiffre ont un meilleure taux de survie(102). La plus grande étude a également trouvé un avantage de survie statistiquement significative à ceux qui ont un faible décompte de AgNORs(103). Une

alternative au simple comptage de nombre des AgNORs par cellules est d'obtenir un rapport entre le NOR compté dans chaque noyau néoplasique et celui d'un noyau normal pour produire un **index NOR**. Un groupe japonais a étudié chez 59 cas de carcinomes à cellules rénales l'index NOR en distinguant deux groupes par un index NOR moyen qui était de 0.76(104). Ceux qui ont un index NOR inférieur à la moyenne ont une mortalité significativement plus faible que ceux ayant un index élevé quelque soit le stade.

Tandis que la forme et la taille nucléaire semblent avoir une certaine importance dans le pronostic, d'autres facteurs concernant l'ADN et sa structure génétique ont été étudiés. **La ploïdie** des tumeurs a été étudiée avec des résultats variables. la teneur en ADN mesurée par cytométrie en flux a été jugée comme facteur pronostique indépendant dans une petite étude de 154 patients(104).Le pronostic est mauvais pour les tumeurs non diploïdes.D'autres études ont également constaté que l'aneuploïdie constitue un facteur pronostique défavorable(105). Un groupe scandinave a trouvé que les métastases ont été plus fréquemment aneuploïdes par rapport à la tumeur primaire, ce qui indique une capacité métastatique plus importante dans la population des cellules aneuploïdes(107). Un groupe finlandais dans une étude comportant 124 patients a toutefois conclu que l'aneuploïdie était liée à un résultat favorable de la maladie dans deux analyses uni-et multivariées(108). Ils ont suggéré que l'instabilité génomique dans les cellules aneuploïdes peut réduire leur capacité à résister à la réponse immunitaire de l'hôte,ou que les tumeurs aneuploïdes sont plus sensibles au traitement.

Outre la protéine P53, d'autres produits de gènes suppresseurs de tumeurs ont été étudiés, y compris les protéines du cycle cellulaire **p21, p27 et pRb**. Haitel et al ont constaté que p27 et pRb, en analyse multivariée des résultats de 104 patients, constituent des facteurs pronostiques indépendants, alors que le p21 n'a pas de valeur pronostique prédictive(109). Migita et al a également constaté que des faibles niveaux de p27 étaient associés à un mauvais pronostic(110).

Un certain nombre de protéines intra-et extracellulaire ont été étudiés pour leur caractère pronostique. Une étude de 93 patients a révélé que la surexpression de la protéine **clustérine** anti-apoptotique était un facteur prédictif indépendant de la récurrence tumorale et de survie globale(111). la protéine de choc thermique 72(**HSP72**) a été retrouvée, dans une petite étude de 42 patients, comme étant un facteur pronostique favorable et son expression peut être augmentée par un traitement avec le rIFN-gamma(112).

D'autres protéines impliquées dans l'infiltration tumorale comme les **métalloprotéinases matricielles(MMP)** et **l'activateur du plasminogène de type urokinase et son inhibiteur**. l'Augmentation de l'expression de MMP2, MMP9, les inhibiteurs tissulaires de métalloprotéinases (TIMP) 1 et 2 ont été associées à un mauvais pronostic dans des échantillons de 153 de carcinome à cellules renales(113). Un groupe allemand étudiant un échantillon de 152 patients a trouvé que l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène à un niveau supérieur à 12 ng / mg est un indicateur puissant et indépendant d'un mauvais pronostic, permettant la discrimination de leurs patients en risque élevé et faible(114).

La présence d'un **infiltrat lymphocytaire** associée à La tumeur peut représenter une manifestation d'activité anti-tumorale. Cependant, une étude de 309 patients a révélé que l'infiltration de mononucléaires a été associée à un haut grade

et une mortalité par CCR plus élevée, même après un ajustement multivarié (115). Cette association avec un grade élevé et un faible pronostic a été montrée pour les deux types de lymphocytes CD 4 + et CD 8 + dans une étude japonaise de 221 patients(116). Toutefois, ce groupe compte une forte proportion de marqueur de prolifération (ki-67 +) des Cellules CD + 8, qui est associée à une survie plus longue. Cela suggère que l'expansion de la partie CD8 + est associée avec une activité antitumorale. Une autre étude a signalé qu'une diminution des cellules CD8 + par rapport aux lymphocytes CD4 + est associée à un meilleur pronostic, mais ce fut une petite étude de 79 patients(117). Les patients dans cette étude étaient plus susceptibles de répondre à l'immunothérapie s'ils avaient moins de 25% de lymphocytes CD8 + ; et la présence de plus de 25% CD8+ était associée à une progression rapide.

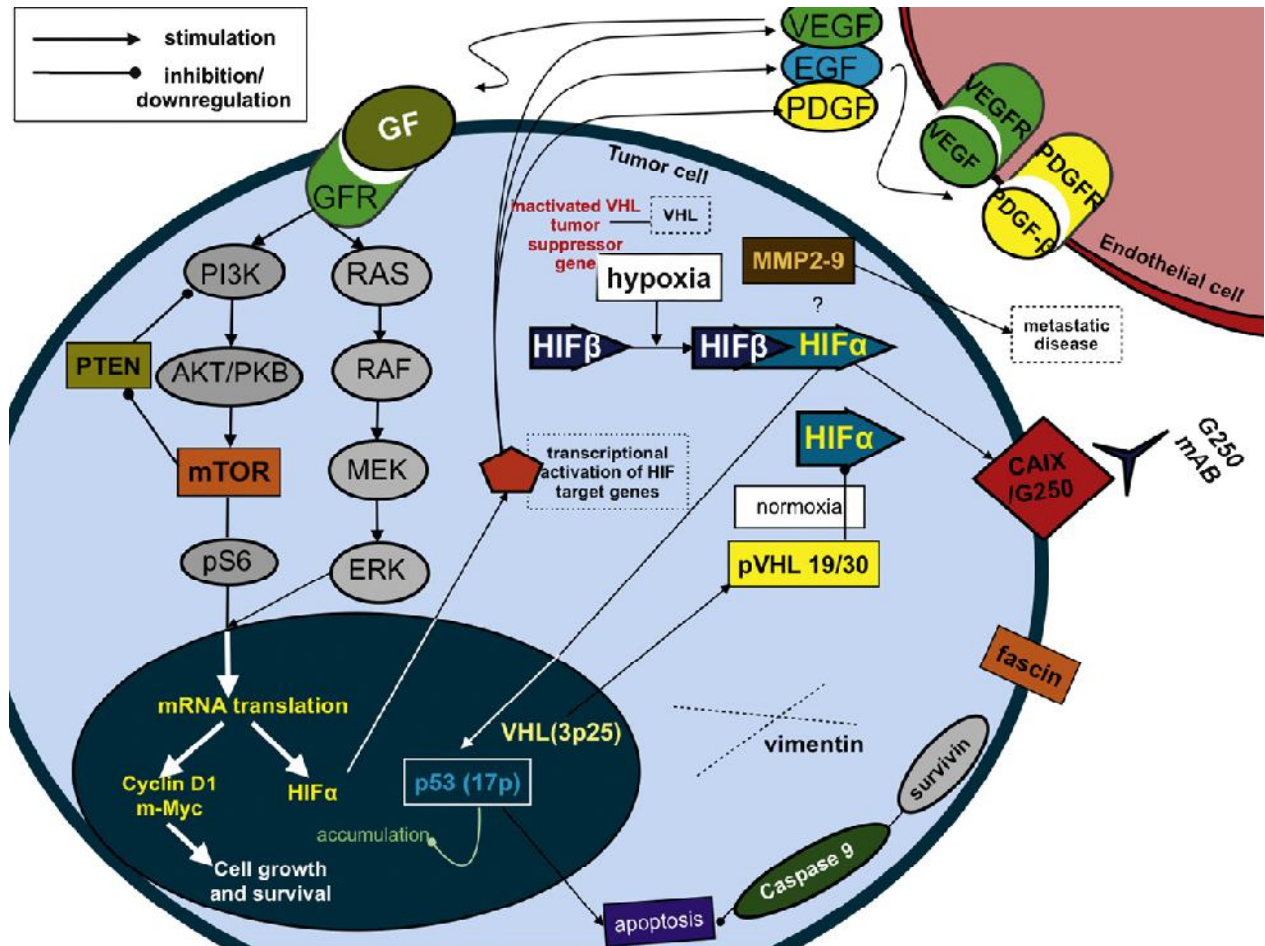


Fig 22 : les principaux marqueurs moléculaires pronostiques dans le CCR .

AKT/PKB = akt/protein kinase B (gene); CAIX = carbonic anhydrase IX; EGF = endothelial growth factor; ERK = extracellular signal-regulated kinase; GF = growthfactor; GFR = growth factor receptor; HIF = hypoxia-induced factor; MEK = methyl ethyl ketone; MMP =matrix metalloproteinase;mTOR =mammalian target of rapamycin; PDGF = platelet-derived growth factor; PDGFR = platelet-derived growth factor receptor; PTEN = phosphataseand tensin homolog; VEGF = vascular endothelial growth factor; VEGFR = vascular endothelial growth factor receptor; VHL = Von Hippel-Lindau. (15)

Tableau 10: marqueurs moléculaires et leur association avec d'autres caractéristiques cliniques et/ou pathologiques bien établies de CCR(118)

Marker	Histology	Tumor stage	Tumor size	Tumor necrosis	Tumor grade	Metastatic disease/progression	Other
Neutrophil							
CRP						+	
VHL						+	
HIF- α	+ (clear cell)						
Tissue-based							
VEGF	+/ns (papillary)	+	+	+	+		Predictor of microvessel invasion
CAIX				ns	ns	+	
mTOR							
pS6						+	
PTEN		+					
pAkt					+		+
Other							
Caveolin-1	+ (clear cell)						
p53	+ (papillary)					+	
Ki-67							
Survivin	+ (all HS)				+		Predictor of aggressive disease
B7-H1						+	
Vimentin	+ (clear cell/papillary)						
Fascin	+ (sarcomatoid)	+	+			+	
MMP	+ (non clear cell)				+		Predictor of aggressive disease
IMP3	+ (sarcomatoid)	+		+		+	Predictor of lymph node involvement
Blood-based							
VEGF							
CAIX	+ (clear cell)	+/ns	+		ns		
NGAL							
SAA						+	
IGF-1							
NMP-22							Predictor of RCC diagnosis

+ : associated with; ns: not significant.

Tableau 111 :marqueurs moléculaires et leur association avec la survie sans progression (PFS), la survie globale (OS), la mortalité spécifique par cancer (CSM),le pronostique, l'efficacité thérapeutique et la valeur ajoutée dans les modèles pronostiques établies de CCR(118).

Marker	Prognosis	PFS	OS	CSM	Treatment efficacy	Added value in prognostic models
Neutrophil		+	+	+	ns (low response rate in IL-2 patients)	+
CRP			+			+
VHL		+/ns	+	+	+	+
HIF- α			+		+	
Tissue-based						
VEGF		+		+		
CAIX	+					+
mTOR						
PS6			+		+	
PTEN			+		+	
pAkt	+			+	+	
Other						
Caveolin-1			+/ns (coexpression with Akt/mTOR)			
p53			Ns			
Ki-67		+	+	+	+	
Survivin		+	+			
B7-H1			+	+		
Vimentin	+					
Fascin						
MMP			+			
IMP3		+		+		+
Blood-based						
VEGF		+/ns	+/ns (in metastatic RCC)+ (in sorafenib patients)		+	
CAIX		+		+		
NGAL		+				
SAA			+			
IGF-I			+			
NMP-22						

+: association; ns: not significant.

4.2.6 SYSTEMES PRONOSTIQUES ET NOMOGRAMMES :

Afin d'améliorer la performance des systèmes pronostiques usuels du cancer du rein, des systèmes prédictifs plus complexes combinant plusieurs variables cliniques indépendantes ont été élaborées. Ils peuvent théoriquement améliorer la prise en charge des patients. Ils permettent de donner une information précise aux patients sur laquelle l'urologue peut se baser pour établir le suivi.

Ils évaluent le risque évolutif avec plus d'exactitude que les variables pronostiques usuelles, ce qui est particulièrement utile pour la stratification des patients inclus dans des essais cliniques.

Dans le cancer du rein localisé, les 2 systèmes les plus performants sont l'UISS et le SSIGN. Dans les cancers du rein métastatiques, deux outils prédictifs de la réponse à l'immunothérapie ont été utilisés : le modèle du Groupe français d'immunothérapie et le modèle de Motzer. Des modèles préopératoires pouvant prédire la survie spécifique à dix ans existent désormais, mais leur utilisation reste limitée à l'inclusion dans des essais cliniques.

Les critères de qualité d'un système pronostique incluent : la combinaison de variables pronostiques indépendantes, une validation externe et une quantification de la précision pronostique (entre 0,5 et 1).

4.2.6.1 Les systèmes pronostiques dans le cancer du rein localisé (Tableau 17,19) :

❖ Le nomogramme de Kattan ;

Le premier et le plus ancien est le nomogramme de Kattan, qui combine les symptômes au diagnostic, le sous-type histologique (cellule claire, papillaire, chromophobe), la taille de la tumeur et le stade TNM 1997 [122]. Ce système a été validé en externe à l'occasion d'une comparaison entre modèles pronostiques et sa précision prédictive n'était que de 0,77, c'est-à-dire peu différente du stade TNM.

❖ L'UISS ;

Le deuxième système pronostique majeur est l'UISS (Ucla Integrated Staging System) (figure 12) . Il combine le stade TNM, le grade de Fuhrman, ainsi que le score ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) et intègre une variante pour la maladie localisée et pour la maladie métastatique [123] .Il a l'avantage d'avoir été validé à plusieurs reprises. En moyenne, la valeur prédictive était de 0,8. Le système montrait, au moins dans la maladie localisée, une bonne précision pronostique et une bonne reproductibilité.

❖ Le SSIGN ;

Le troisième système pronostique important est le « SSIGN » pour « Stage », « Tumor Size » « Fuhrman Grade » et « Tumor Necrosis ». Cet outil a été mis au point uniquement pour les carcinomes à cellules claires (tableau 13,14)[124] . À la différence du modèle de Kattan et de l'UISS, il n'inclut pas de variables cliniques.

Ce modèle n'a été validé de manière externe qu'une seule fois dans le cadre d'une petite série monocentrique(125). Cependant, la précision pronostique était de 0,88, ce qui en fait potentiellement un des modèles les plus pertinents. Il existe toutefois la contrainte de disposer systématiquement de l'évaluation de la nécrose tumorale.

Karakiewicz *et al.* ont mis au point un nomogramme prédictif dans le cancer du rein (**figure 12**) , qui repose sur la classification TNM 2002, la taille tumorale (définie comme une variable continue), le grade de Fuhrman et la présence de symptômes[127] . Ce modèle a pu être validé dans une cohorte externe de 1 422 patients et sa précision prédictive à dix ans est de 0,89. Ce modèle simple à utiliser pourrait donc constituer un nouveau standard.

Tableau 12 : UCLA Integrated Staging System (UISS)(123)

	T stage	Fuhrman's grade	ECOG status	Five-year disease specific survival (standard error)	
Patients with clinically localised disease (N0, M0)					
	Low risk	1	1-2	0	91.1% (3.6)
	Intermediate risk	1	1-2	1 or more	80.4% (4.0)
High-risk		1	3-4	Any	
		2	Any	Any	
		3	1	Any	
		3	2-4	0	
		3	2-4	1 or more	54.7% (5.4)
	4	any	any		
Patients with metastasis at presentation					
	Low risk	N0M1	Any	Any	32.0% (8.7)
		N2M0/M1	1-2	0	
Intermediate risk		1-2	1 or more	19.5% (3.2)	
	N2M0/M1	3	0,1 or more		
		4	0		
High-risk	N2M0/M1	4	1 or more	0	

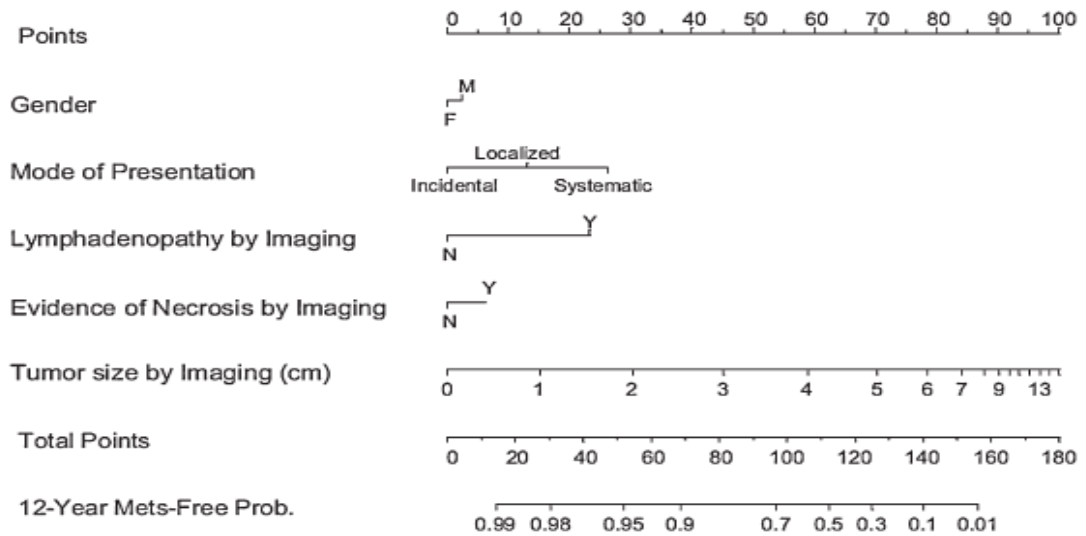


Fig 12 : Nomogramme postopératoire capable de prédire la mortalité spécifique à 1, 2, 5 et 10 ans [125] .

Tableau 13 : algorithme de la mayo clinic(SSIGN)

Pathological factor		score
2002 TNM stage	pT1a	0
	pT1b	2
	pT2	3
	pT3a–pT4	3
Regional lymph nodes status	pNx or pN0	0
	pN1 or pN2	2
Tumour size (cm)	Less than 10 cm	0
	10 cm or more	1
Nuclear grade	1 or 2	0
	3 (corresponds to Fuhrman 3)	1
	4 (corresponds to Fuhrman 4)	3
Histological tumour necrosis	No	0
	Yes	1

Tableau 14: algorithme de la mayo clinic avec estimation du taux de survie sans métastases(MFS)

	scores	Estimated metastasis-free survival rate (standard error)	
		Year 5	Year 10
Low risk group	0–2	97.1% (0.7)	92.5% (1.3)
Intermediate risk group	3–5	73.8% (2.0)	64.3% (2.4)
High risk group	6 or more	31.2% (2.7)	23.6% (2.7)

6.2.6.2 Les systèmes pronostiques dans le cancer du rein métastatique (Tableau 15,16):

La classification TNM, du fait de l'uniformité de ses paramètres cliniques et anatomiques, est particulièrement prise en défaut en situation métastatique. Les nomogrammes sont donc particulièrement intéressants dans ce contexte, d'autant plus qu'une véritable révolution thérapeutique a eu lieu avec l'apparition des thérapies ciblées.

❖ Le Groupe français d'immunothérapie ;

Les différents modèles pronostiques élaborés sont principalement des modèles prédictifs de la réponse à l'immunothérapie. L'un des modèles ayant prouvé son utilité est celui du Groupe français d'immunothérapie. Il repose schématiquement sur le taux de polynucléaires neutrophiles circulants, l'intervalle entre le diagnostic initial et la survenue de métastases, la présence de métastases hépatiques et le nombre de sites métastatiques [128] . Trois groupes pronostiques (bon, intermédiaire, mauvais) ont été définis (médianes de survie :42, 15 et 6 mois respectivement). La principale utilité de ce modèle consistait à stratifier les patients pour des essais cliniques d'immunothérapie et il a été clairement démontré que les patients de pronostic mauvais et intermédiaire ne tiraient aucun bénéfice de l'IFN et de l'IL-2. Ce modèle est objectivement plus un outil évaluant la réponse à l'immunothérapie qu'un modèle général pronostique.

❖ **Le Motzer du MSKCC :**

Le deuxième système prédictif, plus largement utilisé, est celui de Motzer du MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)(tableau15).

Il repose sur les taux de LDH, d'hémoglobine, de calcium corrigé, sur l'index de Karnofsky et sur la réalisation préalable d'une néphrectomie [129] . En fonction du nombre de paramètres, un score est établi et le patient est « classé » dans un groupe pronostique. Les survies médianes pour ces trois groupes sont de 20, 10 et 4 mois. Ce modèle a été utilisé de manière prospective comme système de stratification pour de nombreux essais qui ont abouti à l'autorisation de mise sur le marché des nouvelles drogues anti-angiogéniques.

Tableau15 : nomogramme MSKCC dans le CCR métastatique

Motzer criteria3

Karnofsky performance status (KPS) of <80

Serum lactic dehydrogenase (LDH) level >1.5 times ULN

Corrected serum calcium >10 mg/dL (2.5 mmol/L)

Hemoglobin concentration below LLN

Absence of nephrectomy

0 risk factor = good prognosis;1 or 2 risk factors = intermediate prognosis;3 or more risk factors = poor prognosis.Abbreviations: ULN, upper limit of normal; LLN, lower limit of normal.

6.2.6.3 Les systèmes pronostiques préopératoires :

Les modèles précédemment décrits reposent sur des données postopératoires.

Récemment, plusieurs équipes ont mis au point des nomogrammes capables de prédire le risque de métastases ou de décès avant la chirurgie (*Tableau 18*).

Combinant les données de 2 517 patients opérés au Memorial Sloan Kettering Cancer Center et à la Cleveland Clinic, un modèle incluant le sexe, le mode de présentation et des données radiologiques (adénopathies, nécrose et taille tumorale) a été développé. Il est capable de prédire le risque de métastases douze ans après chirurgie avec une précision de 80 % [130]. Il n'a cependant pas été validé en externe. Un groupe japonais a établi un nomogramme basé sur la classification TNM (déterminée par l'imagerie préopératoire) capable de prédire la survie spécifique à cinq ans [130]. Son index de précision est de 81 %. Il n'a lui non plus pas encore été validé sur une cohorte externe.

Le modèle prédictif préopératoire qui apparaît le plus performant à l'heure actuelle est celui de Karakiewicz et al. , construit à partir de données multicentriques européennes. Il prédit le risque de décès tous stades confondus [132]. Il est basé sur des critères simples : l'âge, le sexe, le mode de présentation, la taille tumorale, le stade T préopératoire en imagerie et la présence de métastases (figure 23) . Ce nomogramme a été validé en interne sur une cohorte de 2 485 patients et en externe, sur 1 978 patients. Sa précision est de 88,1 %, 86,8 %, 86,8 % et 84,2 % à 1, 2, 5 et 10 ans respectivement.

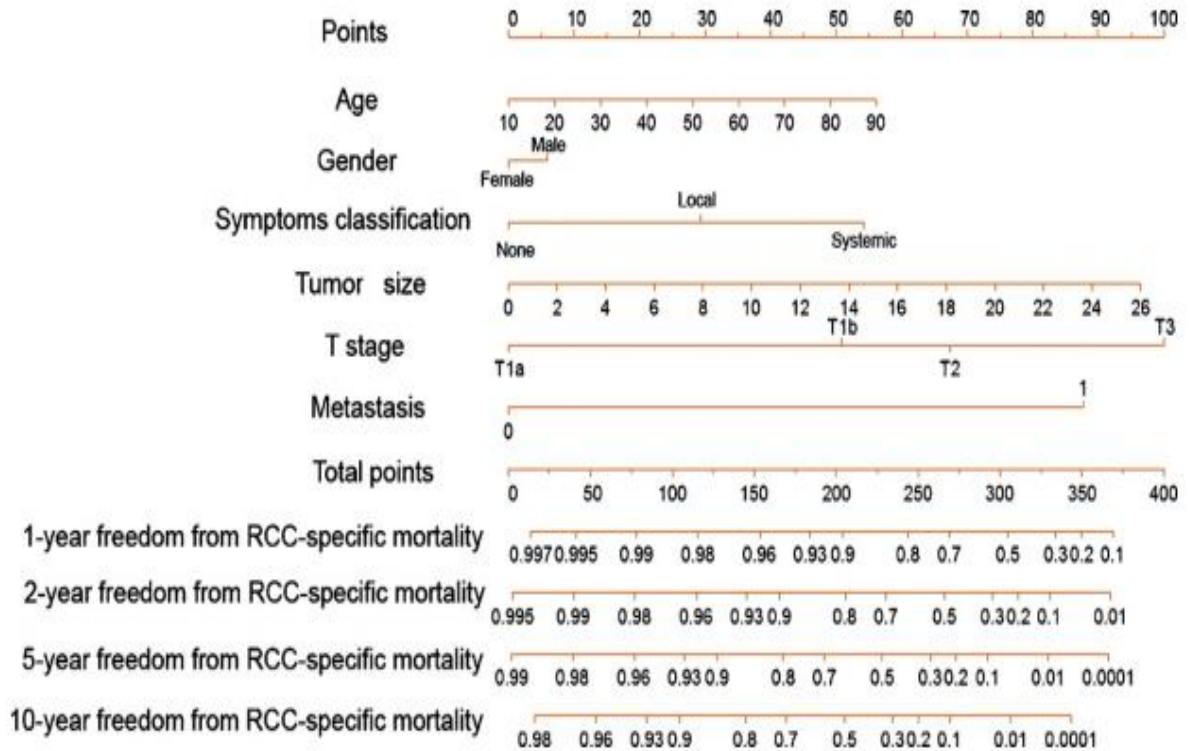


Fig23 : Nomogramme préopératoire prédire carcinome à cellules rénales (CCR) de la survie spécifique à 1 an, 2 ans, 5 ans, et 10 yr. Abbreviations: classement S, les symptômes de classification, M, métastases (0 = absent, 1 = présent).

6.2.6.3 Place des nomogrammes en pratique clinique(133) :

Schématiquement, l'évaluation du risque évolutif d'un cancer du rein chez un patient donné se fait selon les éléments suivants .

❖ **L'expérience du chirurgien ;**

Il s'agit vraisemblablement d'un facteur extrêmement variable et approximatif. Il a été montré que les nomogrammes prédisent systématiquement mieux que le jugement de médecins expérimentés.

❖ **Les taux de survie globale ;**

Cette approche est empirique et repose sur des pourcentages rapportés par des séries plus ou moins importantes et homogènes de patients présentant la même maladie. Les patients sont répartis dans des groupes pronostiques au sein desquels la probabilité d'évolution est considérée comme identique. Ce type de prédiction ne peut discriminer les patients à haut risque de ceux qui ont un faible risque.

❖ **L'utilisation des variables pronostiques classiques;**

Il s'agit de la pratique la plus commune sur laquelle sont basées les décisions thérapeutiques dans la prise en charge du cancer du rein. La classification TNM et le grade de Fuhrman ont un rôle prédominant dans le cancer du rein localisé. Cependant, ils sont souvent pris en défaut du fait de l'évolution parfois imprévisible de ce cancer. En effet, quand on compare la précision pronostique

des systèmes usuels par l'index c de Harrel, on s'aperçoit que celui-ci est à 0,65 pour le grade de Fuhrman, 0,66 pour l'ECOG et 0,77 pour le TNM (0,5 étant la prédiction due au hasard et 1 étant la prédiction parfaite). De plus, ces variables sont prises en considération de manière catégorique alors qu'il apparaît de plus en plus qu'elles devraient être appréhendées de manière continue.

Les modèles prédictifs sont élaborés par des équations mathématiques dont l'objectif est d'assurer une grande précision. Lorsqu'on les compare avec les précédentes méthodes, ils apportent clairement la meilleure performance pronostique. Ils sont utilisables très facilement par une interface graphique ou informatique (<http://nomogram.org>). Ils représentent ainsi un moyen intéressant pour répondre précisément à la demande d'informations d'un patient sur son pronostic avant ou après une intervention. Ils sont surtout une composante essentielle des essais thérapeutiques dans les cancers du rein métastatiques ou localement avancés puisque c'est très souvent à partir d'eux que le risque individuel du patient est établi et que l'inclusion est lancée.

Néanmoins, ils ont des imperfections qui limitent la valeur de leurs résultats et leur utilisation en pratique courante. Même s'il est construit avec des outils scientifiques puissants, un nomogramme reste imprécis. Un index prédictif de 0,77 signifie qu'un nomogramme donne des indications erronées dans plus de 20 % des cas. Par ailleurs, les nomogrammes sont tous construits à partir de données rétrospectives. Or les maladies évoluent et cela est particulièrement vrai pour le cancer du rein. Les tumeurs d'aujourd'hui n'en sont pas au même stade que celles d'il y a une dizaine d'années. Par exemple, les nomogrammes utilisés pour déterminer le risque des patients métastatiques ont été élaborés à l'ère de l'immunothérapie et c'est pourtant eux qui servent à l'inclusion des patients dans des essais de thérapie ciblée. De plus, il est toujours incertain d'utiliser des modèles statistiques basés sur l'analyse d'une population pour conseiller un individu. En effet, tous ces modèles établissent des prédictions avec des niveaux d'incertitude représentés par des intervalles de confiance. Or la réponse que cherche un patient est toujours binaire : il veut savoir s'il sera toujours vivant dans cinq ans et s'il a raison de choisir tel ou tel traitement. Mais à ce stade, aucun outil, aussi perfectionné soit-il, ne peut répondre de façon certaine.

Ainsi, L'urologue peut utiliser sans arrière-pensée les différents nomogrammes pour répondre aux questions des patients atteints d'un cancer du rein. Cependant, il doit être conscient de leurs imperfections, en faire part au patient et nuancer ainsi la prédiction.

Tableau 16– Principaux nomogrammes dans la Prediction de la survie globale et/ou la survie sans progression dans le CCR métastatique(118)

Model	Sample size	Target population	predictors	C-index
Elson et al.	610	mRCC	- ECOG-PS - Time from initial diagnosis - Number of metastatic sites - Prior cytotoxic chemotherapy - Weight loss	n.r
Motzer et al	670	mRCC treated with NT	-LDH >ULN. - Haemoglobin >ULN - KPS - Corrected serum calcium >ULN - Absence of NT	n.r
Motzer et al	463	mRCC treated with NT/IFN	- KPS . - Lactate dehydrogenase <ULN - Haemoglobin >ULN - Corrected serum calcium >ULN - Time from diagnosis to IFN	n.r
Motzer et al	251	mRCC treated with NT/IFN	- KPS n. - Haemoglobin >ULN - Corrected serum calcium >ULN	
Negrier et al.	782	mRCC treated with cytokine	- Presence of biologic signs of inflammation - Short time interval from renal tumour to mRCC - Elevated neutrophil count - Liver metastases - Bone metastases - Performance status - Number of metastatic sites - Alkaline phosphatase - Haemoglobin	n.r. (OS)
Negrier et al.	782	mRCC treated with cytokine	- Presence of hepatic metastases - Short interval from renal tumour to metastases - ≥ 1 metastatic site - Elevated neutrophil count	n.r. (PFS)
Leibovich et al	173	mRCC treated with NT/IL-2	- N classification . - Constitutional symptoms - Location of metastatic sites - Histologic subtype - Sarcomatoid features - Thyroid-stimulating hormone levels	n.r
Leibovich et al.	727	Metastatic clear cell RCC treated with NT	- Age - Gender - Symptoms at NT - Time from NT to mRCC - Location/surgical treatment of metastases - Presence/level of tumour thrombus - Histologic subtype - TNM (2002) - Tumour size - Perinephritic fat invasion - Lymph node invasion - Nuclear grade - Tumour necrosis - Sarcomatoid differentiation	67%

Negrier et al.	782	mRCC patients treated with cytokine	- 1 metastatic site - Having received combination of therapies	n.r. (efficacy)
Mekhail et al.	353	mRCC	- Multifocality. - Time from diagnosis to study entry - Lactate dehydrogenase >ULN - Corrected serum calcium >ULN - Previous radiotherapy - Presence of Hepatic/pulmonary/retroperitoneal/lymph node metastases	n.r.
Donskov et al.	120	mRCC patients treated with IL-2	- Lactate dehydrogenase - Lymph node metastases - Haemoglobin - KPS - Bone metastases - High blood neutrophil count - Presence of intratumoural neutrophils - Low intratumoural CD57+ natural killer cell count	n.r.
Choueiri et al.	120	mRCC patients treated with VEGF agents	- Corrected serum calcium >ULN - Neutrophil count >ULN - Platelet count >ULN - ECOG-PS - Time from diagnosis to study start	n.r.
Escudier et al.	300	mRCC patients who failed immunotherapy	- Alkaline phosphatase >ULN - Corrected serum calcium >ULN - Lactate dehydrogenase >ULN - Number of metastatic sites - Time from diagnosis to metastatic diagnosis	n.r.
Motzer et al.	375	mRCC patients treated with sunitinib	- Corrected serum calcium - Number of metastatic sites - Haemoglobin >ULN - Prior NT - Lung metastases - Liver metastases - ECOG-PS - Thrombocytosis - Time from diagnosis to treatment - Alkaline phosphatase - Lactate dehydrogenase	63%
Heng et al.	645	mRCC patients treated with VEGF agents	- KPS - Time from diagnosis to treatment - Haemoglobin >ULN - Corrected serum calcium >ULN - Neutrophil >ULN - Platelet >ULN	73%
Karakiewicz et al. [11]	628	mRCC patients treated with bevacizumab plus IFN or IFN alone	- KPS - Time from primary diagnosis to treatment - Baseline albumin - Baseline alkaline phosphatase	73%, 75%, 73% and 71% at 6, 12, 18, and 24 mo (PFS)

mRCC = metastatic renal cell carcinoma; ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; n.r. = not reported; NT = nephrectomy; ULN = upper limit normal; KPS = Karnofsky performance status; IFN = interferon; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; IL-2 = interleukin-2; VEGF = vascular endothelial growth factor.

