



**ROYAUME DU MAROC**  
**UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**FES**



Année 2015

Thèse N° 110/15

# **LES TUMEURS MALIGNES DU REIN CHEZ L'ADULTE**

## **( A propos de 40 cas )**

THESE  
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27/05/2015

PAR  
Mme. OUADOUD HAJAR  
Née le 01 Janvier 1989 à Fès

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE**

### **MOTS-CLES :**

Cancer du rein - Adénocarcinome - Néphrectomie - Thérapie anti-angiogénique

### **JURY**

M. FARIH MOULAY HASSAN.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur d'Urologie	
M. KHALLOUK ABDELHAK .....	} JUGES
Professeur agrégé d'Urologie	
M. HARMOUCH TAOUFIQ.....	
Professeur agrégé d'Histologie Embryologie Cyto Génétique	
M. EL AMMARI JALAL EDDINE.....	
Professeur agrégé d'Urologie	
M. TAZI MOHAMMED FADL.....	
Professeur agrégé d'Urologie	

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>AML</b>	: Angiomyolipome.
<b>BPC</b>	: Biopsie percutanée.
<b>CCC</b>	: Carcinome à cellules claires.
<b>CCR/RCC</b>	: Carcinome à cellules rénales.
<b>cRCC</b>	: Carcinome rénal chromophile.
<b>CRM</b>	: Cancer du Rein Métastatique.
<b>FDG</b>	: Fluorodésoxyglucose.
<b>IFN</b>	: <i>Interféron</i> .
<b>IL-2</b>	: Interleukine 2.
<b>IRM</b>	: Imagerie par Résonance Magnétique.
<b>MRCC</b>	: cancer du rein métastatique.
<b>NTE</b>	: Néphrectomie totale élargie.
<b>PCE</b>	: perchloroéthylène.
<b>pRCC</b>	: Carcinome tubulo-papillaire.
<b>RCP</b>	: Réunion de concertation pluridisciplinaire.
<b>STB</b>	: sclérose tubéreuse de Bourneville.
<b>TCE</b>	: Trichloréthylène.
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie.
<b>TEP</b>	: Tomographie par émission de positons.
<b>VEGF</b>	: Vascular endothelial growth factor.

## SOMMAIRE

INTRODUCTION :	3
HISTORIQUE :	5
EPIDEMIOLOGIE :	6
FACTEURS DE RISQUE :	8
ANATOMO-PATHOLOGIE :	18
GENETIQUE :	35
DIAGNOSTIC :	40
I- CLINIQUE :	40
II- EXAMENS COMPLEMENTAIRES :	43
III- PLACE DE LA BIOPSIE RENALE :	58
CLASSIFICATION ET SYSTEMES PRONOSTIQUES :	62
TRAITEMENT :	67
I) LES TUMEURS LOCALISEES :	67
II) PRISE EN CHARGE DES TUMEURS LOCALEMENT AVANCEES :	77
III) PLACE DES TRAITEMENTS ADJUVANTS ET NEOADJUVANTS :	79
IV) PRISE EN CHARGE DES CANCERS DU REIN METASTATIQUES :	82
V) PRISE EN CHARGE DES SITUATIONS CLINIQUES PARTICULIERES :	91
DEPISTAGE :	98
MATERIEL ET METHODES :	100
RESULTATS :	101
DISCUSSION :	115
CONCLUSION :	123
RESUME :	124
BIBLIOGRAPHIE :	128

## **INTRODUCTION**

Le cancer du rein représente 3% des cancers. Il est classé au troisième rang des cancers urologiques après celui de la prostate et de la vessie [1]

Il existe plusieurs types histologiques de cancers du rein, le plus fréquent étant le carcinome à cellules rénales (RCC) qui représente plus de 85% de tous les cancers du rein et est le neuvième cancer le plus fréquent dans les pays développés. [2]

Le cancer du rein est deux fois plus fréquent chez l'homme avec un pic de fréquence entre 60 et 70 ans. [3]

La découverte est fortuite dans presque 60 % des cas lors d'une échographie ou d'un scanner abdominal.

Dans 40 % des cas, 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. [4]

La tomodensitométrie (TDM) multi-barette est l'examen qui a radicalement révolutionné le diagnostic et la stadification pré-thérapeutique des cancers du rein.

Le dogme de la néphrectomie totale élargie est scientifiquement dépassé, avec l'apport considérable de la chirurgie conservatrice.

L'avènement de la thérapie ciblée anti-angiogénique a augmenté la survie moyenne des patients avec un envahissement métastatique de 10 mois à plus de 40 mois.

Notre étude est une étude rétrospective, étalée sur une période de sept ans (2007-2013) colligeant les cas de tumeur maligne du rein enregistrés au service d'Urologie au Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès, pour étudier l'évolution des profils de ce cancer.

L'ensemble des recommandations données a été assorti d'une lettre correspondant à un niveau de recommandation selon la classification de Sackett [Tableau 1].

*Tableau 1 : Correspondance entre l'évaluation de la littérature et le grade des recommandations.*

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Force des recommandations
<b>Niveau 1</b> Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	<b>Grade A</b> Preuve scientifique établie
<b>Niveau 2</b> Essais comparatifs randomisés de faible puissance Etudes comparatives randomisées bien menées Etudes de cohorte	<b>Grade B</b> Présomption scientifique
<b>Niveau 3</b> Etudes cas-témoins Essais comparatifs avec série historique	<b>Grade C</b> Faible niveau de preuve scientifique  Accord professionnel *
<b>Niveau 4</b> Etudes comparatives comportant des biais importants Etudes rétrospectives Série de cas Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale) Toute autre publication (case report, avis d'experts, etc.) Aucune publication	
Il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas. Il existe une forte incertitude sur l'effet estimé.	<b>Grade D</b>

\*En l'absence de précision, les recommandations proposées correspondront à un accord professionnel.

## **HISTORIQUE**

Le premier cas de cancer du rein publié, remonte à 1810, découvert lors de l'autopsie d'une femme enceinte de 35 ans [5].

La première classification des tumeurs du rein a été proposée dès 1841 par PIERRE FRANÇOIS OLIVE RAYER [5].

En 1963, Robson a mis en place les bases de la néphrectomie totale élargie systématique pour tout cancer du rein. Cette intervention s'est imposée par sa simplicité, respect du principe oncologique sans grande preuve scientifique (exérèse passant au large de la tumeur) [1].

La chirurgie conservatrice, quant à elle, a été sollicitée bien avant. C'est en 1932 qu'on a appliqué les principes de la chirurgie conservatrice dans les cas où le rein restant était incapable d'assurer une fonction suffisante [1].

Au fil des années 1960 et 1970, en même temps que persistait un climat de chirurgie élargie du cancer du rein, la technique de néphrectomie partielle s'est considérablement améliorée en raison de l'instrumentation mais aussi d'une meilleure approche anatomique et physiologique [1].

En 1990, Clayman et Ferry ont réalisé la 1ère néphrectomie partielle (NP) laparoscopique trans-péritonéale. En 1993, Gaur a réalisé la 1ère NP laparoscopique rétro péritonéale [1].

Jusqu'en 2007, le seul traitement qui pouvait être administré pour le cancer du rein métastatique était une immunothérapie avec deux types de molécule : l'interféron alpha et l'interleukine 2. Une meilleure compréhension du processus tumoral et les recherches pharmacologiques ont permis la mise au point de molécules dont le but est de moduler l'environnement des cellules tumorales. Ces thérapies, dites ciblées, constituent une avancée majeure dans la prise en charge des patients atteints de cancers.

## **EPIDEMIOLOGIE**

Le cancer du rein représente 3% des cancers. Il est classé au troisième rang des cancers urologiques après celui de la prostate et de la vessie (1)

L'incidence du cancer du rein est estimée en 2012 à 213924 nouveaux cas, soit 2,9% des tumeurs de l'adulte dans le monde [6].

Elle est en France d'environ 11 573 nouveaux cas en 2012 soit 3,9% des tumeurs de l'adulte en France par rapport à 11080 nouveaux cas (soit 3% des tumeurs de l'adulte) en 2011, selon l'Institut national de veille sanitaire [7, 8].

Le taux de mortalité en 2012 est estimé en France à 3 957 décès soit 3,3 % en contribution à l'ensemble des cancers [7].

Le cancer du rein a un pic d'incidence chez les personnes entre 60 et 70 ans, mais il n'est pas rare de le rencontrer avant 40 ans. Il touche majoritairement les hommes avec un sexe ratio homme/femme évalué entre 1,5 et 3 [9].

Le Carcinome à cellules rénales (RCC) représente environ 90% de toutes les tumeurs malignes du rein.

Malgré les progrès réalisés en matière de diagnostic, et en particulier avec l'amélioration des techniques d'imagerie, environ 20 à 30% de tous les patients sont diagnostiqués avec un envahissement métastatique [10].

En outre, 20% des patients subissant une néphrectomie auront une rechute et vont développer un cancer du rein métastatique au cours du suivi [11].

L'incidence du carcinome à cellules rénales semble être sensiblement plus faible chez les Asiatiques, à la fois dans la plupart des pays d'Asie et aux États-Unis [12, 13], ce qui suggère un risque plus élevé de CCR chez les Blancs par rapport aux Asiatiques. Les incidences les plus basses ont été signalées dans les pays africains [14]. Les disparités raciales de l'incidence peuvent être attribuables à des différences dans la

fréquence de l'imagerie diagnostique, l'accès aux soins de santé, le patrimoine génétique, et la prévalence de mode de vie ou les facteurs de risque environnementaux, mais il est presque impossible de distinguer parmi ceux-ci.

## **FACTEURS DE RISQUE**

### **I- 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 carcinomes rénaux.

La relation dose-effet avec le nombre de cigarettes fumées a été notée dans la plupart des études, quelques unes ont également noté une réduction du risque après sevrage [16-24]. Les deux études cas-témoins [16,17] et les études de cohorte [18,19] ont démontré un lien entre le CCR et tabagisme.

Une méta-analyse [23], comportant 19 études cas-témoins et 5 études de cohorte, a conclu à la même constatation.

La plupart des constituants de la fumée de cigarette sont métabolisés ou excrétés par les voies urinaires. On ignore exactement quels en 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 [16].

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 [20,21].

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 [22]. 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 [25] en fonction de la prévalence du tabagisme dans la population étudiée.

## **II-L'obésité :**

L'excès de poids a été classé comme un facteur de risque pour le CCR dans plusieurs études cas-témoins et cohortes [25,26].

Une méta-analyse d'études prospectives [27], fournie la preuve d'une association entre l'indice de masse corporelle (IMC) élevée et le risque de CCR avec un risque estimé de l'ordre de 1,24 chez les hommes et de 1,34 chez les femmes.

Les études portant sur la distribution de la graisse corporelle suggèrent un risque accru de CCR avec l'augmentation du rapport taille-tour de taille [28,29], mais la preuve est trop limitée pour conclure que l'obésité abdominale est un facteur de risque de CCR indépendamment de l'IMC.

Les mécanismes par lesquels l'obésité peut accroître le risque de CCR ne sont pas bien comprises. Une exposition aux hormones sexuelles stéroïdiennes peut affecter la prolifération et la croissance des cellules rénales soit par effet direct sur les récepteurs endocrines par la régulation de leurs concentrations, ou par des facteurs de croissance paracrines [5].

Des études épidémiologiques indiquent que les patients diabétiques obèses ont un risque accru de développer un cancer du rein [30].

Les preuves cumulatives des études de l'épidémiologie 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 [31], 21% aux États-Unis et au Canada [32], et à environ 25% dans l'Union européenne [33].

### **III- L'activité physique :**

L'impact de l'activité physique sur le risque de CCR a été signalé dans des études cas-témoins et des études de cohorte [15, 34]. Ces études ont montré une association inverse avec l'activité physique et au travail chez les hommes [35], Bergström et Al. [36] ont constaté une augmentation du risque chez les hommes, avec un niveau diminué de travail et d'activité physique.

### **IV- Les habitudes alimentaires :**

La plupart des études cas-témoins suggèrent que le régime alimentaire peut jouer un rôle dans le développement du carcinome à cellules rénales, mais pour l'instant aucun lien entre un aliment spécifique ou des éléments nutritifs et le risque de CCR n'a encore été établi [26].

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 des fruits, particulièrement forte pour les légumes verts foncés et les légumes crucifères [26-39].

### **V- Les facteurs iatrogènes :**

#### **V.1- L'hypertension artérielle et l'utilisation des médicaments antihypertenseurs :**

L'hypertension ou son traitement ont été associée avec le risque de carcinome à cellules rénales dans plusieurs grandes études prospectives de cohortes [40,41]. Deux études ont mesuré la pression sanguine et ont constaté une augmentation du

risque de CCR avec une pression artérielle élevée avec une relation dose-réponse claire [40,41].

Des données prospectives limitées indiquent que la pression artérielle élevée, plutôt que l'utilisation de médicaments anti-hypertenseurs, augmente le risque CCR [41,42]. Un meilleur contrôle de la pression artérielle peut réduire le risque de CCR, alors que l'utilisation de médicaments anti hypertenseurs, y compris les diurétiques, n'est probablement pas un facteur de risque causal [40,41, 43,44].

## **V.2- La maladie rénale kystique acquise :**

La maladie rénale kystique acquise développée chez les patients atteints de maladie rénale terminale (ESRD) et dans la plupart du temps chez les patients sous hémodialyse à long terme [45], se produit avec le développement progressif de kystes dans les reins peu ou non fonctionnels, et elle est étroitement associée au développement du CCR. Sa 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 [46,47].

L'incidence de CCR chez les patients atteint de maladie rénale au stade terminal a été rapportée pour être à 40-100 fois plus élevé que dans la population générale [46-48]. Un risque accru a également été observé dans les reins natifs après transplantation rénale [49].

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 œstrogènes) et facteurs de croissance et leurs récepteurs peuvent stimuler la prolifération cellulaire et favoriser la carcinogénèse. 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 [50].

Certains chercheurs ont rapporté que les kystes chez les patients atteints de maladie rénale kystique acquise sont réduits après la transplantation rénale, mais le risque de CCR après transplantation rénale peut ne pas diminuer [51].

### **V.3– Le Diabète :**

Le diabète sucré de type 2 est connu étant associé à un risque accru de plusieurs cancers. Une étude épidémiologique récente réalisée en Italie n'a pas trouvé de relation significative entre diabète sucré et CCR [52].

### **V.4– Les infections urinaires :**

Des études de cohorte concernant l'histoire de l'infection urinaire comme un facteur de risque de RCC sont extrêmement limitées. Chowet al. [53] ont étudié le risque de CCR dans une cohorte basée sur une population de 61144 patients hospitalisés pour lithiases urinaires en Suède de 1965 à 1983. Après 25ans de suivi, aucune augmentation du risque de CCR n'a été observée pour le sous-groupe de patients qui avait des antécédents d'infection urinaire. En revanche, une étude cas-témoins en population générale des États-Unis a signalé une association positive de l'histoire d'infection urinaire avec le RCC [54]. Compte tenu les incohérences des résultats des études, il reste controversé de savoir si une histoire d'infection urinaire est un facteur de risque de tumeur rénale.

### **V.5- Le cancer sur rein natif chez le transplanté :**

Le risque de développer une tumeur maligne est 11 fois plus élevé que dans la population générale. Cependant, aucun élément favorisant n'a été retrouvé que ce soit la durée de prise en charge en dialyse, la date de transplantation rénale ou le type d'immunosuppression. Ce qui justifie la pratique d'un dépistage régulier soit par une échographie ou un scanner, en particulier spiralé [55].

### **VI- Profession :**

Le carcinome à cellules rénales n'est pas une maladie professionnelle typique, mais certaines expositions peuvent augmenter le risque de CCR.

Le Trichloréthylène (TCE) est un solvant qui a été largement utilisé comme dégraissant de métal et additif chimique, il est classé comme un cancérigène probable pour l'homme par le Centre international de recherche sur le cancer (IARC).

Les études épidémiologiques sur l'exposition au TCE comme un facteur de risque de CCR ont été contradictoires, mais dans l'ensemble ils suggèrent une faible association [56]. Une récente étude cas-témoins en Europe de l'Est et en Europe centrale, considérés comme étant les zones avec le taux le plus élevé de cancer du rein dans le monde entier, a trouvé une augmentation du risque (x 1,6) pour les travailleurs exposés au TCE dans ces zones. Le risque est encore plus élevé (x 2,3) pour ceux qui ont une exposition supérieure à la moyenne [57].

Un autre solvant, le perchloroéthylène (PCE), ayant été utilisé dans l'industrie du nettoyage à sec, a également été classé comme probablement cancérigène pour l'homme. L'étude de l'association entre exposition professionnelle au PCE et cancer du rein n'a pas trouvé de relation significative [58]. En outre, une étude cohorte suédoise récente des teintureries et des travailleurs de blanchisserie n'a pas trouvé un risque accru de CCR [59].

Dans l'étude cas-témoins du CCR en Europe centrale et orientale, le risque d'exposition professionnelle aux métaux cancérigènes (arsenic, le cadmium, le

chrome, le plomb et le nickel) a également été évalué. Une association statistiquement significative n'a été observée que pour le plomb (OR : 1,6), et doit être encore approfondie [60].

L'exposition à l'amiante ne semble pas être un facteur de risque [61], comme ça a été conclu dans une méta-analyse [62], même chose pour l'exposition professionnelle aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (PAHs) ou matières plastiques [63,64].

## **VII- Les Facteurs héréditaires :**

Globalement, environ 2-3% des carcinomes à cellules rénales sont familiaux [65,66]. Le risque de CCR pour un parent de premier degré d'un patient avec le RCC est environ deux fois plus important, ce qui suggère une composante héréditaire. Une preuve supplémentaire que les facteurs génétiques peuvent influencer la sensibilité au CCR a été récemment fournie par une grande étude d'association pan-génomique menée par un consortium dirigé par l'Institut National des Cancer aux États-Unis [67].

Chacun des sous-types histologiques communs de Carcinome rénal, a un syndrome familial correspondant, et chaque sous-type correspond à une altération génétique distincte [33]. Tous ces syndromes sont relativement rares. Les mutations du gène Von Hippel Lindau (VHL) sont les plus fréquentes, mais elles ne sont trouvées qu'une fois sur 36000 naissances. Ces syndromes sont tous transmis de façon autosomique dominante. Le conseil génétique doit être envisagé et un dépistage approprié pour les autres manifestations des syndromes doit être effectué [68]. La plupart de ces syndromes peuvent être gérés de façon conservatrice, au moins jusqu'à ce que la taille de la tumeur atteigne 3,0 cm, car le risque de métastases reste relativement faible jusqu'à ce que cette taille soit atteinte [69]. Une exception est la

léiomyomatose familiale, dans laquelle les tumeurs sont souvent très agressives ; une approche plus active est indiquée dans ce cas.

### **VII.1 – Le syndrome de Von Hippel Lindau (VHL) :**

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 chez environ les deux tiers des patients [70,71]. C'est une maladie très rare, dont l'incidence est de 3 pour 100.000 et l'âge moyen de découverte est de 25 ans [70]. Elle appartient au groupe des phacomatoses. Leur origine est en effet un dysfonctionnement du tissu ectodermique embryonnaire qui forme la peau, le système nerveux et l'œil. Ces trois éléments seront donc atteints à des degrés divers.

Elle se caractérise par des tumeurs des vaisseaux, une atteinte des organes comme le foie, le pancréas et les surrénales. Elle est souvent associée à une tumeur cérébrale appelée l'hémangioblastome du tronc cérébral ou du cervelet. 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 [72].

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 situé sur le locus p25 p26 [73].

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 micro-délétions, des micro-insertions, des délétions étendues ou une hyper méthylation le plus souvent du promoteur ont également été observées. Plus de 150 mutations différentes ont été répertoriées sur l'ensemble des 3 exons [74,75].

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) [76,77].

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 [74] [Niveau de preuve 2].

## **VII.2- 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 [78].

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 [79].

### **VII.3– La léiomyomatose familiale :**

La léiomyomatose familiale est définie par 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 [80].

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 [81].

### **VII.4 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 rétiniens.

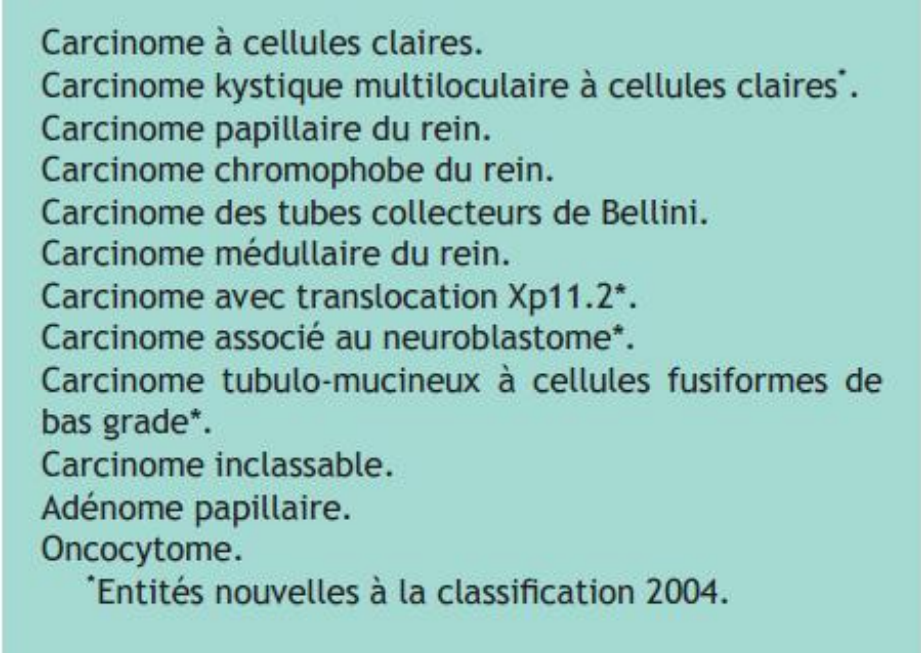
Deux locus majeurs ont été identifiés, l'un en 9q34 (TSC1), l'autre en 16p13(TSC2) [90]. Ce sont des gènes suppresseurs de tumeurs, le produit du gène TSC2 est la tubérine. Plus de la moitié des cas sont sporadiques (mutations spontanées). La pénétrance est de 95%, avec une expressivité très variable même à l'intérieur d'une même famille.

## ANATOMO-PATHOLOGIE

La classification histologique des tumeurs du rein, mise à jour par l'Organisation Mondiale de la Santé en 2004, repose essentiellement sur des critères morphologiques (aspect des cellules, claires ou éosinophiles et architecture, papillaire ou non) [94]. Cette classification distingue de plus, à côté des formes de carcinomes rénaux à cellules claires, papillaires et chromophobes, de nouvelles entités, du fait de leur présentation histologique, leur pronostic ou leurs altérations génotypiques.

L'analyse immuno-histochimique oriente quant à l'origine de la population cellulaire responsable de la prolifération tumorale.

Le grade de Fuhrman tient compte de la taille et du contour nucléaire et de la taille des nucléoles. Il définit le caractère différencié ou non des cellules tumorales. Le stade TNM établit quant à lui l'extension tumorale. Le grade de Fuhrman et le stade TNM sont applicables quelle que soit la nature des tumeurs, la valeur du grade de Fuhrman étant cependant plus relative pour les carcinomes chromophobes. Pour un groupe donné, ils sont les meilleurs facteurs de pronostic [83,84].



Carcinome à cellules claires.  
Carcinome kystique multiloculaire à cellules claires\*.  
Carcinome papillaire du rein.  
Carcinome chromophile du rein.  
Carcinome des tubes collecteurs de Bellini.  
Carcinome médullaire du rein.  
Carcinome avec translocation Xp11.2\*.  
Carcinome associé au neuroblastome\*.  
Carcinome tubulo-mucineux à cellules fusiformes de bas grade\*.  
Carcinome inclassable.  
Adénome papillaire.  
Oncocytome.  
\*Entités nouvelles à la classification 2004.

*Figure 1 : Classification OMS 2004 des tumeurs épithéliales du rein [109].*

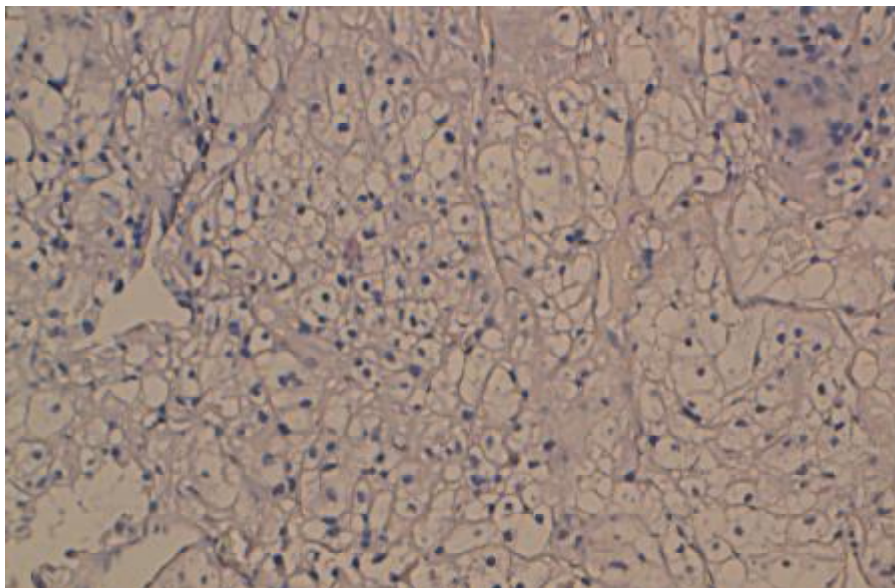
## **I-Carcinome à cellules claires :**

L'aspect macroscopique du CCC, caractéristique, est celui d'une tumeur jaune soufrée, solide ou partiellement kystique, présentant des remaniements hémorragiques [Fig. 2]. Les tumeurs de petite taille sont en général arrondies et bien limitées. En cas de tumeur volumineuse ou d'évolution prolongée, des calcifications et éventuellement des ossifications peuvent être observées. Des remaniements nécrotiques sont également fréquents.

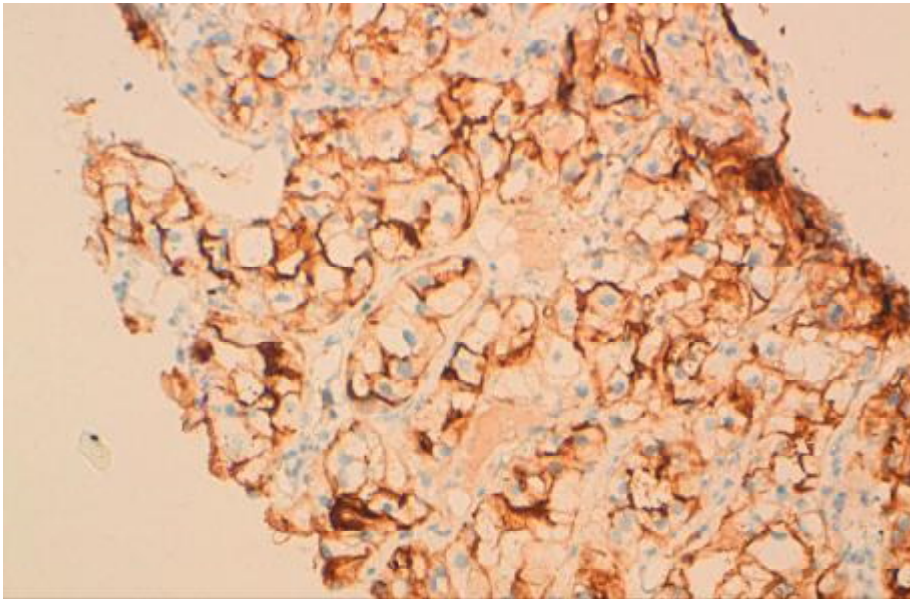
Le CCC est histologiquement composé de cellules claires, plus rarement éosinophiles, agencées en acini ou structures pseudo-alvéolaires, voire en massifs compacts au sein d'un stroma richement vascularisé ou myxoïde. Une différenciation sarcomatoïde peut être observée, comme dans d'autres formes histologiques de tumeurs du rein (grade4 de Fuhrman). Le profil immuno-histochimique associant une expression d'EMA, de vimentine et de CD10 évoque une origine issue des cellules des tubes contournés proximaux [85]. [Figures 3 et 4].



*Figure 2: Aspect macroscopique d'un carcinome à cellules claires, avec remaniements myxoides centraux [109].*



*Figure 3: Histologie du carcinome à cellules claires du rein (Coloration standard HES X 200) : Noyaux discrètement irréguliers, nucléole non visible au moyen grossissement (Grade 2 de Führman). Image du service d'anatomopathologie- CHU Hassan II.*



*Figure 4 : Immunohistochimie x200 : Carcinome à cellules claires du rein : anticorps anti CD10 positif. Image procurée du service d'anatomopathologie- CHU Hassan II.*

## **II- Carcinome kystique multiloculaire à cellules claires :**

Cette entité nouvelle dans la classification 2004 représente 1 à 4% des carcinomes du rein. Elle correspond à des tumeurs se présentant sous une forme purement kystique [Fig. 5 et 6]. L'âge moyen est 50 ans, la découverte souvent fortuite, toujours plus fréquemment chez l'homme [86]. La taille est variable et peut aller jusqu'à 15 cm. Macroscopiquement, il s'agit d'une tumeur formant une masse unique cloisonnée en multiples cavités kystiques, remplies d'un liquide clair séreux ou hémorragique, séparées par des cloisons fibreuses.

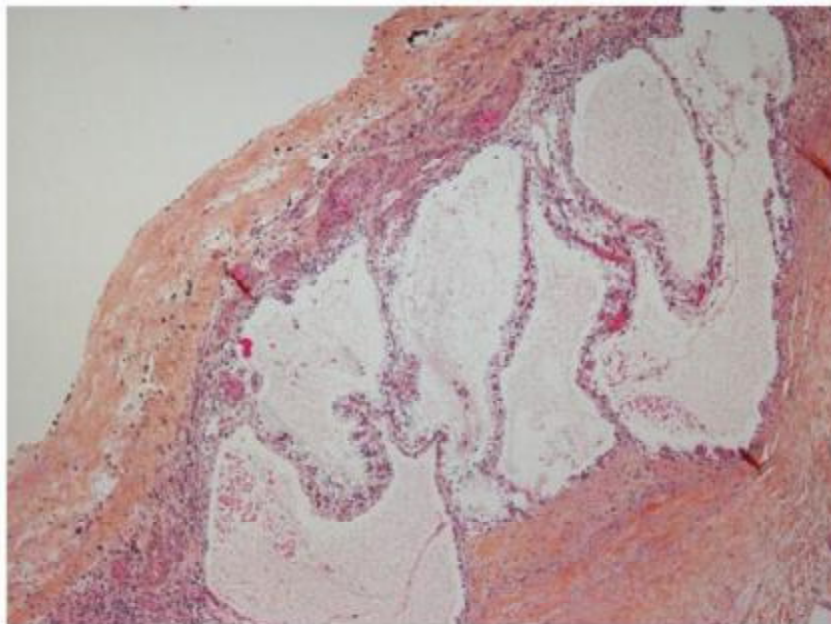
Les septa sont bordées des mêmes cellules claires que celles observées dans la forme histologique classique. De plus, il existe dans la paroi de ces kystes des petits nids de cellules claires analogues. On peut observer une prolifération vasculaire de type sinusoïde.

Le diagnostic différentiel se pose avec les carcinomes kystisés et le néphrome kystique (kyste multiloculaire) de l'adulte, tumeur bénigne appartenant au groupe des renal epithelial and stromal tumors (REST) [Fig. 7] [87,88].

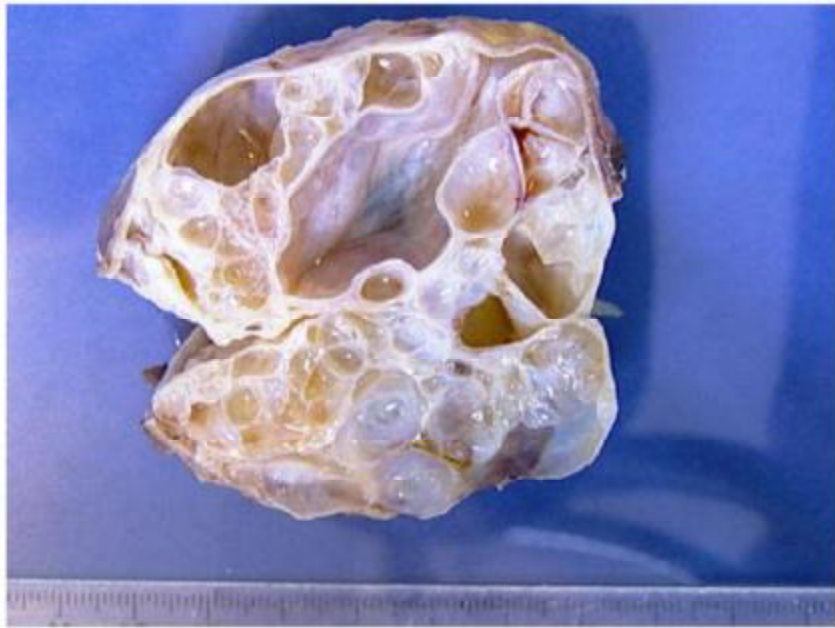
Tous les cas rapportés dans la littérature ont été de bon pronostic et la question du caractère malin de cette tumeur reste posée [89].



*Figure 5: Carcinome kystique multiloculaire à cellules claires : absence de masse tumorale [109].*



*Figure 6: Histologie de la même tumeur : fines cloisons couvertes par des cellules tumorales [109].*



*Figure 7: Néphrome kystique à paroi épaisses, lisses, sans végétations [109].*

### **III- Carcinome papillaire à cellules claires, dit de l'insuffisant rénal :**

Cette forme histologique est d'individualisation récente (non reconnue dans la classification OMS 2004) [90]. Morphologiquement, les cellules sont claires, de bas grade de Fuhrman. Elles possèdent un petit noyau central donnant à la prolifération tumorale un aspect très homogène [Fig. 8]. Le profil immuno-histochimique de cette tumeur est également caractéristique. Il s'agit le plus souvent d'une tumeur de bas grade, de bon pronostic, aucune forme métastatique n'ayant été rapportée bien que des formes multifocales aient été décrites.



*Figure 8: Aspect typique d'un rein non fonctionnel contenant de nombreux kystes, ainsi qu'une tumeur blanchâtre de petite taille, bien limitée [109].*

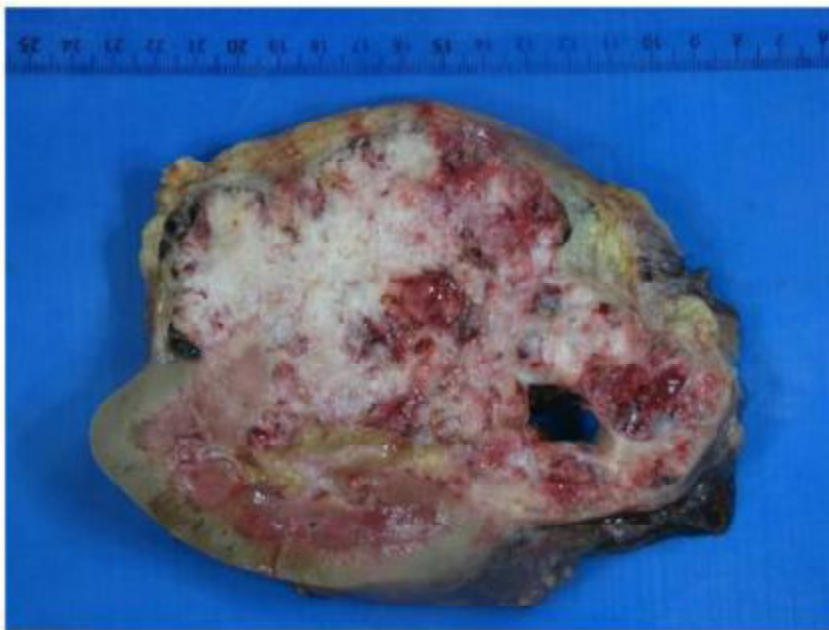
#### **IV- Carcinome rénal lié à la translocation XP11.2 avec expression de TFE3 :**

Cette variante de carcinome à cellules rénales est depuis longtemps identifiée chez des patients jeunes sous le terme de juvenile renal cell carcinoma [91]. C'est essentiellement une tumeur de l'enfant (deuxième décennie) et de l'adulte jeune, plus souvent des femmes (H/F = 1/1,4). Il représente au moins 30 % des carcinomes rénaux de l'enfant [92]. Quelques cas ont été décrits chez l'adulte d'âge moyen et même après 60 ans [93]. Chez l'adulte, la fréquence en serait sous-estimée, car en l'absence d'étude cytogénétique la tumeur peut être considérée comme un CCC auquel elle ressemble morphologiquement [Fig. 9]. Elle se présente souvent à un stade avancé, avec des métastases volontiers ganglionnaires au moment du diagnostic.

L'architecture est souvent mixte et déroutante, associant des secteurs de CCC à des secteurs d'architecture typiquement papillaire [94,95].

Chez un patient jeune, en dehors d'un contexte de maladie de Von Hippel Lindau, ce diagnostic doit être évoqué et recherché par une étude cytogénétique sur matériel frais. Chez un patient plus âgé, le diagnostic peut être envisagé devant un carcinome partiellement papillaire de haut grade, de morphologie inhabituelle avec de larges cellules éosinophiles et/ou claires.

Les formes adultes semblent être plus agressives. La présence de ganglions métastatiques et un âge supérieur à 25 ans constituent des facteurs de mauvais pronostic [96]. La néphrectomie est le traitement de choix des formes localisées, des traitements anti-angiogéniques ayant démontré leur efficacité dans les formes métastatiques [97].