Table17 – nomogrammes évaluant la mortalité spécifique par cancer en postopératoire.

Model	Sample size	Target population	Predictors	C-index
Zisman et al.	661	RCC of all stages	AJCC - Fuhrman grade - ECOG-PS	82–86%
Zisman et al.	814	RCC of all stages	- TNM (1997) plus - ECOG-PS	73% 79–86%
Frank et al.	1801	Localized clear cell RCC	- TNM (1997) - Tumour size - Nuclear grade - Tumour necrosis	85% (int.) 81–82% (val.)
Kim et al. [86]	318	RCC of all stages	- M stage - Metastatic CAIX - p53 - Vimentin - Gelsolin	79%
Kim et al.	150	Metastatic clear cell RCC	- T stage - ECOG-PS - CAIX - Vimentin - p53 - PTEN	68%
Thompson et al.	1560	Localized clear cell RCC	- TNM (1997) - Tumour size - Nuclear grade - Tumour necrosis	n.r.
Karakiewicz et al.	2530 (dev.) (val.)	1422 Clear cell, papillary, chromophobe RCC	- pT stage - pN stage - M stage - Tumour size - Fuhrman grade	88–89% (val.)
Karakiewicz et al.	2530 (dev.) (val.)	3560 RCC of all stages	- pT stage - pN stage - M stage - Tumour size - Fuhrman grade - Symptoms classification	87–91% (val.)
Parker et al.	818	Clear cell RCC	- B7-H1 - Survivin - Ki-67	73%

RCC = renal cell carcinoma; AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; int.=internal; val. = validation; CAIX = carbonic anhydrase IX; PHEN = phosphatase and tensin homolog; dev. = development.

Tableau 18 – principaux nomogrammes pré-opératoires :

Model	Sample size	Outcome	C-index
Yaycioglu et al.	296	Recurrence after nephrectomy	65.1%
Cindolo et al.	660	Recurrence after nephrectomy	67.2%
Raj et al.	290 (dev.) 94 (val.)	Clear cell RCC	82% (dev.) 76% (val.)
Lane et al.	851	Benign vs malignant Indolent vs aggressive	64.4% 55.7%
Hollingsworth et al.	26618	CSM and OS	n.r.
Hutterer et al.	2522 (dev.) 2136 (val.)	Lymph node metastases at nephrectomy	78.4%
Raj et al.	2517	Metastatic recurrence after nephrectomy	80.0%
Karakiewicz et al.	2474 (dev.) 1972 (val.)	CSM	84-88%
Hutterer et al.	2660 (dev.) 2716 (val.)	Distant metastases at nephrectomy	85.0%
Kutikov et al.	30 801	CSM, OCM, NCM	n.r.

dev. = development; val. = validation; RCC = renal cell carcinoma. CSM = cancer-specific mortality; OS = overall survival; n.r. = not reported; OCM = other-cancer mortality; NCM = non-cancer-related mortality.

Table 19 – évaluation de la récurrence postopératoire

Model	Sample size	Target population	Predictors	C-index
Kattan et al.	601	Localized RCC	- Symptom classification - Histologic subtype - Tumour size - pT stage	74.0% (overall rec.)
Frank et al.	1864	Localized clear cell RCC	- Age - Gender 80.0% (bone rec.) - Symptom classification - TNM (1997) - Nuclear grade - Tumour necrosis - Sarcomatoid feature - Cystic architecture - Multifocality - Surgical margin status - Nephrectomy type	80.5% (abdominal rec.) 82.6% (thoracic rec.)
Sorbellini et al.	701	Localized clear cell RCC	- Symptom classification - Tumour size - pT stage - Fuhrman grade - Tumour necrosis - Vascular invasion	82.0% (overall rec.)
Lam et al.	559	Localized/locally advanced RCC	- TNM (1997) - Nuclear grade abdominal rec., bone rec., brain rec.) - ECOG-PS	n.r. (solitary rec., chest rec.,)

RCC = renal cell carcinoma; rec. = recurrence; ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; n.r. = not reported.

4.3 RECOMMANDATIONS:

Recommandations	Grade
L'usage de la classification TNM 2009 est recommandé à visée de stadification pronostique	C
L'usage du grade de Fuhrman est recommandé en tant que facteur pronostique indépendant	C
Une classification pronostique doit être utilisée dans le cancer du rein métastatique afin de déterminer le choix du traitement	B
Dans la maladie localisée, l'usage en routine des systèmes pronostiques n'est pas recommandé mais ils doivent actuellement être utilisés pour sélectionner les patients en vue de leur inclusion dans des essais cliniques adjuvants	C
Aucun marqueur biologique ou moléculaire n'est recommandé en routine	C

4.2.8 REFERENCES :

- [1] **Frank I, Blute ML, Leibovich BC, et al.** Independent validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. *J Urol* Jun 2005;173(6):1889-92.
- [2] **Salama ME, Guru K, Stricker H, et al.** pT1 substaging in renal cell carcinoma: validation of the 2002 TNM staging modification of malignant renal epithelial tumors. *J Urol* 2005 May;173(5):1492-5.
- [3] **Ficarra V, Schips L, Guille F, et al.** Multiinstitutional European validation of the 2002 TNM staging system in conventional and papillary localized renal cell carcinoma. *Cancer* 2005 Sep;104(5):968-74.
- [4] **Bertini R, Roscigno M, Freschi M, et al.** Renal sinus fat invasion in pT3a clear cell renal cell carcinoma affects outcomes of patients without nodal involvement or distant metastases. *J Urol* 2009 May;181(5):2027-32.
- [5] **Poon SA, Gonzalez JR, Benson MC, et al.** Invasion of renal sinus fat is not an independent predictor of survival in pT3a renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009 Jun;103(12):1622-5.
- [6] **Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, et al.** TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. *J Urol* 2003 Mar;169(3):899-903; discussion 903-4.
- [7] **Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, et al.** Should direct ipsilateral adrenal invasion from renal cell carcinoma be classified as pT3a? *J Urol* 2005 Mar;173(3):918-21.

- [8] **Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds).** TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009: pp. 255-257.
- [9] **Thompson RH, Cheville JC, Lohse CM, et al.** Reclassification of patients with pT3 and pT4 renal cell carcinoma improves prognostic accuracy. *Cancer* 2005 Jul;104(1):53-60.
- [10] **Wagner B, Patard JJ, Mejean A, et al.** Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009 Feb;55(2):452-9.
- [11] **Terrone C, Cracco F, Porpiglia F, et al.** Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006 Feb;49(2):324-31.
- [12] **Heidenreich A, Ravery V; European Society of Oncological Urology.** Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol* 2004 Nov;22(5):307-15.
- [13] **Lam J.S., Shvarts O., Leppert J.T., Figlin R.A., Belldegrun A.S.:** Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol*, 2005, 173, 1853-62.
- [14] **Lau WK, Cheville JC, Blute ML, Weaver AL, Zincke H.** Prognostic features of pathologic stage T1 renal cell carcinoma after radical nephrectomy. *Urology* 2002;59(4):532-7.
- [15] **Furniss D, Harnden P, Ali N, et al.** Prognostic factors for renal cell carcinoma. *Cancer Treatment Reviews* 2008 ;34 : 407- 426

- [16] **Masuda H, Kurita Y, Fukuta K, Mugiya S, Suzuki K, Fujita K.** Significant prognostic factors for 5-year survival after curative resection of renal cell carcinoma. *Int J Urol* 1998;5(5):418–22.
- [17] **Sene AP, Hunt L, McMahon RF, Carroll RN.** Renal carcinoma in patients undergoing nephrectomy: analysis of survival and prognostic factors. *Br J Urol* 1992;70(2):125–34.
- [18] **Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, Webster WS, Lohse ED, Kwon ED, et al.** Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma? *J Urol* 2005;174(4 Pt. 1): 1218–21.
- [19] **Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, Freitas DG, Leibovich BC, Dorey FJ, et al.** TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. *J Urol* 2003;169(3):899–903. [discussion: 903–4].
- [20] **Onishi T, Ohishi Y, Goto H, Suzuki H, Asano K, Hatano T, et al.** Study on the relationship between vascular invasion and prognosis in patients with locally confined renal cell carcinoma. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1998;89(6):581–8.
- [21] **Griffiths DF, Verghese A, Golash A, Kynaston HG, Matthews Hart AJ, et al.** Contribution of grade, vascular invasion and age to outcome in clinically localized renal cell carcinoma. *BJU Int* 2002;90(1):26–31.
- [22] **Golimbu M, Joshi P, Sperber A, Tessler A, Al-Askari S, Morales P.** Renal cell carcinoma: survival and prognostic factors. *Urology* 1986;27(4):291–301.

- [23] **Van Poppel H, Vandendriessche H, Boel K, Mertens V, Goethuys H, Haustermans K, et al.** Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997;158(1):45–9.
- [24] **Sevinc M, Kirkali Z, Yorukoglu K, Mungan U, Sade M.** Prognostic significance of microvascular invasion in localized renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2000;38(6):728–33.
- [25] **Lang H, Lindner V, Saussine C, Havel D, Faure F, Jacqmin D.** Microscopic venous invasion: a prognostic factor in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2000;38(5):600–5.
- [26] **Delahunt B, Kittelson JM, McCredie MR, Reeve AE, Stewart JH, Bilous AM.** Prognostic importance of tumor size for localized conventional (clear cell) renal cell carcinoma: assessment of TNM T1 and T2 tumor categories and comparison with other prognostic parameters. *Cancer* 2002;94(3):658–64.
- [27] **Inoue T, Hashimura T, Iwamura H, Takahashi T, Segawa T, Kakehi Y, et al.** Multivariate analysis of prognostic determinants after surgery for renal cell carcinoma at Himeji National Hospital. *Hinyokika Kyo* 2000;46(4):229–34.
- [28] **Elson PJ, Witte RS, Trump DL.** Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1988;48:7310–3.
- [29] **Fossa SD, Kramer A, Droz J-P.** Prognostic factors and survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with chemotherapy or interferon. *Eur. J Cancer* 1994;30:1310–4.

- [30] **Neves RJ, Zincke H, Taylor WF.** Metastatic renal cell cancer and radical nephrectomy: identification of prognostic factors and patient survival. *J Urol* 1988;139:1173–6.
- [31] **Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P.** Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 2002;7:135–40.
- [32] **Negrier S, Escudier B, Gomez F, Douillard J-Y, Ravaud A, Chevreau C, et al.** Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from Groupe Français d'Immunothérapie. *Ann Oncol* 2002;13:1460–8.
- [33] **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.
- [34] **Citterio G, Bertuzzi A, Tresoldi M, Galli L, Di Lucca G, Scaglietti U, et al.** Prognostic factors for survival in metastatic renal cell carcinoma: retrospective analysis from 109 consecutive patients. *Eur Urol* 1997;31:286–91.
- [35] **Symbas NP, Townsend MF, El-Galley R, Keane TE, Graham SD, Petros JA.** Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. *BJU Inter* 2000;86:203–7.
- [36] **Ljungberg B, Bostad L, Grankvist K, Rasmuson T.** Serum acute phase reactants and prognosis in renal cell carcinoma. *Cancer* 1995;76:1435–9.
- [37] **Hannisdal E, Bostad L, Kjell A, Grottun, Langmark F.** Erythrocyte sedimentation rate as a prognostic factor in renal cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1989;15:333–6.

- [38] **Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, DeKernion JB, Beldegrun A.** Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumours. *J Urol* 2000;163:426–30.
- [39] **Chasan SA, Pothel LR, Huben RP.** Management and prognostic significance of hypercalcaemia in renal cell carcinoma. *Urology* 1989;33:167–70.
- [40] **Chuang YC, Lin AT, Chen KK, Chang YH, Chen MT, Chang LS.** Paraneoplastic elevation of serum alkaline phosphatase in renal cell carcinoma: incidence and implication on prognosis. *J Urol* 1997;158:1684–7.
- [41] **Fuhrman S.A., Lasky L.C., Limas C.:** Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 1982, 6,655-663.
- [42] **Bui MH, Seligson D, Han KR, et al.** Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: implications for prognosis and therapy. *Clin Cancer Res* 2003;9:802-11.
- [43] **Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Chao DH, Gitlitz BJ, Moldawer N, et al.** Mathematical model to predict individual survival for patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1368–74.
- [44] **Medeiros LJ, Gelb AB, Weiss LM.** Renal cell carcinoma. Prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. *Cancer* 1988;61(8):1639–51.
- [45] **Minervini A, Lilas L, Minervini R, Selli C.** Prognostic value of nuclear grading in patients with intracapsular (pT1–pT2) renal cell carcinoma. Long-term analysis in 213 patients. *Cancer* 2002;94(10):2590–5.

- [46] **Dupre F, Guyetant S, Chautard D, Burtin P, Saint-Andre JP.** Prognostic value of Furhman's grade in renal cell carcinoma. A study of 170 cases. *Ann Pathol* 1998;18(2):88–97.
- [47] **Marroncle M, Irani J, Dore B, Levillain P, Goujon JM, Aubert J.** Prognostic value of histological grade and nuclear grade in renal adenocarcinoma. *J Urol* 1994;151(5):1174–6.
- [48] **Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al.** Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2763–71.
- [49] **Gudbjartsson T, Hardarson S, Petursdottir V, Thoroddsen A, Magnusson J, Einarsson GV.** Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma and their implications for survival: a retrospective nation-wide study of 629 patients. *Eur Urol* 2005;48(4):593–600.
- [50] **Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML.** Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003;27(5):612–24.
- [51] **Amin MB, Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, de-Peralta Venturina M, et al.** Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26(3):281–91.
- [52] **Zisman A, Chao DH, Pantuck AJ, Kim HJ, Wieder JA, Figlin RA, et al.** Unclassified renal cell carcinoma: clinical features prognostic impact of a new histological subtype. *J Urol* 2002;168(3):950–5.

- [53] **Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Leibovich BC, Frank I, et al.** Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *Am J Surg Pathol* 2004;28(4):435–41.
- [54] **Leibovich BC, Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, Dorey FJ, Figlin RA, et al.** Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003;98(12):2566–75.
- [55] **Suzigan S, Lopez-Beltran A, Montironi R, Drut R, Romero A, Hayashi T, et al.** Multilocular cystic renal cell carcinoma: a report of 45 cases of a kidney tumor of low malignant potential. *Am J Clin Pathol* 2006;125(2):217–22.
- [56] **Munichor M, Lichtig C, Tzin G, Weiss A.** Prognostic significance of granular cell content in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1992;22(3):204–8.
- [57] **Reis M, Faria V.** Renal carcinoma. Reevaluation of prognostic factors. *Cancer* 1988;61(6):1192–9.
- [58] **Lee SE, Byun SS, Oh JK, Lee SC, Chang IH, Choe G, et al.** Significance of macroscopic tumor necrosis as a prognostic indicator for renal cell carcinoma. *J Urol* 2006;176(4 Pt. 1):1332–7. [discussion: 1337–8].
- [59] **Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, Reuter V, Motzer R, Goetzl M, et al.** A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2005;173(1):48–51.

- [60] **Patard J, Baumert H, Corréas J, et al.** Recommandations en Oncologie Urologie 2010 :Cancer du rein. *Progrès en Urologie* (2010), 20 Suppl. 4, S319–S339
- [61] **Sabatino M, Kim-Schulze S, Panelli MC, et al.** Serum vascular endothelial growth factor and fibronectin predict clinical response to high-dose interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 2009 Jun;27(16):2645-52.
- [62] **Li G, Feng G, Gentil-Perret A, et al.** Serum carbonic anhydrase 9 level is associated with postoperative recurrence of conventional renal cell cancer. *J Urol* 2008 Aug;180(2):510-3; discussion 513-4.
- [63] **Zhao H, Ljungberg B, Grankvist K, et al.** Gene expression profiling predicts survival in conventional renal cell carcinoma. *PLoS Med* 2006 Jan;3(1):e13.
- [64] **Swinson D, Jones J, Richardson D, et al.** Carbonic anhydrase IX expression, a novel surrogate marker for tumor hypoxia, is associated with a poor prognosis in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:473–82.
- [65] **Driessen A, Landuyt W, Pastorekova S, et al.** Expression of carbonic anhydrase IX (CA IX), a hypoxia-related protein, rather than vascular-endothelial growth factor (VEGF), a pro-angiogenic factor, correlates with an extremely poor prognosis in esophageal and gastric adenocarcinomas. *Ann Surg* 2006;243: 334–40.
- [66] **Maseide K, Kandel R, Bell R, et al.** Carbonic anhydrase IX as a marker for poor prognosis in soft tissue sarcoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:4464.

- [67] **Dorai T, Sawczuk IS, Pastorek J, et al.** Role of carbonic anhydrases in the progression of renal cell carcinoma subtypes: proposal of a unified hypothesis. *Cancer Invest* 2006;24:754–79.
- [68] **Phuoc NB, Ehara H, Gotoh T, et al.** Prognostic value of the coexpression of carbonic anhydrase IX and vascular endothelial growth factor in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Oncol Rep* 2008;20:525–30.
- [69] **Bui MHT, Seligson D, Han K-r, et al.** Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: implications for prognosis and therapy. *Clin Cancer Res* 2003;9:802–11
- [70] **Atkins M, Regan M, McDermott D, et al.** Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:3714–21.
- [71] **Leibovich BC, Sheinin Y, Lohse CM, et al.** Carbonic anhydrase IX is not an independent predictor of outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:4757–64.
- [72] **Na X, Wu G, Ryan CK, et al.** Overproduction of vascular endothelial growth factor related to von Hippel-Lindau tumor suppressor gene mutations and hypoxia-inducible factor-1 alpha expression in renal cell carcinomas. *J Urol* 2003;170:588–92.
- [73] **Paradis V, Lagha NB, Zeimoura L, et al.** Expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinomas. *Virchows Arch* 2000;436:351–6

- [74] **Yildiz E, Gokce G, Kilicarslan H, et al.** Prognostic value of the expression of Ki-67, CD44 and vascular endothelial growth factor, and microvessel invasion, in renal cell carcinoma. *BJU Int* 2004;93: 1087–93.
- [75] **Rioux-Leclercq N, Fergelot P, Zerrouki S, et al.** Plasma level and tissue expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinoma: a prospective study of 50 cases. *Hum Pathol* 2007;38: 1489–95.
- [76] **Wiesener MS, Munchen PM, Berger I, et al.** Constitutive activation of hypoxia-inducible genes related to overexpression of hypoxia-inducible factor-1alpha in clear cell renal carcinomas. *Cancer Res* 2001;61:5215–22.
- [77] **Lidgren A, Hedberg Y, Grankvist K, et al.** The expression of hypoxia-inducible factor 1alpha is a favorable independent prognostic factor in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005;11:1129–35.
- [78] **Lidgren A, Hedberg Y, Grankvist K, et al.** Hypoxia-inducible factor 1a expression in renal cell carcinoma analyzed by tissue microarray. *Eur Urol* 2006;50:1272–7.
- [79] **Klatte T, Seligson DB, Riggs SB, et al.** Hypoxia-inducible factor 1 alpha in clear cell renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007;13: 7388–93.
- [80] **Patel P, Chadalavada R, Ishill N, et al.** Hypoxia-inducible factor(HIF) 1a and 2a levels in cell lines and human tumor predicts response to sunitinib in renal cell carcinoma (RCC) [abstract 5008]. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl).

- [81] **Margulis V, Lotan Y, Karakiewicz P, et al.** Multi-institutional validation of the predictive value of Ki-67 labeling index in patients with urinary bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:114–9.
- [82] **Dudderidge TJ, Stoeber K, Loddo M, et al.** Mcm2, Geminin, and KI67 define proliferative state and are prognostic markers in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005;11:2510–7.
- [83] **Klatte T, Seligson DB, Larochelle J, et al.** Molecular signatures of localized clear cell renal cell carcinoma to predict disease-free survival after nephrectomy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:894–900.
- [84] **Tollefson MK, Thompson RH, Sheinin Y, et al.** Ki-67 and coagulative tumor necrosis are independent predictors of poor outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma and not surrogates for each other. *Cancer* 2007;110:783–90.
- [85] **Kuerbitz S, Plunkett B, Walsh W, et al.** Wild type p53 is a cell cycle checkpoint determinant following irradiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:7491.
- [86] **Lane DP, Benchimol S.** p53: oncogene or anti-oncogene? *Genes Dev* 1990;4:1–8.
- [87] **Shariat S, Tokunaga H, Zhou J, et al.** p53, p21, pRB, and p16 expression predict clinical outcome in cystectomy with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1014–24.
- [88] **Zigeuner R, Ratschek M, Rehak P, et al.** Value of p53 as a prognostic marker in histologic subtypes of renal cell carcinoma: a systematic analysis of primary and metastatic tumor tissue. *Urology* 2004;63:651–5.

- [89] **Kim HL, Seligson D, Liu X, et al.** Using protein expressions to predict survival in clear cell renal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:5464–71.
- [90] **Girgin C, Tarhan H, Hekimgil M, et al.** P53 mutations and other prognostic factors of renal cell carcinoma. *Urol Int* 2001;66:78–83.
- [91] **Brenner W, Fa'rber G, Herget T, et al.** Loss of tumor suppressor protein PTEN during renal carcinogenesis. *Int J Cancer* 2002;99:53–7.
- [92] **Pantuck AJ, Seligson DB, Klatter T, et al.** Prognostic relevance of the mTOR pathway in renal cell carcinoma: implications for molecular patient selection for targeted therapy. *Cancer* 2007;109:2257–67.
- [93] **Figlin RA, de Souza P, McDermott D, et al.** Analysis of PTEN and HIF-1alpha and correlation with efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus versus interferon-alpha. *Cancer* 2009;115:3651–60.
- [94] **Nativ O, Sabo E, Raviv G, Medalia O, Moskovitz B, Goldwasser B.** The role of nuclear morphometry for predicting disease outcome in patients with localized renal cell carcinoma. *Cancer* 1995;76(8):1440–4.
- [95] **Gutierrez JL, Val-Bernal JF, Garijo MF, Buelta L, Portillo JA.** Nuclear morphometry in prognosis of renal adenocarcinoma. *Urology* 1992;39(2):130–4.
- [96] **Tosi P, Luzi P, Baak JP, Miracco C, Santopietro R, Vindigni C, et al.** Nuclear morphometry as an important prognostic factor in stage I renal cell carcinoma. *Cancer* 1986;58(11):2512–8.

- [97] **Kanamaru H, Akino H, Suzuki Y, Noriki S, Okada K.** Prognostic value of nuclear area index in combination with the World Health Organization grading system for patients with renal cell carcinoma. *Urology* 2001;57(2):257–61.
- [98] **Ozer E, Yorukoglu K, Sagol O, Mungan U, Demirel D, Tuzel E, et al.** Prognostic significance of nuclear morphometry in renal cell carcinoma. *BJU Int* 2002;90(1):20–5
- [99] **Monge JM, Val-Bernal JF, Buelta L, Garcia-Castrillo L, Asensio L.** Selective nuclear morphometry as a prognostic factor of survival in renal cell carcinoma. *Histol Histopathol* 1999;14(1): 119–23.
- [100] **Carducci MA, Piantadosi S, Pound CR, Epstein JI, Simons JW, Marshall FF, et al.** Nuclear morphometry adds significant prognostic information to stage and grade for renal cell carcinoma. *Urology* 1999;53(1):44–9.
- [101] **Soda T, Fujikawa K, Ito T, Sasaki M, Nishio Y, Miyakawa M.** Volume-weighted mean nuclear volume as a prognostic factor in renal cell carcinoma. *Lab Invest* 1999;79(7):859–67.
- [102] **Pich A, Margaria E, Chiusa L, Formiconi A.** Prognostic value of AgNOR counting: a prospective study in a series of renal cell carcinomas. *Oncol Rep* 1997;4:749–51.93. Delahunt B, Ribas JL, Nacey JN, Bethwaite
- [103] **Delahunt B, Ribas JL, Nacey JN, Bethwaite PB.** Nucleolar organizer regions and prognosis in renal cell carcinoma. *J Pathol* 1991;163(1): 31–7.

- [104] **Shimazui T, Tomobe M, Hattori K, Uchida K, Akaza H, Koiso K.** A prognostic significance of nucleolar organizer region (AgNOR) in renal cell carcinoma. *J Urol* 1995;154(4):1522–6.
- [105] **Di Silverio F, Casale P, Colella D, Andrea L, Seccareccia F, Sciarra A.** Independent value of tumor size and DNA ploidy for the prediction of disease progression in patients with organconfined renal cell carcinoma. *Cancer* 2000;88(4):835–43.
- [106] **Abou-Rebyeh H, Borgmann V, Nagel R, Al-Abadi H.** DNA ploidy is a valuable predictor for prognosis of patients with resected renal cell carcinoma. *Cancer* 2001;92(9):2280–5.
- [107] **Ljungberg B.** DNA content in renal cell carcinoma. A clinical study with special reference to tumor heterogeneity and prognosis. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1986;100:1–47.
- [108] **Eskelinen M, Lipponen P, Nordling S.** Prognostic evaluation of DNA flow cytometry and histo-morphological criteria in renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 1995;15(5B):2279–83.
- [109] **Haitel A, Wiener HG, Neudert B, Marberger M, Susani M.** Expression of the cell cycle proteins p21, p27, and pRb in clear cell renal cell carcinoma and their prognostic significance. *Urology* 2001;58(3):477–81.
- [110] **110. Migita T, Oda Y, Naito S, Tsuneyoshi M.** Low expression of p27(Kip1) is associated with tumor size and poor prognosis in patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 2002;94(4):973–9.
- [111] **Miyake H, Hara S, Arakawa S, Kamidono S, Hara I.** Over expression of clusterin is an independent prognostic factor for nonpapillary renal cell carcinoma. *J Urol* 2002;167(2 Pt. 1):703–6.

- [112] **Santarosa M, Favaro D, Quaia M, Galligioni E.** Expression of heat shock protein 72 in renal cell carcinoma: possible role and prognostic implications in cancer patients. *Eur J Cancer* 1997;33(6):873–7.
- [113] **Kallakury BV, Karikehalli S, Haholu A, Sheehan CE, Azumi N, Ross JS.** Increased expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 correlate with poor prognostic variables in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2001;7(10):3113–9.
- [114] **Hofmann R, Lehmer A, Hartung R, Robrecht C, Buresch M, Grothe F.** Prognostic value of urokinase plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in renal cell cancer. *J Urol* 1996;155(3):858–62.
- [115] **Webster WS, Lohse CM, Thompson RH, Dong H, Frigola X, Dicks DL, et al.** Mononuclear cell infiltration in clear-cell renal cell carcinoma independently predicts patient survival. *Cancer* 2006;107(1):46–53.
- [116] **Nakano O, Sato M, Naito Y, Suzuki K, Orikasa S, Aizawa M, et al.** Proliferative activity of intratumoral CD8(+) T-lymphocytes as a prognostic factor in human renal cell carcinoma: clinicopathologic demonstration of antitumor immunity. *Cancer Res* 2001;61(13):5132–6.
- [117] **Igarashi T, Takahashi H, Tobe T, Suzuki H, Mizoguchi K, Nakatsu HO, et al.** Effect of tumor-infiltrating lymphocyte subsets on prognosis and susceptibility to interferon therapy in patients with renal cell carcinoma. *Urol Int* 2002;69(1):51–6.
- [118] **Sun M, Sharia S F t, Cheng C, Ficarra V, et al.** Prognostic Factors and Predictive Models in Renal Cell Carcinoma: A Contemporary Review. *EUR UROLOGY* 2011; 60:644–661.

- [119] **Isbarn H, Karakiewicz PI.** Predicting cancer-control outcomes in patients with renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol* 2009;19:247-57.
- [120] **Raj GV, Thompson RH, Leibovich BC, Blute ML, Russo P, Kattan MW.** Preoperative nomogram predicting 12-year probability of metastatic renal cancer. *J Urol* 2008;179:2146-51;discussion2151.
- [121] **Karakiewicz PI, Suardi N, Capitanio U, Jeldres C, Ficarra V, Cindolo L, et al.** A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009;55:287-95.
- [122] **Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, et al.** A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001;166:63–7.
- [123] **Patard J J , Kim H L , Lam J S , 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 .
- [124] **Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al.** Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003;97(7):1663–71.
- [125] **Ficarra V, Martignoni G, Lohse C, et al.** External validation of the Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis (SSIGN) Score to Predict Cancer Specific Survival Using a European Series of Conventional Renal Cell Carcinoma . *J Urol* 2006 ; 175 : 1235 - 9 .

- [126] **Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al.** Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003;97(7):1663–71.fnb
- [127] **Karakiewicz P I , Briganti A , Chun F K , et al .** Multiinstitutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram . *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1316 – 22
- [128] **Negrier S , Escudier B , Gomez F , et al .** Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines : a report from the Groupe Francais d'Immunotherapie . *Ann Oncol* 2002 ; 13 : 1460 - 8 .
- [129] **Motzer R J , Mazumdar M , Bacik J , et al .** Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma . *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 2530 - 40 .
- [130] **Raj G V , Thompson R H , Leibovich B C , et al .** Preoperative nomogram predicting 12-year probability of metastatic renal cancer . *J Urol* 2008 ; 179 : 2146 - 51 discussion 2151 .
- [131] **Kanao K, Mizuno R , Kikuchi E , et al .** Preoperative prognostic nomogram (probability table) for renal cell carcinoma based on TNM classification .*J Urol* 2009 ; 181 : 480 - 5 discussion 485 .
- [132] **Karakiewicz P I , Suardi N , Capitanio U , et al .** A Preoperative Prognostic Model for Patients Treated with Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma .*Eur Urol* 2009 ; 55 : 287 - 95 .
- [133] **Patard JJ, Verhoest G, Culine S.** Prognostic factors in localized and in metastatic renal cell carcinomas. *Prog Urol.* 2007 Sep;17(5):912-6.

5. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU CCR :

5.1 Traitement du CCR localisé :

5.1.1 LA CHIRURGIE CONSERVATRICE (NEPHRECTOMIE PARTIELLE) :

La néphrectomie partielle(NP) consiste en l'exérèse complète de la tumeur rénale localisée tout en préservant le parenchyme rénal normal autant que possible.les Avantages de la NP sont la préservation de la fonction rénale, une réduction du risque de maladie rénale chronique, et l'évitement de surtraitement des masses rénales bénignes par néphrectomie.Lesage et al. ont montré une meilleure qualité de vie après NP par rapport à la néphrectomie totale élargie[1]. Une préoccupation importante à l'utilisation de la NP pour le CCR est le risque de récurrence locale dans le rein ipsilatérale suite à une résection incomplète. Cependant il ya actuellement plusieurs rapports démontrant de faibles taux de récurrence après NP(0-10%)et encore plus (1-3%)pour les tumeurs <4 cm [2]. Beaucoup de récurrences locales ne sont pas dues à une résection incomplète mais plutôt à des tumeurs de-novo,comme le CCR papillaire multifocal.Une deuxième préoccupation est l'apparition de marges chirurgicales positives, Une marge minimale de tissu sain est suffisante pour ne pas influencer sur la probabilité de récurrence locale (Niveau de preuve 3) [3-5].

L'analyse de la littérature révèle que les coupes congelées ou l'examen pathologiques finale des marges d'exérèse ont une signification clinique minime et une marge de tissu normal de 1 mm seulement après NP peut suffir pour prévenir la récurrence locale et la progression de la maladie[2]. Une étude multicentrique récente comparative a montré l'équivalence de la NP et la simple énucléation chirurgicale[6].

Une étude multi-institutionnelle sur la néphrectomie partielle laparoscopique(n = 855 cas) aux États-Unis et en Europe a révélé que 2,4% des cas présentaient des marges d'exérèse positives[7].Bien que des marges négatives doivent toujours être l'objectif dans toute procédure oncologique, y compris la NP,des marges positives semblent avoir un impact négligeable sur la survie[8].

5.1.1.1 Les procédures associées :

5.1.1.1.1 la surrénalectomie :

La surrénalectomie n'est pas indiquée dans les situations suivantes (9-11):

- une stadification tumorale pré-opératoire (scanner, IRM) montre une glande surrénale normale;
- des résultats peropératoires ne montrent aucun nodule Dans la glande surrénale faisant suspecter une maladie métastatique;
- Il n'existe aucune preuve d'une invasion directe de la glande surrénale par une tumeur polaire supérieure.

5.1.1.1.2 le curage ganglionnaire :

Un curage ganglionnaire étendu ou radicale ne semble pas améliorer la survie à long terme suite à une néphrectomie (12).

ainsi, pour une raison de stadification, le curage ganglionnaire peut être limitée à la région hilaire. pour les patients présentant des ganglions lymphatiques palpables ou détectés par les moyens d'imagerie, le curage ganglionnaire doit être effectué afin d'obtenir une stadification précise.

5.1.1.1.3 l'Embolisation :

Il n'ya aucun avantage à effectuer l'embolisation des tumeurs avant une néphrectomie de routine(13,14). Chez les patients qui sont jugés inopérables, ou qui présentent une tumeur non résécable, l'embolisation peut être indiquée pour contrôler les symptômes tel que l'hématurie abondante ou la douleur lombaire (15,16). L'embolisation avant la résection d'une métastase hypervasculaire vertébrale ou médullaire peut réduire la perte sanguine peropératoire (17). Chez des patients sélectionnés avec métastases paravertébrales douloureuses, l'embolisation peut aider au soulagement des symptômes (18).