*Figure 9: Tumeur maligne envahissant le parenchyme rénal et la graisse périrénale, avec des remaniements nécrotiques et hémorragiques [109].*

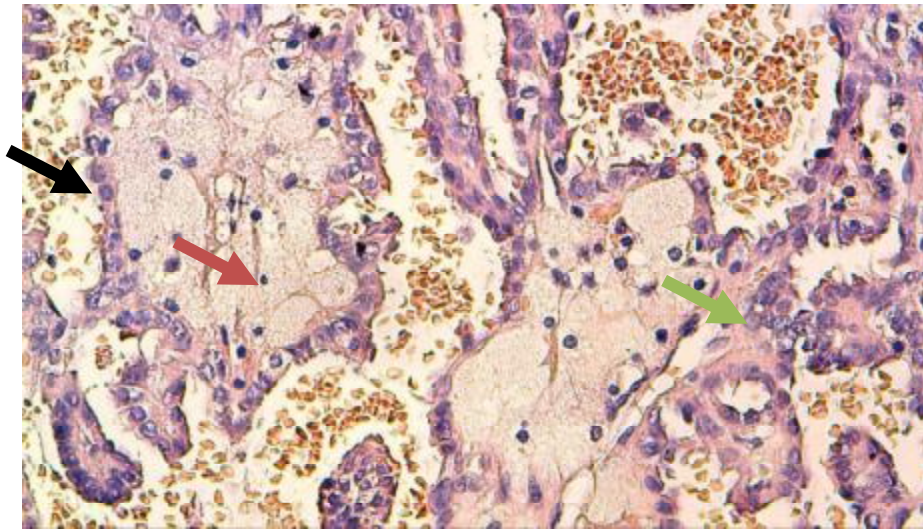
## **V- Tumeurs papillaires : adénome et carcinome papillaire [98] :**

Les tumeurs papillaires représentent le second groupe le plus fréquent de tumeurs du rein (environ 10 %). Elles surviennent également plus fréquemment chez l'homme autour de cinquième décennie. Macroscopiquement, le carcinome papillaire

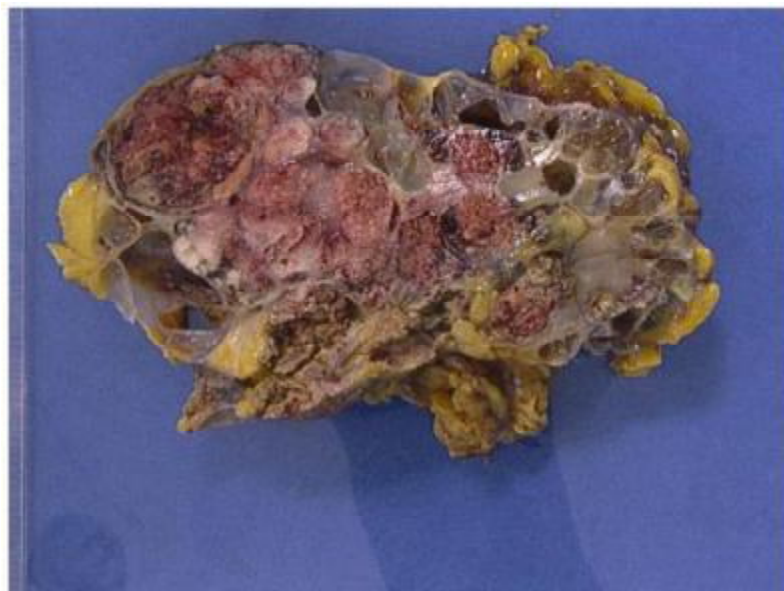
peut être compact ou plus ou moins kystique [Fig. 10]. Sa taille est variable, les formes de petite taille, inférieure à 5 mm, étant considérées comme bénignes (adénomes papillaires). Il s'agit parfois de tumeurs multifocales, bilatérales où l'association adénomes–carcinomes est possible. Ce groupe de tumeurs se définit par la présence, dans au moins 75 % de la prolifération tumorale, d'une architecture papillaire. Celle-ci est composée d'axes fibro–vasculaires comportant des amas plus ou moins importants de lipophages (cellules surchargées en graisse). Les remaniements nécrotiques sont plus ou moins marqués, avec présence de cristaux de cholestérol. L'expression de cytokératines, en particulier de la CK7, est un élément important du diagnostic positif. La présence de petites cellules basophiles et une richesse en lipophages caractérisent les carcinomes papillaires de type I [Figure 11]. Dans la variante de type II, le polymorphisme cellulaire est plus marqué, les cellules sont plus volontiers éosinophiles, adoptent une architecture pseudo–stratifiée et présentent un grade de Fuhrman plus élevé. Cette dernière forme de carcinomes est considérée comme plus agressive. Elle est le plus souvent uni focale [Fig. 12 et 13].



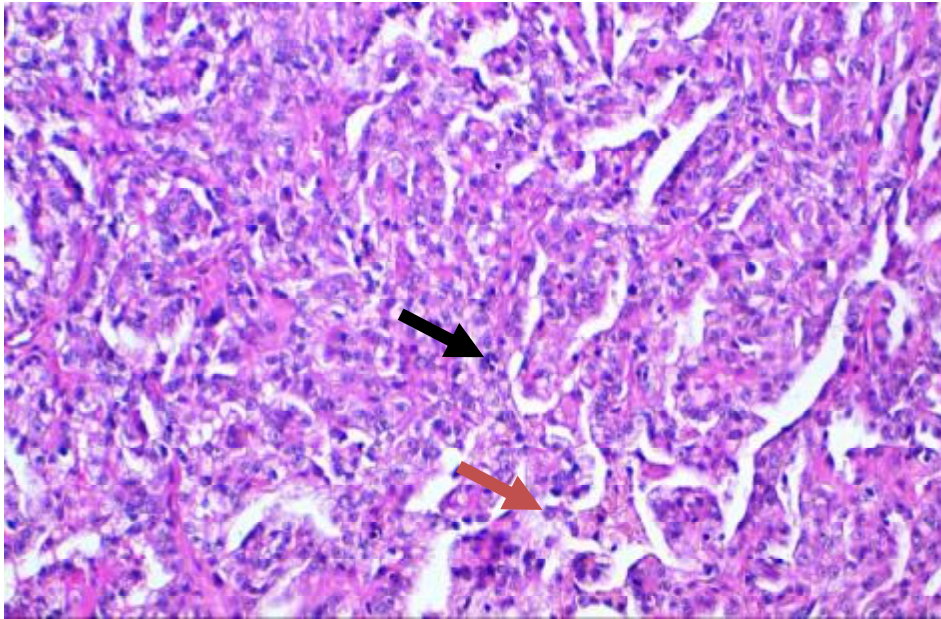
*Figure 10: Tumeur d'aspect hémorragique et friable [109].*



*Figure 11 : HES x 400 : Carcinome tubulo-papillaire du rein de type 1 : les papilles sont tapissées par une seule assise de cellules aux cytoplasmes pâles (flèche noire), aux petits noyaux, nucléoles visibles (flèche verte), l'axe contient des histiocytes spumeuses (flèche rouge). Image du service d'anatomopathologie- CHU Hassan II.*



*Figure 12: Tumeur détruisant une grande partie du rein, hémorragique et friable. Pas de développement à partir du bassinet, mais à partir du parenchyme rénal. Diagnostic différentiel selon l'aspect macroscopique : carcinome urothélial [109].*



*Figure 13: HES x 200 : Carcinome rénal tubulo-papillaire de type 2 : les cellules sont pseudo-stratifiées (flèche noire), aux cytoplasmes éosinophiles, aux noyaux augmentés de taille et nucléolés (flèche rouge). Image du service d'anatomopathologie- CHU Hassan II.*

## **VI- Carcinome rénal tubulo-mucineux à cellules fusiformes de bas grade (loopome) [99] :**

Il s'agit d'une tumeur chez l'adulte d'âge moyen (cinquième décennie), avec une nette prédilection féminine. Ces tumeurs sont exceptionnelles. Macroscopiquement, elles sont essentiellement de localisation médullaire, bien limitées, fermes, souvent homogènes, d'aspect gris-blanchâtre ou plus rarement brunâtre. Les remaniements hémorragiques ou nécrotiques sont rares.

Histologiquement, l'architecture est compacte, avec des secteurs tubulaires en continuité avec des secteurs fusiformes semblant provenir de la compression des tubes. Les mitoses sont rares. Les secteurs fusiformes peuvent par endroits faire évoquer une prolifération de cellules musculaires lisses [100].

Le diagnostic différentiel est celui du carcinome papillaire à forme compacte, des adénomes métanéphriques, des carcinomes sarcomatoïdes ou classés dans la catégorie des carcinomes rénaux SAI. Le pronostic semble favorable, sauf en cas de différenciation sarcomatoïde.

## **VII- Carcinomes rénaux associés au neuroblastome :**

Exceptionnels, il s'agit de carcinomes papillaires à cellules éosinophiles d'aspect oncocytaire, survenant avec un délai variable (souvent plusieurs années) après un neuroblastome. En dehors de leur contexte clinique, ces tumeurs ne présentent pas de caractéristique morphologique particulière [101].

## **VIII- Groupe carcinome chromophile-tumeurs oncocytaires :**

Le carcinome chromophile s'observe dans environ 5 à 7 % des cas. Macroscopiquement, c'est une tumeur arrondie, compacte, homogène et bien limitée, de couleur chamois [Fig. 14]. La nécrose et des remaniements hémorragiques sont exceptionnels et s'observent surtout dans des tumeurs de grande taille. Des métastases ont été décrites dans environ 10 % des cas. Des variantes agressives, notamment d'aspect sarcomatoïde, ont été rapportées [102].

L'oncocytome se rencontre avec une fréquence proche (5 à 7 %) [103]. Macroscopiquement, c'est une tumeur relativement typique, ronde, brun chamois, compacte, bien limitée, sans remaniement hémorragique ou nécrotique. Dans 30% des cas, une cicatrice centrale fibreuse est décrite [Fig. 15]. Ailleurs, l'aspect peut-être kystique. L'oncocytome peut devenir très volumineux.

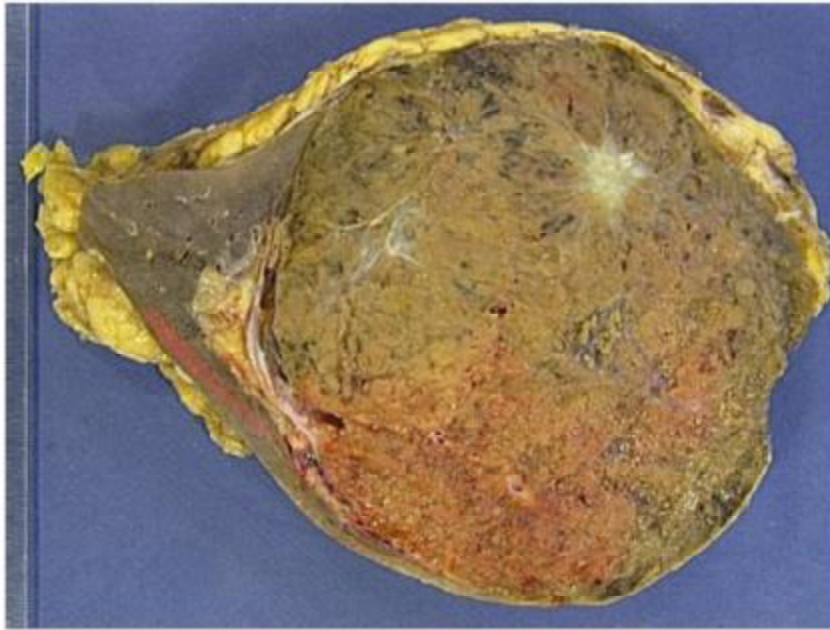
Histologiquement, l'oncocytome est fait exclusivement de cellules d'assez grande taille, éosinophiles, avec un noyau rond central, plus rarement irrégulier ou

atypique. Le cytoplasme est très riche en mitochondries. À l'inverse, les cellules des carcinomes chromophobes ont souvent un noyau au contour irrégulier fripé, avec un halo clair périnucléaire ; elles possèdent de plus un cytoplasme plus clair et une membrane bien visible, « dessinant » le cadre cytoplasmique [Figure 16].

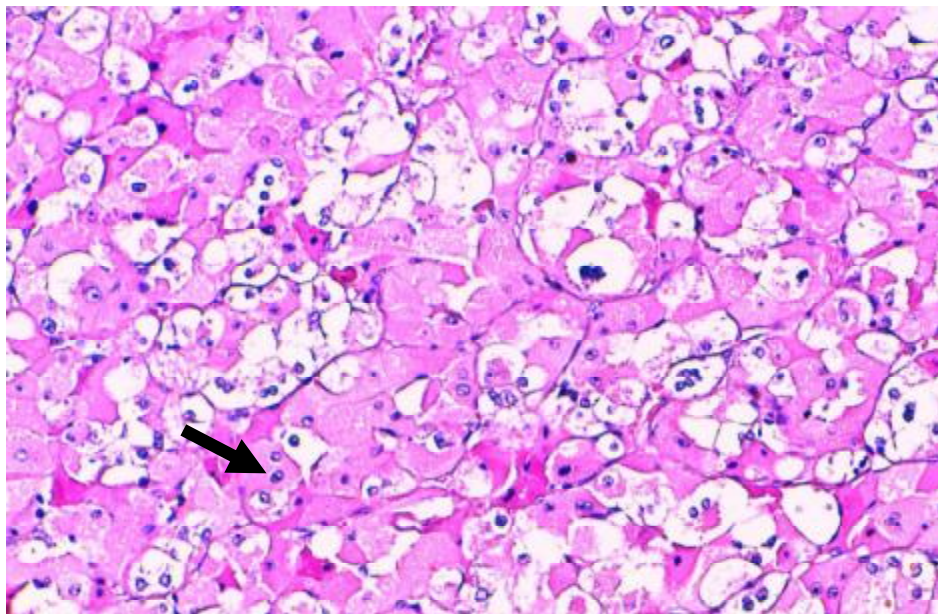
Il est cependant parfois difficile de différencier, aussi bien d'un point de vue architectural que cytologique, les oncocytomes des carcinomes chromophobes. La coloration au Fer colloïdal de Hale met en évidence des microvésicules intracytoplasmiques diffuses, à l'inverse de l'oncocytome où il existe un renforcement apical. Par ailleurs, l'expression d'E-cadhérine et de c-kit serait plus fréquente dans les carcinomes chromophobes.



*Figure 14: Tumeur chamois, multilobée et bien limitée évoquant soit un oncocytome, soit un carcinome chromophobe [109].*



*Figure 15: Tumeur de couleur muscat avec cicatrice intratumorale : aspect typique d'un oncocytome [109].*



*Figure 16 : HES x 400 : Carcinome à cellules chromophobes du rein : cellules à limite cytoplasmique nette, noyaux de petite taille, nucléole visible (flèche noire) : Grade 2 de Führman). Image du service d'anatomopathologie- CHU Hassan II.*

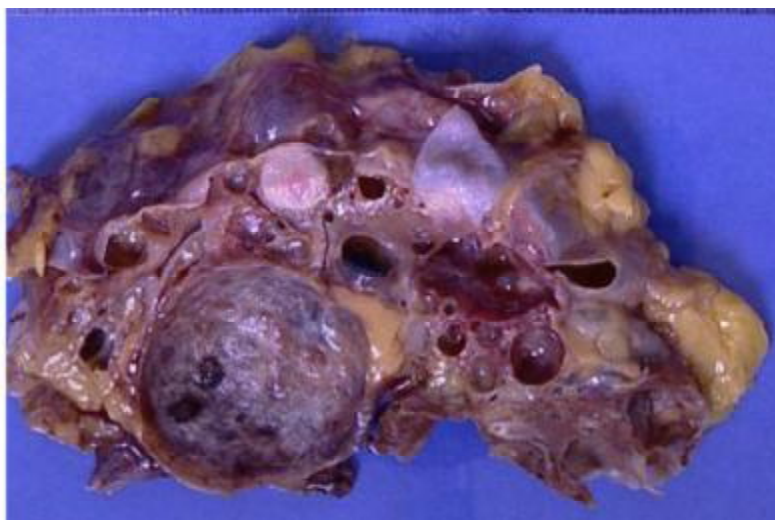
## **IX- Oncocytomatose [104] :**

La présence de nombreux oncocytomes de taille variable dans les deux reins d'un même patient est connue sous le terme d'oncocytose ou oncocytomatose. Cette éventualité rare peut se voir à tout âge. Macroscopiquement, on constate de multiples nodules centimétriques ou millimétriques, avec de petits kystes.

Histologiquement, ces nodules ou kystes sont composés de cellules oncocytaires et de petits îlots d'oncocytes sont dispersés dans le parenchyme.

## **X- Syndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) :**

Il s'agit d'une génodermatose autosomale dominante comportant des tumeurs cutanées bénignes (trichodiscomes, fibrofolliculomes, acrochordons) de la face et du tronc, auxquelles peuvent s'associer des tumeurs coliques et des pneumothorax. Des tumeurs du rein se développeraient chez 15 à 30 % des patients, mais ces tumeurs peuvent être d'histologie variée [Fig. 17] [105]. En pratique, si l'on est confronté à des tumeurs multiples du rein correspondant à des carcinomes chromophobes et des oncocytomes, associés ou non à des lésions cutanées, une enquête familiale doit être proposée.



*Figure 17: Multiples tumeurs d'aspect macroscopique différent [109].*

## **XI- Le carcinome des tubes collecteurs de Bellini [106] :**

Il représente moins de 1 % des tumeurs du rein et survient plus souvent chez l'homme dans la cinquième décennie, parfois avant et il est toujours de mauvais pronostic.

Macroscopiquement, ce sont des tumeurs plutôt hilaires, déjà de stade étendu au moment du diagnostic initial. Elles présentent une très mauvaise limitation, d'importants remaniements nécrotiques et elles infiltrent le tissu adipeux [Fig. 18]. Du point de vue histologique, elles sont caractérisées par un stroma très inflammatoire et des massifs de cellules carcinomateuses éosinophiles atypiques, formant une architecture trabéculaire ou vaguement tubulaire.

Une variante très agressive a été individualisée chez des jeunes de moins de 40 ans, porteurs de traits drépanocytaires, sous le nom de carcinome médullaire du rein. Leur survie est en général inférieure à 15 semaines [107].



*Figure 18: Carcinome des tubes collecteurs de Bellini. Le rein et la graisse périrénale sont entièrement occupés par une tumeur nécrotique et hémorragique ; aspects myxoides à gauche [109].*

## **XII-Critères pronostiques :**

Le grade de Fuhrman et le stade TNM constituent les meilleurs éléments pronostiques connus en dehors de quelques types morphologiques particuliers. Les tumeurs papillaires à cellules claires (dit de l'insuffisant rénal) et les formes multikystiques des carcinomes rénaux (CCC multikystique, carcinome tubulokystique) sont le plus souvent de bon pronostic (d'ailleurs de grade 1). De même, les carcinomes chromophobes, les carcinomes papillaires de type 1 et les carcinomes tubulomucineux à cellules fusiformes ont un bon pronostic. Le grade de Fuhrman appliqué aux CCC et aux carcinomes tubulopapillaires reste le meilleur élément histopronostique connu. La taille de la tumeur et surtout son extension au delà des limites du parenchyme rénal (pT3 et au-delà) sont des éléments péjoratifs. À ce jour, aucun marqueur moléculaire ou modèle moléculaire multifactoriel n'a démontré de valeur prédictive supérieure [108].

## **GENETIQUE**

Ces dernières années, l'apport de la cytogénétique a permis la reconnaissance de nouveaux sous-types de carcinomes rénaux comme le carcinome rénal avec translocation impliquant la région Xp11, 2 (TFE3) [112-115].

L'analyse génétique de ces tumeurs a permis d'associer des anomalies chromosomiques aux différents sous-types histologiques tumoraux comme la perte du bras court d'un chromosome 3 dans le carcinome à cellules rénales [116]. Les analyses chromosomiques et moléculaires se sont ainsi avérées utiles pour préciser le pronostic et orienter les cliniciens dans le choix du traitement et l'amélioration du suivi des patients [117,118].

### **I- Le carcinome rénal à cellules claires :**

Dans la grande majorité des cas, les CCR apparaissent de novo. Plus rarement, la maladie de VHL, pathologie héréditaire à transmission autosomique dominante, peut être évoquée chez des sujets jeunes atteints de CCR [10]. Que ce soit dans les formes sporadiques ou héréditaires, une anomalie du gène VHL localisé sur le bras court du chromosome 3 (3p25) est fréquemment retrouvée. Elle a pour conséquence une inactivation de ce gène par délétion, mutation ou hyperméthylation du promoteur [119,120]. L'absence de la protéine pVHL ou la diminution de son expression est ainsi impliquée dans les phases initiales de tumorigénèse des RCC [119]. La connaissance de ces mécanismes a conduit au développement de molécules anti-angiogéniques ciblant les voies moléculaires impliquées dans la prolifération cellulaire et la résistance à l'apoptose (VHL/HIF/VEGF/MAPK) [122].

La délétion du bras court d'un chromosome 3 est l'anomalie cytogénétique la plus fréquente (plus de 70 % des cas) des CCR sporadiques et les distingue des autres

sous- types de carcinomes rénaux [116]. Cette délétion est associée à une amélioration de la survie chez des patients atteints d CCR [123].

D'autres anomalies cytogénétiques ayant un impact pronostique favorable ont été répertoriées dans les RCC. Le gain de la région 5q31-qter est associé à une augmentation de la survie chez des patients atteints de RCC à haut grade de malignité [124]. Le gène de l'  $\alpha$ -caténine CTNNA1 est localisé sur le bras long du chromosome 5 en 5q31 et code pour une protéine jouant un rôle central dans l'organisation structurale et fonctionnelle des contacts intercellulaires au sein des épithéliums. Shimazui et al. ont montré une association entre la diminution de l'expression de cette protéine par immunohistochimie et un pronostic défavorable chez des patients atteints d'un carcinome rénal localisé [125].