5.1.1.1.4 les Recommandations :

	Grade
Le traitement chirurgical est le seul traitement à visée curative thérapeutique pour le traitement du CCR. Pour les tumeurs T1, La néphrectomie partielle doit être effectuée chaque fois que possible. Lymphadénectomie étendue n'améliorer pas la survie et peut être limitée à des fins de stadification.	A
La surrénalectomie (associée à la néphrectomie) n'est pas nécessaire dans la plupart des cas, sauf quand il ya une grosse tumeur du pôle supérieur et une invasion directe de la glande surrénale est probable ou lorsque le diagnostic d'une surrénale normale ne peut être exclue.	B
L'embolisation peut être une approche palliative bénéfique chez les patients impropres à la chirurgie et ayant eu une hématurie massive ou des douleurs lombaires.	C

5.1.1.2 Les Indications de la chirurgie conservatrice :

Les Indications standard pour la néphrectomie partielle sont répartis dans les catégories suivantes:

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

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

Pour les indications électives, la néphrectomie partielle pour les tumeurs limitées de diamètre (T1a) fournit taux de survie sans récurrence et un taux de survie à long terme similaires à ceux observés après néphrectomie totale élargie (1,3,19,20) (niveau de preuve 2b).

pour les plus tumeurs plus grandes (T1b), la néphrectomie partielle a démontré une faisabilité et une sécurité oncologique pour des patients soigneusement sélectionnés (21,22).

5.1.1.3 Les complications :

Les taux de complications observées avec néphrectomie partielle sont légèrement plus élevés, mais encore très acceptable par rapport à la néphrectomie totale élargie (23) (niveau de preuve 1b).

La néphrectomie partielle réalisée pour des indications absolues plutôt que élective présente une augmentation de taux de complications et un risque plus élevé de développer une maladie localement récidivante, probablement en raison de la plus grande taille de la tumeur (24) (niveau de preuve 3).

5.1.1.4 recommandations :

	Grade
Chaque fois que cela est techniquement possible, la néphrectomie partielle est la procédure de choix pour les tumeurs rénales solitaires avec un diamètre de moins de 7 cm.	A
Un minimum marges chirurgicales saines suite à une résection partielle du RCC est suffisante pour éviter la récurrence locale.	B
Il y a un risque accru de récurrence intrarénale pour les tumeurs de plus grande taille (> 7 cm) traitées par néphrectomie partielle, ou quand il y a une marge positive. Le suivi doit être intensifié chez ces patients .	C

5.1.2 LA CHIRURGIE LAPAROSCOPIQUE :

Depuis son introduction, la néphrectomie laparoscopique pour le CCR est devenu une procédure chirurgicale bien établie dans le monde entier. Que ça soit faite par voie rétro-péritonéale ou trans-péritonéale, l'approche laparoscopique doit suivre les principes établies de chirurgie oncologique ouverte.

5.1.2.1 La néphrectomie totale élargie laparoscopique :

Dans les centres spécialisés de chirurgie laparoscopique, la néphrectomie totale élargie à ciel ouvert (NTEO) a été en grande partie remplacée par une néphrectomie totale élargie laparoscopique (NTEL). Le choix de l'approche transpéritonéale ou rétropéritonéale n'a aucun impact sur l'efficacité et la sécurité de la NTEL [25,26]. Une étude récente a confirmé des résultats oncologiques similaires pour les deux approches [27]. La NTEL est réservée aux stades T1 et les tumeurs T2 qui justifie l'ablation complète du rein et sans limitations strictes pour la taille de la tumeur [28].

les Complications sont principalement vasculaires et sont faibles dans les mains d'un chirurgien expérimenté. par rapport à l'approche ouverte, la NTEL est associée à des pertes de sanguines significativement moindres, une dose beaucoup plus faible d'agents analgésiques au cours de l'évolution post-opératoire, et une plus courte durée de séjour à l'hôpital [29]. Certains auteurs rapportent qu'un minimum d'expérience de 50 interventions est nécessaire pour réduire le risque de complications majeures [30]. Trois études ont montré que la NTEL donne des résultats en matière de survie équivalents aux NTEO chez les patients atteints de tumeurs rénales de bas stade [31,32].

5.1.2.1.1 recommandations :

	Grade
La Néphrectomie totale élargie laparoscopique est recommandée dans les tumeurs T2	B
Néphrectomie totale élargie laparoscopique ne doit pas être réalisée chez les patients ayant des tumeurs T1 pour lesquels une résection partielle est indiquée.	B

5.1.2.2 La néphrectomie partielle laparoscopique

Dans des mains expérimentées et chez des patients sélectionnés, la néphrectomie partielle laparoscopique est une alternative à la néphrectomie partielle à ciel ouvert. L'indication optimale pour la néphrectomie partielle laparoscopique est une tumeur rénale relativement petite et périphérique(33).

Au cours de la résection partielle laparoscopique, la durée d'ischémie peropératoire est plus longue qu'avec la néphrectomie partielle ouverte (33,34).

La fonction rénale à long terme dépend de la durée d'ischémie per-opératoire .

La néphrectomie partielle laparoscopique a un taux élevé de complications par rapport à la chirurgie ouverte. Cependant, les résultats oncologiques en série disponible avec un suivi limité semble être similaire au résultat obtenu avec la néphrectomie partielle ouverte(33,34).

Chez les patients ayant un rein unique, la néphrectomie partielle laparoscopique est associée à une durée d'ischémie chaude prolongée et un taux élevé de complications. Une Dialyse temporaire ou permanente est plus susceptible d'être nécessaire(33-35).

5.1.2.3 la néphrectomie partielle robo-assistée (NPRA):

Depuis sa première description en 2004 , la NPRA occupe une place de plus en plus importante dans la chirurgie conservatrice du rein. Il semble que ce développement soit dû aux performances techniques du robot Da Vinci(fig24) qui permet une liberté de mouvement et une vision en trois dimensions qui facilitent les sutures et améliorent l'efficacité de la réparation rénale.

De plus en plus de publications, essentiellement anglosaxonnes, mettaient en avant la faisabilité de la NPRA et ses avantages potentiels par rapport à la NPL(tableau 20). Benway et al. Ont rapporté une série multicentrique américaine de 183 NPRA mettant en évidence des résultats périopératoires satisfaisants(durée opératoire moyenne de 210 minutes, pertes sanguines de 130 mL, taux de marges positives de 2,7 % et taux de complications majeures de 8,2 %) mais surtout un temps d'ischémie moyen de 24 minutes, globalement inférieur à la moyenne observée dans la littérature pour la NPL(36).

La première étude comparant la NPL et la NPRA a été rapportée par Aron et al. [37] en 2008. Elle ne mettait pas en évidence de différence en termes de durée opératoire, de temps d'ischémie et de pertes sanguines. Les auteurs concluaient que la NPRA n'apportait pas d'avantage par rapport à LPN.

Le tableau5 résume les series les plus importantes comparant la NPRA et la NPL. La durée d'intervention était souvent plus longue pour la NPRA,différence qui pouvait s'expliquer par le temps nécessaire à l'arrimage du robot. Les pertes sanguines étaient en général identiques. Les taux de complications étaient, pour la plupart des séries, similaires.

Le principal avantage qui ressortait de ces séries, était la diminution significative du temps d'ischémie rénale en faveur du robot(36,38-40). Elle pouvait s'expliquer par la dextérité que procure l'assistance robotique, qui permet sans doute une exérèse et une reconstruction rénale plus rapides. Cependant il faut garder à l'esprit que le plus souvent la NPRA est réalisée par des chirurgiens ayant déjà une grande expérience de la NPL et que cette réduction du temps d'ischémie peut simplement refléter l'effet de la courbe d'apprentissage d'une intervention difficile.



Fig24 :Robot Davinci

Tableau20 : Études comparatives NPRA vs NPL.

	Benway et al., 2009, (38)	Pierorazio et al., 2011(41)	Haber et al., 2010, (42)	Wang et Bhayani, 2009, (43)	Williams et al., 2011, (44)	Deane et al., 2008, (40)	Jeong et al., 2009, (36)	Kural et al., 2009, (36)	Aron et al., 2008, (37)	Chaste et al. ; 2012 (45)
Nombre	129 vs 118	48 vs 102	75 vs 75	40 vs 62	59 vs 27	10 vs 11	31 vs 26	11 vs 20	12 vs 12	54 vs 44
Taille tumorale (mm)	29 vs 26	22 vs 25	27,5 vs 25	25 vs 24	24,7 vs 30,8	31 vs 23	34 vs 24	31 vs 32	24 vs 29	35 vs 30
Temps d'opérateur (min)	189 vs 174	152 vs 193a	200 vs 197	140 vs 156a	233 vs 221	229 vs 290	170 vs 139a	185 vs 226	242 vs 256	191 vs 202
Perte sanguine (mL)	155 vs 196a	122 vs 245a	323 vs 222a	136 vs 173	179 vs 146	115 vs 198	198 vs 208	286 vs 388	329 vs 300	490 vs 280a
Temps d'ischémie chaude (minutes)	19,7 vs 28,4a	14 vs 18a	18 vs 20	19 vs 25a	18 vs 28a	32 vs 35	21 vs 17	27 vs 36a	23 vs 22	18 vs 25,6a
Durée d'hospitalisation (jours)	2,4 vs 2,7a	Non précisé	4,2 vs 4,1	2,5 vs 2,9a	2,51 vs 2,71	2 vs 3,1a	5,2 vs 5,3	Non précisé	4,7 vs 4,4	5,1 vs 6,9a
NPRA : néphrectomie partielle robot-assistée ; NPL : néphrectomie partielle laparoscopique. a Résultats significatifs.										

5.1.2.4 les Recommandations :

	Grade
<i>La chirurgie ouverte est la technique de référence de la néphrectomie partielle</i>	C
<i>La néphrectomie partielle laparoscopique est réalisable par des équipes entraînées</i>	C
<i>La chirurgie ouverte est recommandée dans les indications impératives</i>	C

5.1.3 LES ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES :

5.1.3.1 La surveillance active (SA):

Les petites masses rénales (PMR) (<4 cm) sont souvent détectées chez les patients âgés ou ceux qui ont des comorbidités importantes. Ces patients ont un risque plus élevé de morbi-mortalité péri-opératoire et une espérance de vie limitée après traitement qui dépasse souvent le risque de progression du cancer.

Une proportion importante (jusqu'à 20%) de ces PMR est bénignes lors de la biopsie ou de néphrectomie [46]. Pas plus d'environ 20-25% de PMR ont des caractéristiques potentiellement agressives [46,47]. Même lorsque les PMR se révèlent être un CCR, la plupart d'entre elles ont un taux de croissance relativement lent et des métastases peu fréquentes au cours des premières années après le diagnostic. Ces constats constituent des arguments importants justifiant une période de surveillance active initiale pour des patients sélectionnés et réserver le traitement pour la progression de la maladie. La SA des PMR est de plus en plus effectuées chez des patients soigneusement sélectionnés [48,49].

Certains auteurs [50] estiment que les stratégies de la SA devraient être limitées aux patients atteints de tumeurs ≤ 3 cm car plusieurs études ont montré une augmentation du potentiel agressif des masses rénales avec un diamètre > 3 cm [48,50,51]. En général, cependant, ≤ 4 cm est utilisé pour être conforme au stade T1a pour le CCR. Les données de surveillance des séries révèlent que la plupart des tumeurs rénales localisées non traitées ont une croissance lente (taux moyen de croissance: de **0,06 à 0.21** cm / an) et ont peu de tendance à métastaser, au moins dans les premières années [52,53]. Cependant, il n'existe aucune corrélation entre la taille de la tumeur et le taux de croissance.

un série Prospective de SA dont 82 patients avec 84 masses rénales et 178 patients avec 209 masses rénales confirme que la plupart des masses rénales se développent lentement et ont un faible potentiel métastatique(1,2% et 1,1%, respectivement) [49,54]. Mason et al. fait état d'un taux annuel de croissance de la masse rénale de 0,25 cm / an. Les PMR<2,45 cm ont un taux de croissance faible que les masses> 2,45 cm [54]. Kunkle et al. ont révélé que 26-33% des tumeurs rénales suivies par une SA ne se développent pas dans une médiane de suivi de 29 mois.un Fait important, ces tumeurs à croissance zéro avaient des taux similaires de malignité par rapport aux lésions croissantes (83% et 89%, respectivement; p = 0,56).les auteurs ont conclu que le taux de croissance n'est pas corrélées avec le pronostic [55]. Kouba et al. ont trouvé une croissance plus rapide chez les patients plus jeunes (≤ 60 ans) (0,77 cm vs 0,26 cm / an) [18].Par conséquent la surveillance n'est pas recommandée actuellement chez les patients jeunes bien portants[48].

Une méta-analyse de petite série de SA a montré un taux de progression métastatique de seulement 1% (3 sur 286lésions) au cours d'un suivi moyen de 34mois[52].Le faible taux de la progression métastatique dans la plupart des série de SA peut être influencée par la courte période de suivi ainsi que le caractère bénin en histologie d'un certain nombre de masses rénales solides,la petite taille de la tumeur,et la nature rétrospective des études.les Caractéristiques d'imagerie ne permettent pas un facteur pronostic fiable de progression en ce moment [56]. Aucun paramètre n'était capable de prédire le pronostic de progression ou globale [52,57].

Une évaluation diagnostique préopératoire plus affinée,en particulier la biopsie à l'aiguille fine, est nécessaire pour définir la gestion des PMR[56] et peut servir dans le choix des patients appropriés pour une SA[58].l'identification clinique, radiologique et par les marqueurs moléculaires de la progression de la maladie, ainsi que des recherches plus poussées sur le rôle de la biopsie, est nécessaire pour améliorer la

sélection des patients candidats à une SA. la surveillance nécessite une excellente observance du patient et un suivi rigoureux avec une tomodensitométrie C-C+ ou une IRM. L'intervention différée doit être limitée aux tumeurs qui montrent un taux de croissance rapide au cours de l'observation un risque plus élevé de progression de la maladie métastatique. intervention retardée > 1 an après le diagnostic ne semble pas exacerber le pronostic pour un cancer métastatique ultérieur [53,59]. Les grandes tumeurs > 3 ou 4 cm de diamètre à croissance rapide sont à risque de progression vers la maladie métastatique et devrait être traités de façon proactive.

La SA est une option de gestion du CCR acceptable pour les PMR et devrait être discutée avec tous les patients. la SA devrait être une première option de gestion des PMR <4 cm chez les patients inaptes ou ceux qui ont l'espérance de vie limitée (grade C) [53,59,60]. Intervention différée ne doit être entrepris que dans les tumeurs qui montrent une croissance rapide au cours de la SA (grade C) [50,61]. Les patients devraient être informées du risque faible mais non négligeable de la progression tumorale pendant la période d'observation, le risque de perdre la possibilité d'une chirurgie conservatrice, le manque de traitements curatifs de sauvetage si la maladie métastatique se développe, les limites de la biopsie de la masse, le manque de données à long terme sur la surveillance et le besoin pour l'imagerie de suivi et de conformité. la biopsie rénale renforcée par le profilage moléculaire est prometteuse pour l'évaluation du potentiel agressif [62]. Des recherches plus poussées seront nécessaires pour définir l'utilité et les limites de cette approche visant à améliorer la sélection des patients pour un SA.

➤ **Critères d'inclusion dans un protocole de surveillance active :**

- Diagnostic incidental par imagerie (ultrasons, TDM, IRM) d'une masse rénale Ø <4cm.

- Carcinome à cellules rénales (CCR) confirmé histologiquement par biopsie per-cutanée (BPC). Tous types histologiques éligibles.
- Patients ayant un âge avancé, des comorbidités notables ou refusant le traitement.
- Acceptation de la BPC et du suivi rapproché.

➤ **Protocole de surveillance active, en pratique :**

- TDM rénal tous les 3 mois pendant 1 an.
- Puis tous les 6 mois pendant 2 ans.
- Ensuite 1 fois par an.

➤ **Critères de traitement :**

- Volume calculé doublant sur une période de 1 an.
- Ø dépassant le seuil des 4 cm.
- Apparition de symptômes liés au cancer.

5.1.3.2 La thérapie ablative :

Différentes approches physiques sont disponibles afin de permettre une destruction in situ de tissu tumoral viable. Celles-ci sont la radiofréquence, la cryothérapie, les ultrasons focalisés (HIFU), la thérapie micro-onde et l'ablation laser.

La cryochirurgie et l'ablation par radiofréquence (RFA) à ciel ouvert, laparoscopique ou percutanée sont des options mini-invasives prometteuses de traitement pour le CCR localisé de petite taille (<3,0 cm surtout) de bas grade chez les patients à haut risque chirurgical.

Il n'existe pas de consensus sur la taille de la tumeur maximale pour l'ablation. Certains auteurs considèrent 3 cm comme taille maximale pour la cryoablation [63] et RFA [64], d'autres suggèrent une limitation de 3,5 cm [65] ou 4 cm [66] au-dessus de laquelle le taux de succès va nettement baisser. Les avantages potentiels de la thérapie d'ablation sont une morbidité réduite, une durée d'hospitalisation plus courte, une période de convalescence plus rapide, la préservation de la fonction rénale, une réduction des coûts et la capacité de traiter les patients qui présentent un risque élevé pour la chirurgie [67]. Cependant, aucune comparaison randomisée n'a été effectuée entre le résultat de techniques d'ablation et la NP ou NTE. La principale préoccupation en ce qui concerne les thérapies thermiques ablatives est le taux élevé de récurrence locale avec la cryoablation et RFA par rapport à l'exérèse chirurgicale dans une méta-analyse récente (4,6%, 7,9%, 2,7%, et les risques relatifs [RR] de 7,45, 18,23, et de 1,0, respectivement) [68]. Une deuxième préoccupation est le caractère controversé sur la validité de la définition radiographique de succès postablatif [69]. Des données récentes ont montré que 46,2% des patients (6 patients sur 13) qui n'ont aucune amélioration sur l'imagerie radiographique après RFA présentent des cellules tumorales viables dans des biopsies 6 mois après ablation [69]. Une autre faiblesse est l'absence de confirmation histopathologique complète de destruction de la tumeur et des marges chirurgicales négatives [65]. En revanche, Raman et al. ont indiqué que l'absence de carcinome rénal viable dans des biopsies réalisées > 1 an suivant RFA confirme la fiabilité de l'imagerie axiale [70]. Enfin, les techniques d'ablation peuvent empêcher ou compliquer les suites chirurgicales à cause de la fibrose périnéphrétique [65]. Ces préoccupations soulignent la nécessité d'une sélection minutieuse des patients qui, aujourd'hui, peuvent être des candidats potentiels pour les techniques d'ablation thermique.

➤ **Les indications de traitements ablatifs**

.Les petites tumeurs corticales chez le patient âgé(Niveau de preuve 2b).

.Patients à risque génétique de développement de tumeurs multiples (Niveau de preuve 2b).

- Les tumeurs bilatérales [72] (Niveau de preuve 4).
- Les patients présentant un rein unique (fonctionnel ou anatomique) et plus particulièrement les patients ayant bénéficié d'une néphrectomie pour tumeur (Niveau de preuve 4) [73].

➤ **Les contre-indications des traitements ablatifs**

Il existe peu de contre-indications absolues des traitements ablatifs à part les troubles sévères de la coagulation ou un sepsis sévère(Niveau de preuve 3).

Les autres contre-indications sont relatives(Niveau de preuve 3) et sont :

.Espérance de vie courte rendant un traitement inutile

.Situations à risques d'échec ou de complications :

- Tumeurs de grande taille > 4 cm de diamètre pouvant nécessiter des traitements itératifs, de multiples sondes ou des procédures plus complexes et morbides.
- Tumeurs hilaires ou proche des cavités en particulier de l'uretère proximal. La cryothérapie semble moins agressive sur la voie excrétrice que la radiofréquence.

Des techniques de pneumodissection sont disponibles pour écarter les organes de voisinage.

5.1.3.2.1 La Cryoablation(CA) :

La congélation du tissu tumoral entraîne une congélation de la matrice extracellulaire puis du milieu intracellulaire avec éclatement de la membrane et mort cellulaire. Pendant la phase de réchauffement se constitue une ischémie de la zone traitée consécutive à une vasoconstriction, aux lésions endothéliales et aux thromboses microvasculaires. Virtuellement tous les tissus humains parviennent à 100% de nécrose à une température < -20 °C [73]. La température augmente à distance du point d'application suggérant une moins bonne efficacité au fur et à mesure qu'on s'approche de la berge tumorale. Il est donc important d'appliquer une ice ball (fig26) dépassant la tumeur d'au moins 6 à 8 mm [74]. Une sonde de CA est introduite au centre de la tumeur par voie percutanée avec un repérage TDM (tomodensitométrie),IRM (imagerie par résonance magnétique) ou échographique ou par voie chirurgicale essentiellement laparoscopique(fig25).

La cicatrice tumorale se présente sous la forme d'une « ice ball».Les critères d'efficacité, capitaux dans ces techniques miniinvasives,sont bien codifiés en cas de CA. Ils sont définis par TDM ou IRM avec diminution de l'ice ball au cours du temps jusqu'à l'apparition d'une cicatrice (fig27), absence de réhaussement et bonne détection de la zone tissu sain/tissu nécrosé [75,76]. Une dizaine d'études a été publiée dans la littérature, concernant un total de 129 patients et un taux moyen de succès de 96% même si les résultats sont difficilement comparables compte tenu des différences observées entre les voies d'abord, les suivis ou l'estimation des résultats. **Le tableau 21** montre les principales séries publiées avec un nombre conséquent de patients. Toutes ces études confirment que la cryoablation permet un contrôle satisfaisant de la tumeur chez des patients sélectionnés avec soin (taille tumorale < 3 cm à distance du hile). Quelques récurrences locales ont été rapportées.

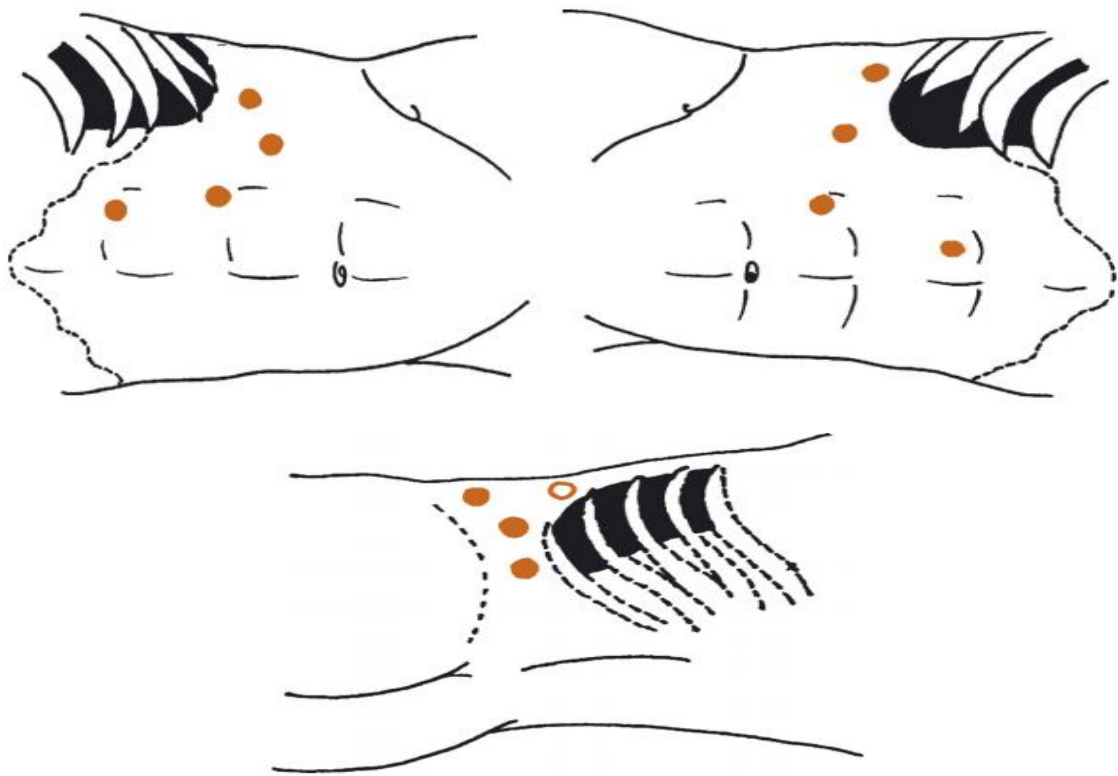


Fig25 :emplacement des trocarts en cas de cryoablation par laparoscopie ;A : transperitoneal droit et gauche ;B :retropéritoneal



Fig26 :vue laparoscopique de l'ice ball

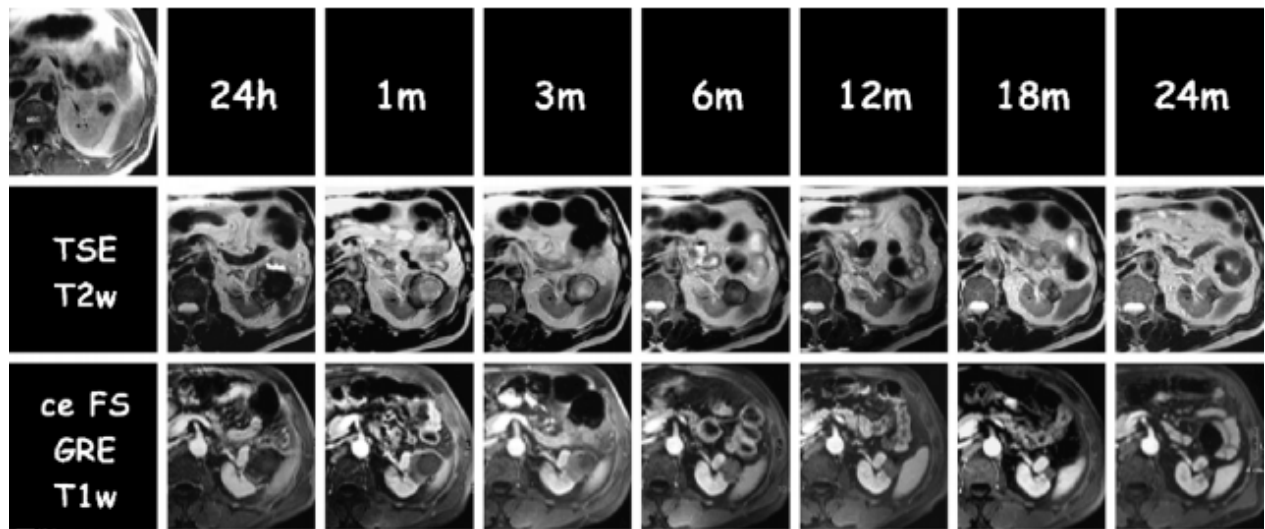


Fig27 :images IRM de suivi post-CA

Tableau21 : Résultats de la cryoablation (CA). Principales études publiées.

Auteurs	N° de tumeur	Taille moyenne de la tumeur(mm)	Succès évalué par IRM +/- biopsie(%)	Suivi moyen(mois)
Gill [75]	34	20	96,8	16.2
Rodriguez [77]	7	22	100	14,2
Rukstalis [78]	29	20	91.3	16
Shingleton [76]	22	30	95.4	9.1
Cestari [79]	37	26	96.5	20.5
Atwell [80]	40	42	95	8
Gupta [81]	16	25	93.7	5,9
Weld [82]	36	21	100	45.7

5.1.3.2.2 l'ablation par radiofréquence(RFA) :

Les radiofréquences sont des rayonnements électro-magnétiques non ionisants dont les longueurs d'onde s'étendent de 1m à 30 km. Les ondes utilisées dans ce contexte d'ablathermie tissulaire sont de moyenne fréquence (400 à 500kHz). Au niveau des tissus l'absorption de l'énergie véhiculée par le courant de radiofréquence se traduit par une agitation ionique entraînant une élévation thermique qui varie de 50 à 100°C. Il en résulte par coagulation une nécrose du tissu chauffé dont la taille est

limitée en raison des modifications ioniques liées à la déshydratation[83]. Au-delà de 60°C, la mort cellulaire est instantanée. Mais au-delà de 105°C, l'ablation produit une ébullition avec production de gaz et carbonisation avec une efficacité moindre. Il est donc essentiel de maintenir une température de 50-100°C [84].

la RFA est appliquée au centre de la tumeur par l'intermédiaire d'une électrode positionnée par voie percutanée ou chirurgicale essentiellement laparoscopique,

la zone d'ablation thermique dépassant de 5 à 10 mm la limite tumorale [84]. Différents artifices ont été décrits pour augmenter l'efficacité de la RFA : injection de sérum salin, diminution du débit sanguin pharmacologique ou mécanique, traitement antiangiogénique [85].

Il n'y a actuellement aucun critère clairement identifié qui permette d'évaluer ou de mesurer l'efficacité instantanée de la RFA[85], ce qui constitue un problème évident. L'évolution de la lésion traitée est contrôlée par TDM ou IRM avec des critères différents de la CA. Il est clair que l'efficacité de la RFA est nettement plus difficile à apprécier qu'après CA car il existe une fibrose qui n'évolue pas et dont le critère essentiel est l'absence de réhaussement (fig28)[86]. Ce critère est toutefois imparfait comme l'a montré une étude récente qui trouvait une tumeur viable après RFA malgré l'absence de réhaussement [87].

Une dizaine d'études de la littérature ont rapporté les résultats d'à peu près 250 tumeurs traitées. Les résultats sont contradictoires mais il est impossible de les comparer : les électrodes, les générateurs et les puissances étaient différents, les critères d'évaluation n'étaient pas homogènes et les suivis variaient du simple au double (tableau 22). Plusieurs séries parmi les plus récentes montrent néanmoins une très bonne efficacité selon les critères définis (et qui restent source de discussion) même si les reculs sont faibles. Comme pour la cryoablation, les patients doivent être sélectionnés avec soin.

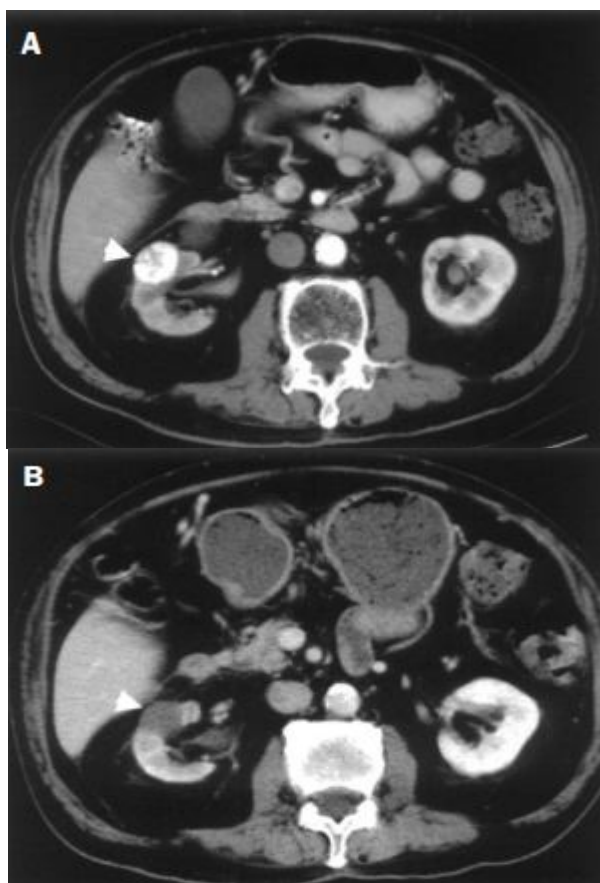


Fig28 : Image scannographique montrant une tumeur medio-renale anterieure droite ;A :avant CA rehaussement de la tumeur ;B :4 mois après CA disparition de rehaussement

Tableau 22. Résultats de l'ablation par radiofréquence (RFA). Principales études publiées.

Auteurs	N° de tumeur	Taille moyenne tumeur(mm)	Succès évalué par TDM (%)	Suivi moyen (mois)
Gervais [88]	42	32	86	13
Su [89]	35	22	100	9
Pavlovitch [90]	24	24	79	2
Farrell [91]	35	17	100	9
Mayo-Smith [92]	32	26	100	9
Roy-Choudhury [93]	11	30	88	17
Ogan [94]	13	24	92	5
Hwang [95]	24	22	96	13
Zagoria [96]	24	35	100	7
De Baere [97]	5	33	100	9
Rendon [87]	11	24	36	Néphrectomie faite à 0 ou 7 jours
Lewin [98]	10	23	-	25
Varkarakis [99]	46	22	94.6	27.5

5.1.3.2.3 Les complications :

Une série a publié les complications mineures et majeures colligées sur 4 centres de référence ayant effectués un traitement ablatif sur respectivement 139 patients par CA et 133 par RFA, un seul décès étant enregistré. Le traitement était administré par voie percutanée (n=181) ou laparoscopique (n=92). Le taux de complications global était de 11.1% essentiellement des complications mineures (douleurs et paresthésies).