Inversement, certains déséquilibres chromosomiques sont associés à une diminution de la survie globale et de la survie spécifique à la maladie dans les RCC : perte d'un chromosome 4 ou de son bras court (4p), perte d'un chromosome 14 ou délétion sur le bras long (14q) et perte du bras court du chromosome 9 (9p) [138]. Parmi ces anomalies, seules les délétions 9p ont été retenues comme facteur pronostique indépendant [126]. La protéine codée par ce gène est impliquée dans la régulation du pH dans des conditions hypoxiques [119,127]. Récemment, Wondergem et al. ont montré que la surexpression de la protéine PTTG1 (pituitary tumor transforming gene) dont le gène est localisé sur le bras long du chromosome 5 (5q33, 3) est associée à une agressivité tumorale et un mauvais pronostic dans le RCC [128].

En plus de la délétion 3p et des gains en 5q, la perte du chromosome Y et la trisomie 7 [129] sont des anomalies chromosomiques fréquemment observées dans les RCC [124,126]. Kovacs et Frisch ont ainsi retrouvé 14 cas avec une perte du chromosome Y dans une série de 39 RCC chez des patients homme [130]. Ces anomalies chromosomiques sont aussi observées dans d'autres cancers tels que celui de la prostate, de la vessie et dans les lymphomes [131 ; 132]. Une trisomie du

chromosome 7 est observée dans de nombreuses tumeurs bénignes et malignes [133,134]. Dans une étude récente portant sur 336 patients atteints de RCC, Klatte et al. ont montré une association entre un gain sur le bras long d'un chromosome 8 (8q) et un risque augmenté de métastases et de décès chez les patients [135–138].

## **II– Le carcinome tubulo–papillaire (pRCC) :**

Il se répartit en deux sous–types. Le sous–type 1 est associé à des grades de Furhman bas, alors que le sous–type 2 le plus agressif est associé à des grades de Furhman élevés (3 ou 4) [139]. La majorité des pRCC sont sporadiques. Cependant, deux formes héréditaires existent. Le carcinome tubulo–papillaire héréditaire et le syndrome héréditaire HLRCC (hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer) [140–142].

Comme pour les carcinomes rénaux à cellules claires, les trisomies 7 sont très fréquentes dans la forme héréditaire de pRCC avec des duplications de l'allèle muté du gène MET. Les formes sporadiques montrent très fréquemment des trisomies 7 et des pertes du chromosome Y [143–145]. Les anomalies cytogénétiques des pRCC ne sont cependant pas toutes identiques à celles des carcinomes rénaux à cellules claires [146]. La trisomie 17, présente dans plus de 80 % des pRCC permet de les distinguer sur le plan cytogénétique des carcinomes à cellules rénaux et peut être utilisée comme marqueur diagnostique [147]. La perte du bras court d'un chromosome 9 a également été rapportée dans les pRCC [147]. Les autres anomalies cytogénétiques des pRCC correspondent à des gains du chromosome 8, du bras long des chromosomes 12, 16 et 20. Concernant le chromosome 20, des duplications intéressant les régions 20q11, 2 et 20q13, 2 sont fréquemment observées [148,149]. Les pertes concernent les chromosomes 18 et X, le bras court des chromosomes 1, 9, 11 ainsi que le bras long des chromosomes 4, 6, 13, 14 et 21 [150–153]. Bien que les délétions du bras court du chromosome 3 soient considérées comme caractéristiques des carcinomes à cellules rénaux, elles sont aussi observées dans de rares cas de pRCC [154].

### **III- Le carcinome rénal chromophile (cRCC) :**

Seulement 5 % des carcinomes rénaux sont classés en cRCC. Les anomalies cytogénétiques très fréquemment retrouvées sont la perte combinée des chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17 et 21 [155,156] (Tableau 1).

### **IV- L'oncocytome rénal :**

C'est une tumeur bénigne qui représente 5 % environ de l'ensemble des carcinomes rénaux. Les anomalies cytogénétiques de ces tumeurs ne sont pas très bien caractérisées. Les pertes d'un chromosome 1, 14, X et du chromosome Y ont été rapportées (Tableau 1) [157—159].

### **V- Le carcinome rénal des tubes collecteurs :**

Le carcinome des tubes collecteurs est un carcinome rénal agressif représentant environ 1,5 % de l'ensemble des tumeurs épithéliales rénales et touchant particulièrement les sujets jeunes. Les anomalies chromosomiques détectées, sont différentes de celles des carcinomes rénaux à cellules claires et des pRCC [160]. Des pertes d'un chromosome 1, 6, 14, 15, 22 ainsi que du bras court d'un chromosome 8, du bras long d'un chromosome 13 ou 21 ont été mises en évidence dans les carcinomes rénaux des tubes collecteurs par de nombreuses études (Tableau 1) [161—163]. À la différence des carcinomes rénaux à cellules claires, la perte du bras court d'un chromosome 3 est rarement détectée dans les carcinomes des tubes collecteurs [162,164].

## **VI- Le carcinome rénal sarcomatoïde :**

Le carcinome sarcomatoïde du rein est une variante rare du cancer du rein. Son incidence est estimée entre 1 et 13 % de l'ensemble des tumeurs rénales [165]. Le diagnostic du carcinome sarcomatoïde est exclusivement histologique. Ces tumeurs, indifférenciées, peuvent concerner différents sous-types de carcinomes rénaux [166]. Ces tumeurs présentent généralement un caryotype complexe avec parfois la présence d'anomalies typiques des carcinomes rénaux dont elles dérivent [167]. Bien que certaines études aient suggéré un lien entre la mutation du gène suppresseur de tumeur p53 et la transformation sarcomatoïde [168], les mécanismes moléculaires responsables de la transformation sarcomatoïde d'une tumeur rénale sont actuellement mal connus.

## **VII- Le carcinome rénal associé à des translocations chromosomiques :**

L'analyse cytogénétique a permis de mettre en évidence des sous-types de carcinomes rénaux associés à des translocations spécifiques. Une nouvelle entité a été individualisée dans la classification OMS 2004 : le carcinome rénal associé à une translocation impliquant la région Xp11, 2. Les carcinomes porteurs de cette translocation représentent environ un tiers des carcinomes rénaux de l'enfant et du jeune adulte [169-172]

Une autre variante tumorale est associée à la translocation t (6 ; 11) (p21 ; q13) (Tableau 1) [170]. Le diagnostic est assuré par l'identification de la translocation t (6 ; 11) sur le caryotype ou la détection de la surexpression de la protéine TFEB [182]. L'ensemble de ces tumeurs a été regroupé pour former les carcinomes rénaux associés à une translocation MiTF/TFE (Microphthalmia Transcription Factor/Transcription Factor E) [181]. Le pronostic de ces cancers est mal connu.

## DIAGNOSTIC

### I- CLINIQUE :

#### I.1) CORTEGE DES SIGNES CLINIQUES :

Les symptômes rencontrés dans le cancer du rein sont soit liés au développement local de la tumeur, soit à celui des métastases, soit enfin à la présence excessive et non régulée de substances dont le rein est physiologiquement producteur ou non, et alors responsable de syndromes paranéoplasiques.

Beaucoup de masses rénales sont asymptomatiques et non palpables, elles ne le deviennent que dans les stades avancés de la maladie [172].

Actuellement, plus de 50% des CCR sont détectés fortuitement en utilisant les différents moyens d'imagerie pour étudier une variété de symptômes non spécifiques [173-175] [Niveau de preuve 2].

##### **I.1.1- LES SYMPTOMES UROLOGIQUES :**

**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% des cas.

**La Douleur lombaire**, peut être liée à des hémorragies intra-tumorales, 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, d'hématurie, et de masse abdominale palpable est maintenant rare (6-10%) [176,177] (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 [172,178] (Niveau de preuve 2).

### **I.1.2- SIGNES PARANEOPLASIQUES [178,179] :**

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'adrenocorticotrophic hormone : ACTH like), une galactorrhée (hyperprolactinémie) ,une amylose et une neuromyopathie.

## **I.2- EXAMEN CLINIQUE [6] :**

### **I.2.1- L'interrogatoire :**

L'interrogatoire s'attachera à rechercher :

- Les antécédents familiaux de cancer du rein.
- La notion de formes héréditaires comme la maladie de Von Hippel- Lindau.
- Les facteurs de risque, notamment : Le tabagisme, l'HTA, ou l'exposition professionnelle.
- Les signes fonctionnels tels que : L'hématurie, la douleur lombaire.
- Les signes généraux : l'asthénie, l'anorexie, l'amaigrissement permettant d'évaluer l'état général du patient et l'ancienneté des signes cliniques.
- La notion de douleur osseuse orientant vers une localisation secondaire.

### **I.2.2- Examen physique :**

L'examen physique est peu contributif au diagnostic du cancer du rein.

Il recherchera par ailleurs :

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

## **II- EXAMENS COMPLEMENTAIRES :**

### **II.1- EXAMENS BIOLOGIQUES :**

Il n'existe pas de marqueurs sériques du carcinome à cellules rénales.

Cependant certains paramètres sont intéressants à doser.

#### **II.1.1- Vitesse de sédimentation (VS)**

Il existe une accélération de la VS dans 40 à 50% des cas [180]. La VS se normalise après néphrectomie radicale.

#### **II.1.2- Numération formule sanguine (NFS) :**

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

**II.1.2.1– Anémie :**

L'anémie est l'anomalie hématologique la plus fréquemment associée au carcinome à cellules rénales, en effet elle est retrouvée chez 21 à 36 % des patients [180].

Il s'agit d'une anémie ferriprive secondaire à une sidération médullaire liée à la sécrétion d'une substance toxique par la tumeur.

**II.1.2.2– La polyglobulie :**

Cette association est rare, elle existe dans 3 à 10% des cas [181].

Elle serait en rapport avec une sécrétion importante d'érythropoïétine par la cellule tumorale ou par la cellule rénale normale en réponse à l'hypoxie. Elle est isolée sans splénomégalie et disparaît après néphrectomie.

Le cancer du rein représente environ 4% des étiologies des polyglobulies.

**II.1.2.3– Bilan calcique :**

L'hypercalcémie est présente dans 3 à 15 % des cas [180].

Elle est due à la production par la tumeur, de parathormone -like ou de prostaglandine [182].

Il s'agit d'un facteur pronostic significatif du cancer du rein métastatique.

**II.1.2.4– Bilan hépatique :****a) Phosphatases alcalines**

Les phosphatases alcalines sont parfois élevées (>100 UI/l) sans autre anomalie biologique hépatique [181].

Cette élévation existe dans 30% des formes métastatiques et est considérée comme un facteur pronostic significatif [180].

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

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

Il s'agit d'un paramètre intéressant à doser dans la mesure où toute augmentation doit faire suspecter une métastase hépatique.

#### **II.1.2.5- Autres paramètres biologiques**

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

### **II.2- EXAMENS RADIOLOGIQUES :**

L'utilisation accrue des techniques d'imagerie abdominale pour une variété d'indications a contribué à une détection plus fréquente chez les personnes asymptomatiques [183].

La caractérisation précise de ces lésions est importante pour la gestion clinique, la planification de l'intervention, et pour éviter des procédures inutiles [184].

Le CCR solide est la tumeur primitive la plus fréquente. Son aspect en imagerie peut varier considérablement d'une tumeur à l'autre, notamment en fonction de la taille et de l'architecture macrohistologique de la tumeur, de sa vascularisation et de la présence de remaniements nécrotico-hémorragiques. Aussi, peut-on distinguer en imagerie une forme typique de CCR et de nombreuses formes atypiques (petit CCR, CCR hypovasculaire, CCR homogène, CCR hémorragique. . .), posant des problèmes de diagnostic différentiel, notamment avec certaines tumeurs bénignes (adénome oncocytaire, angiomyolipome pauvre en graisse. . .) ou secondaires (métastases, lymphome). C'est dans ces formes atypiques que la biopsie peut jouer un rôle dans la caractérisation d'une tumeur rénale et en modifier la prise en charge, voire parfois éviter une chirurgie inutile.

La modalité de référence pour la caractérisation d'une masse rénale solide est la TDM. L'IRM et l'échographie peuvent apporter des informations diagnostiques utiles en complément de la TDM, notamment dans la détermination du caractère solide d'une masse rénale.

La première étape du diagnostic d'une masse rénale supra-centimétrique ( $\geq 1$  cm) consiste à séparer les masses solides des masses kystiques dont le diagnostic étiologique repose sur la classification de M. Bosniak. Cette étape repose essentiellement sur des critères de rehaussement après injection de contraste. Les masses rénales infra-centimétriques restent le plus souvent indéterminées sur les seules données de l'imagerie. Dès lors qu'une masse rénale est clairement cataloguée dans le groupe des masses solides, celle-ci peut être classée dans différentes catégories de masses typiquement bénignes ou malignes ou encore indéterminées [185].

#### **II.2.1 – ECHOGRAPHIE AVEC OU SANS PRODUIT DE CONTRASTE ULTRASONORE :**

L'échographie est une 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 cela pour des lésions de plus en plus petites [186].

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. Environ 83% des tumeurs asymptomatiques sont découverts fortuitement par échographie. Elle est également proposée en peropératoire en cas de chirurgie rénale conservatrice ou pour identifier des petits nodules intra-parenchymateux qui ne sont pas visibles par d'autres méthodes d'imagerie [187,188].

L'échographie des tumeurs du rein doit comprendre un examen précis en mode B et en mode doppler couleur. Le recours à l'injection de produit de contraste (Sonovue®) dépendra des objectifs de l'examen et du résultat du mode, de la disponibilité d'un équipement spécifique et d'un opérateur expérimenté [110].

#### II.2.1.1– L'échelle de gris échographique :

L'échostructure ou l'échogénicité du carcinome rénal est corrélée à la taille, la vascularisation, la modalité de croissance (radiale ou infiltrante), et à 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 [189].

La tumeur peut apparaître hyperéchogène, isoéchogène, hypoéchogène ou d'échostructure mixte [Fig. 19].

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'hyperéchogénicité associées à un cône d'ombre postérieur.

Les tumeurs iso-échogènes pures sont extrêmement rares et elles ne sont détectées que parce qu'elles produisent un renflement du profil rénale ou parce qu'elles 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.

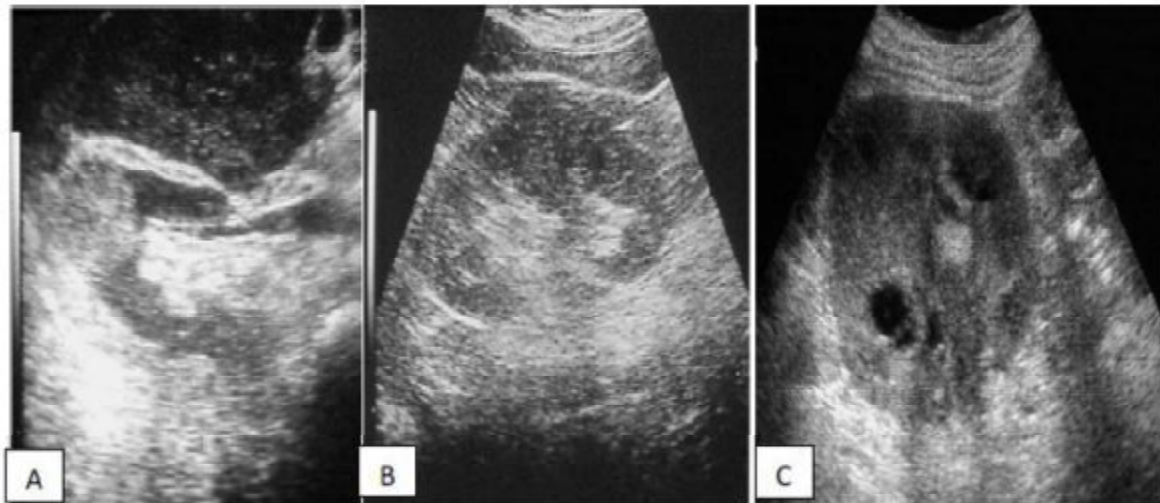
La sensibilité de l'échographie est fondamentalement liée à la taille tumorale. Les études comparatives entre l'échographie et la TDM ont montré une grande différence pour les lésions inférieures à 1,5–2 cm où la TDM s'avère plus sensible. Le carcinome rénal peut montrer des marges bien définies et parfois 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.

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

La tumeur bénigne la plus commune est angiomyolipome [AML] qui apparaît typiquement comme une masse hyperéchogène, bien distincte du parenchyme normal adjacent [191].

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 [203].



*Figure 19: Aspect échographique d'un CCR*

*(A: hyperéchogène; B : hypoéchogène; C : isoéchogène) [184].*

### II.2.1.2- Le Doppler couleur et le Power-doppler :

Le rôle du doppler couleur et du Power-Doppler dans la détection des carcinomes rénaux est encore en discussion et le gain diagnostique obtenu avec ces deux modalités reste limité.

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. [192] sont généralement utilisés pour définir les aspects qui peuvent être détectés au Doppler :

Modèle 0 : pas de vascularisation

Modèle 1 : taches intra-tumorales petites et éparses

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

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

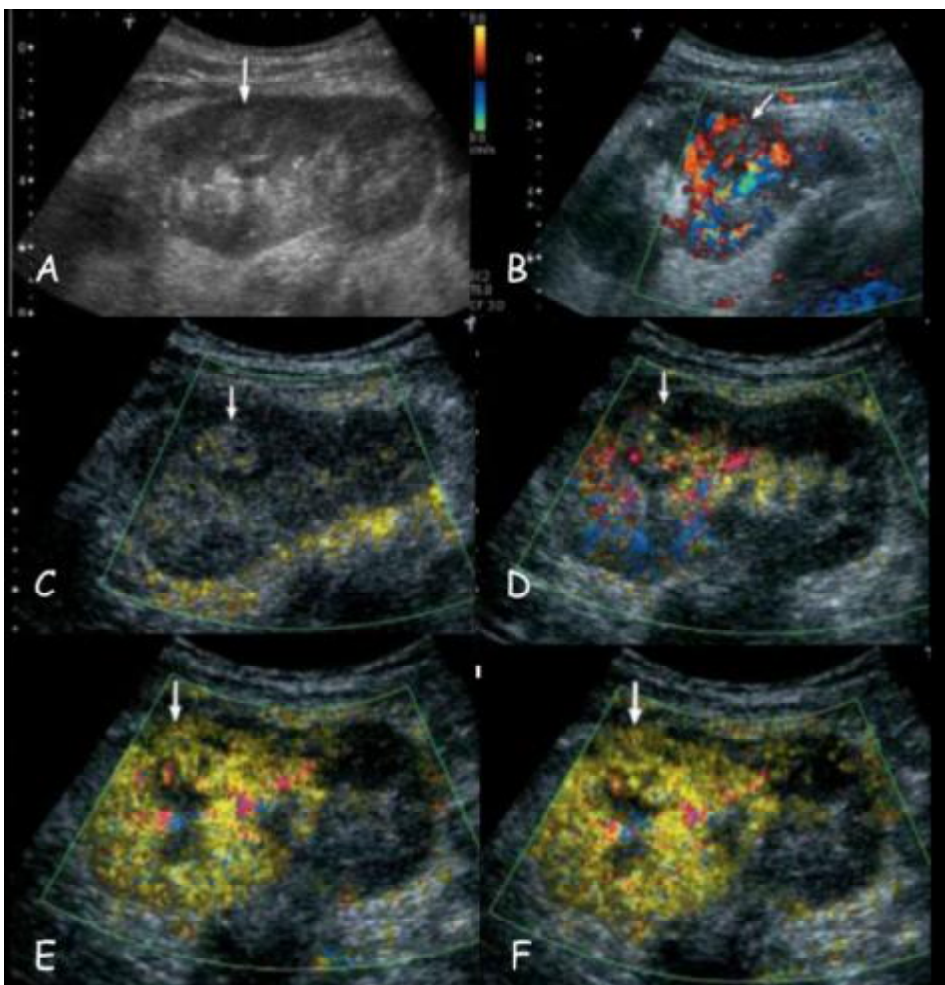
Modèle 4 : modèle périphérique mixte et pénétrant.

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

Les masses avec tâches 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 [193].

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 [186].

Grâce à l'injection de produit de contraste ultrasonore, l'échodoppler couleur 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 [194].



*Figure 20 : Aspect échographique d'un adénocarcinome rénal [348].*

*A : Petite masse discrètement échogène du tiers moyen du rein. B : En Doppler couleur, la masse apparaît comme un petit defect de perfusion. CD : Mode reconnaissance vasculaire avant injection. EF : Après injection.*

## II.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 [195].

Les progrès techniques, obtenus avec l'utilisation du Scanner multi-barettes et avec un logiciel de reconstruction, permettent une réduction significative du temps de balayage associée à une résolution spatiale plus grande [196].

Les protocoles d'imagerie par TDM rénale sont les suivants : Une acquisition avec et sans injection de produits de contraste iodés (C- et C+), une phase artérielle, une phase corticomédullaire, une phase néphrographique et une phase retardée (excrétrice ou urographique) [197]. Pour des performances optimales l'évaluation d'une masse rénale avec la TDM multibarette avec une imagerie multiphase, paraît être indispensable vu le changement morphologique et fonctionnel du CCR avec les différentes phases de balayage [198].

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 intra-tumorales. Les phénomènes hémorragiques intra-lésionnels sont associés à une légère augmentation de la densité sur la TDM [Fig. 21].

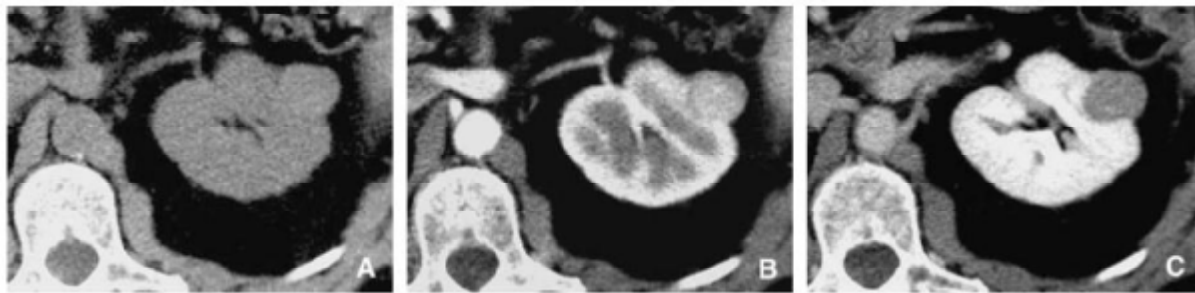
La phase artériographique sert à évaluer l'anatomie artérielle et elle se produit 15 à 25s après l'injection de produit de contraste. Elle est caractérisée par une visualisation claire des petits et des grands vaisseaux similaires à ceux obtenus par l'artériographie. Il est particulièrement utile dans le cas où une chirurgie conservatrice

est envisagée, car elle montre clairement la distribution anatomique des artères rénales et leur relation avec le néoplasme.

Dans la phase cortico-médullaire, le produit de contraste est dans les capillaires glomérulaires et péri-tubulaires, mais il n'est pas arrivé dans la lumière du tube distal et l'interstitium. Ainsi la corticale apparaît hyperdense tandis que la médulla reste hypodense [199]. Les CCR sont généralement hypodenses par rapport au cortex et ne peuvent pas être reconnus quand ils sont de petite taille. 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 produit de 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 [200].

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



*Figure 21 : Petit carcinome à cellules claires. Scanner sans (A) et après injection de contraste à la phase artérielle (B) et tubulaire (C). Petite tumeur homogène hypervascularisée [347].*

L'évaluation de l'extension locorégionale, veineuse, ganglionnaire et métastatique de la tumeur est basée sur la TDM [Figure 22] :

L'extension transcapsulaire est très difficile à affirmer sauf en cas d'infiltration péri-rénale, nodulaire qui doit atteindre un centimètre au moins pour être significative,

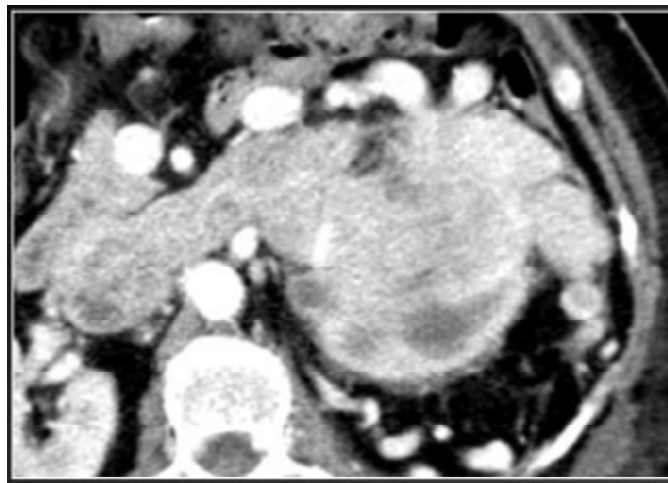
L'extension à la veine rénale et/ou à la veine cave inférieure recherchée à la phase cortico-médullaire doit être analysée également à la phase tubulaire offrant une opacification plus complète et homogène du système veineux cave inférieure ; en cas de doute, un complément par échographie ou IRM peut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

Le niveau d'extension du bourgeon endo-veineux doit toujours être précis, et la distance entre l'extrémité du bourgeon et l'orifice auriculaire (ou l'abouchement des veines sus-hépatiques) doit être mesurée ; en vue de la planification chirurgicale, il est recommandé de vérifier en pré-opératoire si ce niveau supérieur s'est modifié depuis la réalisation du scanner par une échographie de la veine cave,

L'extension ganglionnaire est suspectée quand le petit axe des ganglions rétro-péritonéaux est supra-centimétrique,

Une localisation tumorale au rein controlatéral doit toujours être recherchée, de même que des localisations secondaires aux glandes surrénales, au foie et au pancréas,

La recherche de métastases pulmonaires doit être systématique en cas d'extension tumorale locorégionale. Il n'existe pas de consensus dans le cas d'une pathologie intra-rénale stricte.



*Figure 22 : Aspect TDM d'un Cancer du rein gauche avec envahissement massif de la veine rénale et veine cave inférieure [348].*

### II.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 ionisants n'est pas souhaitée.

Elle sera principalement intéressante [201] :

- 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.

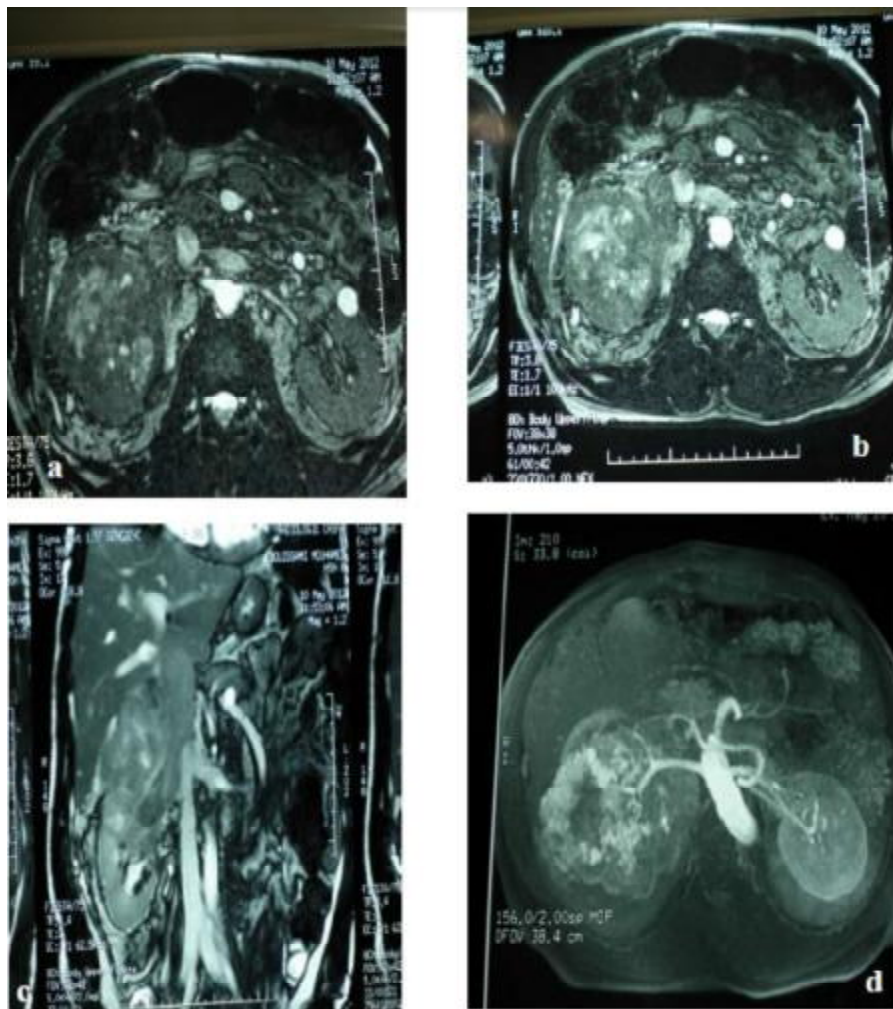
Le CCR ou toute suspicion de lésion rénale solide étudiée avec l'IRM nécessite quelques balayages pondérés en T1, T2 et une séquence en T1 après injection de préférence réalisée comme un ensemble de balayage dynamique.

Les carcinomes sont iso-intenses en séquence T1 dans 60% des cas et en hyposignal dans les autres cas [Fig. 23]. 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 qu'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 [202].

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 [203].

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 [204]. Le mouvement de ces molécules peut être calculé sur la base d'un coefficient apparent de diffusion qui varie dans différents tissus [205].



*Figure 23 : 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) [5].*

## II.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 est le le 18 fluorodésoxyglucose (FDG) qui est un marqueur d'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 [16].

Un rapport des SOR (Standard Options & Recommandations) a publié des recommandations d'utilisation de la TEP [206].

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 [207,208] [Niveau de preuve 3]. 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 [208] (Niveau de preuve 3).

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**).

### **II.2.5– RECOMMANDATIONS [110] :**

Résumé des recommandations pour la radiologie des tumeurs du rein [110].	Grade
L'échographie des tumeurs du rein doit comprendre un examen précis en mode B et en mode doppler couleur. L'injection de produit de contraste (Sonovue®) est en cours d'évaluation.	B  D
La TDM est l'examen de référence en l'absence de contre-indications aux produits de contraste iodés. L'examen doit obligatoirement comprendre au minimum 3 phases.	B
L'extension locorégionale, veineuse, ganglionnaire et métastatique de la tumeur est basée sur la TDM rénale, abdominale et thoracique.	B
Les masses à composante kystique doivent être analysées selon la classification de Bosniak.	B
L'IRM est particulièrement intéressante en cas d'insuffisance rénale, dans l'exploration des tumeurs kystiques et des tumeurs mal caractérisées par les autres examens d'imagerie.	B

### **III– PLACE DE LA BIOPSIE RENALE [356] :**

#### **III.1) Indications :**

La biopsie percutanée des tumeurs rénales présente des indications "de nécessité", établies et d'occurrence rare, et des indications émergentes "de principe".

### **III.1.1) Les indications de nécessité de la biopsie percutanée des tumeurs rénales sont:**

- Les masses rénales découvertes dans un contexte de cancer extra-rénal connu. Les métastases rénales de cancers pulmonaires ou de lymphomes sont notamment fréquentes.
- Les suspicions de cancer rénal non extirpable. Dans un contexte de masse ayant une extension extra-rénale (localement avancée et/ou multimétastatique) la biopsie permet d'obtenir le diagnostic de CCR et ainsi de proposer un traitement (immunothérapie, thérapies ciblées) "au patient. La biopsie de la tumeur rénale est particulièrement indiquée lorsqu'elle présente un risque de complication moindre que la biopsie d'une lésion secondaire.
- Les masses rénales chez les patients à haut risque. C'est-à-dire dans un contexte de forte co-morbidité. Les informations apportées par la biopsie permettent d'établir le rapport bénéfice/risque d'une intervention chirurgicale chez ces patients.

### **III.1.2) D'autres indications des biopsies percutanées de principe sont actuellement débattues:**

- La biopsie des masses rénales solides de moins de 4 cm permet donc de diagnostiquer les tumeurs bénignes sans avoir à réaliser une exérese chirurgicale.
- Les masses considérées pour un traitement mini-invasif. La réalisation d'un traitement ablatif nécessite la confirmation préalable du diagnostic histologique de CCR par une biopsie tumorale.
- Les masses rénales sur rein unique. L'intérêt de la biopsie percutanée est, dans ces cas, de permettre le diagnostic d'une tumeur bénigne. Ce diagnostic autorise la surveillance de la masse.

- Les masses rénales bilatérales. Dans 3% des diagnostics de tumeurs rénales, l'atteinte est bilatérale et synchrone. En dehors de contexte héréditaire prédisposant, les tumeurs fréquemment bilatérales sont les carcinomes tubulo-papillaires, les oncocytomes et les lésions secondaires d'autres cancers. La détermination de l'histologie respective de chaque masse rénale peut donc permettre d'adapter le traitement.

### **III.2) Méthodologie:**

Il est préférable que la tension artérielle soit contrôlée, que les urines soient stériles et que le bilan de coagulation soit normal.

Les contre-indications spécifiques au caractère tumoral de la zone prélevée sont:

- les cas où l'imagerie fait fortement suspecter le diagnostic d'angiomyolipome en raison du risque hémorragique lié à leur ponction.
- les cas où l'imagerie fait fortement suspecter le diagnostic de carcinome urothélial en raison du risque de dissémination tumorale de ces tumeurs.
- les tumeurs kystiques classées Bosniak 1 ou II par l'examen tomodensitométrique en raison du caractère bénin de ces lésions.

La technique la plus couramment pratiquée utilise un pistolet à biopsie semi-automatique avec aiguille coaxiale de 18 Gauge sous repérage tomodensitométrique.

Le malade est placé en décubitus ventral sur un billot fixant le rein en faisant saillir la région lombaire. Sous contrôle TDM. La masse à prélever est repérée puis une anesthésie à la xylocaïne appliquée sur le trajet de l'aiguille de ponction. Le prélèvement est fait dans la partie périphérique de la tumeur, en évitant les zones de nécrose. La pointe de l'aiguille de ponction est placée sous contrôle tomodensitométrique à 0.1 cm en dehors de la tumeur : le prélèvement comporte ainsi de la capsule rénale et cette distance minimise le contact entre la gaine externe de l'aiguille et la tumeur. Le

déclenchement du pistolet se fait au mieux sous contrôle fluorotomodensitométrique. Cela permet de s'assurer que l'aiguille ne repousse pas la tumeur au lieu de la pénétrer. Immédiatement après la ponction, un contrôle TDM vérifie l'absence de complication immédiate (hématome).

Au minimum deux prélèvements de 1.7 x 0.1 cm de bonne qualité macroscopique sont ainsi réalisés. Les fragments biopsiques sont fixés directement dans un fixateur formolé. La réalisation d'un fragment pour la congélation doit être faite devant une suspicion de lymphome ou dans le cadre des tumeurs pédiatriques. La réalisation de coupes sériées est systématique.

### **III.3) Résultats:**

L'ensemble des données de la littérature recense ainsi plus de 1000 patients, 80% des biopsies ont été contributives, 15% n'ont pas permis de définir l'histologie tumorale (matériel tissulaire non tumoral) et 5% ont été des échecs (absence de matériel tissulaire propre à une analyse histologique). Dans les cas où la biopsie n'a pas été contributive, une seconde biopsie a permis d'obtenir un diagnostic dans 90% des cas.

## **CLASSIFICATION ET SYSTEMES PRONOSTIQUES :**

### **I- 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 rétro-péritonéal.

(d) l'infiltration des structures adjacentes (foie, les glandes surrénales) et les métastases à distance (principalement du poumon et des os).

La comparaison des différentes techniques d'imagerie révèle que la stadification des tumeurs malignes du rein 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 les organes de voisinage n'est pas toujours synonyme d'infiltration, des reconstructions 3D sont utilisées pour définir correctement la véritable extension du processus.

La classification la plus utilisée est la classification TNM [4].

**Tableau 2 : Classification TNM des tumeurs malignes : 7ème édition, 2009 [110].**

TNM (2009)		Statut
Tumeur (T)	Tx	Le statut tumoral ne peut être défini
	T1a	Tumeur ≤ à 4 cm localisée au rein
	T1b	Tumeur > à 4 cm et ≤ 7 cm localisée au rein
	T2a	Tumeur > 7 à ≤ 10 cm localisée au rein
	T2b	Tumeur > 10 cm localisée au rein
	T3a	Envahissement du tissu adipeux péri-rénal et/ou le tissu adipeux hilair mais pas le fascia de Gerota et/ou thrombus macroscopique dans la VR ou dans l'une de ses branches
	T3b	Thrombus dans la veine cave sous le diaphragme
	T3c	Tumeur s'étendant dans la veine cave au-dessus du diaphragme ou envahissant la paroi musculaire de la veine cave
T4	Tumeur infiltrant au-delà du fascia de Gerota et/ou envahissement par contiguïté de la surrénale	
Métastase ganglionnaire (N)	Nx	Pas d'évaluation du statut GG
	N0	Pas de métastase GG
	N1	Métastase régionale GG dans 1 seul GG
	N2	Métastase régionale GG dans plus de 1 GG
Métastase à distance (M)	Mx	Pas d'évaluation du statut métastatique
	M0	Pas de métastase
	M1	Métastase tissulaire 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

## II- Facteurs pronostiques [Tableau 3] :

Les facteurs influençant le pronostic peuvent être classés comme suit :

Cliniques, biologiques, anatomiques, histologiques et moléculaires [110].

**Tableau 3 : Principaux facteurs pronostiques dans le cancer du rein [110].**

Performance status, symptômes locaux, symptômes systémiques, cachexie.	
<b>Facteurs cliniques</b>	
<b>Facteurs biologiques</b>	Hémoglobine, calcémie corrigée, LDH, CRP, plaquettes, PNN.
<b>Facteurs anatomiques</b>	Taille tumorale, franchissement de la capsule rénale, envahissement veineux, envahissement de la graisse du sinus ou péri-rénale, envahissement surrénalien, envahissement ganglionnaire ou métastases à distance.
<b>Facteurs histologiques</b>	Grade de Fuhrman, sous-type histologique, composante sarcomatoïde, invasion microvasculaire, nécrose tumorale et envahissement du système collecteur.
<b>Facteurs moléculaires</b>	Anhydrase carbonique IX (CaIX), les facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), les facteurs induits par l'hypoxie (HIF), p53, PTEN, Cadhérine E, CD44.

### **III- Systèmes pronostiques et nomogrammes :**

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). Un certain nombre de systèmes pronostiques ont été décrits dans les cancers du rein localisés et métastatiques [209–217]. Ces systèmes clinico-pathologiques post-opératoires ont en général une meilleure performance pronostique que la classification TNM (Niveau de preuve 3). Pour toute nouvelle variable pronostique, clinique, biologique ou moléculaire, il est désormais

recommandé de prouver qu'elle apporte un gain en précision comparée aux systèmes clinico-pathologiques actuels de référence [218]. Récemment des nomogrammes préopératoires avec une excellente précision pronostique ont été décrits [219, 220]. [Tableau 4].