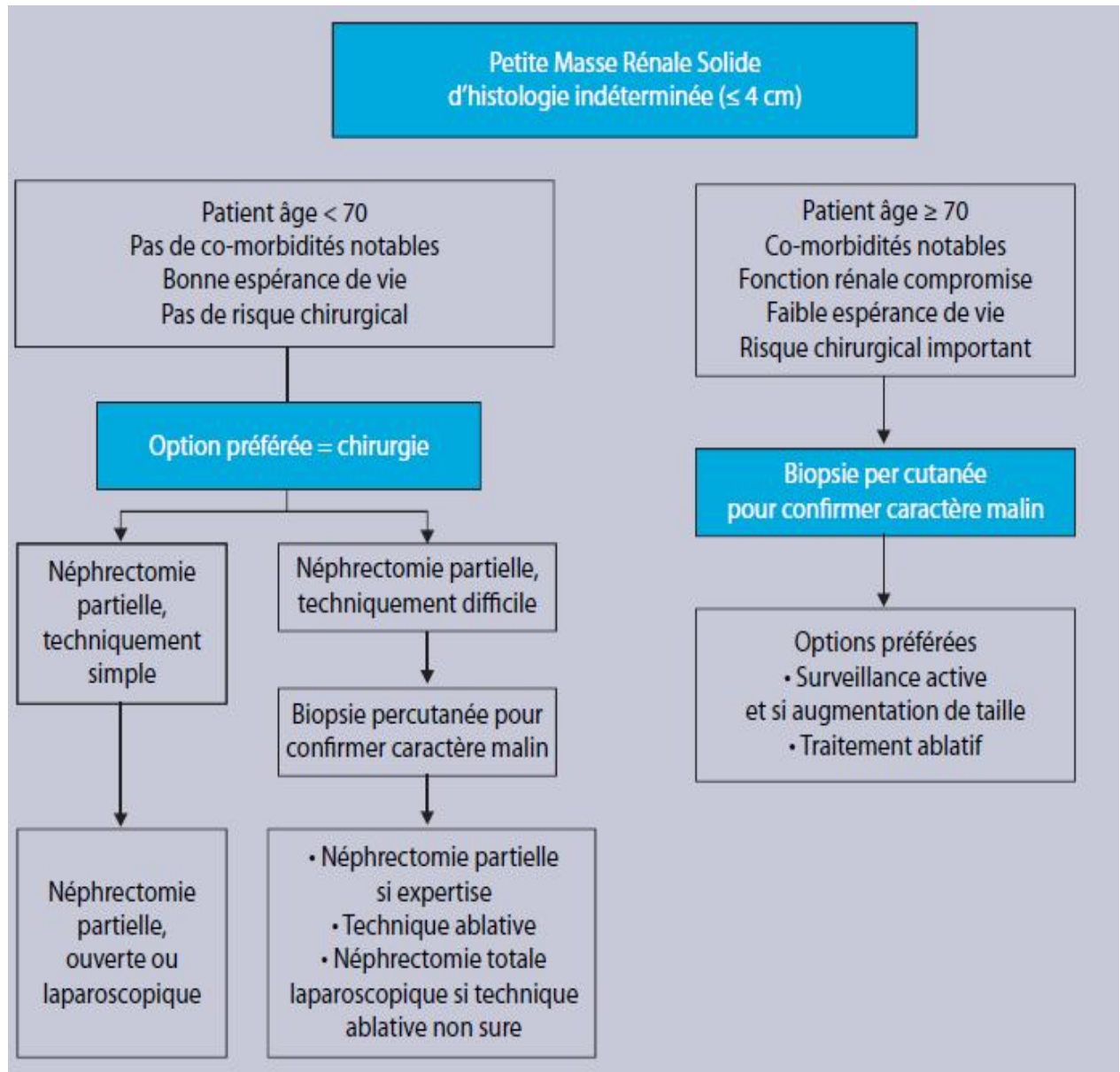
Aucune des techniques ou aucune des voies d'administration ne semblait plus délétère. Le taux de complications dites majeures c'est-à-dire selon les auteurs donnant lieu à une augmentation de la durée de séjour (autre intervention ou transfusion) était de 1.8% [100]. Toutefois il semble que les taux de complications urinaires et notamment d'atteinte de la voie excrétrice soit moindre avec la CA qu'avec la RFA [101]. Enfin il existe un risque au moins théorique d'hypertension artérielle réno-vasculaire. Le risque de dissémination tumorale n'a été, pour l'instant, observé que chez l'animal avec les deux techniques [102].

5.1.3.3 les Recommandations :

Recommandations concernant la surveillance active des petites tumeurs rénales	Grade
Une biopsie percutanée avant d'inclure le patient dans un protocole de surveillance est souhaitable afin d'éviter un suivi contraignant en cas de tumeur bénigne	C
Une phase de surveillance active devrait être considérée avant tout traitement chez des sujets âgés (> 75 ans) et avec comorbidités notables	C

Recommandations concernant la thérapie ablatif	Grade
Un traitement ablatif (radio fréquence ou cryo-ablation) est une bonne option en cas de tumeur solide de petite taille (< 3 cm), chez les patients âgés ou avec comorbidités ou avec situation chirurgicale difficile si l'espérance de vie est suffisante	A
Une biopsie per-cutanée avant le traitement ablatif est recommandée	C
Les thérapeutiques ablatives présentent un risque plus élevé de récurrence locale que la chirurgie conservatrice.	B
Un suivi urologique avec imagerie par TDM ou IRM et injection de produit de contraste est nécessaire dans le suivi	C
L'extension des indications est plus valide pour les patients présentant un rein unique ou des tumeurs multiples dans le cadre d'une forme héréditaire.	B
L'extension aux patients les plus âgés à forte comorbidité est à prendre avec prudence du fait de la possibilité de surveillance de ces patients à espérance de vie courte	C

Algorithme décisionnel dans la prise en charge des PMR ≤ 4cm



5.1.4 LES REFERENCES :

- [1] **Lesage K, Joniau S, Fransis K, Van Poppel H.** Comparison between open partial and radical nephrectomy for renal tumours: perioperative outcome and health-related quality of life. *Eur Urol* 2007;51:614–20.
- [2] **Van Poppel H, Joniau S.** How important are surgical margins in nephron-sparing surgery. *Eur Urol Suppl* 2007;6:533–9.
- [3] **Raz O, Mendlovic S, Shilo Y, Leibovici D, Sandbank J, Lindner A,** et al. Positive surgical margins with renal cell carcinoma have a limited influence on long-term oncological outcomes of nephron sparing surgery. *Urology* 2010;75:277-80.
- [4] **Bensalah K, Pantuck AJ, Rioux-Leclercq N, Thuret R, Montorsi F, Karakiewicz PI,** et al. Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2010;57:466-71.
- [5] **Yossepowitch O, Thompson RH, Leibovich BC, Eggener SE,** Pettus JA, Kwon ED, et al. Positive surgical margins at partial nephrectomy: predictors and oncological outcomes. *J Urol* 2008;179:2158-63.
- [6] **Minervini A, Ficarra V, Rocco F,** et al. Simple enucleation is equivalent to traditional partial nephrectomy for renal cell carcinoma: results of a nonrandomized, retrospective, comparative study. *J Urol* 2011;185:1604–10.
- [7] **Breda A, Stepanian SV, Liao J,** et al. Positive margins in laparoscopic partial nephrectomy in 855 cases: a multi-institutional survey from the United States and Europe. *J Urol* 2007;178:47–50.

- [8] **Bensalah K, Pantuck AJ, Rioux-Leclercq N, et al.** Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2010;57:466–73.
- [9] **Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, et al.** Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol* 2009;181(6):2430-6: discussion 2436-7.
- [10] **Tsui KH, Shvarts O, Barbaric Z, et al.** Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J Urol* 2000;163(2):437-41.
- [11] **Kuczyk M, Wegener G, Jonas U.** The therapeutic value of adrenalectomy in case of solitary metastatic spread originating from primary renal cell cancer. *Eur Urol* 2005 Aug;48(2):252-7.
- [12] **Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM, et al; EORTC Genitourinary Tract Cancer Group.** Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 2009 Jan;55(1):28-34.
- [13] **May M, Brookman-Amissah S, Pflanz S, et al.** Pre-operative renal arterial embolisation does not provide survival benefit in patients with radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Br J Radiol* 2009 Aug;82(981):724-31.
- [14] **Subramanian VS, Stephenson AJ, Goldfarb DA, et al.** Utility of preoperative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena caval thrombi. *Urology* 2009 Jul;74(1):154-9.

- [15] **Maxwell NJ, Saleem Amer N, Rogers E, et al.** Renal artery embolization in the palliative treatment of renal carcinoma. *Br J Radiol* 2007 Feb;80(950):96-102.
- [16] **Munro NP, Woodhams S, Nawrocki JD, et al.** The role of transarterial embolization in the treatment of renal cell carcinoma. *BJU Int* 2003 Aug;92(3):240-4.
- [17] **Kickuth R, Waldherr C, Hoppe H, et al.** Interventional management of hypervascular osseous metastasis: role of embolotherapy before orthopedic tumor resection and bone stabilization. *AJR Am J Roentgenol* 2008 Dec;191(6):W240-7
- [18] **Forauer AR, Kent E, Cwikiel W, et al.** Selective palliative transcatheter embolization of bony metastases from renal cell carcinoma. *Acta Oncol* 2007;46(7):1012-18.
- [19] **Delakas D, Karyotis I, Daskalopoulos G, et al.** Nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma with a normal contralateral kidney: a European three-center experience. *Urology* 2002 Dec;60(6):998-1002.
- [20] **Becker F, Siemer, S, Humke U, et al.** Elective nephron-sparing surgery should become standard treatment for small unilateral renal cell carcinoma: long-term survival data of 216 patients. *Eur Urol* 2006 Feb;49(2):308-13.

- [21] **Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al.** Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol* 2004 May;171(3):1066-70.
- [22] **Thompson RH, Siddiqui S, Lohse CM, et al.** Partial versus radical nephrectomy for 4 to 7 cm renal cortical tumors. *J Urol* 2009 Dec;182(6):2601-6.
- [23] **Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al;** European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC); National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG); Southwest Oncology Group (SWOG); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2007 Jun 51(6):1606-15.
- [24] **Lane BR, Novick AC, Babineau D, et al.** Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney. *J Urol* 2008 Mar;179(3):847-51; discussion 852.
- [25] **Nambirajan T, Jeschke S, Al-Zahrani H, Vrabec G, Leeb K, Janetschek G.** Prospective, randomized controlled study: transperitoneal laparoscopic versus retroperitoneoscopic radical nephrectomy. *Urology* 2004;64:919–24.

- [26] **Desai MM, Strzempkowski B, Matin SF, et al.** Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* 2005;173:38–41.
- [27] **Ha US, Hwang TK, Kim YJ, et al.** Comparison of oncological outcomes of transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy for the management of clear-cell renal cell carcinoma: a multi-institutional study. *BJU Int* 2011;107:1467–72.
- [28] **Mattar K, Finelli A.** Expanding the indications for laparoscopic radical nephrectomy. *Curr Opin Urol* 2007;17:88–92.
- [29] **Dunn MD, Portis AJ, Shalhav AL, et al.** Laparoscopic versus open radical nephrectomy: a 9-year experience. *J Urol* 2000;164:1153–9.
- [30] **Simon SD, Castle EP, Ferrigni RG, et al.** Complications of laparoscopic nephrectomy: the Mayo Clinic experience. *J Urol* 2004;171:1447–50.
- [31] **Portis AJ, Yan Y, Landman J, et al.** Long-term followup after laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* 2002;167:1257–62.
- [32] **Permpongkosol S, Chan DY, Link RE, et al.** Long-term survival analysis after laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* 2005;174:1222–5.
- [33] **Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, et al.** Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007 Jul;178(1):41-6.
- [34] **Lifshitz DA, Shikanov S, Jeldres C, et al.** Laparoscopic partial nephrectomy: predictors of prolonged warm ischemia. *J Urol* 2009 Sep;182(3):860-5.

- [35] **Adamy A, Favaretto RL, Nogueira L, et al.** Recovery of renal function after open and laparoscopic partial nephrectomy. *Eur Urol* 2010;58:596–601.
- [36] **Kural AR, Atug F, Tufek I, et al.** Robot-assisted partial nephrectomy versus laparoscopic partial nephrectomy: comparison of outcomes. *J Endourol* 2009 Sep;23(9):1491-7.
- [37] **Aron M, Koenig P, Kaouk JH, et al.** Robotic and Laparoscopic partial nephrectomy: a matched-pair comparison from a high-volume centre. *BJU Int.* 2008 Jul;102(1):86-93 ;
- [38] **Benway BM, Bhayani SB, Rogers CG, et al.** Robot assisted partial nephrectomy versus laparoscopic partial nephrectomy for renal tumors: a multi-institutional analysis of perioperative outcomes. *J Urol* 2009 Sep;182(3):866-72.
- [39] **Michli EE, Parra RO.** Robotic-assisted laparoscopic partial nephrectomy: initial clinical experience. *Urology* 2009 Feb;73(2):302-5.
- [40] **Deane LA, Lee HJ, Box GN, et al.** Robotic versus standard laparoscopic partial/wedge nephrectomy: a comparison of intraoperative and perioperative results from a single institution. *J Endourol* 2008 May;22(5):947-52.
- [41] **Pierorazio PM, Patel HD, Feng T, et al.** Robotic-assisted versus traditional laparoscopic partial nephrectomy: comparison of outcomes and evaluation of learning curve. *Urology.* 2011 Oct;78(4):813-9
- [42] **Haber GP, White WM, Crouzet S, White MA, Forest S, Autorino R, et al.** Robotic versus laparoscopic partial nephrectomy: single-surgeon matched cohort study of 150 patients. *Urology* 2010;76:754—8.

- [43] **Wang AJ, Bhayani SB.** Robotic partial nephrectomy versus laparoscopic partial nephrectomy for renal cell carcinoma: single-surgeon analysis of > 100 consecutive procedures. *Urology* 2009;73:306—10.
- [44] **Williams SB, Kacker R, Alemozaffar M, Francisco IS, Mechaber J, Wagner AA.** Robotic partial nephrectomy versus laparoscopic partial nephrectomy: a single laparoscopic trained surgeon's experience in the development of a robotic partial nephrectomy program. *World J Urol* 2011 <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-011-0648-5>.
- [45] **Chaste D, Couapel J-P, Fardoun T, et al.** Néphrectomie partielle robot-assistée versus néphrectomie partielle laparoscopique : expérience d'un centre français. *Progrès en urologie* (2013) 23, 176—183
- [46] **Frank I, Blute ML, Chevillie JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H.** Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. *J Urol* 2003;170:2217–20.
- [47] **Remzi M, Ozsoy M, Klingler HC, et al.** Are small renal tumors harmless? Analysis of histopathological features according to tumors 4 cm or less in diameter. *J Urol* 2006;176:896–9.
- [48] **Jewett MA, Zuniga A.** Renal tumor natural history: the rationale and role for active surveillance. *Urol Clin North Am* 2008;35:627–34.
- [49] **Jewett MAS, Mattar K, Basiuk J, et al.** Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol* 2011;60:39–44.

- [50] **Remzi M, Ozsoy M, Klingler HC, et al.** Are small renal tumors harmless? Analysis of histopathological features according to tumors 4 cm or less in diameter. *J Urol* 2006;176:896–9.
- [51] **Pahernik S, Ziegler S, Roos F, Melchior SW, Thuroff JW.** Small renal tumors: correlation of clinical and pathological features with tumor size. *J Urol* 2007;178:414–7.
- [52] **Chawla SN, Crispen PL, Hanlon AL, Greenberg RE, Chen DY, Uzzo RG.** The natural history of observed enhancing renal masses: metaanalysis and review of the world literature. *J Urol* 2006;175:425–31.
- [53] **Beisland C, Hjelle KM, Reisæter LAR, Bostad L.** Observation should be considered as an alternative in management of renal masses in older and comorbid patients. *Eur Urol* 2009;55:1419–29.
- [54] **Mason RJ, Abdoell M, Trottier G, et al.** Growth kinetics of renal masses: analysis of a prospective cohort of patients undergoing active surveillance. *Eur Urol* 2011;59:863–7.
- [55] **Kunkle DA, Crispen PL, Chen DY, Greenberg RE, Uzzo RG.** Enhancing renal masses with zero net growth during active surveillance. *J Urol* 2007;177:849–53.
- [56] **Remzi M, Katzenbeisser D, Waldert M, et al.** Renal tumour size measured radiologically before surgery is an unreliable variable for predicting histopathological features: benign tumours are not necessarily small. *BJU Int* 2007;99:1002–6.
- [57] **Pahernik S, Ziegler S, Roos F, Melchior SW, Thuroff JW.** Small renal tumors: correlation of clinical and pathological features with tumor size. *J Urol* 2007;178:414–7.

- [58] **Remzi M, Marberger M.** Renal tumor biopsies for evaluation of small renal tumors: why, in whom, and how? *Eur Urol* 2009;55:359–67.
- [59] **Heuer R, Gill IS, Guazzoni G, et al.** A critical analysis of the actual role of minimally invasive surgery and active surveillance for kidney cancer. *Eur Urol* 2010;57:223–32.
- [60] **Van Poppel H, Joniau S.** Is surveillance an option for the treatment of small renal masses? *Eur Urol* 2007;52:1323–30.
- [61] **Klatte T, Patard JJ, de Martino M, et al.** Tumor size does not predict risk of metastatic disease or prognosis of small renal cell carcinomas. *J Urol* 2008;179:1719–26.
- [62] **Barocas DA, Rohan SM, Kao J, et al.** Diagnosis of renal tumors on needle biopsy specimens by histological and molecular analysis. *J Urol* 2006;176:1957–62.
- [63] **Lehman DS, Hruby GW, Phillips CK, McKiernan JM, Benson MC, Landman J.** First Prize (tie): Laparoscopic renal cryoablation: efficacy and complications for larger renal masses. *J Endourol* 2008;22:1123–7.
- [64] **Gervais DA, McGovern FJ, Arellano RS, McDougal WS, Mueller PR.** Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: part 1, Indications, results, and role in patient management over a 6-year period and ablation of 100 tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185:64–71.
- [65] **Nguyen CT, Campbell SC, Novick AC.** Choice of operation for clinically localized renal tumor. *Urol Clin North Am* 2008;35:645–55.

- [66] **Wen CC, Nakada SY.** Energy ablative techniques for treatment of small renal tumors. *Curr Opin Urol* 2006;16:321–6.
- [67] **Aron M, Gill IS.** Minimally invasive nephron-sparing surgery(MINSS) for renal tumours. Part II: probe ablative therapy. *Eur Urol* 2007;51: 348–57.
- [68] **Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG.** Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma—a meta-analysis and review. *J Urol* 2008;179:1227–34.
- [69] **Weight CJ, Kaouk JH, Hegarty NJ, et al.** Correlation of radiographic imaging and histopathology following cryoablation and radio frequency ablation for renal tumors. *J Urol* 2008;179:1277–83.
- [70] **Raman JD, Stern JM, Zeltser I, Kabbani W, Cadeddu JA.** Absence of viable renal carcinoma in biopsies performed more than 1 year following radio frequency ablation confirms reliability of axial imaging. *J Urol* 2008;179:2142–5.
- [71] **Lin YC, Turna B, Frota R, Aron M, Haber GP, Kamoi K, et al.** Laparoscopic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for multiple ipsilateral renal tumors. *Eur Urol* 2008;53:1210-6.
- [72] **Mylona S, Kokkinaki A, Pomoni M, Galani P, Ntai S, Thanos L.** Percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas in patients with solitary kidney: 6 years experience. *Eur J Radiol* 2009;69:351-6.
- [73] **CHOSY S.G., NAKADA S.Y., LEE F.T. JR, WARNER T.F.:** Monitoring renal cryosurgery: predictors of tissue necrosis in swine. *J. Urol.*, 1998, 159,1370-4.

- [74] **DESAI M.M., GILL I.S.:** Current status of cryoablation and radiofrequency ablation in the management of renal tumors. *Curr. Opin. Urol.*, 2002, 12,387-93.
- [75] **GILL I.S., NOVICK A.C., MERANEY A.M., CHEN R.N., HOBART M.G., SUNG G.T., HALE J., SCHWEIZER D.K., REMER E.M.:**Laparoscopic renal cryoablation in 32 patients. *Urology*, 2000, 56, 748-53.
- [76] **SHINGLETON W.B., SEWELL P.E. JR.:** Percutaneous renal tumor cryoablation with magnetic resonance imaging guidance. *J. Urol.*, 2001, 165,773-6.
- [77] **RODRIGUEZ R., CHAN D.Y., BISHOFF J.T., CHEN R.B., KAVOUSSI L.R., CHOTI M.A., MARSHALL F.F.:** Renal ablative cryosurgery in selected patients with peripheral renal masses. *Urology*, 2000, 55, 25-30.
- [78] **Rukstalis D.B., Khorsandi M., Garcia F.U., Hoenig D.M.,Cohen J.K.:** Clinical experience with open renal cryoablation. *Urology*, 2001, 57, 34-9.
- [79] **Cestari A., Guazzoni G., Dell'acqua V., NAVA L., Cardone G., BALCONI G., NASPRO R., MONTORSI F., RIGATTI P.:** Laparoscopic cryoablation of solid renal masses: intermediate term followup.*J. Urol.*, 2004, 172, 1267-70.
- [80] **Atwell TD, Farrell MA, Callstrom MR, Charboneau JW, Leibovich BC, Patterson DE, Chow GK, Blute ML.**Percutaneous cryoablation of 40 solid renal tumors with US guidance and CTmonitoring: initial experience. *Radiology*, 2007, 243, 276-83.

- [81] **Gupta A, Allaf ME, Kavoussi LR, Jarrett TW, Chan DY, SU LM, SOLOMON SB.** Computerized tomography guided percutaneous renal cryoablation with the patient under conscious sedation: initial clinical experience. *J. Urol.*, 2006, 175, 447-52.
- [82] **Weld KJ, Figenschau RS, Venkatesh R, Bhayani SB, Ames CD, Clayman RV, Landman J.** Laparoscopic cryoablation for small renal masses: three-year follow-up. *Urology*, 2007, 69, 448-51.
- [83] **Zlotnick R., Wildschutz T., Raviv G., Peny M.O., Van Gansbeke D., Noel J.C., SCHULMAN C.C.:** Radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) is a possible new modality for treatment of renal cancer: ex vivo and in vivo experience. *J. Endourol.*, 1997, 11, 251-8.
- [84] **GOLDBERG S.N., GAZELLE G.S., MUELLER P.R.:** Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. *Am. J. Roentgenol.*, 2000, 174, 323-31.
- [85] **LUI K.W., GERVAIS D.A., ARELLANO R.A., MUELLER P.R.:** Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma. *Clin. Radiol.*, 2003, 58, 905-13.
- [86] **Crowley J.D., Shelton J., Iverson A.J., Burton M.P., Dalrymple N.C., Bishoff J.T.:** Laparoscopic and computed tomography-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal tissue: acute and chronic effects in an animal model. *Urology*, 2001, 57, 976-80.

- [87] **Rendon R.A., Kachura J.R., Sweet J.M., Gertner M.R., Sherar M.D., Robinette M., Tsihlias J., Trachtenberg J., Sampson H., Jewett M.A.:** The uncertainty of radio frequency treatment of renal cell carcinoma: findings at immediate and delayed nephrectomy. *J. Urol.*, 2002, 167, 1587-92.
- [88] **Gervais D.A., MCGOVERN F.J., ARELLANO R.S., MCDUGAL W.S.,**
- [89] **Mueller P.R.:** Renal cell carcinoma: clinical experience and technical success with radio-frequency ablation of 42 tumors. *Radiology*, 2003, 226, 417-24.
- [90] **SU L.M., JARRETT T.W., CHAN D.Y., KAVOUSSI L.R., SOLOMON S.B. :** Percutaneous computed tomography-guided radiofrequency ablation of renal masses in high surgical risk patients: preliminary results. *Urology*, 2003, 61, 26-33.
- [91] **Pavlovich C.P., Walther M.M., Choyke P.L., Pautler S.E., CHANG R., LINEHAN W.M., WOOD B.J.:** Percutaneous radio frequency ablation of small renal tumors: initial results. *J. Urol.*, 2002, 167, 10-5.
- [92] **Farrell M.A., Charboneau W.J., Dimarco D.S., Chow G.K., Zincke H., Callstrom M.R., Lewis B.D., Lee R.A., Reading C.C.:** Imaging-guided radiofrequency ablation of solid renal tumors. *Am. J. Roentgenol.*: 2003, 180, 1509-13.
- [93] **Mayo-Smith W.W., DUPUY D.E., Parikh P.M., Pezzullo J.A., Cronan J.J.:** Imaging-guided percutaneous radiofrequency ablation of solid renal masses: techniques and outcomes of 38 treatment sessions in 32 consecutive patients. *Am. J. Roentgenol.*, 2003, 180, 1503-8.

- [94] **ROY-Choudhury S.H., CAST J.E., Cooksey G., Puri S., Breen D.J.:** Early experience with percutaneous radiofrequency ablation of small solid renal masses. *Am. J. Roentgenol.*, 2003, 180, 1055-61.
- [95] **Ogan K., Jacomides L., Dolmatch B.L., Rivera F.J., Dellaria M.F., JOSEPHS S.C., CADEDDU J.A.:** Percutaneous radiofrequency ablation of renal tumors: technique, limitations, and morbidity. *Urology*, 2002,60, 954-8.
- [96] **Hwang J.J., Walther M.M., Pautler S.E., Coleman J.A., Hvizda J., Peterson J., Linehan W.M., Wood B.J.:** Radio frequency ablation of small renal tumors: intermediate results. *J. Urol.*, 2004, 171,1814-8.
- [97] **Zagoria R.J., Hawkins A.D., Clark P.E., Hall M.C., Matlaga B.R., DYER R.B., CHEN M.Y.:** Percutaneous CT-guided radiofrequency ablation of renal neoplasms: factors influencing success. *Am. J.Roentgenol.*, 2004, 183, 201-7.
- [98] **DE Baere T., Kuoch V., Smayra T., Dromain C., Cabrera T.,Court B., ROCHE A.:** Radio frequency ablation of renal cell carcinoma:preliminary clinical experience. *J. Urol.*, 2002, 167, 1961-4.
- [99] **Lewin JS, Nour SG, Connell CF, Sulman A, Duerk JL, Resnick MI, HAAGA JR.** Phase II clinical trial of interactive MR imagingguided interstitial radiofrequency thermal ablation of primary kidney tumors: initial experience. *Radiology*, 2004, 232, 835-45.
- [100] **Varkarakis IM, Allaf ME, Inagaki T, Bhayani SB, Chan DY,SU LM, Jarrett TW, Kavoussi LR, Solomon SB.** Percutaneous radio frequency ablation of renal masses: results at a 2-year mean followup.*J. Urol.* 2005, 174, 456-60.

- [101] **Johnson D.B., Solomon S.B., SU L.M., Matsumoto E.D.,Kavoussi L.R., Nakada S.Y., Moon T.D., Shingleton W.B.,Cadeddu J.A.:** Defining the complications of cryoablation and radio frequency ablation of small renal tumors: a multi-institutional review. *J. Urol.*,2004, 172, 874-7.
- [102] **Warlick C.A., Lima G.C., Allaf M.E., Varkarakis I.M.,Kavoussi L.R., Jarrett T.W., Solomon S.B.:** Collecting system involvement during renal tumor cryoablation. *AUA, San Antonio, 2005,#971.*
- [103] **Kim I.H., Eichel L., Chou D., Abdelshehid C., Ahlering M., M Mc Dougall E., Clayman R.V. :** Comparison of laparoscopic microwave thermotherapy, cryotherapy, and radiofrequency ablation for destruction of experimental VX-2 renal tumors in rabbits. *AUA, San Antonio, 2005, #649.*

5.2 LE TRAITEMENT DU CCR LOCALEMENT AVANCE :

Le CCR localement avancé est définie par un stade **T3** et **T4** dans la classification TNM, avec atteinte de la veine rénale, la veine cave inférieure, la graisse péri-rénale, la glande surrénale, ou l'invasion au-delà de fascia de Gerota [1]. Dans une étude prospective analytique de Karakiewicz et al. [2] comprenant 3907 patients avec un CCR, 32,1% des cas avaient un stade T3 et 1,7% avaient un stade T4. Il n'y a aucun doute que le traitement de choix pour le CCR localement avancé est la chirurgie en raison de taux de survie spécifique par cancer (CSS) sensiblement augmentés [3,4]. Néanmoins, le pronostic des CCR localement avancés reste mauvais [5,6]. Malgré la NTE, il existe un risque important de récurrence et de progression par rapport à la forme localisée. Les estimations des taux de 10 ans de CSS sont 80-96%, 55-66%, 36%, 26%, 25% et 12% pour les patients avec une tumeur primaire classée pT1, pT2, pT3a, pT3b, pT3c et pT4, respectivement [7]. Compte tenu de ces résultats, il existe une nécessité d'un traitement néo-adjuvant et adjuvant approprié néoadjuvant dans les cas où la chirurgie est difficile.

Le développement de thérapies moléculaires ciblées comme outil de traitement des CCR a changé le traitement standard pour les patients avec une maladie métastatique. Leur supériorité sur l'immunothérapie est démontrée [8], mais le rôle d'adjuvant et néoadjuvant de la thérapie ciblée dans le CCR localement avancé reste incertain. Un vaccin de cellules tumorales a déjà montré des effets positifs dans la thérapie adjuvante [9]. La radiothérapie n'a pas de place dans l'arsenal thérapeutique des CCR avancés en raison de la résistance de la maladie aux irradiations. Les études sur la radiothérapie adjuvante et néoadjuvante dans les RCC localement avancés n'ont pas montré une amélioration en terme de survie globale (OS) ou la survie sans maladie (DFS) [10,11].

5.2.1 LA NEPHRECTOMIE TOTALE ELARGIE (NTE) :

La NTE est considérée comme le gold standard dans le traitement des CCR localement avancés[5,12-14].une amélioration du résultat en utilisant un une approche chirurgicale standardisée a été décrite par Robson et al. [15]. Selon cette technique standardisée,la NTE consiste à enlever le rein,emportant avec lui la graisse périnéphrétique,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[16]. le pronostic limité de CCR localement avancé,le caractère radical de cette technique chirurgicale,qui est associée à une morbidité importante,a été remis en question.En conséquence,différentes adaptations de la technique classique ont été introduites et étudiées.

5.2.1.1 La surrenalectomie :

La surrenalectomie ipsilatérale de routine a toujours fait partie de la NTE depuis que celle-ci a été décrite par Robson et al. [16].une tumeur localement avancée de pôle supérieur est reconnu comme un facteur de risque de l'implication des glandes surrénales[17].Néanmoins, l'incidence de l'atteinte de la glande surrénale homolatérale est rare 1-5% [17-19]. Même chez les patients à haut risque telles que les tumeurs localement avancées avec thrombus tumoral ou les tumeurs polaires supérieures,la fréquence de l'atteinte de la surrénale ipsilatérale est $\leq 10\%$ des cas [18].

L'atteinte de la glande surrénale est associée à une diminution de manière significative de taux de survie et souvent accompagnée de métastases à distance [1].Dans une analyse rétrospective de 1087 patients ayant subi une néphrectomie, 27 patients étaient identifiés comme ayant une invasion des surrénales. Ces patients ont eu une survie médiane de 12,5 mois, avec une survie de 0% à 5 ans [20]. En revanche,

la surrénalectomie ipsilatérale de routine dans LE CCR localement avancé ne semble pas améliorer la CSS[17,18,21]. En outre, les métastases surrénaliennes asynchrones est tout aussi susceptible de se produire dans la glande controlatérale que dans la glande surrénale homolatérale [18]. Weight et al. [18] ont conclu que si la raison pour laquelle la résection de la surrénale ipsilatérale est d'enlever les micrométastases, la glande surrénale controlatérale doit être retirée aussi. En outre, le retrait systématique de la glande ipsilatérale expose le patient au risque d'insuffisance surrénalienne si jamais des métastases asynchrones de la surrénale controlatérale se produisent[18]. Par conséquent, les auteurs ont suggéré la préservation des glandes surrénales à moins que leur atteinte est soupçonnée par la tomодensitométrie (TDM) ou par l'aspect chirurgical. Sawai et al.[22] ont pu montrer que la TDM peut exclure une atteinte de la surrénale dans la plupart des cas.

La préservation de la glande surrénale en l'absence d'invasion morphologique par TDM ou macroscopique devrait être prise en considération. Si la glande surrénale doit être enlevée unilatéralement, il n'existe aucune preuve de retentissements hormonal pour le patient[23]. Si des métastases surrénaliennes controlatérales asynchrones surviennent, le patient aura un risque d'insuffisance surrénalienne par la suite.

5.2.1.2 Le curage ganglionnaire :

Le rôle du curage ganglionnaire dans le CCR localement avancé demeure incertain. La seule enquête prospective randomisée qui s'est intéressée à l'étude de la NTE avec ou sans lymphadénectomie n'a pas montré d'avantage en terme de survie [24]. Toutefois, le procès a été critiqué parce qu'il comprenait de préférence les tumeurs de bas stade avec un risque négligeable d'envahissement ganglionnaire [25].

Dans une analyse rétrospective de 1087 patients, 129 cas (14%) présentaient des métastases ganglionnaires [26]. L'incidence des patients présentant des métastases ganglionnaires en l'absence de métastases à distance est <5%. En ce qui concerne le taux de survie, il y avait un avantage significatif pour les patients atteints de métastases dans les ganglions qui ont subi une lymphadenectomie et une immunothérapie adjuvante. Giuliani et al. [27] ont rapporté un taux de survie à 5 ans de 52% après NTE associée à un curage ganglionnaire chez les patients ayant un envahissement ganglionnaire. Il y a un manque de standardisation de curage dans le CCR, d'ailleurs le drainage lymphatique du CCR reste imprévisible. Crispin et al. [28] ont analysé les ganglions lymphatiques disséqués chez 169 patients à haut risque dont 38% avaient des métastases ganglionnaires. Sur la base de la localisation enregistrée de métastases ganglionnaires, les auteurs recommandent de retirer le bloc para-cave et les ganglions lymphatiques interaortocave chez les patients atteints d'un CCR du côté droit et le bloc para-aortique et interaortocave chez les patients atteints de tumeurs du côté gauche. 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.

5.2.1.3 L'envahissement d'un organe de voisinage :

Dans la série de Robson et al. [15], 9,1% de tous les patients ayant un CCR localement avancé ont eu un envahissement des organes adjacents. Aujourd'hui, une grande série rétrospective signale une incidence de 1.7 à 15.0% des cas de CCR pT4, dont la majorité avaient des métastases synchrones [2,13]. Lorsque la tumeur envahit les organes adjacents, une résection radicale en bloc est obligatoire. En cas de marges chirurgicales positives, le risque de récurrence locale ou métastases à distance est élevée [5]. Même si une résection complète peut être difficile, les résultats rétrospectifs montrent une morbidité acceptable, avec un taux de survie sans maladie durable chez une proportion non négligeable de patients [13,14].