**Tableau 4 : Résumé des principaux systèmes pronostiques dans le cancer du rein [110].**

Résumé des principaux systèmes pronostiques dans le cancer du rein					
	Modèles cancer du rein localisé			Modèles cancer du rein métastatique	
	<i>UISS</i>	<i>SSIGN</i>	<i>Nomogramme de Karakiewicz</i>	<i>Modèle du MSKCC (2002)</i>	<i>Modèle de Heng</i>
Stade TNM	X	X	X		
ECOG ou Karnofsky	X			X	X
Symptômes liés au cancer			X		
Grade de Fuhrman	X	X	X		
Nécrose tumorale		X			
Taille tumorale		X	X		
Délai entre le diagnostic et le traitement				X	X
LDH				X	
Calcium corrigé				X	X
Hémoglobine				X	X
Polynucléaires neutrophiles					X
Plaquettes					X
Précision pronostique	0,81	0,82	0,86	ND	0,73

**IV- Recommandations :**

Recommandations [110]	Grade
L'usage de la classification TNM 2009 est recommandé en tant que facteur pronostique indépendant.	C
L'usage du grade de Furhman 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

## **TRAITEMENT [1 1 0]**

### **I- LES TUMEURS LOCALISEES :**

#### **I.1- Les petites tumeurs de moins de 4 cm :**

##### **I.1.1- Place de la néphrectomie partielle :**

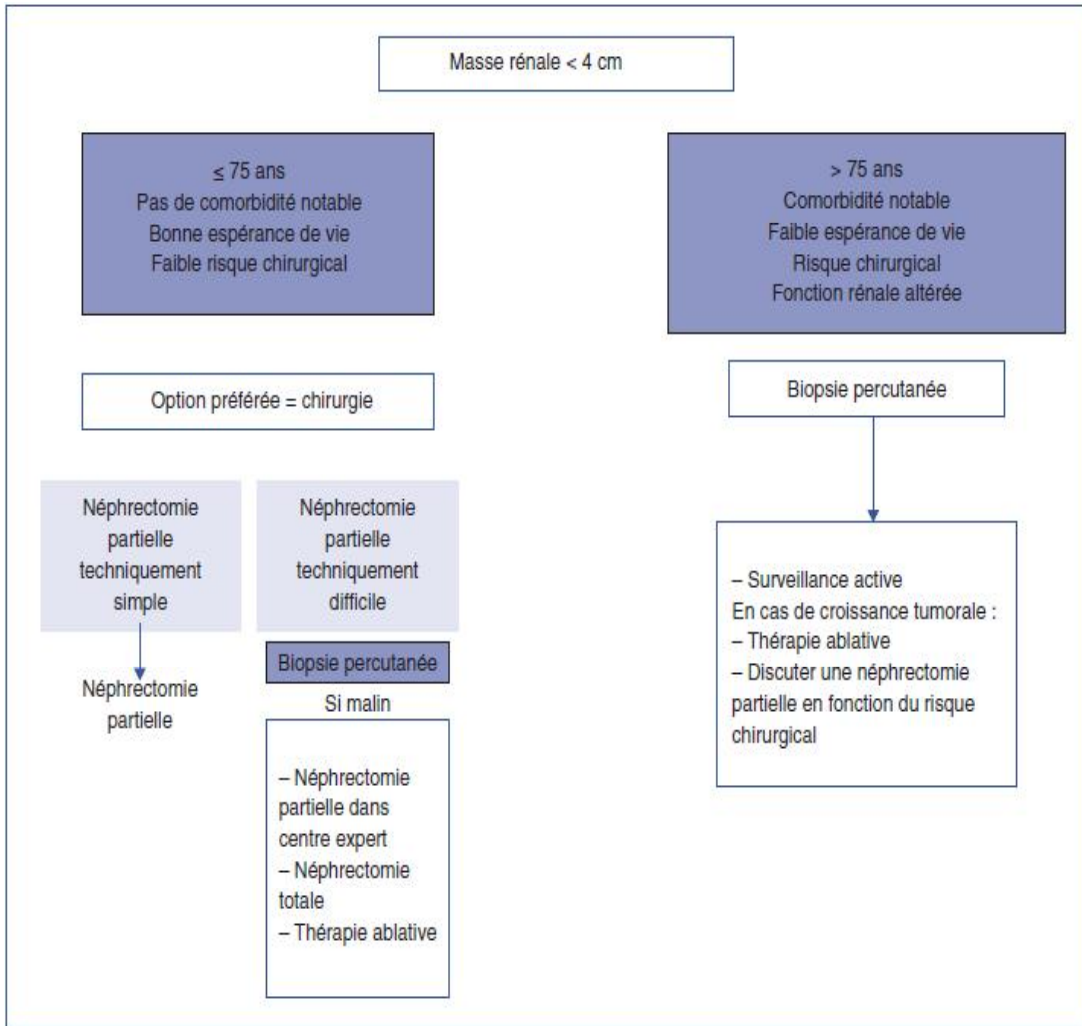
La chirurgie conservatrice du rein est la technique de référence permettant d'obtenir les résultats carcinologiques de la néphrectomie totale en limitant la perte néphronique.

**Il est classique de distinguer les néphrectomies partielles électives réalisées avec rein controlatéral sain et fonction rénale estimée normale, et les néphrectomies partielles impératives réalisées pour tumeurs sur rein unique, tumeurs bilatérales, avec rein controlatéral à fonction compromise, ou fonction rénale globale altérée.**

La fonction rénale après chirurgie partielle s'abaisse de 12 % en moyenne [226]. Cette meilleure fonction rénale en comparaison à la néphrectomie totale pourrait expliquer une meilleure survie, en particulier cardiovasculaire observée dans plusieurs études rétrospectives de cohorte [222].

Le seul essai randomisé évaluant néphrectomie élargie versus néphrectomie partielle ne montre pas d'avantage quant à la survie dans le groupe néphrectomie partielle après un suivi médian de 9,3 ans [223]. Cependant, cette étude pose de nombreux problèmes méthodologiques et ne peut être incluse à un haut niveau de preuve dans les recommandations.

Une marge minimale de tissu sain est suffisante pour ne pas influencer sur la probabilité de récurrence locale. L'énucléation tumorale ne semble pas accroître le taux de récurrence locale [224].



**Arbre décisionnel de la prise en charge d'une masse rénale <4cm [110].**

La marge chirurgicale positive, décrite comme facteur de risque de récurrence locale, n'a qu'un impact oncologique à moyen terme limité, justifiant la surveillance initiale accrue et l'indication d'un traitement de rattrapage en cas d'évolution secondaire [225].

La voie d'abord ne doit pas modifier l'indication chirurgicale. La chirurgie ouverte reste la technique de référence de la néphrectomie partielle. L'abord laparoscopique pur est une alternative à la chirurgie ouverte qui peut être réalisée par des équipes entraînées et chez des patients sélectionnés avec pour effet une

diminution des durées d'hospitalisation. Les résultats oncologiques à long terme semblent similaires en chirurgie ouverte et laparoscopique [226]. Le taux de complications périopératoires et la durée d'ischémie sont supérieurs en chirurgie laparoscopique par rapport à la chirurgie ouverte [227]. Ces différences tendent à s'atténuer avec l'expérience de l'opérateur et l'utilisation de la technique de déclampage précoce [228,229].

L'assistance robotique permet une diminution de la courbe d'apprentissage et des durées d'ischémie chaudes [230]. Des études rétrospectives rapportent aussi une diminution des durées opératoires, des taux de complications péri-opératoires et de marges positives comparées à la voie laparoscopique pure [231, 232]. Des données comparatives oncologiques à long terme ne sont pas pour l'instant disponibles. Dans les centres équipés, à haut débit de néphrectomie partielle, avec des opérateurs expérimentés, l'abord coelioscopique robot assisté est devenu le standard.

### **I.1.2- Place de la néphrectomie totale :**

Une néphrectomie partielle doit être systématiquement proposée, lorsqu'elle est techniquement réalisable, pour les tumeurs de moins de 4 cm, compte tenu de la surmortalité à long terme liée à la néphrectomie élargie dans de larges études rétrospectives [222,233]. Il n'existe donc que très peu d'indications de principe à la réalisation d'une néphrectomie totale dans cette situation.

#### **Principe :**

L'intervention consiste à exciser en monobloc le rein et la surrénale dans le fascia de Gerota après ligature première des vaisseaux du rein, ne laissant donc dans le champ opératoire que le diaphragme en haut, le plan musculaire postérieur, les gros vaisseaux en arrière et en bas et le péritoine pariétal latéralement.

Le rationnel dans cette stratégie, est d'éviter une possible dissémination de cellules tumorales lors de la manipulation de la tumeur.

### **I.1.3– Place des traitements ablatifs :**

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, la thérapie micro-onde et l'ablation laser.

Leur intérêt est représenté par leur caractère mini-invasif, l'épargne néphronique et leurs complications moins fréquentes que le traitement chirurgical. Les indications de ce traitement semblent pouvoir être élargies chez des patients à haut risque chirurgical.

Une preuve histologique de la malignité de la lésion par biopsie percutanée doit être réalisée avant la procédure.

#### **Indications de traitements ablatifs :**

- Les petites tumeurs corticales chez le patient âgé ;
- Les patients avec comorbidités et risque chirurgical élevés avec néanmoins une espérance de vie significative ;
- Les patients à risque génétique de développement de tumeurs multiples ;
- Les tumeurs bilatérales ;
- Les patients présentant un rein unique (fonctionnel ou anatomique) et plus particulièrement les patients ayant bénéficié d'une néphrectomie pour tumeur.

Dans l'état actuel des connaissances, 2 techniques sont suffisamment évaluées pour pouvoir établir des recommandations. Il s'agit de la radiofréquence et de la cryothérapie.

Les succès du traitement reposent sur l'évaluation radiologique qui pose le problème de sa reproductibilité et de la corrélation avec l'histologie [234].

La radiofréquence est réalisée majoritairement par voie percutanée. La cryothérapie qui était dans les séries initiales plus volontiers réalisées par voie laparoscopique est maintenant également réalisée par voie percutanée.

Les études les plus contemporaines ont des taux de survie sans récurrence de l'ordre de 92 % à 5 ans dans les tumeurs T1a, des traitements itératifs étant possibles. La survie globale et le taux de métastases à 5 ans ne semblent pas différents de celui des séries de néphrectomie partielle, pourvu qu'un traitement de rattrapage soit appliqué en cas de récurrence [235- 237].

L'extension des indications vers les patients les plus âgés et présentant des comorbidités sévères doit être prudente compte tenu de la possibilité de surveiller ces patients avec une tumeur présentant un faible risque de développement locorégional symptomatique ou métastatique.

Recommandations [110]	Grade
<b>Une biopsie percutanée avant le traitement ablatif est recommandée.</b>	C
<b>Un traitement ablatif (radiofréquence ou cryo-ablation) est une bonne option en cas de tumeur solide de petite taille (&lt;3cm). Chez les patients âgés ou avec comorbidités ou avec situation chirurgicale difficile si l'espérance de vie est suffisante.</b>	C
<b>Les thérapeutiques ablatives présentent un risque plus élevé de récurrence locale que la chirurgie conservatrice.</b>	C
<b>Un suivi urologique avec imagerie par TDM ou IRM et injection de produit de contraste est nécessaire dans le suivi.</b>	C
<b>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>	C
<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.</b>	C

#### I.1.4– Place de la surveillance active :

La surveillance active peut constituer une option de prise en charge des petites tumeurs, chez des sujets âgés de plus de 75 ans présentant des comorbidités élevées, et ayant une tumeur solide du rein de moins de 40 mm [238]. L'objectif est d'évaluer sur une période, 6 mois minimum, l'évolutivité de la tumeur car 25 à 35 % de ces tumeurs resteront stables avec un recul de 29 mois [239]. La croissance tumorale est peu importante et estimée en moyenne à 0,28 cm/an [240]. L'indication de traitement se rediscute lorsque la tumeur atteint 30 à 40 mm selon les auteurs [241]. Il a été démontré que la période d'observation utilisée en cas de surveillance active n'a pas d'incidence sur la survie globale ou le risque métastatique [242]. Les résultats des méta-analyses sur la surveillance sont compromis par une proportion de près de 50 % des patients sans histologie avant surveillance [243]. Sachant que 20 à 30 % des petites tumeurs rénales sont bénignes et connaissant l'innocuité de la biopsie percutanée, celle-ci apparaît raisonnable afin d'éviter un protocole contraignant chez le sujet âgé.

✓ Critères d'inclusion dans un protocole de surveillance active :

- diagnostic incident par imagerie (ultrasons, TDM, IRM)

Masse rénale de diamètre < 4 cm ;

- carcinome à cellules rénales (CCR) confirmé histologiquement par biopsie percutanée (BPC). Tous types histologiques éligibles ;

- patients > 75 ans, et/ou des comorbidités notables ou refusant le traitement ;
- acceptation de la BPC et du suivi rapproché.

✓ Protocole de surveillance active, en pratique :

- TDM rénale tous les 3 mois pendant 1 an ;
- puis tous les 6 mois pendant 2 ans ;

- ensuite par an.
  - ✓ Critères de traitement :
- volume calculé doublant sur une période de 1 an ;
- diamètre dépassant le seuil des 4 cm ;
- apparition de symptômes liés au cancer.

Recommandations concernant la surveillance active des petites tumeurs rénales [110]	Grade de recommandation
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

## **I.2– Les tumeurs localisées de plus de 4 cm (T1b, T2)**

### **I.2.1– Place de la néphrectomie partielle :**

Les résultats carcinologiques de la néphrectomie partielle pour les tumeurs de plus de 4 cm sont similaires à la néphrectomie élargie dans la mesure d'obtention de marges négatives [244,245].

Le développement des scores morphométriques (R.E.N.A.L. score, PADUA score, C-index) permet une évaluation de la difficulté afin de définir individuellement la possibilité d'une chirurgie partielle [246].

En raison d'un taux de complications supérieur à la néphrectomie totale, la chirurgie conservatrice n'est pas indiquée chez les patients en mauvais état général,

à espérance de vie très limitée ou lorsque la tumeur rend impossible la chirurgie partielle [247].

### **I.2.2– Place de la néphrectomie totale élargie :**

De nombreuses études ont permis d'établir que la voie laparoscopique pour les tumeurs confinées au rein permettait d'obtenir des résultats oncologiques à long terme comparables à ceux de la voie ouverte, avec une moindre morbidité [248–252].

Pour les tumeurs localisées, plusieurs facteurs de risque d'atteinte surrénalienne ont été mis en évidence : localisation tumorale au pôle supérieur du rein, taille tumorale importante [253,254]. D'autres systèmes prédictifs difficiles à utiliser en pratique sont fondés sur des critères histologiques [255]. Le scanner est très performant dans la détection d'une éventuelle atteinte surrénalienne [256]. En l'absence de facteurs de risque et en présence d'une imagerie surrénalienne normale par TDM, la surrénalectomie peut être omise.

Une étude prospective randomisée évaluant le rôle du curage ganglionnaire dans le cancer du rein non métastatique a été réalisée par l'EORTC. Les résultats à long terme ne montrent pas de différence de survie lorsqu'un curage ganglionnaire était réalisé [257]. L'incidence de l'atteinte ganglionnaire était par ailleurs très faible (4 %) quand la TDM était normale. Le curage étendu n'est donc pas recommandé dans les tumeurs localisées (T1, T2) avec TDM préopératoire sans adénopathies significatives.

Recommandations pour la néphrectomie totale dans les tumeurs localisées [110]	Grade
Une néphrectomie totale est recommandée pour les tumeurs localisées du rein (stades T1–T2 N0NxM0) pour lesquelles une chirurgie partielle n'est pas réalisable.	C
La laparoscopie est la voie d'abord de choix pour la réalisation d'une néphrectomie totale pour les cancers confinés au rein (stades T1–T2 N0NxM0) quand une chirurgie partielle n'est pas réalisable.	C
Une surrénalectomie de principe n'est pas recommandée si le cancer préopératoire est normal, en l'absence de facteurs de risque d'extension de contiguïté ou de constatation d'anomalies peropératoires.	C
Un curage ganglionnaire de principe n'est pas recommandé pour les patients cN0	A

### **I.3– Suivi après traitement chirurgical des tumeurs localisées :**

Le suivi d'un patient présente un intérêt si un traitement spécifique à l'événement attendu peut être proposé pour augmenter la quantité et/ou la qualité de vie. Quarante pour cent des patients atteints d'un cancer du rein décèdent de cette maladie [258]. Après néphrectomie, environ un tiers des cancers évolue sur un mode local ou métastatique [259]. Le suivi du traitement chirurgical du cancer du rein a pour buts principaux de détecter les événements carcinologiques (récidive locale et à distance) et de suivre l'évolution de la fonction rénale.

### **I.3.1– Récidive locale :**

Le risque de récidive locale a été évalué à 1 ou 2 % des cas après chirurgie d'exérèse pour cancer du rein T1–3 N0 M0 [260] avec un délai médian de 26 à 47 mois. Plus de 95 % des récidives surviennent dans les 5 premières années du suivi [261].

La tomodensitométrie abdominale est plus performante que l'échographie pour la recherche d'une récidive locale [261].

### **I.3.2– Récidive sur le rein controlatéral :**

Le risque de développement d'une tumeur sur le rein controlatéral est évalué à 2 % avec un délai médian de 61 à 71 mois [262].

La prise en charge thérapeutique d'une tumeur métachrone sur le rein controlatéral est similaire à celle d'une tumeur de novo, et une exérèse chirurgicale est recommandée [263].

### **I.3.3– Métastases :**

Le risque d'apparition de métastases après chirurgie a été évalué entre 30 et 40 % avec un délai médian de 15 mois [262].

43, 80 et 93 % des métastases apparaissent respectivement après 1, 3 et 5 ans de suivi [264, 265].

Le premier site métastatique est le site pulmonaire, et la tomodensitométrie pulmonaire est supérieure à la radiographie thoracique pour la détection de lésions pulmonaires [266].

Plusieurs modèles pronostiques ont été développés pour prédire le risque de survenue de métastases à distance de la chirurgie. Le système UISS est un de ceux qui a la meilleure valeur prédictive [267,268].

En pratique, ces modèles sont peu utilisés et il n'existe aucun consensus concernant les modalités de suivi.

#### **I.3.4- Fonction rénale :**

Environ 25 % des patients candidats à une néphrectomie ont un certain degré d'insuffisance rénale [269]. Il a été démontré un lien entre niveau de fonction rénale, événements cardiovasculaires et survie globale [270]. Ces données sont toutefois issues d'études rétrospectives susceptibles d'être biaisées.

Le risque cumulatif d'insuffisance rénale à 10 ans, définie par une créatininémie supérieure à 2 mg/dl, est de 22,4 % après néphrectomie élargie et 11,6 % en cas de néphrectomie partielle de principe [271].

Le suivi préconisé de la fonction rénale consiste en la mesure de la pression artérielle, la recherche d'une protéinurie par bandelette, la détermination de la créatinine plasmatique et l'estimation de la clairance de la créatinine au mieux par la formule de MDRD.

## **II- Prise en charge des tumeurs localement avancées du rein :**

### **II.1- Définition :**

Les tumeurs du rein localement avancées incluent l'ensemble des cancers qui ne sont ni intra-capsulaires (pT1, pT2), ni métastatiques (M1). La chirurgie dans cette situation est en intention curative de traiter, avec obtention de marges chirurgicales saines [272]. La voie d'abord standard pour les tumeurs de stade T3 reste la voie ouverte, même si quelques séries laparoscopiques dans cette situation rapportent des résultats satisfaisants [273, 274].

## **II.2– En cas de thrombus cave**

La stratégie opératoire doit être établie le plus précisément possible en préopératoire. L'imagerie préopératoire doit inclure : TDM multibarette, ou IRM ± échographie transœsophagienne.

Un plateau technique suffisant incluant la possibilité de circulation extracorporelle et de cardioplégie, et une équipe chirurgicale entraînée pluridisciplinaire peuvent être indispensables pour la prise en charge optimisée des tumeurs T3b et surtout T3c [275].

Les principes de la chirurgie incluent : une néphrectomie élargie, une thrombectomie cave avec ou sans cavectomie (± reconstruction) en fonction de l'envahissement local.

La thrombectomie est associée à une mortalité (5–15 %) et une morbidité (35–70 %) élevées qui se majorent avec le niveau du thrombus [276]. Les taux de survie à 5 ans sont de 40 à 65 % et de 0 à 17 % en cas de métastases. Les facteurs de mauvais pronostic sont : la résection tumorale incomplète, l'envahissement de la graisse péri-rénale, les métastases ganglionnaires et l'envahissement de la paroi veineuse [277].

Une information du patient sur les risques de cette chirurgie et ses enjeux est indispensable.

## **II.3– En cas de suspicion d'atteinte ganglionnaire radiologique ou peropératoire**

Un curage à visée de stadification est souhaitable. Cependant, l'utilité oncologique et l'étendue de ce curage restent discutées [278, 279].

En cas d'atteinte ganglionnaire avérée, le taux de survie après néphrectomie est de 10 à 20 % à 5 ans [280].

## **II.4– L'envahissement des organes de voisinage est difficile à prédire en pré- ou peropératoire (Stade T4)**

En cas d'atteinte surrénalienne homolatérale visible en TDM ou de découverte peropératoire, la surrénalectomie en bloc avec la néphrectomie est recommandée.