5.2.2 LA CHIRURGIE DU THROMBUS CAVE :

L'extension du thrombus tumoral dans la veine cave inférieure peut être classée en quatre niveaux (tableau23)(fig29).la détermination de l'extension exacte de thrombus tumoral est essentielle afin de choisir l'approche chirurgicale appropriée.comme l'étape la plus importante au cours de la chirurgie est le contrôle précoce du thrombus pour éviter l'embolie.

Un thrombus tumoral niveau 1 ne nécessite que la mobilisation limitée du foie (tableau24)[29].l'Isolément vasculaire peut être obtenue à l'aide des pinces sur la veine rénale controlatérale et la veine cave inférieure, sans aucune assistance circulatoire[30].

Chez les patients avec thrombus de niveau 2,il peut être avantageux d'effectuer d'abord la néphrectomie, ce qui permet un meilleur accès et l'exposition de la VCI, Le thrombus peut ensuite être éliminé par cavotomie antérieure[31].

Si le thrombus atteint le niveau des veines hépatiques (niveau 3),une exclusion vasculaire hépatique est nécessaire. Cette procédure nécessite la mobilisation complète du foie, souvent accompagnée de la manœuvre de Pringle (fig30, 31)(56, 30). Après mobilisation du foie,les pinces transversales vasculaires sont appliquées à travers la portion sus-hépatique et infrahépatique de la VCI, et la VR controlatérale.Le foie est poussé vers la gauche pour l'exposition de la VCI.la VCI peut être ouverte le long de sa face antéro-externe au niveau des veines hépatiques, et le thrombus peut être enlevé en bloc [31].Lorsque le thrombus s'étend à l'atrium, un vaste accès nécessitant la mobilisation complète du foie et un la mise en place de la circulation extracorporelle(CEC)ou même un arrêt circulatoire hypothermique profond peut être nécessaire.L'utilisation de la CEC améliore le contrôle immédiat des pertes sanguines,mais elle est associée à une augmentation des pertes sanguines globales,un

taux plus élevé de coagulopathie et un temps opératoire plus lent[30,31]. Dans des cas sélectionnés ayant un thrombus tumoral auriculaire, il est possible de palper doucement le thrombus au niveau de la jonction cavoatriale et de manipuler la tumeur dans la portion supra-hépatique de la VCI. Un clampage vasculaire ou garrot peut ensuite être appliqué pour bloquer la veine cave inférieure au-dessous de la jonction cavoatriale. Ensuite, le thrombus peut être éliminé par cavotomie[30,31].

Si le thrombus envahit la VCI, une résection partielle ou complète avec des marges chirurgicales adéquates est nécessaire (fig 32). La reconstruction peut être effectuée par angioplastie par patch ou greffon tubulaire. Le patch peut se constituer soit en polytétrafluoroéthylène ou le péricarde autologue [30].

Tableau 23 – classification des niveaux du thrombus tumoral dans la VCI [29]

level	Extension
I	From the renal vein into the infrahepatic IVC for 1–2 cm
II	>2 cm from the renal vein but no farther than the subhepatic IVC
III	Into the intrahepatic IVC and suprahepatic IVC but not into the Atrium
IV	Into the atrium

IVC = inferior vena cava. ®Based on a classification used by Blute and colleagues.



Fig 29 :classification du thrombus tumoral(32)

Tableau24:manoeuvres opératoires dans la chirurgie du thrombus cave(33)

	Liver mobilization	Hepatic vascular exclusion	Cardiopulmonary bypass
Level I, II	±	-	-
Level III	+	+	-
Level IV	+	+	+

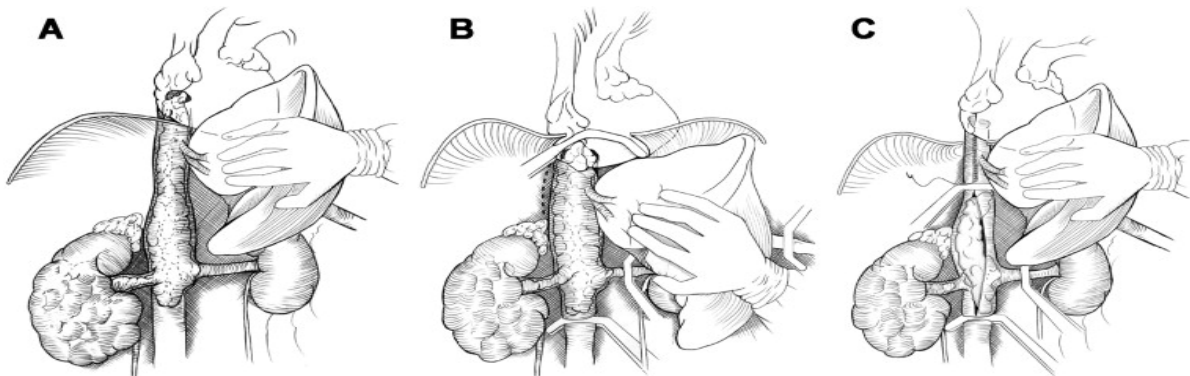


Fig 30 : Le dessin montre l'ablation d'un carcinome à cellules rénales avec thrombus niveau IV (thrombus intra-auriculaire). (A) La veine cave inférieure (VCI) est exposée en mobilisant le foie hors la portion rétrohépatique de la VCI. (B) Le tendon central du diaphragme et la VCI sont disséqués au large de la paroi abdominale postérieure (lignes pointillées). L'oreillette droite, la VCI distale, le hile hépatique et la veine rénale gauche sont clampés. (C) Les doigts du chirurgien sont enroulés autour de la VCI pour effectuer le processus de la traite vers le bas .

Drainage Veineux hépatique est autorisé lors de la fermeture ou de la reconstruction de la VCI.

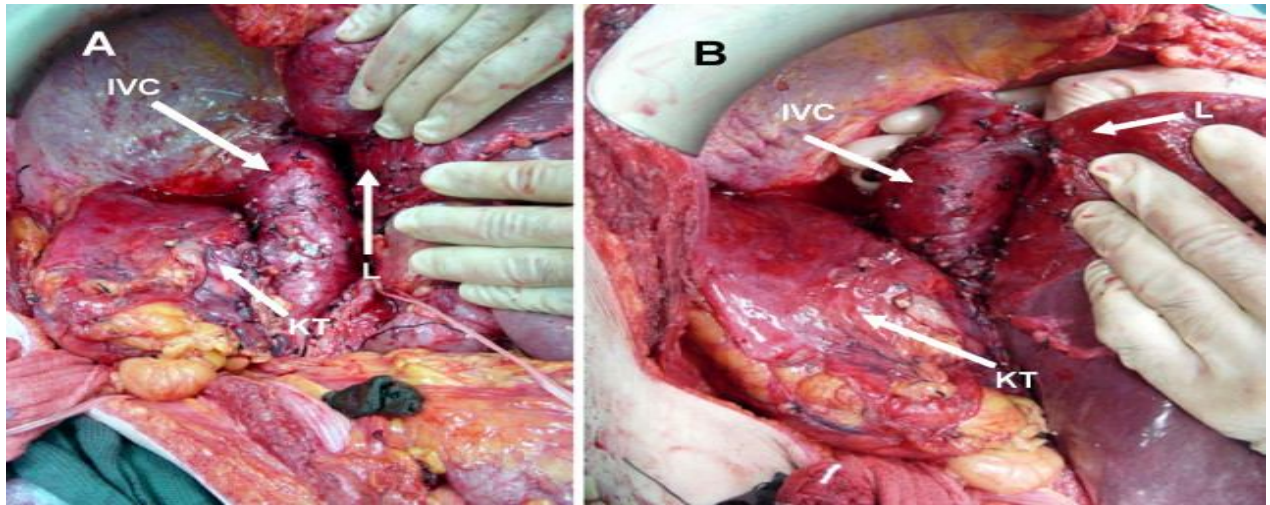


Fig31;image en peropatoire montrant les manoeuvres utilisées pour la chirurgie d'un thrombus cave stade 4.

IVC :inferior vena cava ;KT :kidney tumor ;L :liver(31)

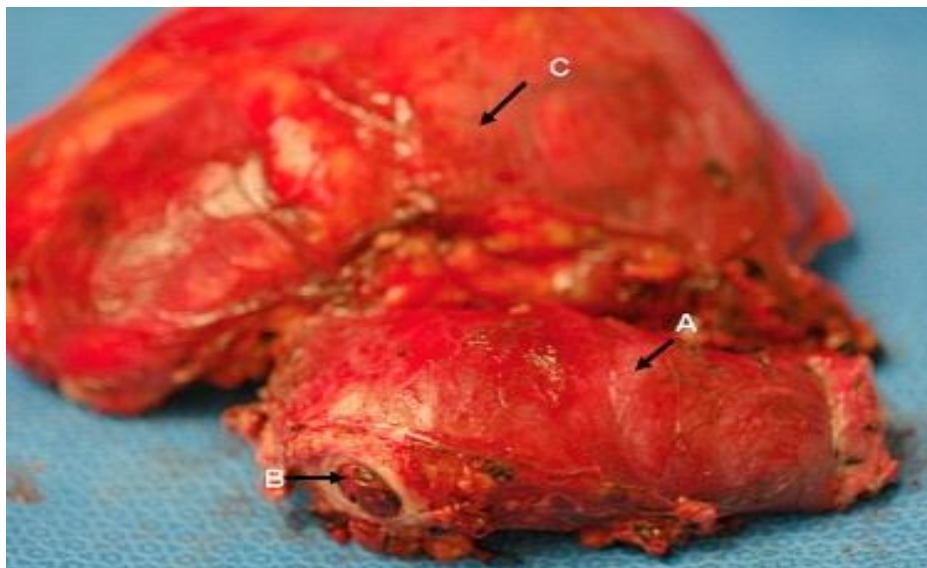


Fig32 . image montrant C:tumeur rénale ;B:thrombus cave;portion de la VCI résequée en bloc(31);

5.2.3 LA NEPHRECTOMIE PARTIELLE :

Seules quelques études ont examiné le rôle de la NP dans les cas de CCR localement avancé. Dans une étude rétrospective récente menée par Margulis et al. [34], 26 patients avec une indication impérative et urgente pour une chirurgie rénale conservatrice et un stade T3a / b ont été examinés. Dans cette cohorte, la survie spécifique par cancer (CSS) était équivalente aux résultats de la NTE. En outre, une petite série de Kolla et al. [35] a montré des résultats oncologiques acceptables chez sept patients avec Tumeurs à un stade T3b. Angermeier et al. [36] ont examiné neuf patients présentant une extension veineuse tumorale qui avaient subi une chirurgie conservatrice. Cinq patients ne présentaient aucun signe de récurrence après un suivi moyen de 33,2 mois, quatre sont décédés du cancer métastatique, et deux ont développé une récurrence locale. Par conséquent, la chirurgie rénale conservatrice dans le CCR localement avancé peut être utile chez des patients soigneusement sélectionnés ou des cas impératives lorsque le contrôle de la tumeur ne soit pas compromis [35].

5.2.4 LES TECHNIQUES MINI INVASIVES VERSUS CHIRURGIE A CIEL OUVERT :

Outre les résultats oncologiques dans les PMR, la Chirurgie mini-invasive Essaie de trouver une place dans certains cas de CCR localement avancé [37]. En comparant les résultats de la NTE laparoscopique par rapport à la NTE à ciel ouvert pour le CCR stade T3, Bensalah et al. [38] ont montré des résultats oncologiques comparables dans le suivi à moyen terme. Des Publications récentes confirment la faisabilité de l'approche laparoscopique dans des cas avec envahissement de la veine rénale [37,39]. Une première série de cinq patients ayant subi une thrombectomie cave inférieure par une chirurgie robo-assistée a été publiée par Abaza [40]. Ces publications montrent une tendance évidente vers la chirurgie mini-invasive par laparoscopie ou chirurgie assistée par robot. Cependant, dans le CCR localement avancé, la chirurgie peut être difficile, en particulier en utilisant une approche minimalement invasive, et devrait donc être effectuée que par un chirurgien dextère. Des données de suivi à plus long terme sont requises pour l'acceptation de ces méthodes dans la pratique urologique de routine [41].

5.2.5 LA THERAPIE MOLECULAIRE CIBLEE :

Les Essais sur l'utilisation de l'immunothérapie adjuvante n'ont pas montré de bénéfice en termes de survie globale ou sans rechute [42]. Cependant, le développement des thérapies moléculaires ciblées a suscité de nouveaux intérêts pour les stratégies adjuvantes et néo-adjuvantes dans La prise en charge du CCR localement avancé.

Ces dernières années, plusieurs thérapies ciblées sont devenues disponibles dans le traitement de 1ère et de 2ème ligne de CCR métastatique. ces molécules comprennent les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) sorafenib, sunitinib, et le pazopanib ; l'anticorps monoclonal bevacizumab (+ interféron [IFN]), et les inhibiteurs des mTOR temsirolimus et évérolimus [43]. Leur avantage en matière de survie globale et survie sans progression en cas de maladie métastatique est prouvé [43]; par ailleurs leur rôle dans le traitement adjuvant ou néoadjuvant dans le CCR localement avancé reste incertain, mais plusieurs essais sont en cours.

5.2.5.1 .Le traitement néoadjuvant :

Le Traitement néoadjuvant dans le CCR localement avancé peut avoir un intérêt en raison d'une réduction possible de la taille de la tumeur primaire. Cette réduction peut conduire à une chirurgie moins étendue et une chirurgie potentiellement conservatrice, voire même permettre une résection d'une tumeur jugée inopérable (44). 4 études sont en cours de phase 2 sur la place de la thérapie néoadjuvante dans le CCR localement avancé et son influence potentiel sur le taux de survie global et le taux de progression sans maladie ont été identifiés (tableau 25) .

Dans une étude rétrospective, Cost et al. (45) ont évalué l'effet de la thérapie néoadjuvante sur le thrombus tumoral de la VCI. 12 patients ont reçu le sunitinib, 9 ont reçu bevacizumab, 3 ont reçu le temsirolimus, et 1 patient a reçu le sorafenib.

L'analyse a révélé un effet minime sur le niveau de thrombus et n'a pas réussi à démontrer un impact significatif sur l'approche chirurgicale. un Fait intéressant, c'est que l'administration de sunitinib a montré une régression mesurable de thrombus [45]. Cowey et al. [46] ont étudié l'administration néo-adjuvante du sorafénib dans une étude prospective, étude pilote non randomisée qui a inclus des patients avec CCR localement avancé ou métastatique. Le sorafénib a été donné avec une médiane de 33 j avant la chirurgie. Dans la majorité des patients, une diminution de la taille de la tumeur primaire a été observée, et le rétrécissement moyen de la tumeur était de 9,6%. Deux patients ont même répondu aux critères pour une réponse partielle en utilisant les Critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST).

Silberstein et al. [47] ont mené une étude prospective pilote sur l'administration de sunitinib avant la chirurgie chez 12 patients ayant un CCR localement avancé. Le sunitinib a été administré pendant 4 semaines, suivi d'une période de lavage de 2 semaines avant une chirurgie rénale conservatrice. Tous les patients présentent une diminution de la taille de la tumeur primaire, avec une réduction moyenne maximale de diamètre de 21%. Il n'y avait pas d'effet négatif sur les résultats ou la procédure chirurgicale, et il n'y avait pas d'effets indésirables graves de l'administration de sunitinib. Les données actuelles sont encourageantes, mais d'autres recherches sont nécessaires pour évaluer si la réduction de la taille tumorale peut influencer significativement sur la chirurgie (néphrectomie vs chirurgie conservatrice) et si la thérapie néoadjuvante peut influencer le taux de survie global et le taux de survie sans progression(44).

Table 25 – Essais sur le traitement neoadjuvant dans le CCR localement avancé(44)

Clinical trial	Estimated enrolment	Treatment	Primary outcome	Expected primary completion date
NCT00480935	30	Sunitinib 4 wk prior to surgery	Radiologic response rate	September 2012
NCT01070186	30	Sunitinib 4 wk prior to surgery	Clinical recurrence	May 2014
NCT01361113	40	Pazopanib 12 wk prior to surgery	Clinical recurrence disease response	June 2014
NCT01263769	24	Axitinib 12 wk prior to surgery	Objective response rate disease response	February 2014

5.2.5.2 .Le traitement adjuvant :

En l'absence de métastases à distance, l'indication d'un traitement médical adjuvant dans le CCR n'est pas claire. Pour décider s'il ya lieu d'entreprendre un traitement adjuvant, la classification des risques peut être utile.

Les tentatives antérieures utilisant l'immunothérapie adjuvante par INF ou l'interleukine(IL) n'ont pas réussi à montrer une amélioration de la Survie globale ou sans rechute [48]. À l'ère de la biologie moléculaire les thérapies ciblées et les vaccins autologues de cellules tumorales, peuvent encourager un changement.dans le CCR localement avancé après néphrectomie avec absence de signes cliniques de métastases,la preuve de l'utilisation de la thérapie adjuvante est manquante(54).Néanmoins, les résultats de deux études randomisées de phase 3 employant la vaccination par des cellules tumorales sont déjà disponibles.

Un essai randomisé étudiant le traitement adjuvant dans le CCR localement avancé en l'absence de métastases à distance utilisant un vaccin anti-tumoral autologue) [49]. Dans cette étude de phase 3, 558 patients devant subir une NTE ont

été randomisés pour recevoir le vaccin autologue de cellules tumorales rénales (six applications par voie intradermique à des intervalles de 4 semaines après l'intervention) ou à aucun traitement adjuvant (groupe témoin). Le taux de survie sans progression à 5 ans était de 77,4% dans le groupe vaccin et 67,8% dans le groupe témoin, respectivement. Le vaccin a été bien toléré, avec un faible taux d'effets indésirables. Une mise à jour récente de l'étude a montré une amélioration significative de la survie globale, en particulier dans les tumeurs pT3 [49].

Des dérivées autologues de protéines de choc thermique tumorales (glycoprotéine 96)-complexe peptidique (vitespen [Oncophage, Antigenics, New York, NY, États-Unis]) a été utilisé dans un autre essai phase 3 après néphrectomie dans le CCR localement avancé [50]. Après un suivi de 1,9 ans, il n'y avait aucune différence significative dans la survie globale. Néanmoins, la survie sans récurrence et la survie globale chez les patients avec T1, T2, et la maladie T3a étaient mieux, même si elle n'est pas statistiquement significative. Actuellement, 5 essais de phase 3 sur le rôle de la thérapie ciblée adjuvant chez les patients à haut risque après néphrectomie sont en cours (tableau 26).

Tableau 26 – Essais en cours sur la thérapie adjuvante dans le CCR localement avancé

Clinical trial	Estimated enrolment	Treatment	Primary outcome	Expected primary completion date
S-trac NCT00375674	729	Sunitinib 1 yr vs placebo	DFS	November 2015
Assure NCT00326898	1923	Sorafenib 6 wk vs sunitinib 6 wk vs placebo	DFS	April 2016
SWOG-S0931 NCT00326898	1218	Everolimus 1 yr vs placebo	DFS	August 2013
PROTECT NCT01235962	1500	Pazopanib 1 yr vs placebo	DFS	October 2015
ARISER NCT00087022	864	Girentuximab 24 wk vs placebo	DFS	September 2013

DFS = disease-free survival; SWOG = Southwest Oncology Group.

5.2.6 LES RECOMMANDATIONS :

Recommandations concernant la néphrectomie pour les tumeurs localement avancées sans métastases à distance	GRADE
Pour les tumeurs T3 le traitement chirurgical doit être réalisé en intention de traitement curatif. Le néphrectomie totale élargie avec obtention de marges saines par voie ouverte reste le gold standard.	C
En présence d'un thrombus cave, la prise en charge du patient par une équipe chirurgicale pluridisciplinaire entraînée ayant accès à un plateau technique performant est recommandée.	C
En présence d'anomalies ganglionnaires radiologiques et/ou peropératoires un curage de stadification est recommandé en vue de l'inclusion du patient dans un protocole de traitement adjuvant.	C
En cas de suspicion d'envahissement des organes de voisinage (T4) ou d'envahissement ganglionnaire massif (N2) la chirurgie d'exérèse reste recommandée si l'âge, le performance statut, les comorbidités le permettent et si une résection complète semble possible.	C

Recommandations concernant le Traitement adjuvant et neoadjuvant dans le RCC localement avancé	Grade
L'immunothérapie adjuvante à base d'IFN ou d'IL-2 n'est pas recommandée dans le cancer du rein localisé à risque.	A
Les inhibiteurs de l'angiogenèse ne sont pas recommandés en situation adjuvante dans le cancer du rein localisé à risques en dehors d'essais cliniques.	C
L'inclusion des patients à risque intermédiaire ou haut risque dans les essais cliniques actuellement disponibles doit être encouragée	C
Les approches néo-adjuvantes dans les cancers du rein localement avancés demeurent largement expérimentales. L'inclusion de ces patients dans des essais cliniques doit être encouragée.	C

5.2.7 LES REFERENCES :

- [1] **Ficarra V, Novara G, Iafrate M, et al.** Proposal for reclassification of the TNM staging system in patients with locally advanced (pT3–4) renal cell carcinoma according to the cancer-related outcome. *Eur Urol* 2007;51:722–31, discussion 729–31.
- [2] **Karakiewicz PI, Trinh Q-D, Bhojani N, et al.** Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease: prognostic indicators of disease-specific survival. *Eur Urol* 2007;51:1616–24.
- [3] **Zini L, Perrotte P, Jeldres C, et al.** Nephrectomy improves the survival of patients with locally advanced renal cell carcinoma. *BJU Int* 2008;102:1610–4.
- [4] **Guinan P, Stuhldreher D, Frank W, Rubenstein M.** Report of 337 patients with renal cell carcinoma emphasizing 110 with stage IV disease and review of the literature. *J Surg Oncol* 1997;64:295–8.
- [5] **Karellas ME, Jang TL, Kagiwada MA, Kinnaman MD, Jarnagin WR, Russo P.** Advanced-stage renal cell carcinoma treated by radical nephrectomy and adjacent organ or structure resection. *BJU Int* 2009;103:160–4.
- [6] **Rodriguez A, Sexton WJ.** Management of locally advanced renal cell carcinoma. *Cancer Control* 2006;13:199–210.
- [7] **Kim SP, Alt AL, Weight CJ, et al.** Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort. *J Urol* 2011;185:2035–9.

- [8] **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.
- [9] **Jocham D, Richter A, Hoffmann L, et al.** Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomized controlled trial. *Lancet* 2004;363:594–9.
- [10] **Tunio MA, Hashmi A, Rafi M.** Need for a new trial to evaluate postoperative radiotherapy in renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2010;21:1839–45.
- [11] **Kjaer M, Iversen P, Hvidt V, et al.** A randomized trial of postoperative radiotherapy versus observation in stage II and III renal adenocarcinoma. a study by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. *Scand J Urol Nephrol* 1987;21:285–9.
- [12] **Otaibi MA, Tanguay S.** Locally advanced renal cell carcinoma. *Can Urol Assoc J* 2007;1(Suppl 2):S55–61.
- [13] **Margulis V, Sa´ nchez-Ortiz RF, Tamboli P, Cohen DD, Swanson DA, Wood CG.** Renal cell carcinoma clinically involving adjacent organs: experience with aggressive surgical management. *Cancer* 2007;109:2025–30.
- [14] **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.
- [15] **Robson CJ, Churchill BM, Anderson W.** The results of radical nephrectomy or renal cell carcinoma. *J Urol* 1969;101:297–301.

- [16] **Robson CJ, Churchill BM, Anderson W.** The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969;101:297–301.
- [17] **O'Malley RL, Godoy G, Kanofsky JA, Taneja SS.** The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review. *J Urol* 2009;181:2009–17.
- [18] **Weight CJ, Kim SP, Lohse CM, et al.** Routine adrenalectomy in patients with locally advanced renal cell cancer does not offer oncologic benefit and places a significant portion of patients at risk for an asynchronous metastasis in a solitary adrenal gland. *Eur Urol* 2011;60:458–64.
- [19] **Von Knobloch R, Schrader AJ, Walthers EM, Hofmann R.** Simultaneous adrenalectomy during radical nephrectomy for renal cell carcinoma will not cure patients with adrenal metastasis. *Urology* 2009;73:333–6.
- [20] **Han KR, Bui MHT, Pantuck AJ, et al.** TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. *J Urol* 2003;169:899–903, discussion 903–4.
- [21] **Leibovitch I, Raviv G, Mor Y, Nativ O, Goldwasser B.** Reconsidering the necessity of ipsilateral adrenalectomy during radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urology* 1995;46:316–20.
- [22] **Sawai Y, Kinouchi T, Mano M, et al.** Ipsilateral adrenal involvement from renal cell carcinoma: retrospective study of the predictive value of computed tomography. *Urology* 2002;59:28–31.

- [23] **Hellström PA, Bloigu R, Ruukonen AO, Vainionpää VA, Nuutinen LS, Kontturi MJ.** Is routine ipsilateral adrenalectomy during radical nephrectomy harmful for the patient? *Scand J Urol Nephrol* 1997;31:19–25.
- [24] **Blom JHM, van Poppel H, Marechal JM, et al.,** for the EORTC Genitourinary Tract Cancer Group. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 2009;55:28–34.
- [25] **Studer UE, Birkhäuser FD.** Lymphadenectomy combined with radical nephrectomy: to do or not to do? *Eur Urol* 2009;55:35–7.
- [26] **Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, et al.** Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. *J Urol* 2003;169:2076–83.
- [27] **Giuliani L, Martorana G, Giberti C, Pescatore D, Magnani G.** Results of radical nephrectomy with extensive lymphadenectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1983;130:664–8.
- [28] **Crispen PL, Breau RH, Allmer C, et al.** Lymph node dissection at the time of radical nephrectomy for high-risk clear cell renal cell carcinoma: indications and recommendations for surgical templates. *Eur Urol* 2011;59:18–23.
- [29] **Ekici S, Ciancio G.** Surgical management of large adrenal masses with or without thrombus extending into the inferior vena cava. *J Urol* 2004;172:2340–3.

- [30] **Tsuji Y, Goto A, Hara I, et al.** Renal cell carcinoma with extension of tumor thrombus into the vena cava: surgical strategy and prognosis. *J Vasc Surg* 2001;33:789–96.
- [31] **Nesbitt JC, Soltero ER, Dinney CP, et al.** Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1592–600.
- [32] **Otaibi MA, Tanguay S.** Locally advanced renal cell carcinoma. *Can Urol Assoc J.* 2007 Jun;1(2 Suppl):S55-61
- [33] **Kwon τ-w , Kim H , Moon κ-m ,et al.** Surgical Treatment of Inferior Vena Cava Tumor Thrombus in Patients with Renal Cell Carcinoma. *J Korean Med Sci.* 2010 January; 25(1): 104–109.
- [34] **Margulis V, Tamboli P, Jacobsohn KM, Swanson DA, Wood CG.** Oncological efficacy and safety of nephron-sparing surgery for selected patients with locally advanced renal cell carcinoma. *BJU Int* 2007;100:1235–9.
- [35] **Kolla SB, Ercole C, Spiess PE, Pow-Sang JM, Sexton WJ.** Nephron-sparing surgery for pathological stage T3b renal cell carcinoma confined to the renal vein. *BJU Int* 2010;106:1494–8.
- [36] **Angermeier KW, Novick AC, Strem SB, Montie JE.** Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma with venous involvement. *J Urol* 1990;144:1352–5.
- [37] **Hammond L, Powell TM, Schwartz BF.** Pure laparoscopic radical nephrectomy for stage T(3b) renal-cell carcinoma: more than 2-year follow-up. *J Endourol* 2007;21:408–10.

- [38] **Bensalah K, Salomon L, Lang H, et al.** Survival of patients with nonmetastatic pT3 renal tumours: a matched comparison of laparoscopic vs open radical nephrectomy. *BJU Int* 2009;104:1714–7.
- [39] **Guzzo TJ, Schaeffer EM, McNeil BK, Pollock RA, Pavlovich CP, Allaf ME.** Laparoscopic radical nephrectomy for patients with pathologic T3b renal-cell carcinoma: the Johns Hopkins experience. *J Endourol* 2009;23:63–7.
- [40] **Abaza R.** Initial series of robotic radical nephrectomy with vena caval tumor thrombectomy. *Eur Urol* 2011;59:652–6.
- [41] **Fenn NJ, Gill IS.** The expanding indications for laparoscopic radical nephrectomy. *BJU Int* 2004;94:761–5.
- [42] **Messing EM, Manola J, Wilding G, et al.,** Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma:an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1214–22.
- [43] **Hutson TE.** Targeted therapies for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: clinical evidence. *Oncologist* 2011;16(Suppl 2):14–22.
- [44] **Husch T, Reiter M A, Mager R,et al.** Treatment of Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *euro urology(supp)* 2 0 1 2; 1 1 : 6 6 – 7 2.
- [45] **Cost NG, Delacroix SE, Sleeper JP, et al.** The impact of targeted molecular therapies on the level of renal cell carcinoma vena caval tumor thrombus. *Eur Urol* 2011;59:912–8.

- [46] **Cowey CL, Amin C, Pruthi RS, et al.** Neoadjuvant clinical trial with sorafenib for patients with stage II or higher renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2010;28:1502–7.
- [47] **Silberstein JL, Millard F, Mehrazin R, et al.** Feasibility and efficacy of neoadjuvant sunitinib before nephron-sparing surgery. *BJU Int* 2010;106:1270–6.
- [48] **Clark JI, Atkins MB, Urba WJ, et al.** Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol* 2003;21:3133–40.
- [49] **May M, Kendel F, Hoschke B, et al.** Adjuvant autologous tumour cell vaccination in patients with renal cell carcinoma. Overall survival analysis with a follow-up period in excess of more than 10 years [in German]. *Urologe A* 2009;48:1075–83.
- [50] **Wood C, Srivastava P, Bukowski R, et al., C-100-12 RCC Study Group.** An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372:145–54.

5.3 LE TRAITEMENT DU CCR METASTATIQUE :

5.3.1 LA CHIMIOThERAPIE :

Les CCR se développent à partir des tubules proximaux, ils expriment de façon élevée des protéines de résistance à plusieurs médicaments, la glycoprotéine P, et sont donc résistantes à la plupart des chimiothérapies. La chimiothérapie semble être moyennement efficace que si le 5-fluorouracile (5-FU) est associé à des agents immunothérapeutiques (1).

Seule la 5-FU en association avec une immunothérapie semble être efficace chez les patients atteints de CCR métastatique (Niveau de preuve 3).

	Grade
La chimiothérapie seule ne doit pas être considérée comme un traitement des patients atteints de RCC métastatique(mRCC)	B

5.3.2 L'IMMUNOTHERAPIE :

5.3.2.1 L'interféran alpha (INF- α) :

L'IFN- α (Roferon ou Intron A) a l'AMM dans le cancer du rein métastatique (CCRm) depuis 20 ans. Les doses recommandées sont de 9 à 18 millions UI 3 fois par semaine, par voie sous cutanée. En première ligne métastatique, l'IFN- α a conduit à des taux de réponse globale de 10 à 15% dont 2 à 5% de réponses complètes.

La survie globale a été prolongée de 3 à 7 mois par rapport à un placebo dans 2 essais (2,3). Aucune association (IL2, vinblastine, 5 fluoro uracile) n'améliore les résultats de l'IFN donné en monothérapie en terme de survie globale.

Dans les études randomisées, l'IFN-alpha a démontré la supériorité en terme de survie par rapport au traitement hormonal chez les patients atteints CCRm(3). L'interféron-alpha a fourni un taux de réponse de 6-15%, avec une diminution de 25% du risque de la progression tumorale et un bénéfice de survie modeste de 3-5 mois par rapport à un placebo équivalent (4,5).

L'effet positif de l'IFN-alpha est particulièrement important chez les patients ayant un RCC à cellules calices et un faible risque selon les Critères Motzer(MSKCC) et métastases pulmonaires seulement (5). Dans une étude prospective randomisée, l'IFN-alpha a montré l'équivalence dans l'efficacité de la combinaison IFN-alpha + IL2 + 5-FU (6).

Une combinaison de bevacizumab + interféron-alpha a récemment démontré une augmentation des taux de réponse et la survie sans progression dans le traitement de première ligne par rapport à l'IFN-alpha en monothérapie (7).

Les toxicités de l'IFN sont :

- Un syndrome pseudo grippal, fréquent (fatigue, frissons, perte d'appétit, nausées, douleurs musculaires ou articulaires, maux de tête, sueurs et fièvre)
- Autres effets secondaires observés moins fréquemment : douleurs abdominales, diarrhées, vomissements, aigreurs d'estomac, constipation, amaigrissement, flatulences, réactivation d'un ulcère gastroduodéal, altération du goût, sécheresse de la bouche.

5.3.2.2 L'interleukine2 :

A l'AMM dans le mRCC depuis 1990. Son mode d'administration est différent selon les pays, témoignant de l'absence de consensus sur les doses « idéales ». En France, l'AMM recommande, soit la voie IV, à la dose de 18MUI/m²/J en perfusion continue (4), soit la voie sous cutanée avec deux séries de 4 semaines séparées d'une semaine, avec des doses de 18MUI d'IL2 du lundi au vendredi la première semaine, puis les 3 semaines suivantes 18MUI d'IL2 les lundi et mardi, et 9 MUI les mercredi, jeudi et vendredi. Aucune étude n'a montré une supériorité de l'une de ces deux voies

d'administration (5,6). Comme pour l'IFN, aucune association à l'IL2 n'a permis d'améliorer les résultats obtenus en monothérapie. Les principaux effets secondaires sont :

- la fièvre, avec souvent un syndrome pseudo-grippal sévère
- le syndrome de fuite capillaire avec hypotension artérielle, insuffisance rénale fonctionnelle, oedèmes diffus etc... rappelant les états de choc septique
- l'atteinte cutanée, au minimum prurit, éruptions, sécheresse, parfois plus sévère sous la forme de purpura ou de pétéchies extensives
- les atteintes cardiaques, respiratoires, neurologiques sont également possibles
- les anomalies biologiques hépatiques, l'insuffisance rénale, les thrombopénies sont classiques Tous ces effets secondaires sont habituellement rapidement
- réversibles à l'arrêt du traitement.