Un certain nombre de patients présumés T4 sont sur-stadifiés et peuvent bénéficier d'une résection chirurgicale. La survie à ce stade est inférieure à 10 % à 5 ans dans la plupart des études, et l'existence de marges négatives joue un rôle pronostique important [281].

La chirurgie, si l'âge, les comorbidités, l'absence de métastases à distance et la résécatabilité le permettent, est recommandée.

## **III– Place des traitements adjuvants et néoadjuvants :**

### **III.1 – Traitement adjuvant du cancer du rein :**

Il a pour but théorique la destruction de micro-métastases afin de prévenir la survenue de récives et donc à terme d'obtenir la guérison des patients. Il est admis que 30 à 40 % des patients opérés d'une tumeur rénale progresseront à distance de la chirurgie même s'il n'y avait pas de métastase décelable au moment du diagnostic [282]. Aujourd'hui, des facteurs pronostiques plus précis que la classification TNM sont utilisés pour sélectionner les patients à risque qui pourraient bénéficier d'un traitement adjuvant après chirurgie complète [283–285]. La validation d'un traitement adjuvant nécessite au moins une étude de phase III, comparé au traitement standard avec un gain significatif de survie en règle à 5, voire à 10 ans, selon la gravité de l'affection. Pour l'instant, aucun de ces traitements n'a été validé dans le cancer du rein. Aucune des études randomisées comparant l'IFN [286, 287], l'IL-2 [288], l'association IFN- $\gamma$  Fluorouracile (5 FU) à l'observation n'a pu montrer de bénéfice de

survie dans le bras traité [289, 290]. Les protocoles de vaccination, peu toxiques, n'ont pas montré à ce jour de résultats convaincants permettant leur approbation dans cette indication [291, 292]. Une étude de phase III comparant un anticorps anti-CaIX à un placebo s'est également révélée négative [293]. Trois études internationales randomisées testant des inhibiteurs de tyrosine kinase contre placebo ont maintenant terminé leurs inclusions. Les résultats seront disponibles à partir de 2015.

Recommandations concernant la néphrectomie pour les tumeurs localement avancées sans métastases à distance [110]		Grade
Pour les tumeurs $\geq T3$ le traitement chirurgical doit être réalisé en intention de traitement curatif, et la néphrectomie élargie avec obtention de marges saines par ouverte reste le 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 status, les comorbidités le permettent et si une résection complète semble possible.		C

### **III.2- Concept de traitement néo-adjuvant dans le cancer du rein**

#### **localement avancé :**

Il a pour but d'améliorer la résecatabilité de certaines tumeurs, voire la survie des patients. À ce jour, seule l'amélioration de la résecatabilité a été explorée. Les résultats des différentes phases II avec sunitinib, bevacizumab ou sorafenib ont été relativement décevants, en ce sens que même si 50 à 70 % des tumeurs primitives ont un certain degré de réduction tumorale après traitement, la moyenne de réduction du diamètre de la tumeur n'est que de 10 à 20 % [294- 298]. Jusqu'à quel point cette réduction est-elle significative cliniquement ? Existe-t-il des situations urologiques particulières (rein unique, thrombus cave, large extension ganglionnaire) où un traitement néoadjuvant avec antiangiogéniques est utile ? D'autres drogues que celles testées jusqu'alors seraient-elles plus efficaces ? Ces interrogations doivent être évaluées de manière prospective par des essais cliniques. Certaines de ces questions sont explorées par l'essai AXIPAN actuellement ouvert en France [étude néoadjuvante pour les carcinomes à cellules claires de 7 à 10 cm (T2a)].

Recommandations [110]	Grade
<b>L'immunothérapie adjuvante à bas d'IFN ou d'IL-2 n'est pas recommandée dans le cancer du rein localisé à risque.</b>	A
<b>Les inhibiteurs de l'angiogénèse ne sont pas recommandés en situation adjuvante dans le cancer du rein localisé à risques en dehors d'essais cliniques.</b>	C
<b>Les approches néoadjuvantes dans les cancers du rein localement avancés demeurent largement expérimentales. L'inclusion des patients dans des essais cliniques doit être encouragée.</b>	C

## **IV- Prise en charge pour les cancers du rein métastatiques :**

### **IV.1 – Classifications pronostiques**

Le modèle de Motzer ou modèle MSKCC, qui était utilisé pour définir les groupes pronostiques des patients métastatiques traités par immunothérapie, a été validé et mis à jour pour son utilisation chez les patients traités par thérapies ciblées. La classification de Heng est donc devenue le standard [299]. Les groupes sont définis à partir de 6 facteurs de risque :

- un index de Karnofsky (performance status) inférieur à 80 % ;
- une hémoglobininémie inférieure à la normale ;
- un intervalle libre entre le diagnostic et le traitement inférieur à un an ;
- une calcémie corrigée supérieure à la normale ;
- une thrombocytémie supérieure à la normale ;
- une neutrophilie supérieure à la normale.

### **IV.2 – Place de la biopsie :**

En cas de problème de diagnostic, le pathologiste s'aidera de marqueurs immunohistochimiques spécifiques des sous- types histologiques, ou éventuellement de la FISH. Il est indispensable d'obtenir une histologie avant tout traitement médical ou avant un traitement ablatif afin de rattacher histologiquement la métastase à la tumeur rénale primitive. Si les métastases surviennent moins de 2 ans après la néphrectomie initiale, la biopsie d'une métastase devra être discutée si le tableau n'est pas typique de métastase de cancer du rein.

### **IV.3– Place de la néphrectomie (en cas de cancer d'emblée métastatique) :**

Deux études prospectives randomisées ont montré une amélioration significative de la survie après néphrectomie avant traitement par INF- $\alpha$  chez les patients en bon état général atteints d'un cancer du rein métastatique (CRM) [300–302]. Depuis l'utilisation des thérapies ciblées, aucune étude de haut niveau de preuve n'a évalué la place de la chirurgie dans le CRM. Cependant, la néphrectomie semble être un facteur de survie prolongée chez les patients de pronostic bon et intermédiaire dans des études rétrospectives, mais aucune certitude n'existe [303]. L'essai Carmena (NCT00930033), essai randomisé de phase III qui évalue l'utilité de la néphrectomie chez les patients atteints de CRM et traités par un anti-angiogénique, devrait permettre de répondre à cette question. En dehors d'un essai clinique, il est recommandé de faire une néphrectomie d'emblée chez les patients en bon état général, et avec une masse tumorale représentant plus de 80 % de la masse tumorale globale. À l'inverse, il est recommandé de ne pas faire de néphrectomie d'emblée chez les patients en mauvais état général.

### **IV.4– Place des traitements ablatifs :**

Peu de données sont disponibles concernant l'utilisation des traitements ablatifs dans le CRM. Les premières études rétrospectives évoquent l'obtention possible de rémissions prolongées après le traitement de métastases pulmonaires [304,305]. Pour le moment, cette option thérapeutique n'est pas recommandée, mais elle pourrait cependant être envisagée en cas de métastases uniques ou peu nombreuses, non accessibles à la chirurgie chez des patients de pronostics bon ou intermédiaire.

#### **IV.5– Place de la chirurgie des métastases :**

La survie globale des patients ayant bénéficié de l'exérèse d'une métastase unique varie de 35 à 60 % à 5 ans [303]. Il existe des critères permettant de définir un groupe favorable de patients pouvant bénéficier de cette chirurgie : un intervalle libre supérieur à 12 mois entre la néphrectomie et l'évolution métastatique, une métastase unique, une première métastase, un bon état général, un âge inférieur à 60 ans et le caractère asynchrone de la métastase [314, 304,305]. En revanche, la présence d'un grade plus élevé au niveau de la métastase comparé à la tumeur primaire est un critère défavorable [306]. Peu de données sont disponibles en cas de métastases multiples, la résection chirurgicale pourrait permettre d'améliorer la survie et est une option envisageable chez les patients en bon état général [307].

#### **IV.6– Traitement médical du cancer du rein métastatique :**

Jusqu'en 2006, le traitement médical du cancer du rein métastatique était l'immunothérapie. Depuis, les molécules antigéniques ont complété le panel thérapeutique. Ces molécules peuvent agir sur l'une des deux voies de l'angiogenèse : inhibition directe par l'action du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) sur son récepteur, ou inhibition de la voie PI3K/AKT/mTOR dans la cellule tumorale. À l'heure actuelle, 7 molécules sont disponibles dans le CRM : des inhibiteurs de tyrosine kinases (TKIs) (le sunitinib, le sorafenib, le pazopanib et l'axitinib), un inhibiteur du VEGF, le bevacizumab associé à l'interféron, et les inhibiteurs de mTOR (le temsirolimus et l'everolimus) [308–313]. Leur efficacité a été principalement évaluée en cas de carcinome rénal à cellules claires. Les recommandations de traitement varient en fonction de l'histologie tumorale et des groupes pronostiques [314,315]. Il n'a pas été démontré qu'un traitement précoce améliorerait la survie et, en cas de

maladie indolente, une période d'observation doit être considérée avant de débiter le traitement médical.

Les recommandations concernent principalement les cancers du rein à cellules claires.

Il dépend de la classification pronostique et de la ligne de traitement.

Chez les patients de pronostics bon ou intermédiaire :

- La mise en route du traitement peut souvent être retardée. En effet, du fait de l'évolution souvent indolente du CRM, une période d'observation est recommandée [315].
- Première ligne : 3 médicaments peuvent être recommandés :

✕ Le sunitinib,

✕ Le pazopanib,

✕ L'association bevacizumab + interféron (IFN).

Ces trois options ont le même niveau de preuve et peuvent être utilisées. La seule étude comparative entre ces options a montré que le sunitinib et le pazopanib étaient équivalents en termes d'efficacité (Motzer et al. NEJM, in press), mais une majorité de patients préfère le pazopanib dans une étude récente [316]. L'association bevacizumab + IFN est volontiers utilisée dans les formes indolentes.

• Deuxième ligne : 2 médicaments ont démontré leur efficacité en cas d'échec d'un premier traitement anti-VEGF, l'everolimus [312] et l'axitinib [317]. Il n'existe pas de critère de choix entre ces 2 options. Le sorafenib représente une option acceptable. Concernant la séquence de traitement, 1re/2de ligne la séquence everolimus/sunitinib est inférieure à la séquence sunitinib/everolimus, l'everolimus n'est donc pas recommandé en 1ère ligne thérapeutique [318].

• Troisième ligne :

⌘ Après une séquence thérapeutique utilisant 2 TKIs, l'everolimus constitue le standard [312],

⌘ Après une séquence thérapeutique utilisant un anti- VEGF et l'everolimus, un nouveau TKI ou le rechallenge avec le premier TKI constitue une option possible et recommandée.

Chez les patients de mauvais pronostic, le temsirolimus est le traitement de référence [311]. Un TKI, sunitinib ou autre restent des options possibles, notamment chez les patients avec un bon pronostic.

#### **IV.7- Cancer du rein non à cellules claires :**

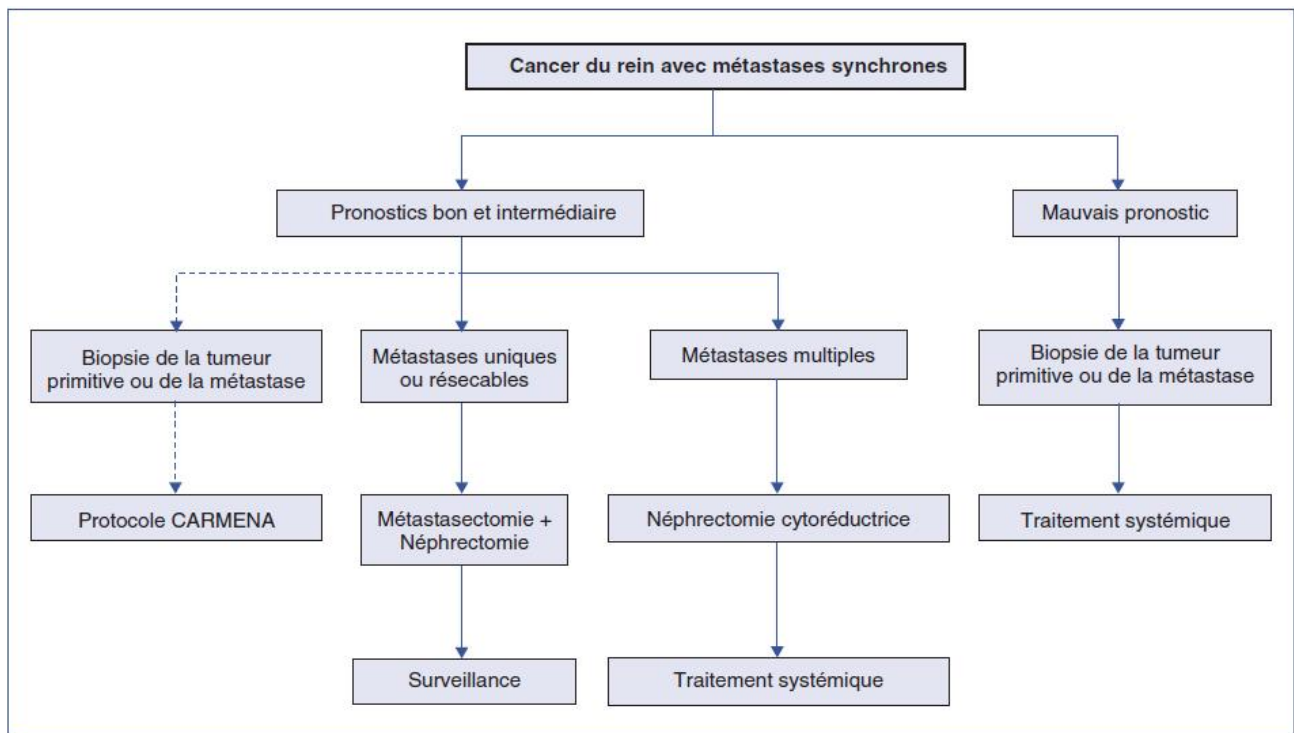
Aucun standard n'existe dans cette situation, et les anti-VEGF restent le standard. Plusieurs études suggèrent que l'utilisation d'inhibiteurs de mTOR est possible, mais l'inclusion dans un essai clinique doit être encouragée chaque fois que possible. Du fait de la rareté de ces formes, toute tumeur du rein non à cellules claires métastatique doit être présentée en RCP CARARE du fait de l'existence de ce réseau national depuis 2013 (joignable pour avis sur [carare@gustaveroussy.fr](mailto:carare@gustaveroussy.fr)). Pour les carcinomes des tubes collecteurs (carcinomes de Bellini), ou les cancers médullaires, la chimiothérapie de type urothélial est une option possible.

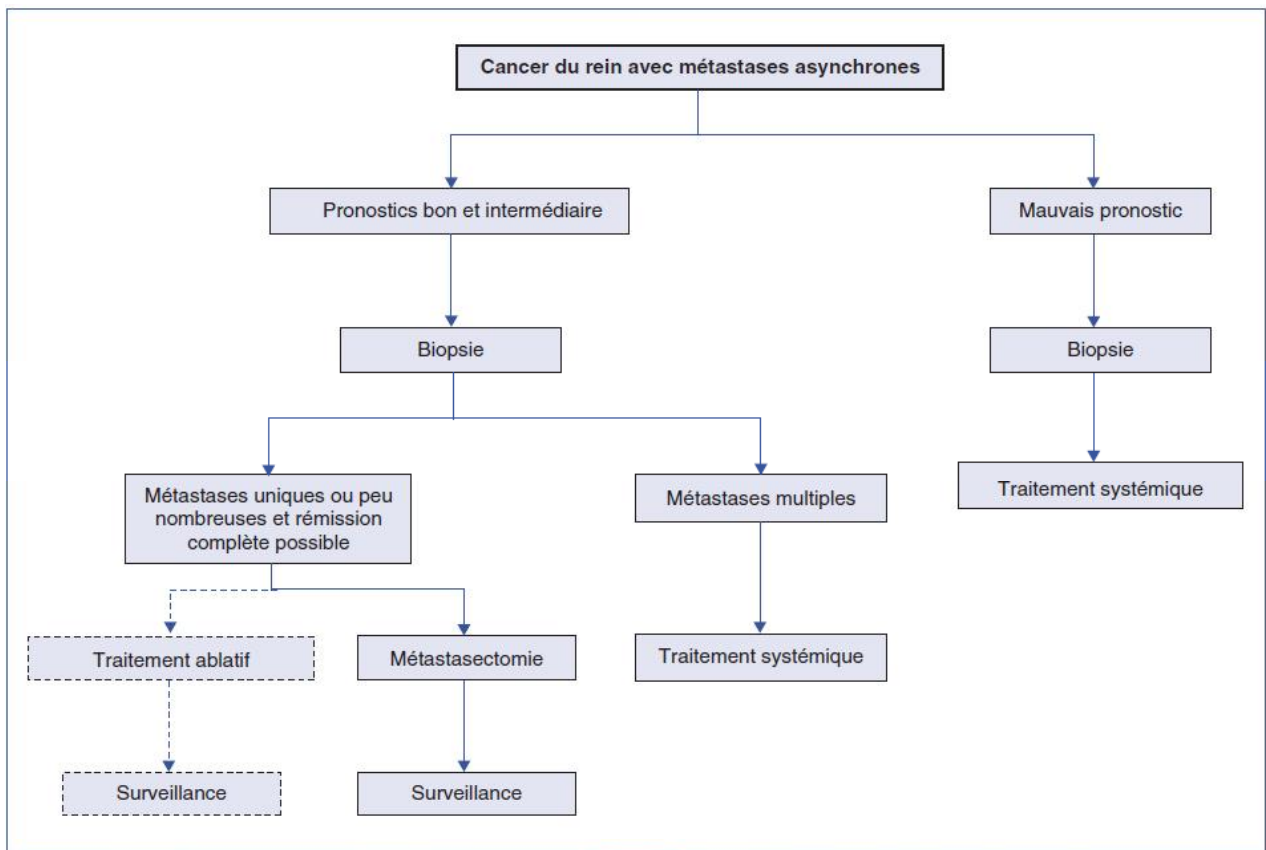
#### **IV.8- Place de la radiothérapie :**

La radiothérapie n'est pas recommandée comme thérapie adjuvante ou néoadjuvante du CRM. La radiothérapie stéréotaxique extra-crânienne peut être utilisée dans les formes localisées de cancer du rein en l'absence de possibilité chirurgicale ou de thérapies ablatives (option). La radiothérapie des métastases

osseuses et cérébrales est recommandée en tant que thérapie palliative pour prévenir la progression et améliorer les symptômes [319]. La radiothérapie cérébrale (métastases cérébrales en place) concomitante aux anti-angiogéniques notamment les inhibiteurs de tyrosine kinase doit être réalisée avec précaution. Ceci peut majorer le risque hémorragique intrinsèque dû aux traitements systémiques utilisés seuls [320]. En l'absence de progression extra-crânienne, il est préférable de réaliser la radiothérapie seule et donc de réaliser une fenêtre thérapeutique des ITK. Dans le cas contraire, une dose par fraction inférieure ou égale à 2,5 Gy est recommandée.