5.3.2.3 Les recommandations :

	Grade
La Monothérapie par l'IFN-alpha ou à forte dose par un bolus d'IL-2 peut être recommandée comme traitement de première ligne des mRCC à cellules claires et de bons pronostiques.	A
Le bevacizumab + interféron-alpha est recommandé comme traitement de première ligne à faible et à moyen risque des patients atteints de mRCC .seulement des patients sélectionnés, révélant un bon profil de risque, un carcinome renal à cellules claires, montrent un bénéfice clinique de l'immunothérapie par l'IL-2.	B
Combinaisons de cytokines, avec ou sans chimiothérapie adjuvante, n'améliorent pas la survie globale par rapport à une monothérapie.u	A

5.3.3 LES ANTI_ANGIOGENIQUES :

Les progrès récents de la biologie moléculaire ont permis le développement de plusieurs nouveaux agents pour le traitement du CCRm (tableau27).

Le cancer du rein à cellules claires est une tumeur réputée hypervascularisée avec une angiogénèse importante. Une des mutations précoces identifiées dans son développement concerne le gène von Hippel-Lindau (VHL). Elle est retrouvée dans 60 à 80% des formes sporadiques. Quand le gène VHL est muté, il existe une accumulation de HIF-1 α (« hypoxia inducible factor») ce qui entraîne une surexpression de plusieurs gènes impliqués dans l'angiogénèse et la prolifération cellulaire comme en situation d'hypoxie ; ces gènes sont le vascular endothelial growth factor (VEGF), le platelet-derived growth factor (PDGF) ou encore le transforming growth factor (TGFA). Le VEGF qui se lie à un des différents isomères du récepteur au VEGF et est l'élément clé de l'angiogénèse en induisant la migration des cellules endothéliales, leur prolifération et leur survie. Le PDGF favorise l'angiogénèse par son action sur les péricytes. Le TGFA qui se lie au récepteur de l'épidermal growth factor (EGF-R) favorise la prolifération, la survie, la différenciation et la migration cellulaires.

Les voies de transduction du signal liées à ces récepteurs sont la voie PI3kinase/AKT et la voie raf/MAPkinase qui jouent un rôle dans la régulation de la prolifération cellulaire, de l'apoptose ou de l'angiogénèse.

5.3.3.1 Les Principales Molécules :

5.3.3.1.1 Les inhibiteurs de VEGF :

❖ *Le sunitinib (Sutent)* :

Il s'agit d'un inhibiteur des tyrosine kinases multicible (VEGFR 1 et 2, PDGF-R a et β , cKit, Flt3) qui est administré par voie orale à la dose de 50 mg/jour 4 semaines sur 6.). Dans une étude pivot de phase 3 du sunitinib par rapport à IFN- α chez les patients non traités atteints de CCRm[Motzer and molina], le sunitinib a démontré des améliorations significatives dans Le taux de réponse objective(ORR; examen indépendant, 47 vs 12p<0.001) [8], la médiane de survie sans progression (PFS, 11 mois vs 5 mois, p <0,001), et la survie globale (26.4 vs 21.8 p=0.051) [8](tableau). Cela aboutit à la recommandation de la sunitinib comme traitement de première ligne pour les patients avec un CCRm[9-15] .

Les principales toxicités sont l'asthénie (38% de grade 2-3), les diarrhées (24% de grade 2-3), les nausées (19% de grade 2-3), des lymphopénies, des neutropénies et des anémies de grade 3- 4 sont retrouvées dans 32, 13 et 10%.

Le sunitinib a reçu l'AMM dans le traitement du CRM en Juillet 2006.

❖ *Le sorafénib (Nexavar)* :

Cette molécule est un inhibiteur de tyrosine kinase administré par voie orale, en continu, à la dose de 400 mg x2/jour. Il agit sur de nombreux récepteurs(fig33), notamment VEGF-R 2 et 3, sur cKit, sur PDGF-R modulant ainsi l'angiogénèse, la prolifération cellulaire et l'apoptose.

Dans une grande étude de phase II, chez 202 patients traités en deuxième ligne pendant 12 semaines, il existe 36% de réponse globale et 34% de stabilisation. La survie sans progression médiane est de 24 semaines chez les patients traités par sorafénib contre 6 semaines avec le placebo ($p=0,0087$) (16).

Les principales toxicités sont l'asthénie (73%) dont 7% de grade 3-4, le syndrome mains-pieds (62%) dont 13% de grade 3, le rash cutané (66%) et la diarrhée (58%) dont 4% de grade 3 ; 33,1% des patients ont eu une HTA de grade 3 traités par des antihypertenseurs classiques.

En phase III, en deuxième ligne de traitement après cytokine, le sorafenib double la survie sans progression par rapport à un placebo (24 vs 12 semaines), dans une étude chez 905 patients avec des toxicités proches de celles décrites dans la phase II (17). Récemment (18), il a été confirmé que le sorafenib améliorait la survie globale dans cette étude par rapport au groupe placebo (en censurant les patients au moment du cross over). En première ligne, le sorafenib n'est pas supérieur à l'IFN concernant la survie sans progression (19). Cependant, une augmentation de doses pourrait permettre d'améliorer ces résultats, ce qui demande à être confirmé (20). Actuellement, cette molécule a l'AMM en deuxième ligne métastatique, après échec de cytokines.

❖ *Le bévacizumab (Avastin)*

Le bevacizumab, un anticorps monoclonal ciblant directement le VEGF (fig33), a montré son efficacité en combinaison avec l'IFN- α dans deux essais de phase 3 chez les patients non préalablement traités pour un CCRm (tableau 28) [7, 21, 23]. Dans la première de ces études, le taux de réponse objectif (ORR) était de 31 vs 13 $p=0,0001$, la survie sans progression médiane était de 10,2 mois pour le bevacizumab plus IFN- α , comparativement à 5,4 mois pour l'IFN- α seul ($p < 0,0001$). Aucune différence

significative dans la survie globale n' a été observée (23,3 mois vs 21,3 mois, $p = 0,1291$) .Des résultats cohérents ont été observés dans la seconde étude, réalisée par le Groupe B de cancer et de leucémie, avec un ORR de 26 vs 13($p < 0,0001$), une survie sans progression moyenne de 8,5 et 5,2 mois respectivement ($p < 0,0001$) [22]. aucune différence significative de la survie globale n'a été observée (18,3 mois vs 17,4mois, $p = 0,069$) [22]. Les avantages de survie sans progression observés dans ces essais sont similaires à ceux obtenus avec le sunitinib chez des patients avec un CCR avancé[8] et suggèrent que le bevacizumab plus IFN- α est une autre thérapie efficace et acceptable dans le traitement de première ligne [7,21,22].

Les principales toxicités sont l'HTA, l'épistaxis, les hématuries et les protéinuries.

❖ *Pazopanib(Votrient)*

Le pazopanib est un inhibiteur multikinase de l'angiogénèse administré par voie orale qui inhibe la signalisation par VEGFR, PDGFRs, et c-Kit. il était approuvé par la FDA en Octobre 2009 comme traitement de première ligne chez les patients à un stade avancé de CCR. L'étude pivot était une étude randomisée, en double aveugle, contre placebo, contrôlée de phase III étudiant la pazopanib en monothérapie chez 435 patients prétraités par les cytokines ayant un CCRm ou localement avancé [23]. Les patients ont reçu des doses continues de pazopanib orale, 800 mg ($n = 290$), ou placebo ($n = 145$) une fois par jour. Le traitement a continué jusqu'à ce que une progression de la maladie, le décès, une toxicité inacceptable, ou le retrait de consentement. Le critère principal était la survie sans progression; d'autres paramètres sont inclus comme la survie globale, le taux de réponse objective, la durée de la réponse, et La qualité de vie liée à la santé. Les patients qui ont progressé dans le groupe placebo étaient éligibles à recevoir le pazopanib [23]. La durée médiane de survie sans progression était significativement plus longue avec pazopanib qu'avec le placebo dans la population

totale (9,2 mois versus 4,2 mois, respectivement, $P \leq 0001$) Et dans le groupe prétraité par les cytokines (7,4 mois versus 4,2 mois, respectivement; $p \leq .001$) Et la sous-population avec traitement naïf (11,1 mois contre 2,8 mois, respectivement; $p \leq .0001$)[16]. Le pazopanib a conduit à une période beaucoup plus longue survie sans progression quel que soit du score de risque MSKCC, l'âge, le sexe ou la performance status. Le taux de réponse était de 30% avec le pazopanib, contre 3% en placebo ($p \leq .001$), et la qualité de vie avec le pazopanib ne diffèrent pas sensiblement de celle avec le placebo. Les résultats définitifs de la survie globale sont en attente de la maturité des données [23].

5.3.3.1.2 Les inhibiteurs des mTOR(Mammalian target of rapamycin) :

❖ *Temsirolimus (Torisel)*

Le temsirolimus est un inhibiteur des mTOR administré par voie intraveineuse à raison de 25 mg/semaine. Une étude randomisée de phase 3 comparant la monothérapie par temsirolimus versus l'IFN- α par rapport à l'IFN- α versus temsirolimus+ l'IFN- α comme traitement de première ligne chez les patients atteints de CCRm de mauvais pronostic selon le MSKCC(30). Les patients qui ont reçu le temsirolimus seul, par rapport à ceux qui ont reçu l'IFN- α seul ou l'association, avaient plus de taux de survie sans progression (5,5 vs 3,1 vs 4,7 mois, respectivement), la survie globale était de (10,9 vs 7,3 vs 8,4 mois), et le taux de réponse objective ORR (8,6% vs 4,8% vs 8,1%). les résultats de ce procès justifie mTOR comme une cible pour le traitement du cancer, et les guidelines européens récents recommandent que le temsirolimus doit être considéré comme un traitement de première ligne chez les patients ayant un CCRm de mauvais pronostic[10-12,13-15] .

Les toxicités de grade 3-4 les plus fréquentes sont l'asthénie, l'anémie et la dyspnée.

❖ *Everolimus (Afinitor)*

Inhibiteur de mTOR par voie orale dont le mécanisme d'action est identique au Temsirolimus. Cette molécule initialement développée comme immunosuppresseur en transplantation a été secondairement utilisée en oncologie. Il se lie au FK-506-BP12 pour exercer son action inhibitrice.

À l'ASCO 2007 une étude de phase II a montré des taux de réponse partielle de 32 % (Jac J, ASCO 2007, JCO, 25,5107). Publiée en août 2008, l'étude de phase III a comparé everolimus per os (10 mg/j) vs placebo en 2e ligne métastatique après échec d'une première ligne (sorafenibet/ou sunitinib, bevacizumab, IFN) [25]. Quatre cent dix patients ont été randomisés (n = 272 sous everolimus et n = 138 sous placebo). La médiane de survie sans progression était de 4 mois sous everolimus vs 1,9 mois sous placebo (p < 0,001) : gain de 2 mois, mais surtout augmentation de 70 % de la probabilité de contrôle de la maladie.

Les toxicités (tous grades/grade 3-4) ont été des stomatites (everolimus 36/4 % vs placebo 7/0 %), une anémie (28/7 % vs 15/5 %) et une asthénie (28/2 % vs 20/4 %).

Tableau 27: Molécules ciblées dans le cancer du rein métastatique. Certaines molécules ont l'AMM, d'autres sont en attente, enfin d'autres sont encore en phase d'essai(12).

Molécule	Bévacizumab	Sorafénib	Sunitinib	Temsirolimus	Everolimus (RAD001)	Axitinib (AG013736)	Pazopanib (GW786034)
Nom commercial	Avastin	Nexavar	Sutent	Torisel	Afinitor		
Laboratoire	Roche	Bayer	Pfizer	Wyeth	Novartis	Pfizer	GSK
Action	Anticorps monoclonal antiVEGF	Inhibiteur de tyrosine kinase	Inhibiteur de tyrosine kinase	Inhibiteur de mTOR	Inhibiteur de mTOR	Inhibiteur de tyrosine kinase	Inhibiteur de tyrosine kinase
Voie	IV	Per os	Per os	IV	Per os	Per os	Per os
Dosage	10 mg/Kg toutes les 2 semaines	400 x 2 mg/j	50 mg / j, 4 semaines /6	25 mg/ semaine	10 mg/j	-	-
Indication	1 ^{ère} ligne cancer du rein métastatique en association avec interféron	2 ^{ème} ligne cancer du rein métastatique	1 ^{ère} ligne cancer du rein métastatique	1 ^{ère} ligne cancer du rein métastatique chez les patients de mauvais pronostic	AMM en attente. L'indication attendue est une 2 ^{ème} ligne après échec d'une 1 ^{ère} ligne	Inhibiteur de VEGFR-1, 2 et 3, de PDGFR. Essai de phase II très prometteur	Inhibiteur de VEGFR-1, 2 et 3, de PDGFR. Essai de phase II très prometteur, phase III en attente

Jaune : à ce jour : AMM ; Vert : en attente d'AMM ; Rouge : en phase d'essais

Tableau 28 : les études pivots sur l'utilisation des thérapies ciblées dans le CCRm

Agent	n	Median PFS (months)	Median OS (months)	ORR (%)
Sunitinib vs IFN- α (a)	750	11 vs 5 p<0.001	26.4 vs 21.8 p=0.051	47 vs 12 p<0.001
Bevacizumab + IFN- α vs IFN- α (b,c)	649	10.2 vs 5.4 p<0.0001	23.3 vs 21.3 p=0.1291	31 vs 13 p=0.0001
Bevacizumab + IFN- α vs IFN- α (d,e)	732	8.5 vs 5.2 p<0.0001	18.3 vs 17.4 p=0.069	26 vs 13 p<0.0001
Pazopanib* vs placebo(f,g)	435	11.1 vs 2.8 p<0.0001	22.9 vs 20.5 \dagger p=0.224	30 vs 3 \dagger p<0.001
Patients avec mauvais pronostic				
Temsirolimus vs IFN- α (h \ddagger)	626	5.5 vs 3.1 p<0.001	10.9 vs 7.3 p=0.008	8.6 vs 4.8 NS
*approuvé conditionnellement; \dagger incluant les patients réfractaires aux cytokines et les patients n'ayant reçus aucun traitement; \ddagger Poor-risk patients (modified MSKCC criteria)				

	Niveau de Preuve
Les Inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) augmentent la survie sans progression et la survie globale à la fois comme traitement de première et de deuxième ligne du mRCC.	1b
Le sorafénib a démontré l'efficacité comme traitement de deuxième intention après échec d'un traitement par une cytokine ou chez les patients inaptes pour des cytokines.	1b
Le sunitinib est plus efficace que l'IFN-alpha chez les patients traitement-naïfs, les tumeurs à faible et à risque intermédiaire.	1b
L'association entre le bevacizumab et l'IFN-alpha est plus efficace que l'IFN-alpha chez les patients traitements-naïfs, les tumeurs à faible et à risque intermédiaire.	1b
Le pazopanib est supérieur au placebo chez les patients mRCC naïfs comme les patients post-cytokine.	1b
La Monothérapie par temsirolimus chez les patients avec mauvais pronostic est plus efficace que l'IFN-alpha ou temsirolimus + IFN-alpha.	1b
L'évérolimus prolonge la survie sans progression chez les patients réfractaires à un traitement par TKI.	1b
Le rôle des nouveaux médicaments est encore en développement et les études de combinaison sont en cours. À ce jour, aucune donnée n'est disponible indiquant l'effet curatif des nouveaux agents. Ces agents semblent prometteuses dans la stabilisation de CCRm pour une période de temps prolongée. Cependant, la promesse doit être équilibrée contre leur profil de toxicité et de la qualité de la vie du patient.	4

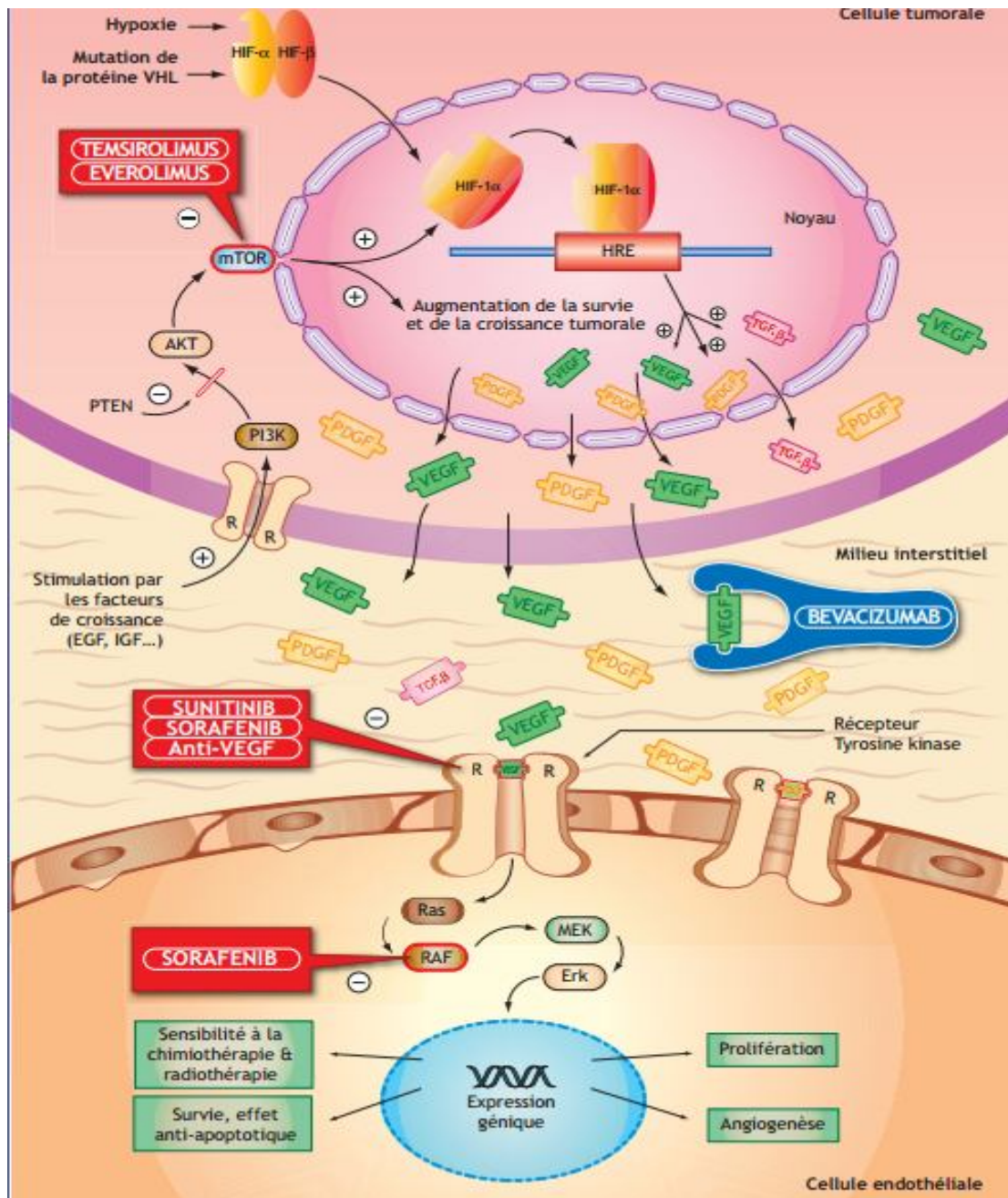


Fig33 :sites d'actions des molécules de la thérapie ciblée

5.3.3.2 Les principaux guidelines dans le traitement médical du CCRm(carcinome à cellules claires) :

Les guidelines européens et américains récents qui ont fournis des algorithmes pour le traitement de première et de deuxième ligne dans le CCRm sont le Groupe génito-urinaire de l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (EORTC-GU) [26], l'Association Européenne d'Urologie (EAU) [15], le Groupe Espagnol d'oncologie génito-urinaire(SOGUG) [10],la Société Européenne d'Oncologie Médicale(ESMO) [14], l'Association Française d'Urologie (AFU) [12]; le UK consensus guidelines [11]; le Cancer Care Ontario (ACO; Canada) [13], et le Réseau National de Compréhension de Cancer(NCCN, États-Unis) [9] (tableau29).

Basé sur les résultats d'efficacité et de sécurité,la monothérapie utilisant le sunitinib ou le bevacizumab en combinaison avec l'IFN- α peut être considérée comme option de traitement de première ligne chez les patients atteints de CCRm ou le CCR non résecable avec un risque favorable ou intermédiaire selon les critères de MSKCC [9-15].

En deuxième ligne,le traitement par le sorafenib est recommandé pour les patients atteints de CCRm réfractaire aux cytokines, et le traitement par évérolimus est recommandé pour les patients réfractaires aux anti-VEGF[9-15].

Les recommandations pour le traitement systémique de CCRm selon les guidelines européens récents (EAU, EORTC-GU, l'ESMO,SOGUG, AFU,et le UK guidelines) sont résumées dans la Figure 34 et35 .

Certaines guidelines suggèrent également d'autres agents.les cytokines(y compris des hautes doses d'interleukine-2 [IL-2]) sont considérés comme une option pour le traitement de première ligne de certains patients sélectionnés ayant un CCRm de bon pronostic selon l'EORTC-GU, l'ESMO, AFU, et le UK consensus guidelines.

En outre, le sunitinib est proposé comme une alternative possible au temsirolimus comme traitement de première ligne chez les patients avec un mauvais pronostic et également en tant qu'alternative de sorafénib pour un traitement de deuxième ligne après échec des cytokines [12,13,14].

Pour les patients antérieurement traités par bevacizumab, le traitement par sunitinib semble être efficace dans une proportion de cas et est reconnu dans les Guidelines de l'EORTC-GU [26,27]. Pour les patients réfractaires aux inhibiteurs de mTOR, l'EAU suggère l'inscription à un essai clinique [15].

Le NCCN propose un certain nombre d'options en première et deuxième ligne de traitement systémique de rechute ou de stade IV pour le CCR à cellules claires chirurgicalement non résecable basé sur des niveaux de preuves 1 à 3 [9].

En plus de traitement préférentiel fondé sur la preuve demandée dans la catégorie 1 ci-dessus(figures 1 et 2, tableau 1), le NCCN suggère également des options alternatives pour les patients sélectionnés dans la première ligne, tels que de fortes doses d'IL-2 ou sorafenib (les deux catégories 2A), le temsirolimus (catégorie 2B).comme thérapie de deuxième ligne,l'évérolimus est le seul traitement recommandé ayant un niveau 1 de preuve, d'autres options suggérées par le NCCN comprennent le sorafenib (catégorie 2B TKI),le sunitinib (catégorie 2A suivant TKI), le temsirolimus (catégorie 2A suivant cytokine et catégorie 2B suivant TKI), l'IFN- α (catégorie 2B),IL-2 à forte dose(catégorie2B), le bevacizumab (catégorie 2B), de faibles doses d'IL-2 avec ou sans IFN- α (catégorie 3).

Pour les patients avec un CCR non à cellules claires, des agents tels que le temsirolimus, le sorafénib, le sunitinib ont été suggérés (NCCN, EORTC-GU, UK guidelines et ESMO). Le NCCN propose également la chimiothérapie ou les meilleurs soins de soutien comme options [9], alors que l'EORTC-GU suggère également bevacizumab plus IFN- α (bon risque ou intermédiaire) ou l'IL-2 à fortes doses (statut de performance assez bonne) comme options dans le traitement des patients avec un Carcinome rénal non à cellules claires [26].

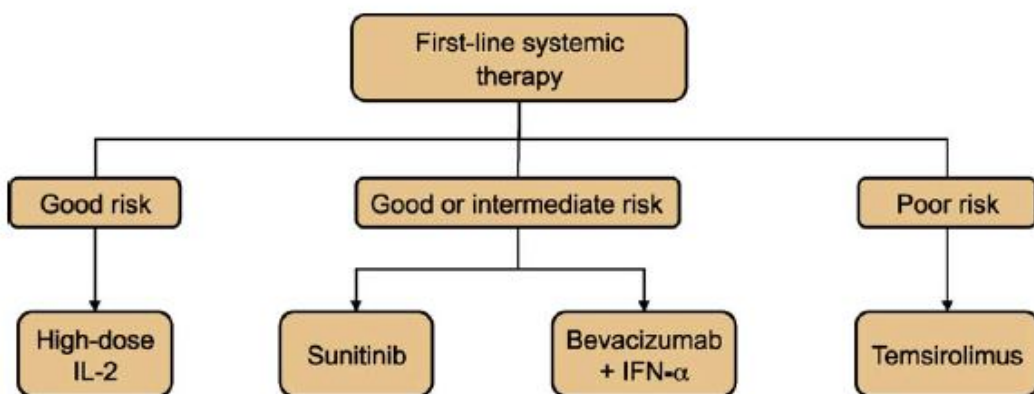


Fig 34 : traitement schématique pour les patients avec CCRm à cellules claires en première ligne basé sur les guidelines européen récents.

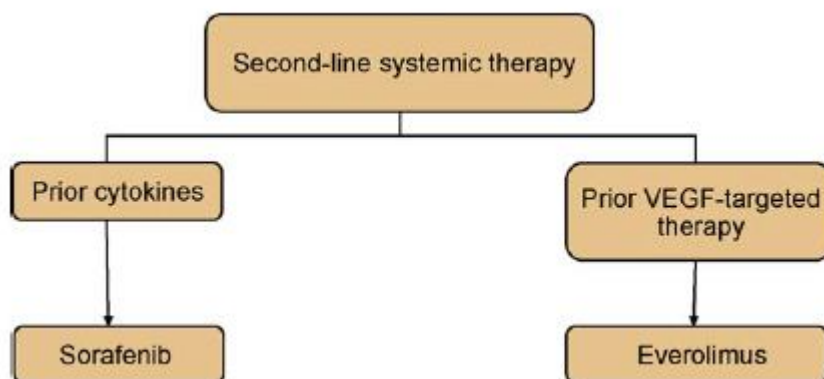


Fig35 : traitement schématique pour les patients avec CCRm à cellules claires en deuxième ligne basé sur les guidelines européen récents.

Tableau 29 – guidelines récents dans le traitement systémique du carcinoma renal à cellules claires métastatique

Guidelines	First-line treatment		Second-line treatment	
	Good or intermediate prognosis	Poor prognosis	Prior cytokine treatment	Prior VEGF-targeted therapy
European				
ESMO	Sunitinib or bevacizumab + IFN- α Option: Cytokines* (including high-dose IL-2)	Temsirolimus Option: Sunitinib	Sorafenib Option: Sunitinib	Everolimus
EAU	Sunitinib or bevacizumab + IFN- α (grade A)	Temsirolimus (grade A)	Sorafenib (grade A)	Everolimus (grade A)
EORTC-GU	Sunitinib (Level 1b) or bevacizumab + IFN- α (Level 1a)	Temsirolimus (level 1b)	Sorafenib (level 1b) Option: Sunitinib	Everolimus (level 1b)
SOGUG	Sunitinib or bevacizumab + IFN- α	Temsirolimus	Sorafenib	Everolimus
AFU	Sunitinib or bevacizumab + IFN- α or cytokines* Option: Sorafenib	Temsirolimus Option: Sunitinib	Sorafenib Option: Sunitinib or bevacizumab + IFN- α	Everolimus
UK]	Sunitinib or bevacizumab + IFN- α or cytokines*	Temsirolimus	Sorafenib	Everolimus
North American				
CCO	Sunitinib or bevacizumab + IFN- α	Temsirolimus	Sorafenib	Everolimus
NCCN	Sunitinib (category 1) Bevacizumab + IFN- α (category 1) Temsirolimus (category 1 for poor-prognosis; category 2B for selected patients of other risk groups) High-dose IL-2* (selected patients, category 2A) Sorafenib (selected patients, category 2A)		Sorafenib or sunitinib (category 1) Option: Temsirolimus (category 2A) IFN- α or high-dose IL-2 or bevacizumab (category 2B) Low-dose IL-2 + IFN (category 3)	Everolimus (category 1) Options: Sorafenib (category 2A) Temsirolimus (category 2B) Sunitinib (category 2A)
<i>VEGF = vascular endothelial growth factor; ESMO = European Society of Medical Oncology; INF-α = interferon alfa; IL-2 = interleukin-2; EAU = European Association of Urology; EORTC-GU = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group; SOGUG = Spanish Oncology Genitourinary Group; AFU = French Urology Association; CCO = Cancer Care Ontario; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; mRCC = metastatic renal cell carcinoma. * Cytokines are recommended only for selected patients with good prognosis.</i>				

5.3.3.3 Les Recommandations :

Recommandations pour le traitement médical du cancer du rein métastatique			
Histologie et ligne	Groupe pronostique	Grade A	Grade B
Cellules claires Première Ligne	Bon et intermédiaire	Sunitinib, Bevacizumab + IFN Pazopanib	Cytokines (Sorafenib)
	Mauvais Pronostic	Temsirolimus	Sunitinib
Cellules claires Deuxième Ligne	Après cytokines	Sorafenib Pazopanib	Sunitinib
	Après inhibiteur duVEGF	Everolimus	
Non à cellules claires Carcinome de Bellini			Temsirolimus Sunitinib Sorafenib Chimiothérapie

5.3.3.4 L'association des antiangiogéniques :

Plusieurs études ont évalué l'association d'antiangiogéniques ces dernières années (tableau 30). L'objectif de l'association des antiangiogéniques est de bloquer, par l'administration concomitante de plusieurs antiangiogéniques, plusieurs voies de signalisation. Le bevacizumab en raison de son profil de tolérance a été associé à différentes molécules. Une des premières études a associé le bevacizumab à la dose de 10 mg/kg au Sunitinib aux doses de 25 à 50 mg dans une étude de phase I.

Les toxicités de cette association ont été importantes ne permettant pas le développement de cette association (28). Le bevacizumab a été associé au Sorafenib dans une étude de phase I. La dose maximale tolérée était de 200 mg deux fois par jour pour le Sorafenib et 5mg/kg de bevacizumab tous les 15 jours (29). Le bevacizumab a aussi été associé au Temsirolimus tout d'abord dans une phase I avec les doses standard des deux produits. Les résultats de cette phase I ont permis la réalisation d'une phase II randomisée et d'une phase III randomisée (INTORACT) toujours en cours. L'étude de phase II(TORAVA) a comparé le traitement en première ligne chez des malades métastatiques naïfs de tout traitement, le bevacizumab plus le Temsirolimus aux bras standards le Sunitinib ou le bevacizumab plus IFN- α . Cent soixante-dix patients ont été inclus. La toxicité observée était supérieure à celle attendue dans le bras expérimental sans augmentation de la réponse et donc sans bénéfice d'un effet potentiel synergique (30).

Le Temsirolimus a été associé au Sorafenib dans une étude de phase I, là aussi la dose toxique limitante n'a pas permis de poursuivre l'association de ces deux drogues (31). Une association plus prometteuse semble être celle du bevacizumab à l'Everolimus. Une étude de phase II randomisée comparant l'association bevacizumab plus Everolimus versus bevacizumab plus IFN- α (RECORD II) est en cours(32).

Tableau30. les etudes en cours sur l'associations des molécules de la therapie ciblée dans le traitement de CCRm

Trial	Phase	Treatment arms	Primary endpoint	Estimated enrollment	Trial number
INTORACT	III	Bevacizumab + temsirolimus; bevacizumab +IFN- α	PFS	800 patients with no prior systemic therapy	NCT00631371 [34]
BeST	II	Bevacizumab; bevacizumab + temsirolimus; bevacizumab + sorafenib; sorafenib + temsirolimus	PFS	360 patients with noprior antiangiogenic therapy	NCT00378703 [35]
TORAVA	II	Temsirolimus + bevacizumab; sunitinib; bevacizumab + IFN- α	PFS	160 patients with noprior systemic therapy	NCT00619268 [36]
RECORD-2	II	Bevacizumab + everolimus; bevacizumab +IFN- α	PFS	360 patients with no prior systemic therapy	NCT00719264 [37]

Abbreviations: BeST, Bevacizumab, Sorafenib and Temsirolimus in advanced renal cell carcinoma; IFN- α , interferon- α ;INTORACT, INvestigation of TORisel and Avastin Combination Therapy; mRCC, metastatic RCC; PFS, progression-free survival; RCC, renal cell carcinoma; RECORD, Renal Cell cancer treatment with Oral RAD001 given Daily; TORAVA, TORisel and AVAstin.

5.3.3.5 Les molécules en développements :

❖ *Axitinib (AG-013736)*

Axitinib est un VEGFR-TKI biodisponible oralement. Dans une étude ouverte de phase II à un seul bras, la monothérapie par axinib était évaluée chez 52 patients avec un CCRm réfractaire aux cytokines, 30 d'entre eux avaient au moins un facteur de mauvais pronostic selon les Critères de risque du MSKCC . Le taux de réponse objective était de 44,2%. Le temps moyen de progression était de 15,7 mois et la médiane de survie globale était de 29,9 mois [33]. A la suite de la phase II, l'essai à bras unique a évalué l'activité de l'axitinib chez 62 patients ayant un CCRm rebel au traitement par la sorafénib .le Niveau de risque MSKCC n'a pas été déterminée dans

cette population. Le taux de réponse objective a été de 22,6%, la survie moyenne sans progression était de 7,4 mois et la survie globale moyenne était de 13,6 mois. Lorsque les données des patients réfractaires au sorafénib seul (n= 15), le sunitinib et le sorafénib (n= 14), les cytokines et le sorafénib (n=29) ont été analysés a posteriori, les taux de réponse objective étaient de 27%, 7%, et 28%, respectivement, et les taux moyens de survie sans progression étaient de 7,7 mois, 7,1 mois et 9 mois, respectivement, ce qui suggère que la résistance totale croisée n'existe pas entre axitinib et ces agents[33].

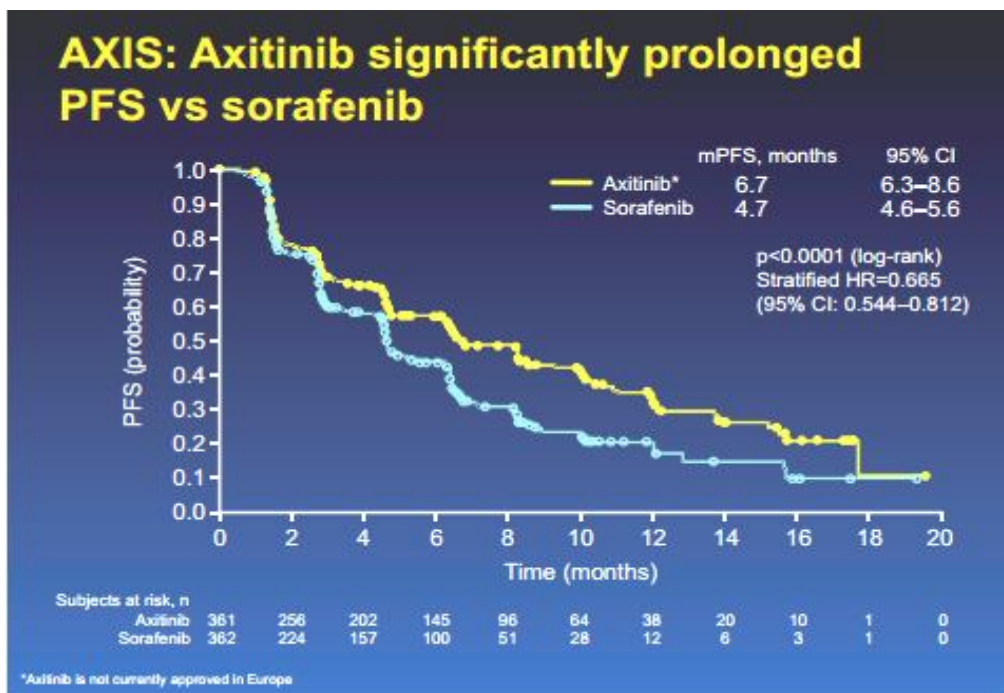


Fig36 : l'axitinib prolonge significativement le taux de survie sans progression en comparaison au sorafénib(33)

❖ ***Dovitinib(TKI258)***

Le Dovitinib ou le TKI 258 est un inhibiteur du Fibroblast GrowthFactor Receptor-3 (FGFR-3), du VEGFR et du PDGFR. Il a été évalué dans une phase I-II chez des patients atteints d'un cancer du rein métastatique, puis dans une phase II présentée à l'ASCO 2011. Cinquante-neuf patients atteints d'un cancer du rein métastatique déjà traité par un inhibiteur de tyrosine kinase ou un anti m-TOR ont participé à l'étude. Les toxicités observées ont été les nausées vomissements, la diarrhée, la fatigue, la perte de poids. Quatre patients (8%) ont présenté une réponse partielle, la survie médiane sans progression et la survie médiane globale était de 6,1 mois et de 16 mois respectivement. Une étude est actuellement en cours en phase III en 3ème ligne après échec d'une première ligne de TKI et d'un anti-m-TOR. Le Dovitinib est comparé au Sorafenib dans cette étude (35).

❖ ***Tivozanib***

Le Tivozanib est un inhibiteur de tyrosine kinase inhibant le VEGFR1, 2, 3. Dans une phase II, 176 malades atteints d'un cancer du rein métastatique ont reçu le Tivozanib. Ils avaient tous eu une néphrectomie. La survie sans progression est de 14,8 mois(36). Les symptômes les plus fréquents sont une dysphonie et une hypertension artérielle. D'autres symptômes, plus modérés, ont été observés : la diarrhée, la fatigue, la mucite, un syndrome mains-pieds. Une étude de phase III est en cours actuellement évaluant en 1ère ligne chez des malades métastatiques, le Tivozanib au Sorafenib (Etude TIVO-1).

5.3.4 PLACE DE LA CHIRURGIE DANS LE CCR METASTATIQUE :

5.3.4.1 La chirurgie des métastases :

La survie globale chez les patients ayant bénéficié d'une résection d'une métastase unique varie de 35 à 60 % à 5 ans[36]. Le groupe favorable de patients pouvant bénéficier de cette chirurgie est défini par :

- un intervalle libre supérieur à 12 mois entre la néphrectomie et l'évolution métastatique,
- un site métastatique unique
- et un âge inférieur à 60 ans [37].

La survie à 5 ans est meilleure chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie de métastases pulmonaires (54 %) par rapport aux métastases cérébrales (18 %) [37]. Le caractère complet de la résection est un facteur pronostique prépondérant [38]. Les métastases pancréatiques des cancers du rein sont volontiers tardives et de bon pronostic lorsqu'elles sont traitées chirurgicalement [39].

L'avènement des thérapies ciblées devra redéfinir la place de la chirurgie des métastases des cancers du rein [40].

5.3.4.2 La Néphrectomie cytoréductrice dans le CCRm :

En 2001, deux études prospectives, randomisées, émanant du SWOG(south west oncology group) et de l'EORTC, écrites selon le même protocole, venaient confirmer l'intérêt de la néphrectomie cytoréductrice chez les patients présentant un cancer du rein métastatique traités par IFN- α [41, 42]. Une analyse combinée venait appuyer ces données en 2004 [43] (Tableau31).

Depuis ce temps, la néphrectomie est réalisée en situation métastatique, même s'il est vrai qu'elle bénéficie surtout aux patients en bon état général.

L'apport des thérapies ciblées (inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI), inhibiteurs de mTOR, anticorps monoclonaux) dans le traitement du cancer du rein métastatique a permis d'observer des taux de réponse sur les lésions métastatiques mais également sur les tumeurs primaires.

La question de l'intérêt de la néphrectomie dans le cancer du rein métastatique est donc à nouveau d'actualité : doit-on faire la néphrectomie et si oui à quel moment ? Les mécanismes qui sous-tendent l'intérêt de la néphrectomie cyto-réductrice sont mal connus. Un certain nombre d'hypothèses ont été soulevées sans qu'aucune ne soit soutenue par des arguments irréfutables [43]. Rini a récemment écrit une revue reprenant ces hypothèses qu'on peut classer en 2 catégories : immunologiques et angiogéniques [44].

Les mécanismes immunologiques pourraient expliquer pourquoi les cancers du rein sont associés à une dysrégulation du système immunitaire. La tumeur primaire pourrait, en outre, piéger les lymphocytes et aurait un rôle immunosuppresseur impliquant un grand nombre d'effecteurs (diminution de l'activation des cellules dendritiques, diminution de l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité, ...). Son exérèse permettrait de diminuer cette immunosuppression induite et de majorer la réponse clinique aux cytokines.

Les mécanismes angiogéniques ont été expliqués dans le chapitre « angiogenèse : exemple du cancer du rein ». L'implication du VEGF y est largement décrite. L'exérèse de la tumeur primaire pourrait diminuer ou stabiliser la progression métastatique. Il n'existe pourtant aucune étude vraiment aboutie qui permette de l'affirmer et de connaître le statut angiogénique du patient avant et après néphrectomie.

Des études de phase II de traitement néo adjuvant par Sunitinib ou bevacizumab montrent la faisabilité de l'administration des antiangiogéniques avant une néphrectomie(45).

Les malades appartenant au groupe de mauvais pronostic ne semblent pas bénéficier de la néphrectomie dans une analyse de sous-groupe des patients traités par Temsirolimus (46). Deux études sont actuellement en cours en Europe afin d'évaluer l'intérêt de la néphrectomie chez les patients présentant d'emblée une maladie métastatique. L'étude CARMENA est une étude de phase III randomisée comparant chez les patients métastatiques un traitement par Sunitinib sans réalisation d'une néphrectomie versus néphrectomie suivie du

Sunitinib. L'autre étude réalisée par l'EORTC (étude SURTIME) compare la réalisation de la néphrectomie chez des sujets répondant au Sunitinib versus la réalisation de la néphrectomie suivie du Sunitinib. L'objectif primaire de cette étude est la survie sans progression.

Tableau 31. Taux de survie globale chez les patients traités d'un cancer du rein métastatique par néphrectomie + IFN vs IFN seul

	Néphrectomie + IFN(mois)	IFN (mois)	P
SWOG (n =246)	11,1	8,1	0,05
EORTC (n = 85)	17	7	0,03
Combinée (n = 331)	13,6	7,8	0,002

5.3.4.3 Les recommandations :

Recommandations sur la chirurgie des métastases	Grade
Chez les patients avec métastases synchrones, la métastasectomie devrait être effectué lorsque la maladie est résécable et le patient a un bon état général. Le pronostic clinique est pire chez les patients qui ont une chirurgie des métastases metachrones.	B
La Métastasectomie doit être effectuée chez les patients ayant des lésions métastatiques résiduelles et résécables préalablement répondus à l'immunothérapie et / ou de métastases metachrones limités(lésion solitaire) afin d'améliorer le pronostic du patient.	B
Recommandations concernant la néphrectomie pour les stades métastatiques	Grade
Une néphrectomie est recommandée pour les patients présentant un bon état général, précédant un traitement par INF-alpha.	A
Chez les patients de pronostic bon et intermédiaire, la néphrectomie précédant un traitement anti-angiogénique reste le standard surtout si la masse tumorale rénale primitive est importante. Cependant, l'inclusion de ces patients dans le protocole prospectif national CARMENA est encouragée.	C
Chez les patients de mauvais pronostic, la néphrectomie avant traitement anti-angiogénique n'est pas recommandée.	C

5.3.5 LES REFERENCES :

- [1] **Stadler WM, Huo D, George C, et al.** Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. *J Urol* 2003 Oct;170(4 Pt 1):1141-5.
- [2] **MRC trial.** Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet*. 1999 Jan 2;353(9146):14-17
- [3] **PYRHONEN S, SALMINEN E, RUUTU M, et al.** Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol*. 1999 Sep;17(9):2859-67.
- [4] **NEGRIER S, ESCUDIER B, LASSET C, et al:** Interleukin-2, interferon or both in 425 patients with metastatic renal cell cancer : results of a multicenter randomized trial . *N Engl J Med* 1998, 338 : **1272-1278.**
- [5] **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.
- [6] **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 (1): 133-141

- [7] **Yang JC, Haworth L, Sherry RM, HWU P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Steinberg SM, Chen HX, Rosenberg SA.** A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med.* 2003 Jul 31;349(5):427-34.
- [8] **Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al.** Phase III randomized trial of sunitinib malate (SU11248) versus interferon-alfa as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 Jan 11; 356 (2): 115-124.
- [9] **NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer.** National Comprehensive Cancer Network Web site. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Accessed June 2009.
- [10] **Bellmunt J, Calvo E, Castellano D, et al.** Recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group for the treatment of metastatic renal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63(Suppl 1):S1–13.
- [11] **Nathan P, Wagstaff J, Porfiri E, Powles T, Eisen T.** UK guidelines for the systemic treatment of renal cell carcinoma. *Br J Hosp Med(Lond)* 2009;70:284–6.
- [12] **Mejean A, Lebret T.** Prise en charge of metastatic renal carcinoma. *Prog Urol* 2008;18(Suppl 7):S298–308.
- [13] **Hotte S, Waldron T, Bjarnason G, et al.** The use of inhibitors of angiogenesis in patients with inoperable locally advanced or metastatic renal cell cancer: guideline recommendations. *Cancer Care Ontario Web site.* <http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=43559>. Accessed June 2009.

- [14] **Escudier B, Kataja V.** Renal cell carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20(Suppl 4):iv81–2.
- [15] **Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, et al.** Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology Web site. http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/RCC.pdf. Accessed June 2009.
- [16] **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.
- [17] **Escudier B, Eisen T, Stadler Wm, et al.** Treatment Approaches in Renal cancer Global Evaluation Trial (TARGETs): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Sorafenib, an Oral Multi-Kinase Inhibitor in Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007 Jan 11; 356 (2): 125-134.
- [18] **Bukowski RM, Eisen T, Szczylik C, et al.** Final results of the randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: survival and biomarker analysis. *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 5023.

- [19] **Szczylik C, Demkow T, Staehler M, et al.** Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon in patients with advanced renal cell carcinoma: final results. *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement),2007: 5025
- [20] **Amato RJ, Harris P, Dalton M, et al.** A phase II trial of intra-patient dose-escalated sorafenib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (MRCC). *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 5026.
- [21] **Escudier BJ, Bellmunt J, Negrier S, et al.** Final results of the phase III, randomized, double-blind AVOREN trial of first-line bevacizumab (BEV) + interferon-a2a (IFN) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2009;27: abstract 5020.
- [22] **Rini BI, Halabi S, Rosenberg J, et al.** Bevacizumab plus interferonalpha versus interferon-alpha monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: results of overall survival for CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2009;27: abstract LBA5019.
- [23] **Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM et al.** Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma.*J Clin Oncol*. 2004 Mar 1;22(5):909-18.
- [24] **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

- [25] **Escudier B, Ravaud A, Oudard S, et al.** Phase-3 randomized trial of everolimus (RAD001) vs placebo in metastatic renal cell carcinoma[abstract 72]. *Ann Oncol* 2008;19:viii45
- [26] **de Reijke TM, Bellmunt J, van Poppel H, Marreud S, Aapro M.** EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer. *Eur J Cancer* 2009;45:765–73.
- [27] **George DJ, Michaelson MD, Rosenberg JE, et al.** Phase II trial of sunitinib in bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma (mRCC): updated results and analysis of circulating biomarkers. *J Clin Oncol* 2007;25: abstract 5035
- [28] **Feldman DR, Baum MS, Ginsberg MS et al.** Phase I trial of bevacizumab plus escalated doses of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:1432-9.
- [29] **Azad NS, Posadas EM, Kwitkowski VE, et al.** Combination targeted therapy with sorafenib and bevacizumab results in enhanced toxicity and antitumor activity. *J Clin Oncol* 2008;26:3709-14.
- [30] **Négrier S, Gravis G, Pérol D et al.** Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:673-80. Epub 2011 Jun 12.
- [31] **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;24:2505-12.

- [32] **Hainsworth JD, Spigel DR, Burris HA 3rd, Waterhouse D, Clark BL, Whorf R.** Phase II trial of bevacizumab and everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2010;28:2131-6.
- [33] **Rini B , Escudier B, Tomczak P, et al.** Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1931–39
- [34] **Angevin E, Grünwald V, Ravaud A et al.** A phase II study of dovitinib(TKI258), an FGFR- and VEGFR-inhibitor, in patients with advanced or metastatic renal cell cancer (mRCC). *J Clin Oncol* 29:2011 (suppl; abstr 4551).
- [35] **Nosov D, Bhargava P, Esteves WB et al.** Final analysis of the phase II randomized discontinuation trial (RDT) of tivozanib (AV-951) versus placebo in patients with renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 4550).
- [36] **Russo P.** Multi-modal treatment for metastatic renal cancer:the role of surgery. *World J Urol* 2010;28:295-301.
- [37] **Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME,Brady MS.** Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998;16:2261-6.
- [38] **Murthy SC, Kim K, Rice TW, Rajeswaran J, Bukowski R, DeCamp mm, et al.** Can we predict long-term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma? *Ann Thorac Surg* 2005;79:996-1003.

- [39] **Reddy S, Wolfgang CL.** The role of surgery in the management of isolated metastases to the pancreas. *Lancet Oncol* 2009;10:287-93.
- [40] **Kopke T, Bierer S, Wulfing C, Tiemann A, Hertle L, Herrmann E.** Multimodality treatment paradigms for renal cell carcinoma: surgery versus targeted agents. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9:763-71.
- [41] **Lara PN Jr, Tangen CM, Conlon SJ, Flanigan RC, Crawford ED.** Predictors of survival of advanced renal cell carcinoma: longterm results from Southwest Oncology Group Trial S8949. *J Urol* 2009;181:512-6;discussion 516-7.
- [42] **Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R.** Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renalcell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:966-70.
- [43] **Zini L, Capitanio U, Perrotte P, Jeldres C, Shariat SF, Arjane P, et al.** Population-based assessment of survival after cytoreductive nephrectomy versus no surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 2009;73:342-6.
- [44] **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
- [45] **Jonasch E, Wood CG, Matin SF, et al.** Phase II presurgical feasibility study of bevacizumab in untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27:4076-81.
- [46] **Logan T, McDermott DF, Dutcher JP et al.** Exploratory analysis of the influence of nephrectomy status on temsirolimus efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma and poor-risk features. *J Clin Oncol* 2008;26(suppl;abstr 5050).

5.4 LE SUIVI APRES TRAITEMENT CURATIF DU CCR :

Surveillance après le traitement pour le CCR permet à l'urologue de surveiller ou d'identifier:

- complications post-opératoires;
- la fonction rénale;
- récurrence locale après néphrectomie partielle ou traitement ablatif;
- récurrence dans le rein controlatéral;
- le développement de métastases.

La méthode et le calendrier de l'enquête a fait l'objet de nombreuses publications. Il n'y a pas de consensus sur surveillance après le traitement pour le CCR et en fait aucune preuve que le diagnostic précoce de récurrence par rapport à plus tard améliore la survie. Toutefois, le suivi est important d'augmenter notre connaissance des CCR et devrait être réalisée par l'urologue, qui devrait enregistrer le temps écoulé de la récurrence ou le développement de métastases.

Les Complications post-opératoires et la fonction rénale sont facilement évaluée par l'histoire, l'examen physique et la mesure de la créatinine sérique et la clairance de la créatinine au mieux par la formule MDRD. Répétée à long terme surveillance à long terme de la clairance de la créatinine est indiqué en cas de détérioration de la fonction rénale avant la chirurgie ou post-opératoire. La fonction rénale (1,2) et la non-survie au cancer (3-5) peut être optimisé en effectuant une chirurgie conservatrice chaque fois que possible pour T1 et les T2 (6) (niveau de preuve 3). la récurrence sur le lit tumoral est rare (2,9%), mais son diagnostic précoce est utile parce que le traitement le plus efficace est la chirurgie cytoréductrice (7,8).

La Récidive dans le rein controlatéral est également rare (1,2%) et est liée à des marges positives, la multifocalité et le grade (9) (niveau de preuve 3).

La raison pour laquelle la surveillance est d'identifier une récurrence locale ou de métastases précocement. Ceci est particulièrement important dans les thérapies d'ablation, comme la cryothérapie et la RFA. Même si le taux de récurrence locale est plus élevé que la chirurgie conventionnelle, le patient peut encore être guéri par un traitement ablatif répété ou une néphrectomie totale élargie(10) (niveau de preuve 3). Dans la maladie métastatique, la croissance tumorale plus étendue peut réduire la possibilité d'une résection chirurgicale, qui est considéré comme le traitement standard dans les cas de lésions résécables et de préférence solitaire. En outre, dans les essais cliniques, un diagnostic précoce de la récurrence de la tumeur peut améliorer l'efficacité d'un traitement systémique si la masse tumorale est de petite taille.

5.4.1 LES MOYENS ET RYTHME DU SUIVI (tableau 32) :

La surveillance radiologique intensive pour tous les patients est inutile. Par exemple, le résultat après la chirurgie pour T1a, de bas grade, est presque toujours excellent. 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 (11-13) (niveau de preuve 4).

- Lorsque la probabilité de rechute est faible, radiographie du thorax et l'échographie peut être appropriée. Cependant, la sensibilité de la radiographie pulmonaire pour les petites métastases est faible et l'échographie a ses limites.

- Lorsque le risque de rechute est élevé ou intermédiaire, la TDM thoraco-abdomino-pelvienne est l'examen de choix, bien que la morbidité de la dose de rayonnement avec la tomographie assistée par ordinateur répétées doivent être prise en compte (14).

En fonction de la disponibilité de nouveaux traitements efficaces, un calendrier de suivi plus rigoureux peut être nécessaire, en particulier car il ya un taux de récurrence plus élevé après la cryothérapie locale et RFA. Il existe une controverse sur la durée optimale de suivi. Certains prétendent que le suivi par imagerie n'est pas rentable au bout de 5 ans, mais les métastases tardives sont plus susceptibles d'être solitaires et justifient un traitement plus agressif à visée curative. En plus, les patients avec des tumeurs qui se développent dans le rein controlatéral peuvent être traités par approche conservatrice quand elles sont détectées à temps. En outre, pour les tumeurs <4 cm, il n'y a aucune différence entre la néphrectomie partielle ou NTE en terme de la récurrence au cours du suivi (15) (niveau de preuve 3).

Tableau32 : Proposition de protocole de surveillance basé sur le système UISS à distance de la chirurgie pour cancer du rein	
Examen physique, TDM thoraco-abdomino-pelvienne, créatininémie (+ clearance estimée)	
Faible risque	À 6 mois puis tous les ans pendant 5 ans, puis tous les 2 ans
Risque intermédiaire	Tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans pendant 2 ans, puis tous les 2 ans
Haut risque	Tous les 6 mois pendant 5 ans puis tous les ans pendant 5 ans, puis tous les 2 ans

5.4.2 RECOMMANDATIONS :

Recommandations concernant le suivi après chirurgie curative pour cancer du rein	Grade
Il est recommandé de surveiller la fonction rénale après néphrectomie	B
L'examen d'imagerie le plus performant pour dépister une récurrence locale après néphrectomie partielle ou totale est le scanner rénal et abdominal injecté	C
L'examen le plus performant pour diagnostiquer les métastases pulmonaires est le scanner thoracique	B
Les modalités et le rythme de la surveillance suivant néphrectomie doivent être adaptés aux risques évolutifs de la tumeur primitive estimés au mieux actuellement par le système UISS	C

5.4.3 REFERENCES :

- [1] **Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldegrun AS.** Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003;30:843-52.
- [2] **Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al.** Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
- [3] **Breda A, Konijeti R, Lam JS.** Patterns of recurrence and surveillance strategies for renal cell carcinoma following surgical resection. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007;7:847-62.
- [4] **Tollefson MK, Takahashi N, Leibovich BC.** Contemporary imaging modalities for the surveillance of patients with renal cell carcinoma. *Curr Urol Rep* 2007;8:38-43.
- [5] **Antonelli A, Cozzoli A, Zani D, Zanotelli T, Nicolai M, Cunico SC, et al.** The follow-up management of non-metastatic renal cell carcinoma: definition of a surveillance protocol. *BJU Int* 2007;99:296-300.
- [6] **Dimarco DS, Lohse cm, Zincke H, Cheville JC, Blute ML.** Longterm survival of patients with unilateral sporadic multifocal renal cell carcinoma according to histologic subtype compared with patients with solitary tumors after radical nephrectomy. *Urology* 2004;64:462-7.
- [7] **Egger SE, Yossepowitch O, Pettus JA, Snyder ME, Motzer RJ, Russo P.** Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence. *J Clin Oncol* 2006;24:3101-6.

- [8] **Ljungberg B, Alamdari FI, Rasmuson T, Roos G.** Follow-up guidelines for **nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases** after radical nephrectomy. *BJU Int* 1999;84:405-11.
- [9] **Herold CJ, Bankier AA, Fleischmann D.** Lung metastases. *Eur Radiol* 1996;6:596-606.
- [10] **Cindolo L, Patard JJ, Chiodini P, Schips L, Ficarra V, Tostain J, et al.** Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: a multicenter European study. *Cancer* 2005;104:1362-71.
- [11] **Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, 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.
- [12] **Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al.** Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19:1649-57.
- [13] **Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, et al.** Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006;7:735-40.
- [14] **Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY.** Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-1305.
- [15] **Weight CJ, Larson BT, Fergany AF, Gao T, Lane BR, Campbell SC, et al.** Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol* 2010;183:1317-23.

6. CONCLUSION

Le carcinome à cellules rénal est l'entité la plus fréquente des tumeurs du rein puisqu'il représente environ 80 à 85 % de l'ensemble des cancers du rein.

Il existe depuis une trentaine d'années une augmentation de l'incidence du CCR en rapport vraisemblablement avec un nombre plus important de découvertes fortuites (niveau de preuve 2). Les facteurs de risque sont principalement liés à l'obésité, l'hypertension artérielle, le tabagisme et l'insuffisance rénale (niveau de preuve 2).

Le dépistage du CCR est individuel et réservé aux malades à risque en particulier les familles ayant présenté des cancers du rein et les insuffisants rénaux. Le rôle de l'hérédité est déterminant.

Le diagnostic de certitude d'un gros cancer typique solide ou kystique (type IV de la classification de Bosniak) est actuellement bien codifié mais cette forme est devenue rare au profit des formes découvertes plus tôt, de petite taille, dépourvues de caractéristiques d'orientation diagnostique fiables. En outre, avec le développement de la chirurgie laparoscopique et des techniques d'ablation percutanée, et avec les progrès de l'histologie, un diagnostic du type de tumeur préalable est devenu plus souvent nécessaire et techniquement possible dans la majorité des cas. Aussi, les indications

de la biopsie guidée sont depuis quelques années croissantes afin de réduire le nombre d'exérèse inutiles et de mieux préparer un éventuel geste chirurgical.

Chez les patients avec un CCR, le stade TNM, le grade nucléaire selon Fuhrman, et le sous-type histologique (WH 2004) doivent être établis parce qu'ils constituent d'importants facteurs pronostiques (niveau de preuve 2). Les systèmes pronostiques et nommogrammes doivent actuellement être utilisés dans un contexte métastatique et sont encore expérimental dans la maladie localisée (niveau de preuve 2).

Malgré un taux de complications légèrement plus élevé par rapport à la néphrectomie totale élargie, la néphrectomie partielle constitue une procédure sûre du point de vue oncologique dans la prise en charge du CCR localisé. En effet, chaque fois que cela est techniquement possible, la néphrectomie partielle est donc considérée comme la norme de traitement pour les CCR stade T1a / b. La chirurgie ouverte est la technique de référence de la néphrectomie partielle. L'abord laparoscopique est une alternative à la chirurgie ouverte qui peut être réalisée par des équipes entraînées et chez des patients sélectionnés. Les techniques ablatives notamment la RFA et cryoablation sont les seules approches minimalement invasives pour le traitement des petites masses rénales avec des données de suivi à moyen terme. Bien que leur efficacité carcinologique n'est pas encore connue, les données actuellement disponibles suggèrent fortement que la cryoablation, lorsqu'elle est pratiquée par laparoscopie, se traduit par moins de re-traitements et un meilleur contrôle local de la tumeur par rapport à la RFA (niveau de preuve 3).

La néphrectomie totale élargie est le gold standard dans la prise en charge du CCR localement avancé, le rôle du traitement adjuvant ou néoadjuvant dans le CCR localement avancé reste incertain, mais plusieurs essais sont en cours.

La prise en charge des cancers du rein métastatiques a été transformée par l'arrivée des thérapies ciblées. Les recommandations actuelles sont d'utiliser les cytokines en première ligne métastatique chez les patients de bon pronostic.

Chez les autres patients, une thérapeutique ciblée est recommandée en première intention. Le sunitinib est le traitement de référence dans les formes de pronostic bon et intermédiaire, le temsirolimus celui des formes de mauvais pronostic.

De nombreuses questions demeurent, telle la place de la chirurgie, l'intérêt des associations de médicaments, le bénéfice réel des traitements séquentiels, nécessitant de proposer le plus possible dans ces situations où le niveau de preuve n'est pas élevé, l'inclusion dans des essais thérapeutiques.

Un suivi régulier doit être la règle dans la prise en charge du CCR afin de détecter une récurrence locale ou des métastases à distance pouvant nécessiter la mise en place d'un traitement adéquat à temps.

Du fait de la complexité que connaissent certains cas de CCR, des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) à intervalle de temps régulier, associant urologue oncologue radiologue et pathologiste, trouvent tout leur intérêt. Afin de proposer aux patients la meilleure option thérapeutique.



*Autres tumeurs
renales rares*



La WHO (World Health Organisation) a proposé en 2004 une nouvelle classification des tumeurs rénales basée sur des critères histologiques et cytogénétiques [1-3](Tableau 33).

Les principales tumeurs du rein de l'adulte sont représentées par les tumeurs malignes à cellules rénales [1,4].

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

Tableau 33. La classification WHO 2004 (World Health Organisation)

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

1. L 'ONCOCYTOME :

Oncocytomes rénaux sont des tumeurs bénignes (1) qui représentent environ 3-7% de toutes les tumeurs rénales (5). Les Caractéristiques d'imagerie seuls ne sont pas fiables pour faire la différence entre oncocytome et CCR. Le Diagnostic histopathologique reste la norme de référence (5). Bien que seule une biopsie percutanée peut conduire à un diagnostic pré-opératoire, il a une faible spécificité pour l'oncocytome parce que les cellules oncocytotiques sont également trouvés dans les CCR à cellules calices, la variante granulaire des cellules du CCR, et dans la variante du CCR papillaire éosinophile (type 2) (6) . un «watchful waiting» peut être proposé comme stratégie de prise en charge dans certains cas des oncocytomes histologiquement vérifiés (niveau de preuve 3) (Grade C) (6).

❖ *Aspect macroscopique (fig 37):*

L'aspect caractéristique montre une tumeur homogène, chamois orangée ou brune, bien limitée, parfois encapsulée, solide, mesurant de 0,3 à 20 cm (moyenne 4,5 à 6 cm) de grand axe. La cicatrice centrale n'est retrouvée que dans 33 à 75 % des cas. La couleur foncée acajou peut manquer. Un aspect clair, beige est observé dans près d'un tiers des cas. Il n'existe pas de foyers étendus de nécrose, bien que dans moins de 20 % des cas, de rares foyers hémorragiques et des remaniements kystiques ou calcifiés puissent être observés (7)

❖ *Aspect microscopique et moléculaire (fig 38):*

Pour faire le diagnostic de tumeur oncocyttaire, il faut que la tumeur soit constituée en grande partie de cellules oncocytaires, dans une étude présence de tubules à cellules claires dans 9% des cas (7). Les cellules oncocytaires sont le plus souvent de grande taille, ont un cytoplasme éosinophile, granuleux, et un petit noyau central arrondi et régulier, avec une chromatine fine, régulière et un nucléole parfois

proéminent, absence de mitose. Elles ont des limites cytoplasmiques peu nettes à la différence des cellules chromophobes. A fort grossissement, les granulations sont de grande taille et bien délimitées. L'agencement cellulaire est variable, le plus souvent en amas, nids, tubules, travées ou cordons au sein d'un stroma pauvre fait uniquement d'une fine trame vasculaire d'architecture endocrinoïde. Absence d'infiltration, de stroma réaction desmoplasique ou inflammatoire. Au voisinage de la cicatrice centrale qui est constituée de tissu fibreux mature, hyalinisé, piégeant des nids de cellules tumorales, le stroma est lâche et oedémateux.

D'autres aspects ont été signalés : nids de cellules basophiles de petite taille au rapport nucléo-cytoplasmique élevé +/- pseudorosettes, petits noyaux ronds, monomorphes, ni nécrose, ni mitoses, composante oncocytaire classique représentant 40% à 85% du volume tumoral. Les pseudorosettes comportent de petits globules de matériel hyaline pseudo-membrane basale entourés de petites cellules oncoblastiques(8).

Immunohistochimie (9): positivité au moins focale de AE1-3 (100%), CK 7 (70 %), EMA (100%), c-kit (60 %), PAX-2 (90 %), AMACR (60 %), CD10 (50 %), vimentine (60 %), claudine 7 (100 %), claudine 8 (30 %). Négativité de : HMB-45, S-100,TFE3

Génétique : Les tumeurs oncocytaires ne présentent pas de remaniement du 3p, spécifique des carcinomes à cellules claires, et correspondent à des tumeurs comportant une population assez hétérogène, la moitié de caryotype normal, sinon remaniements chromosomiques intercurrents, non spécifiques intéressant les chromosomes : 1 (del 1 ou del 1p36, comme les chromophobes), 3, 7, 14, X, Y (del Y), ou des translocations : t (6 ;11) (p21 ;q13) ; t (5 ;11) (q35,q13). Les tumeurs oncocytaires sont le plus souvent diploïdes (10)



Fig37:Aspect macroscopique de l'oncocytome avec une cicatrice central(4).

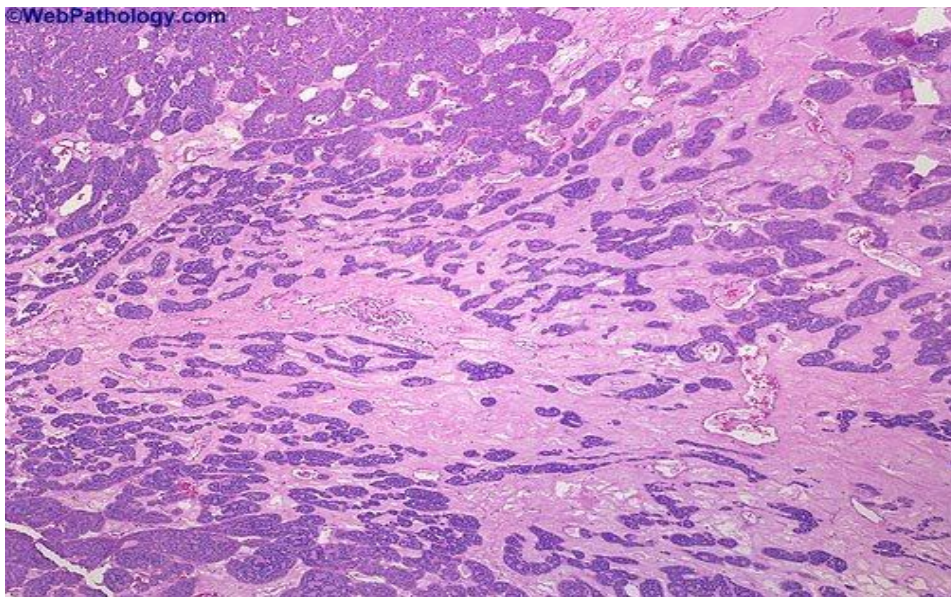


Fig 38: coupe microscopique d'un oncocytme au voisinage de la cicatrice centrale qui est constituée de tissu fibreux mature, hyalinisé, piégeant des nids de cellules tumorales, et un stroma est lâche et oedémateux(8).

2. LES TUMEURS METANEPHRIQUES :

Les tumeurs métanéphriques sont divisés en adénome métanéphrique, adénofibrome, et tumeur stromale métanéphrique. Ce sont des tumeurs bénignes très rares et l'excision chirurgicale est suffisante (2).

3. LE NEPHROBLASTOME DE L'ADULTE (11) :

Les caractéristiques des tumeurs du rein de l'enfant découvertes chez l'adulte méritent d'être soulignées. Si elles sont de diagnostic aisé pour les pathologistes entraînés au diagnostic des tumeurs de l'enfant, elles posent souvent le problème du diagnostic différentiel des tumeurs tubulopapillaires ou des tumeurs à cellules rondes : lymphome, tumeur neuroectodermique primitive (PNET).

Il s'agit d'une tumeur maligne rare chez l'adulte : une soixantaine de cas a été rapportée. Cette tumeur se rencontre aussi bien chez l'homme que chez la femme, avec des âges extrêmes de 17 et 63 ans.

Macroscopiquement, il s'agit d'une tumeur blanchâtre, parfois kystisée, présentant de rares remaniements nécrotiques et hémorragiques.

Histologiquement, le diagnostic en est relativement aisé lorsque l'on est en présence d'un aspect histologique typique comportant les trois contingents blastémateux, épithélial et mésenchymateux. Le diagnostic est plus difficile lorsque l'aspect est seulement biphasique ou monophasique, le plus souvent épithélial, faisant évoquer alors le diagnostic d'adénome métanéphrique. Les études immunohistochimiques mettent en évidence un marquage positif des cellules tumorales avec des anticorps anticytokératine et une absence de marquage avec les anticorps antivimentine, antichromogranine A et antineurone spécifique éolase (NSE).

4 .TUMEURS NEUROENDOCRINES :

4.1 TUMEURS CARCINOIDES DU REIN (11):

Ce sont des tumeurs dont les patients ont un âge moyen autour de la 5e décennie.

Sur le plan macroscopique, il s'agit d'une tumeur de couleur beige, le plus souvent volumineuse, bien limitée et comportant des remaniements hémorragiques ; occasionnellement, il existe des structures kystiques.

Sur le plan histologique, les aspects observés sont identiques à ceux de toutes les tumeurs carcinoïdes: on retrouve en effet une tumeur d'architecture insulaire ou cordonale séparée par un fin tractus conjonctivovasculaire et composée de cellules argyrophiles aisément révélées par l'examen immunohistochimique (kératine, NSE, chromogranineA). On observe parfois l'association d'une tumeur carcinoïde avec des formes plus ou moins différenciées de carcinome à petites cellules.

4.2 TUMEURS NEUROECTODERMIQUES PRIMITIVES (PNET)(Fig. 39) :

Il s'agit de tumeurs d'évolution très péjorative,regroupées avec les sarcomes d'Ewing et qui peuvent être confondues avec d'autres tumeurs à cellules rondes, dont la tumeur de Wilms à blastème prédominant¹⁷.Ces tumeurs sont volumineuses, avec une invasion des structures locales. Leur taille moyenne est 11,8 cm et l'âge médian est de 34 ans(12).

Macroscopiquement, les PNET sont des tumeurs volumineuses, très extensives et souvent nécrosées; des foyers de dégénérescence kystique peuvent s'observer.

Sur le plan histologique, on retrouve des nappes tumorales de petites cellules rondes, avec des foyers de nécrose, des embolies vasculaires et parfois formation de rosettes. On retrouve une positivité constante du CD99.

Un marquage immunohistochimique MIC2 traduit une translocation 11–22 avec formation d'une protéine chimère EWS-FLI1 ; sa spécificité est à l'heure actuelle discutée puisqu'elle serait également exprimée dans d'autres tumeurs du rein, notamment les tumeurs rhabdoïdes. Ces tumeurs relèvent d'une chimiothérapie spécifique. Toutes localisations confondues, on observe 50 % de survie à cinq ans(13).

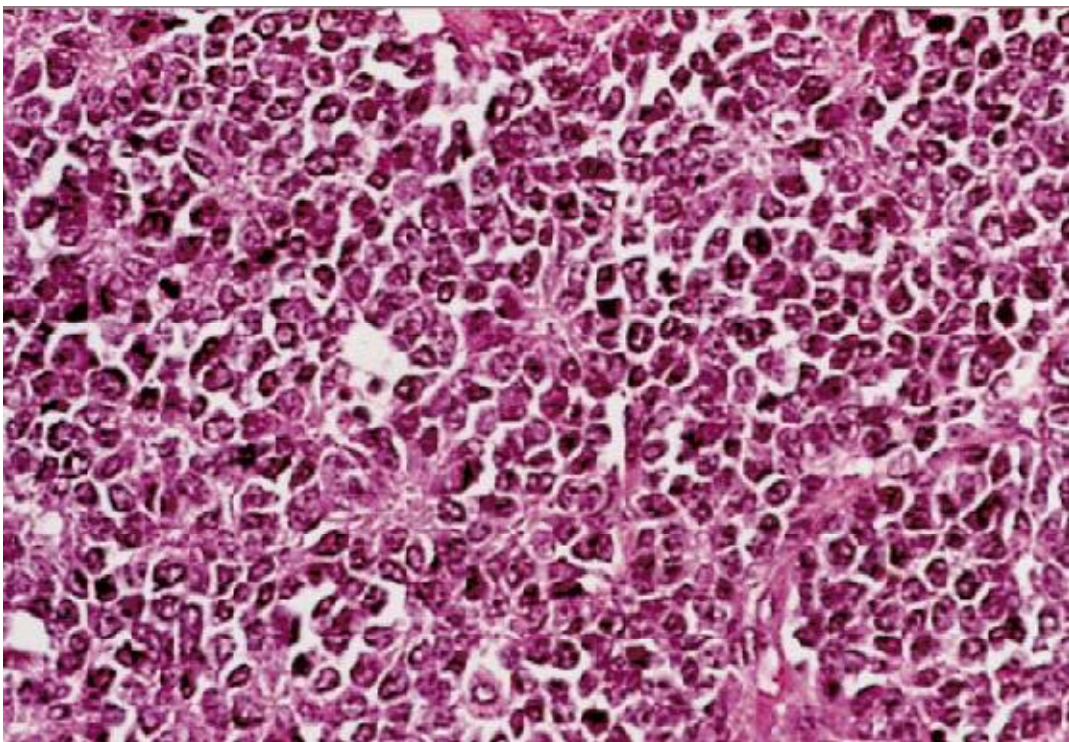


Figure39 : Tumeur neuroectodermique primitive (PNET) (G ×400) :
prolifération de cellules tumorales rondes(13).

5. LYMPHOMES(13) (Fig.40) :

Le rein est la deuxième localisation extraganglionnaire des lymphomes, après le poumon.

L'âge moyen est la 6e décennie. Il s'agit essentiellement de lymphomes secondaires. La symptomatologie est en relation avec une masse rénale et peu spécifique : douleurs, hématuries, signes digestifs. Les lésions bilatérales peuvent aboutir à une insuffisance rénale⁸. L'atteinte de l'artère rénale peut être à l'origine d'une hypertension artérielle, de même que l'hypercalcémie paranéoplasique peut être à l'origine d'une néphrocalcinose.

Les obstructions urétérales sont en relation avec des lymphomes à localisation rétropéritonéale. Le lymphome peut revêtir plusieurs aspects en tomodensitométrie : nodulaire unique ou multiple, infiltration de contiguïté à partir d'adénopathies rétropéritonéales, infiltration périrénale et infiltration rénale diffuse. En cas de masse unique, le diagnostic différentiel avec une tumeur rénale primitive peut être difficile ; le lymphome est cependant toujours hypovascularisé. L'atteinte uniquement périrénale est plus spécifique du lymphome mais elle est la moins fréquente. Le diagnostic est évoqué par examen extemporané et précisé, après coupe en congélation : le diagnostic différentiel est alors le sarcome et la fibrose rétropéritonéale. Le diagnostic peut également être effectué par une biopsie guidée par tomodensitométrie, avec une aiguille de 18 Gauge, rapportant une carotte incluse en paraffine et donc possibilité de phénotype.

Macroscopiquement, la tumeur est de consistance molle (chair de poisson), de couleur gris-rosé ou rosâtre, et souvent nécrosée. L'architecture multinodulaire est caractéristique d'une extension dans la graisse (induration). La taille est en moyenne de 5,5 cm, mais peut dépasser 20 cm.

Sur le plan histologique ce sont essentiellement des lymphomes de type B, rarement T.

Le traitement repose sur la chimiothérapie avec une préférence pour les anthracyclines et le cyclophosphamide. Le risque de lymphome chez les transplantés augmente avec la durée de vie du greffon : 11 % à un ans, 24 % à cinq ans. Un lymphome se développe sur le greffon dans un tiers des cas environ.

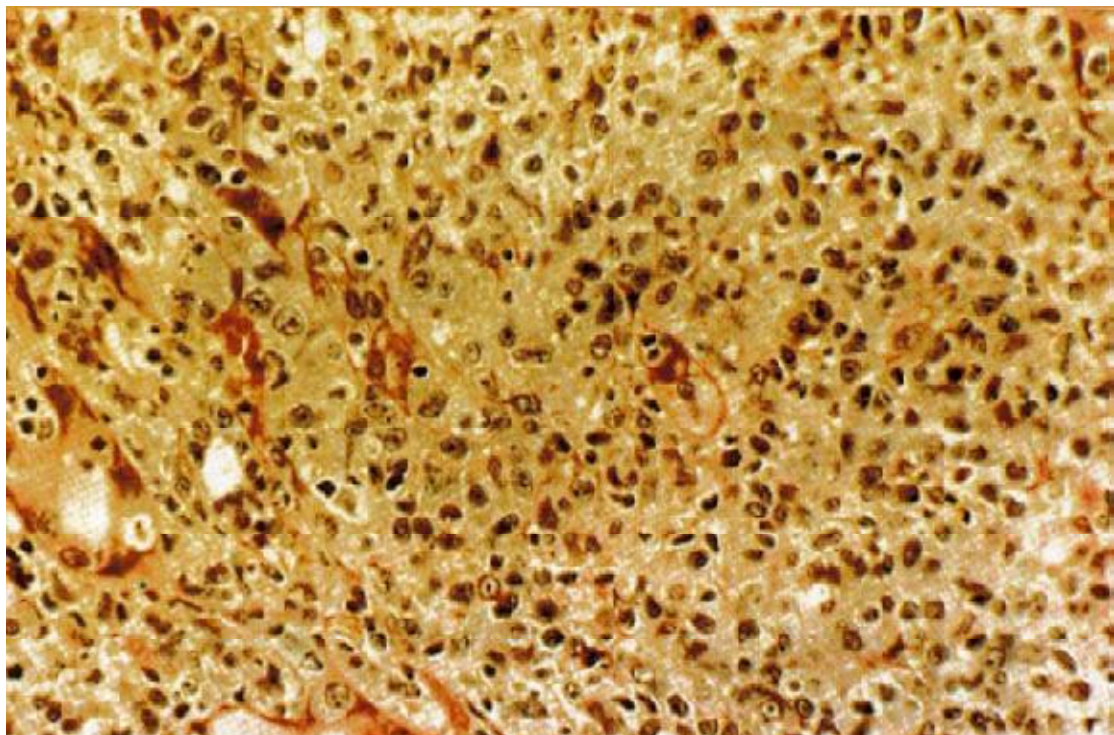


Figure 40 Lymphome (G \times 250) : prolifération de grandes cellules le plus souvent de type B(13).

6.LES TUMEURS MESENCHYMATEUSES :

6.1 L'ANGIOMYOLIPOME(13,14) :

L'Angiomyolipome (AML) est une tumeur bénigne mésenchymateuse composé d'une proportion variable de tissu adipeux, de cellules musculaires lisses épithélioïdes, et des anomalies des vaisseaux sanguins à parois épaisses(fig41). Il peut se produire sporadiquement, ce qui est quatre fois plus susceptibles chez les femmes. Il se produit également dans la sclérose tubéreuse de Bourneville, quand elle est multiple, bilatérale, plus grand, et susceptibles de provoquer une hémorragie spontanée. Il représente environ 1% des tumeurs traitées chirurgicalement. l'Échographie, scanner, IRM conduisent souvent au diagnostic en raison de la présence de tissu adipeux.

La biopsie est rarement utilisé. En pré-opératoire, il peut être difficile de différencier les tumeurs composées principalement des cellules des muscles lisses et des tumeurs épithéliales. l'AML épithéloïde est une variante potentiellement maligne de l'AML (2).

Les principales complications de l'AML sont le saignement rétropéritonéal ou un saignement dans système urinaire collecteur, ce qui peut engager le pronostic vital du patient .La tendance à l'hémorragie est liée à la composante angiogénique de la tumeur qui comprend les vaisseaux sanguins irréguliers et des anevrysmes. Les principaux facteurs de risque pour les saignements sont la taille tumorale, le grade de la composante angiogénique de la tumeur et la présence de la sclérose tubéreuse (15,16).

Les Indications primaires d'intervention comprennent des symptômes tels que des douleurs, des saignements ou une tumeur maligne suspecte.

L'Intervention prophylactique est justifiable pour:

- les tumeurs volumineuses (le seuil d'intervention recommandée est une taille > 4 cm (16));
- les femmes en âge de procréer;
- les patients pour lesquels le suivi ou l'accès à des soins d'urgence pourrait être difficile(16) (niveau de preuve 3) (Grade C).

La plupart des cas de l'AML peuvent être gérés par une approche conservatrice, bien que certains cas d'AML peuvent exiger une néphrectomie totale élargie(17) (niveau de preuve 3). Une embolisation artérielle sélective(SAE) et l'ablation par radiofréquence (RFA) peuvent être utilisés (16). Bien que la SAE est efficace pour le contrôle des hémorragies dans les cas aigus, il a une valeur limitée dans la gestion à long terme des AML (17).

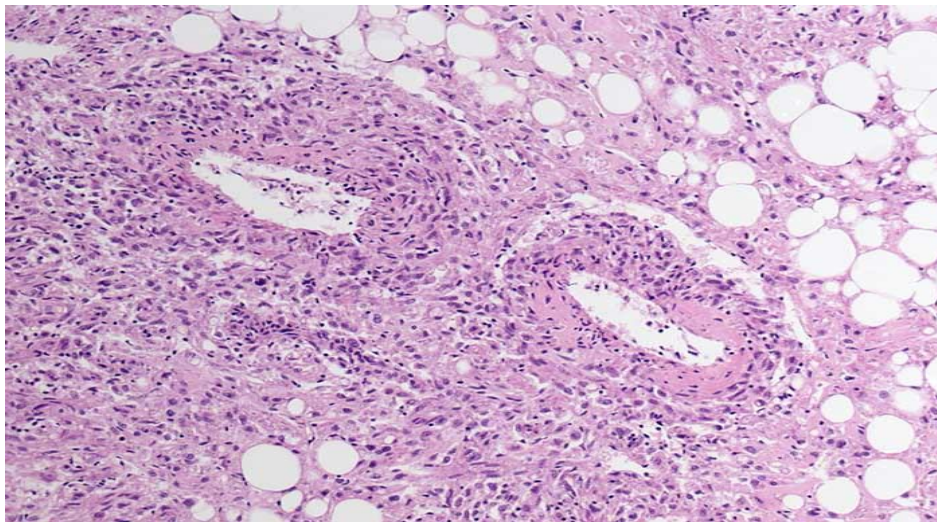


Fig 41 :aspect macroscopique d'un angiomyolipome montrant les trois composantes: les vaisseaux sanguins à parois épaisses, en forme de fuseau ou épithélioïde des cellules tumorales avec différenciation musculaire lisse et adipocytes(13) ;

7 .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. À l'une des extrémités du spectre, le néphrome kystique prend la forme d'un « kyste multiloculaire » fait de grandes cavités kystiques avec de fines cloisons conjonctives ; à l'autre extrémité, la tumeur mixte épithéliale et stromale comporte souvent peu de kystes et plus de stroma et survient préférentiellement chez des femmes ménopausées ayant eu un traitement hormonal ou chez des hommes sous traitement hormonal pour adénocarcinome prostatique(18) .

L'Imagerie révèle que la plupart des REST sont des lésions kystiques sont bosniak de type III et, moins fréquemment bosniak de type II ou IV (19). Même si le comportement agressif a été rapportée dans de très rares cas, les deux tumeurs sont généralement considérés comme être bénigne et l'exérèse chirurgicale comme approche curative (18).

8. LE CARCINOME AVEC TRANSLOCATION XP11(20) :

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. Macroscopiquement ces tumeurs sont hétérogènes, d'aspect blanc-gris jaunâtre avec des remaniements nécrotiques et hémorragiques. Histologiquement, il existe une architecture complexe papillaire et compacte voire alvéolaire. Les cellules carcinomateuses sont de grande taille à cytoplasme clair ou éosinophile avec un grade de Fuhrman souvent élevé. Les anticorps anti TFE3 et TFEB sont dirigés vers les transcrits de fusion et mettent en évidence un fort marquage nucléaire en immunohistochimie.

Le pronostic est mal connu, l'incidence est sous estimée. Il semblerait que les formes métastatiques puissent répondre aux nouvelles thérapies anti-angiogéniques. Ce carcinome doit être évoqué systématiquement devant tout carcinome à cellules rénales avec contingent à cellules claires et/ou papillaires survenant chez le sujet jeune de moins de 45 ans ;

9. LE CARCINOME TUBULEUX MUCINEUX A CELLULES FUSIFORMES (20):

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. Ces tubes siègent au sein d'un stroma mucineux alcianophile. 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 [21].

10. LE CARCINOME MEDULLAIRE RENAL :

Le Carcinome médullaire rénale est une tumeur maligne dévastatrice qui affecte principalement les hommes jeunes porteurs du trait drépanocytaire.

Il est aussi extrêmement rare, représentant environ 2% de toutes les tumeurs primaires rénales chez les jeunes âgés de 10 à 20 ans. La maladie métastatique est vu lors de la présentation dans 95% des patients (13,20,22).

11. LES METASTASES(13) :

Elles surviennent dans un contexte tumoral connu. Elles sont souvent multiples, voire bilatérales. Les tumeurs primitives sont le plus souvent des carcinomes bronchiques, mammaires ou coliques, des mélanomes, voire des sarcomes.

Elles sont typiquement de petite taille et peu vascularisées. Leur aspect est superposable à celui des lymphomes, mais le contour des masses serait plus net.

En échographie, elles sont le plus souvent hyperéchogènes, homogènes, ou hétérogènes s'il s'agit de lésions volumineuses. En tomographie, les métastases sont situées le plus souvent en périphérie, dans le cortex rénal. Elles sont hypo- ou isodenses avant injection de produit de contraste, sans rehaussement significatif après injection. Elles peuvent être également situées dans l'espace périrénal.

12. LES NOUVELLES ENTITES HISTOLOGIQUES:

De nouvelles entités histologiques ont été récemment décrites, pour lesquelles il existe actuellement très peu de données cliniques. Elles comprennent:

- le carcinome renal folliculaire thuroide-liker(23);
- le RCC associé à un neuroblastome (13);
- la tumeur rénale angiomyoadenomateuse(24);

- le carcinome tubulokystique (25);
- le RCC papillaire à cellules calires (20);
- le RCC papillaire oncocytique (20);
- le carcinome folliculaire renal (20);
- le RCC leiomyomateux (20).

Tableau 34 : résumé des tumeurs rénales rares avec indication de leur potentiel de malignité et recommandation sur leur prise en charge(garde C)

l'entité histologique	Le potentiel de malignité	Le traitement
L'oncocytome	bénin	Surveillance/chirurgie
Tumeurs metanephriques	bénin	Surveillance /approche conservatrice
La variante sarcomatoide de RCC	haut	chirurgie
le carcinome kystique multiloculaire à cellules claires	Bas, pas de métastases	Chirurgie, chirurgie conservatrice
Adénome papillaire	bénin	Observation
Carcinoma de Bellini	Haut, très agressif	Chirurgie, discutable si M+
Carcinome rénal médullaire	Haut, très agressif	chirurgie
Carcinome avec translocation	intermédiaire	Chirurgie ; chirurgie conservatrice
le carcinome tubuleux mucineux à cellules fusiformes	Intermédiaire	Chirurgie, chirurgie conservatrice
Le groupe REST	bas	Chirurgie, chirurgie conservatrice
Angiomyolipome	Benin	Traitement si >4cm

13. RECOMMANDATIONS :

	Niveau de preuve	Grade
Excepté pour les angiomyolipomes, la plupart des tumeurs rénales moins courantes ne peuvent pas être différenciés des RCC sur la base de la radiologie et doivent donc être traités de la même manière que les RCC.	3	C
Dans l'oncocytome confirmé par biopsie, le suivi constitue une option thérapeutique	3	C
En angiomyolipomes, le traitement (chirurgie, ablation thermique, et l'embolisation artérielle sélective) peut être envisagé lorsque la tumeur > 4 cm. Lorsqu'elle est possible, une chirurgie conservatrice doit être effectuée.	3	C
dans les types rares de tumeurs rénales avancées, aucune approche standardisée de traitement oncologique n'existe.	4	C

14. REFERENCES :

- [1] **Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Kirkali Z.** 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol* 2006;49:798-805.
- [2] **Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA** (eds). In: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyons: IARC Press, 2004:p. 7.
- [3] **Zhao H, Ljungberg B, Grankvist K, Rasmuson T, Tibshirani R, Brooks JD.** Gene expression profiling predicts survival in conventional renal cell carcinoma. *PLoS Med* 2006;3:e13.
- [4] **Algaba F, Akaza H, Lopez-Beltran A .** Current Pathology Keys of Renal Cell Carcinoma. *EURO UROLOGY* 2011;60:634–643.
- [5] **Amin MB, Crotty TB, Tickoo SK,** Farrow GM. Renal oncocytoma :a reappraisal of morphologic features with clinicopathologic findings in 80 cases [published erratum appears in *Am J Surg Pathol* 1997 Jun ;21(6):742] [see comments]. *Am J Surg Pathol* 1997 ; 21(1):1-12.
- [6] **Schmidbauer J, Remzi M, Memarsadeghi M, et al.** Diagnostic accuracy of computed tomographyguided percutaneous biopsy of renal masses. *Eur Urol* 2008 May;53(5):1003-11.
- [7] **Perez-Ordóñez B, Hamed G, Campbell S,** Erlandson RA, Russo P, Gaudin PB et al. Renal oncocytoma : a clinicopathologic study of 70 cases. *Am J Surg Pathol* 1997 ; 21(8):871-883.

- [8] **Amin MB, Crotty TB, Tickoo SK, Farrow GM.** Renal oncocytoma : a reappraisal of morphologic features with clinicopathologic findings in 80 cases [published erratum appears in Am J Surg Pathol 1997 Jun ;21(6):742] [see comments]. Am J Surg Pathol 1997 ; 21(1):1-12.
- [9] **Garcia E, Li M. Caveolin-1** immunohistochemical analysis in differentiating chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocytoma. Am J Clin Pathol 2006 ; 125(3):392-398 ;
- [10] **Crotty TB, Lawrence KM, Moertel CA, Bartelt DH, Jr., Batts KP, Dewald GW et al.** Cytogenetic analysis of six renal oncocytomas and a chromophobe cell renal carcinoma. Evidence that -Y, -1 may be a characteristic anomaly in renal oncocytomas [see comments]. Cancer Genet Cytogenet 1992 ; 61(1):61-66.
- [11] **Coulange C, Rambeaud JJ.** Rapport de l'association française d'urologie 1997. Prog Urol 1997;7:733–909.
- [12] **Parham DM, Roloson GJ, Feely M, Green DM, Bridge JA, Beckwith JB.** Primary malignant neuro-epithelial tumors of the kidney. Am J Surg Pathol 2001;25:133–46.
- [13] **Fromont M, Coulange C .** Rare kidney tumors in an adult. Annales d'urologie 2004 ; 38 : 15–23
- [14] **Stone CH, Lee MW, Amin MB, Yaziji H, Gown AM, Ro JY, et al.** Renal angiomyolipoma. Arch Pathol Lab Med 2001;125:751–8.
- [15] **Ramon J, Rimon U, Garniek A, et al.** Renal angiomyolipoma: long-term results following selective arterial embolization. Eur Urol 2009 May;55(5):1155-61.

- [16] **Nelson CP, Sanda MG.** Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 2002 Oct;168 (4 Pt 1):1315-25.
- [17] **Sooriakumaran P, Gibbs P, Coughlin G, et al.** Angiomyolipomata: challenges, solutions, and future prospects based on over 100 cases treated. *BJU Int* 2010 Jan;105(1):101-6.
- [18] **Montironi R, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, et al.** Cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumour of the kidney: opposite ends of the spectrum of the same entity? *Eur Urol* 2008 Dec;54(6):1237-46.
- [19] **Israel GM, Bosniak MA.** An update of the Bosniak renal cyst classification system. *Urology* 2005 Sep;66(3):484-8. [no abstract available]
- [20] **Srigley JR, Delahunt B.** Uncommon and recently described renal carcinomas. *Mod Pathol* 2009 Jun;22:S2–S23.
- [21] **Limb J, Santiago L, Kaswick J, et al.** Laparoscopic evaluation of indeterminate renal cysts: long-term follow-up. *J Endourol* 2002 Mar;16(2):79-82.
- [22] **Watanabe IC, Billis A, Guimarães MS, et al.** Renal medullary carcinoma: report of seven cases from Brazil. *Mod Pathol* 2007 Sep;20(9):914-20.
- [23] **Amin MB, Gupta R, Ondrej H, et al.** Primary thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: report of 6 cases of a histologically distinctive adult renal epithelial neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2009 Mar;33(3):393-400.
- [24] **Michal M, Hes O, Nemcová J, et al.** Renal angiomyoadenomatous tumor: morphologic, immunohistochemical and molecular genetic study of a new entity. *Virchow Arch* 2009 Jan;454(1):89-99.
- [25] **Yang XJ, Zhou M, Hes O, et al.** Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic and molecular characterization. *Am J Surg Pathol* 2008 Feb;32(2):177-87.



Annexes



ANEXEXES :1

un niveau de preuve et / ou qualité de la recommandation (Grade) ont été attribuées (1).les Recommandations sont classés dans le but d'assurer la transparence entre les éléments de preuve sus-jacente et les recommandations données (tableaux 1 et 2).

Tableau 1: niveau de preuve(NP)

Niveau	Type de preuve
1a	preuves obtenus par des méta-analyses d'essais randomisés.
1b	preuves obtenues à partir d'au moins un essai randomisé.
2a	preuves obtenues à partir d'une étude contrôlée bien menée, sans randomisation.
2b	preuves obtenues à partir d'au moins un autre type d'étude quasi-expérimentale bien menée.
3	preuves provenant d'études non-expérimentales bien menées, telles que des études comparatives, des études de corrélation et des études de cas.
4	preuves obtenues à partir des rapports de comités d'experts ou d'opinions ou d'expérience clinique d'autorités reconnues.

Modified from Sackett et al. (1).

Tableau 2: Grade de recommandation

Grade	Nature des recommandations
A	Basé sur des études cliniques de bonne qualité et consistantes emmettants des recommandations spécifiques et comprenant au moins un essai randomisé.
B	Basé sur des études cliniques bien menées, mais sans essais cliniques randomisés.
C	admis en dépit de l'absence d'études cliniques directement applicables de bonne qualité.

1. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2009). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009.

ANEXEXES : 2



Compte rendu-fiche standardisé en pathologie cancérologique : Néphrectomie

Nom : _____	Prénom : _____	Né(e) le : ___/___/___
N° de dossier (IPP) : _____	N° d'examen : _____	
Préleveur : _____	Pathologiste : _____	
Date d'intervention : ___/___/___	Date du Compte rendu : _____	
Code postal domicile : _____	Code postal commune de naissance : _____	

Renseignements cliniques et modalités de prélèvement

Signaler si non renseigné :

ECOG 0 ECOG ≥ 1

Coté : droit gauche

Localisation : *MD1*

Stade clinique : **T_ N_ M_**

Contexte clinique (si existe) *MD2*

Traitement antérieur pour une tumeur du rein *MD8*

Geste chirurgical et Voie d'abord *MD3 et MD4*

Curage extra-hilaire : oui non

Biopsie pré-opératoire : oui non

Si oui : diagnostique *MD5 et MD6*

Si oui : grade *MD7*

Examen extemporané : oui non

Diagnostic *MD5 et MD6*

Limites chirurgicales saines envahies

Nom du pathologiste :

Commentaires :

Cadre technique

Pièce arrivée fraîche oui non

Fixateur utilisé *MD9*

Photographie : oui non

Prélèvement de tissu frais pour congélation : oui non

Examen immunohistochimique : oui non

Si oui : anticorps utilisés : *MD10*

Autres techniques réalisées : oui non

Si oui *MD11*

Items : items identifiés comme indispensables à la prise de décision en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
MD : renvoi au menu déroulant correspondant



Examen macroscopique

Taille du rein (ou de la résection) en cm :

Poids de la pièce :g

Unifocal Multifocal

si multifocal, nombre de tumeurs :

Localisation

	Localisation	Taille (2 dimensions)	
Tumeur maligne la plus volumineuse	<i>MD1</i> cm xcm	
Localisations satellites	<i>MD1</i>cm xcmcm xcm	Distance par rapport à la tumeur principale

Thrombus macroscopique : oui non

Si oui : siège *MD12*

Siège des prélèvements : *MD1*

Echantillonnage : nombre de blocs sur la tumeur /nombre total de blocs : /

Commentaires :

.....

Examen microscopique

Type histologique (selon classification UICC)

Tumeur maligne principale: *MD5 et MD6*

Tumeur maligne satellite si besoin : *MD5 et MD6*

Tumeur bénigne : *MD 13* IHC :

Grade (Fuhrman) : ND 1 2 3 4

Si grade 4 : % de tissu sarcomatoïde :

 % de tissu rhabdoïde :

 % de nécrose.....

Emboles vasculaires : non oui Si oui *MD 14*

Items : items identifiés comme indispensables à la prise de décision en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
 MD : renvoi au menu déroulant correspondant



Graisse péri-rénale : saine envahie (+ capsule franchie)
Graisse sinusale : saine envahie
Fascia de Gérota : saine envahie non vu
Voie excrétrice : saine envahie
Surrénale : saine envahie par contiguïté
 par métastase non présente

Nombre de ganglions envahis / Nombre de ganglions prélevés: /
Invasion : microscopique macroscopique
Chirurgie conservatrice :
 Limites chirurgicales : saines envahies
 Si saines : clairance : cm
 Si envahies : taille de la marge positivecm
Chirurgie élargie
 Limites chirurgicales : saines envahie
 Si saines : clairance : ...cm
 Si envahies : taille de la marge positivecm
Sections veineuses au contact du thrombus oui non

Commentaires

Conclusion

Unifocal Multifocal

Taille de la tumeur principale :

Classification des tumeurs du rein UICC :

TNM 2002: pT pN M R Fuhrman

Signature du Pathologiste

CODE ADICAP | | | | | | | | | | | | | | | |

CIM10 | | | | | | | | | |

Items : Items identifiés comme indispensables à la prise de décision en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
 MD : renvoi au menu déroulant correspondant



Résumés



RESUME

Titre : Référentiels sur le Cancer du rein

Auteur : Lmezguidi Khalid

Mots clés : Carcinomes à cellules rénales, Néphrectomie, anti-angiogéniques

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

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

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

SUMMARY

Title : Repositories on kidney Cancer

Author :Lmezguidi khalid

Key words :Renal cell carcinoma,Nephrectomy, Angiogenesis inhibitors

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

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

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

الملخص

العنوان: مراجع في سرطان الكلي

من طرف : خالد المزكيدي

الكلمات الأساسية : سرطانات الخلايا الكلوية، استئصال الكلية، مضادات الأوعية الدموية.

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

ويعتبر الاستئصال الجذري للكلية العلاج الكلاسيكي لسرطان الكلي، وعلى مدى عقود، أعتب ركل من (أنترفرون وأنترلوكين 2) الدموية الوحيدة المتاحة، مع فعالية متواضعة.

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

حاليا، مكن فهم البيئة الدقيقة للورم، وخصوصا عملية تجديد الأوعية الدموية، من فتح آفاق علاجية جديدة تعتمد في المقام الأول على كبح المسارات المختلفة لعملية تكوين الأوعية الدموية. فتم تركيب عدد من الجزيئات مع تحديد دقيق لدواعي استخدامها. بما في ذلك الأجسام المضادة (فيفاسيجوما)، وجزيئات تمنع النشاط الوظيفي للتيروزين كينيسات (سورافينيب، سونيتينيب)، وكابحات mTOR التي تتدخل مباشرة في عملية تكوين الأوعية الدموية.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- Les médecins seront mes frères.*
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - < وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي الأول .
 - < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .

2013 سنة :

105 أطروحة رقم:

مراجع في سرطان الكلي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : خالد المزكدي

المزاد في: 10 يوليوز 1986 ببودنيب (الراشدية)

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سرطانة الخلايا الكلوية - إستئصال الكلية - مضادات الأوعية الدموية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: محمد عبار

أستاذ في جراحة الكلي والمسالك البولية

مشرف

السيد: أحمد عامر

أستاذ في جراحة الكلي والمسالك البولية

أعضاء

السيد: عبد الرحمان البوزيدي

أستاذ في التشريح المرضي

السيد: محمد إيشو

أستاذ في الأورام الطبية