**IV.9- Recommandations [122] :**





Prise en charge du cancer du rein métastatique – Recommandations générales [110]	
Recommandations concernant la place des traitements physiques dans le cancer du rein métastatique	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 intermédiaire, la néphrectomie précédant un traitement anti-angiogénique est recommandée mais une inclusion au protocole CARMENA est préférable.	C
Chez les patients de mauvais pronostic, la néphrectomie avant traitement anti-angiogénique n'est pas recommandée.	C
Chez les patients de pronostic intermédiaire, la chirurgie des métastases, lorsqu'elle permet d'obtenir une réponse complète chirurgicale, doit être proposée.	C
Chez les patients de pronostics bon ou intermédiaire, les traitements ablatifs peuvent être proposés en cas de métastases uniques ou peu nombreuses, non	C
La radiothérapie n'est pas recommandée comme thérapie adjuvante ou néoadjuvante. Elle est une option thérapeutique pour obtenir un contrôle local en cas de contre-indication à la chirurgie ou aux thérapies ablatives.	B
La radiothérapie des métastases osseuses et cérébrales est recommandée en tant que thérapie palliative pour prévenir la progression et améliorer les symptômes.	B

Traitement médical de première ligne du cancer du rein métastatique [110]			
Histologie	Groupes pronostiques	Standard	Option
Carcinome rénal à cellules claires	Bon et intermédiaire	Sunitinib (grade A)	Cytokine (grade B)
		Bevacizumab + IFN (grade A)	Sorafenib (grade B)
		Pazopanib (grade A)	Observation
	Mauvais	Temsirolimus (grade A)	Sunitinib (grade B)
			Pazopanib (grade B)
Autres histologies		Essai thérapeutique	Inhibiteur de mTOR
			Sunitinib
			Sorafenib

Traitement médical de deuxième ligne du cancer du rein métastatique [110]			
Histologie	Première ligne	Standard	Option
Carcinome rénal à cellules claires	Cytokine	Sorafenib (grade A)	Sunitinib (grade B)
		Pazopanib (grade A)	Bevacizumab (grade B)
		Axitinib (grade A)	Temsirolimus (grade C)
	Inhibiteur du VEGF	Everolimus (grade A)	Sorafenib (grade B)
		Axitinib (grade A)	
Autres histologies		Essai thérapeutique	

Traitement médical de troisième ligne du cancer du rein métastatique [110]		
Histologie	Lignes précédentes	Standard
Carcinome rénal à cellules claires	2 inhibiteurs du VEGF	Everolimus (grade A)
	1 TKI puis everolimus	TKI (grade B)
Autres histologies		Essai thérapeutique

#### IV.10- Suivi :

Il n'y a pas de schéma de suivi ayant démontré une supériorité après l'obtention d'une rémission complète par un traitement physique. Le suivi est classiquement effectué par tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne tous les 3 à 6 mois. Le suivi au cours d'une thérapie systémique dépend de la molécule et du schéma d'administration utilisés. La réponse tumorale est évaluée par tomodensitométrie thoracique abdominale et pelvienne tous les 2 à 4 mois selon les critères RECIST [321].

## **V- Prise en charge des situations cliniques particulières :**

### **V.1) Tumeurs kystiques :**

La large prescription des examens radiologiques au cours des 30 dernières années a conduit à une augmentation de l'incidence des tumeurs du rein. Cinq à 7 % des tumeurs du rein sont de nature kystique. Les tumeurs kystiques sont de bon pronostic car peu agressives et de bas grade. Elles sont le plus souvent de découverte fortuite car asymptomatiques [322,323]. La forme anatomopathologique la plus fréquente est le carcinome à cellules claires. Une imagerie rénale en coupes (TDM, IRM) sans et avec injection de produit de contraste est recommandée pour caractériser les kystes atypiques du rein [323-326]. Une échographie de contraste peut être réalisée en cas de contre-indication au TDM ou à l'IRM. Les masses rénales kystiques sont classées en fonction de leurs atypies par la classification de Bosniak répartie en 5 types (I, II, IIF, III et IV) [323]. Dans cette classification, le risque de tumeurs kystiques augmente de manière progressive (allant du type I bénin au type IV malin dans plus de 95 % des cas). Il n'y a pas d'indication à réaliser de la biopsie des tumeurs kystiques, à part éventuellement pour les kystes Bosniak 4 où un contingent tissulaire cible est clairement identifié sur les examens d'imagerie [327].

**Tableau 5 : Classification de Bosniak modifiée.**

<b>Critères diagnostiques [110]</b>	
<b>Type I</b> <b>« Kyste simple »</b>	Densité hydrique (< 20 UH) Homogène Limites régulières sans paroi visible Absence de rehaussement (< 10 UH).
<b>Type II</b> <b>« Kyste atypique »</b>	Cloisons fines Fines calcifications pariétales Kyste hyperdense (> 50 UH) Absence de rehaussement (< 10 UH).
<b>Type IIF</b>	Cloisons nombreuses et fines Paroi légèrement épaissie Calcifications pariétales et des cloisons, régulières Kyste hyperdense et entièrement intra-rénal et $\geq 3$ cm.
<b>Type III</b> <b>« Kyste suspect »</b>	Cloisons nombreuses et épaissies Paroi épaisse Limites irrégulières Calcifications épaisses, irrégulières Contenu dense (> 20 UH) Rehaussement de la paroi ou des cloisons.
<b>Type IV</b> <b>« Cancer à forme kystique »</b>	Paroi épaisse et irrégulière Végétations ou nodules mural Rehaussement de la paroi ou des végétations Contingent tissulaire avec rehaussement.

**Tableau 6 : Recommandations de prise en charge des tumeurs kystiques du rein modifiée [110].**

Classification de Bosniak modifiée	Recommandations de prise en charge [110]	Grade
<b>Type I</b> « Kyste simple »	Aucune surveillance n'est recommandée dans les kystes simples asymptomatiques.	C
<b>Type II</b> « Kyste atypique »	Seuls les kystes simples symptomatiques justifient un traitement qui sera typiquement une résection laparoscopique ou robotique de dôme saillant.	C
<b>Type IIF</b>	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.	
<b>Type III</b> « Kyste suspect »  <b>Type IV</b> « Cancer à forme kystique »	L'exérèse du dôme saillant du kyste est strictement proscrite pour tout kyste III. En raison de la forte probabilité de malignité (50 % dans les kystes III, > 95 % dans les kystes IV), la chirurgie d'exérèse selon les principes oncologiques est recommandée	C

#### V.1.1) Kystes de type IIF :

Il est parfois difficile de différencier un type II d'un type III, raison pour laquelle le type IIF a été créé. Les kystes rénaux IIF sont présumés bénins mais requièrent une imagerie de surveillance pour prouver leur bénignité [324, 326]. 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 [323,325]. L'échographie de contraste est en évaluation dans cette indication. 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 [326].

**Les kystes Bosniak 2F et 3 nécessitent le plus souvent un avis d'expert. Les examens d'imagerie seront, dans cette situation, volontiers multimodaux (TDM, IRM et échographie de contraste).**

#### **V.1.2) Kystes denses :**

La densité spontanée est  $> 50$  UH. Ces kystes sont homogènes avec des limites régulières et surtout ne se rehaussent pas après injection de produit de contraste. Ces kystes sont surveillés et ne relèvent pas d'un traitement chirurgical.

### **V.2) Tumeurs bilatérales et multifocales :**

Cinq pour cent des tumeurs du rein sont bilatérales. Parmi les patients, une proportion importante présente une tumeur multifocale sur le rein. Le caractère multifocal d'une tumeur est fréquemment sous-estimé sur les examens d'imagerie [328]. La préservation du capital néphronique représente un enjeu majeur dans la prise en charge de ces tumeurs, d'autant plus qu'elles surviennent volontiers à un âge jeune lorsqu'elles peuvent être associées à une maladie génétique héréditaire [329].

Une biopsie doit être systématiquement réalisée avant tout primo-traitement. Une consultation à la recherche d'une maladie génétique héréditaire doit être recherchée de principe. En cas de tumeurs bilatérales, c'est le rein pouvant bénéficier d'une chirurgie conservatrice qui doit être opéré en premier. En effet, après une néphrectomie élargie, la chirurgie conservatrice sur le rein controlatéral restant expose au risque de dialyse transitoire par nécrose tubulaire aiguë. En cas de tumeurs malignes bilatérales, les options thérapeutiques comprennent : la chirurgie conservatrice parfois itérative, les thérapies mini-invasives (radiofréquence ou cryothérapie) et la surveillance active. Dans la maladie de VHL, les tumeurs malignes sont classiquement traitées à partir du seuil de 30 mm. Ces tumeurs multifocales et bilatérales sont à haut risque de récurrence locale après traitement des tumeurs initiales [330].

Recommandations pour la prise en charge des tumeurs bilatérales du rein [110].	Grade
<b>Une consultation d'oncogénétique doit être proposée de principe.</b>	<b>B</b>
<b>Une biopsie doit être systématiquement réalisée avant tout primo-traitement.</b>	<b>D</b>
<b>En cas de tumeurs bilatérales, c'est le rein pouvant bénéficier d'une chirurgie conservatrice qui doit être opéré en premier.</b>	<b>D</b>

### **V.3) Rein unique :**

Le traitement d'une tumeur sur un rein unique représente un véritable challenge pour éviter au patient le passage en dialyse définitive [331–334]. L'objectif principal de la prise en charge reste cependant le traitement curatif du cancer. Une biopsie doit être réalisée avant tout primo-traitement pour savoir si la lésion est maligne ou non.

Avant l'intervention, une consultation auprès d'un néphrologue doit être organisée pour faire un bilan de la fonction rénale (créatinine, clairance MDRD, recherche d'une néphropathie sous-jacente) et expliquer les principes de la dialyse. Le traitement de référence de la tumeur dans ce contexte reste chirurgical. Une chirurgie conservatrice du rein doit être réalisée chaque fois que possible. Les résultats oncologiques et fonctionnels à long terme sont satisfaisants. La série de Ching rapporte à 5 et 10 ans : un taux de survie globale respectivement de 78,5 et 58,5 % ; une moyenne de la filtration glomérulaire respectivement de 35 et 34 ml/min et un taux de survie sans récurrence respectivement de 72 et 63 % [325]. La chirurgie ouverte reste la technique de référence. La chirurgie coelioscopique ou robotique peut être utilisée dans cette situation dans des centres experts [335,336]. Les thérapies mini-invasives percutanées (radiofréquence ou cryothérapie) représentent une alternative thérapeutique possible avec cependant des résultats sur la survie sans récurrence inférieurs à la chirurgie. Les principaux avantages de ces thérapies résident dans la préservation du capital néphrotique et la possibilité de réaliser des traitements itératifs [337].

Recommandations pour la prise en charge des tumeurs sur rein unique [110]	Grade
Une biopsie doit être réalisée avant tout primo-traitement.	D
Avant l'intervention, une consultation auprès d'un néphrologue doit être organisée pour faire au mieux le bilan de la fonction rénale et expliquer les principes de la dialyse.	D
Une chirurgie conservatrice du rein doit être réalisée chaque fois que possible.	C
Les thérapies ablatives (radiofréquence ou cryothérapie) représentent une option intéressante comme rattrapage après récurrence de chirurgie ou comme primo- traitement.	C

### **V.6) Cancers du rein et insuffisance rénale chronique :**

Les cancers du rein développés chez les patients qui présentent une insuffisance rénale chronique sont :

- 10 fois plus fréquents que dans la population générale ;
- de bon pronostic et de bas grade ;
- exceptionnellement métastatiques ;
- le plus souvent de découverte fortuite au cours de la surveillance du patient insuffisant rénal chronique ou au cours d'un bilan pré-greffe ;
- moins fréquemment des carcinomes à cellules claires (89 % dans la population générale vs 59 % dans cette population) ;
- plus fréquemment des carcinomes tubulopapillaires (37 % dans cette population vs 7 % dans la population générale) [338–340].

**Une imagerie annuelle (échographie rénale ou TDM multiphasique) doit être réalisée chez les patients qui présentent une insuffisance rénale chronique en raison de la plus grande fréquence de cancer du rein dans cette population.**

### **V.7) Cancers du rein et transplantés rénaux :**

Les cancers sur greffon rénal sont [341] :

- rares (0,94 %) ;
- de bas grade ;
- le plus souvent des carcinomes tubulo-papillaires ;
- de diagnostic précoce grâce au suivi de greffe ;
- justifiables chaque fois que cela est possible d'un traitement conservateur (chirurgical de type tumorectomie ou percutané par radiofréquence ou cryothérapie).

## **DEPISTAGE [6]**

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.

### **A) INDICATIONS :**

#### **A.I) Le dépistage génétique :**

##### **A.I.1) Dans le cadre de la maladie de Von Hippel Lindeau :**

Il s'agit d'un typage génétique indiqué dès l'âge de 5 ans par un généticien, il concerne :

- Les sujets atteints
- Les sujets prédisposés dans la famille du sujet atteint.

##### **A.I.2) Devant un cancer à cellules rénales bilatérales ou multiples :**

Il convient de réaliser un diagnostic génétique à la recherche de la mutation du gène VHL même en l'absence de la maladie de Von Hippel Lindeau dans cette population.

#### **A.II) La surveillance morphologique régulière :**

Elle est indiquée :

- Chez les patients porteurs ou apparentés à un sujet porteur de la maladie de Von Hippel Lindeau et dans le cadre d'un cancer du rein chez un sujet de moins de 45 ans sans signes de la maladie de VHL.
- Dans le cadre des cancers familiaux
- Les insuffisants rénaux dialysés
- Les sujets transplantés
- Pour les sujets avec un kyste classé IIF selon la classification de Bosniak.
- L'intérêt d'un dépistage systématique par l'échographie reste controversé en raison de la faible incidence du cancer dans la population générale.

**B) LES MOYENS :****B.I) Dans le cadre de la maladie de VHL :**

La surveillance est réalisée dès l'âge de 5ans. Elle repose sur :

- Une échographie, une TDM ou une IRM des reins et des surrénales
- Un fond d'œil tous les ans
- Une IRM cérébrale et médullaire

**B.II) Dans le cadre des cancers du rein familiaux :**

En absence de signes de la maladie génétique, il est licite de proposer une surveillance dans cette population dès l'âge de 30 ans ou 10 ans avant l'âge correspondant à l'âge du diagnostic du cas le plus précoce dans la famille. Il s'agit d'une surveillance par une échographie rénale tous les deux ans.

**B.III) Cancer du rein chez un sujet de moins de 45 ans :**

La surveillance reposera sur une échographie tous les 2 ans.

**B.IV) Les insuffisants rénaux dialysés et les transplantés :**

Cette population nécessite une surveillance échographique annuelle.

**B.V) Les sujets avec un kyste classé IIF selon la classification de Bosniak :**

Il s'agit d'une surveillance tous les 6 mois pendant 2 ans. Elle repose sur la réalisation, d'une TDM, et d'une IRM.

## **MATERIEL ET METHODES**

Il s'agit d'une étude rétrospective, étalée sur une période de sept ans (2007–2013) colligeant les cas de tumeurs malignes du rein enregistrés au service d'Urologie au Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès. 40 dossiers exploitables sur un nombre total de 45 ont été analysés.

Les paramètres étudiés étaient l'âge, le sexe, les antécédents, le délai du diagnostic, la symptomatologie clinique, le bilan radiologique, le type d'intervention, les résultats anatomopathologiques, ainsi que le stade histologique TNM et le suivi.

Le diagnostic a été retenu sur des arguments cliniques, radiologiques et anatomopathologiques.

## RESULTATS

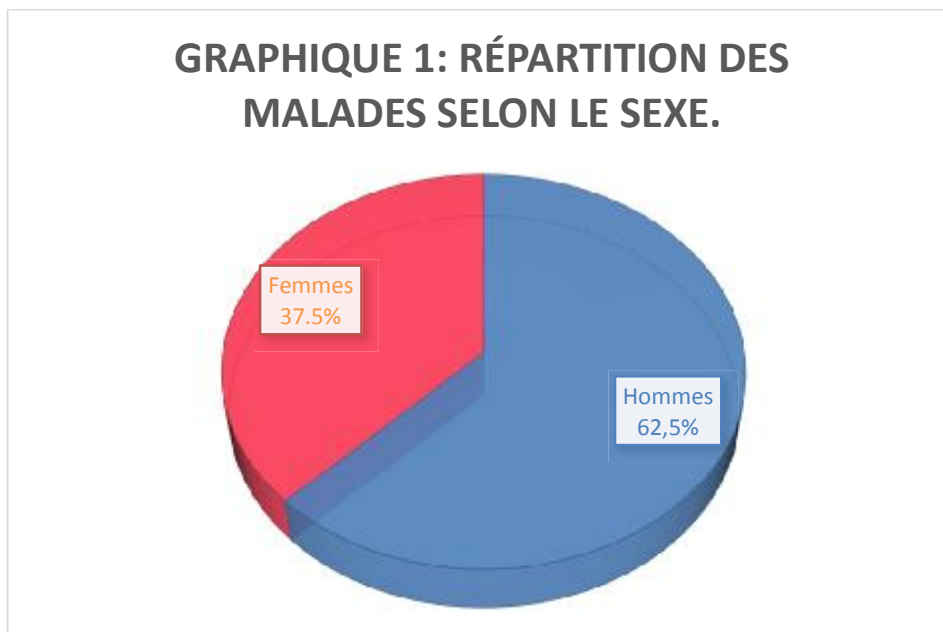
### I. L'âge :

L'âge moyen de découverte est de 58 ans et demi, avec des extrêmes de 24 et 84 ans.

La moyenne d'âge pour les hommes est de 56 ans, pour les femmes elle est de 61 ans.

### II. Le sexe :

Les patients se répartissent en 25 hommes soit 62,5%, et 15 femmes soit 37.5%. Le sexe ratio est de 1,66 [Graphique 1].



### III. Les antécédents :

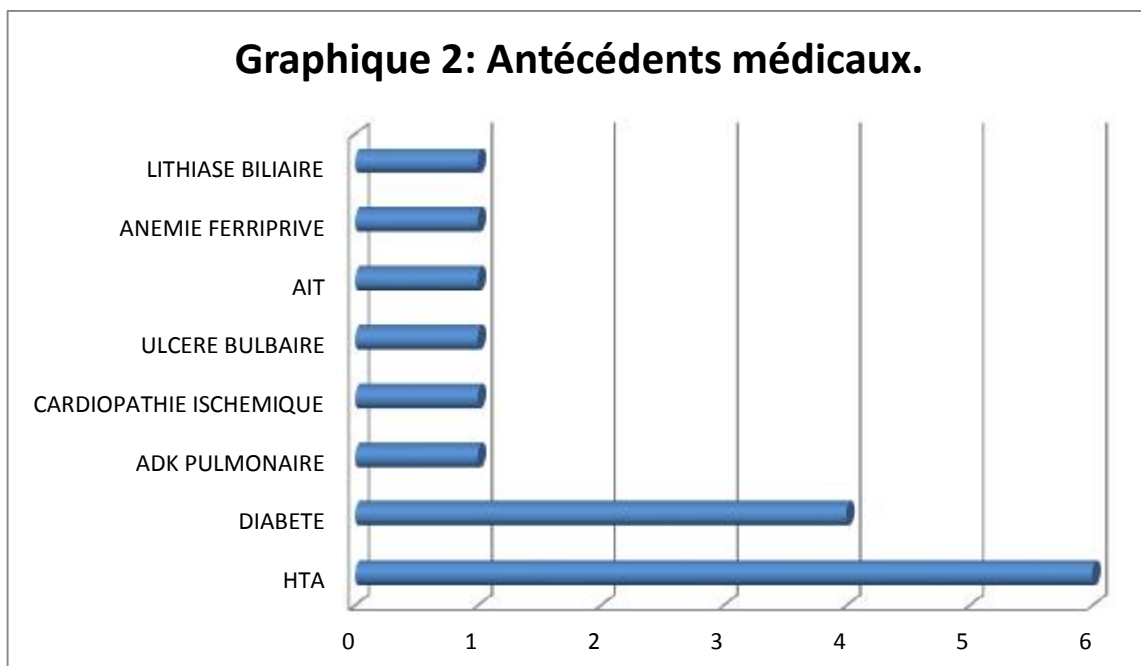
- ✓ Pour les antécédents médicaux :

Six patients sont suivis pour hypertension artérielle (15%).

Quatre patients sont connus diabétiques (10%).

Et six patients (15%) ont d'autres antécédents médicaux :

- Un malade est connu porteur d'un adénocarcinome pulmonaire localement avancé, ayant reçu 9 cures de chimiothérapie et 30 séances de radiothérapie la dernière au mois 07/2013.
- Un malade est suivi pour cardiopathie ischémique sous traitement.
- Un patient a un antécédent d'ulcère bulbaire depuis 10 ans sous traitement médical.
- Un antécédent d'accident ischémique transitoire chez un malade.
- Un malade est suivi pour anémie ferriprive traitée par supplémentation ferrique.
- Un malade a dans ses antécédents la notion de lithiase urétérale droite il y a 16 ans sous traitement symptomatique.



## ✓ Pour les antécédents chirurgicaux :

09 de nos patients ont des antécédents chirurgicaux (22,5%).

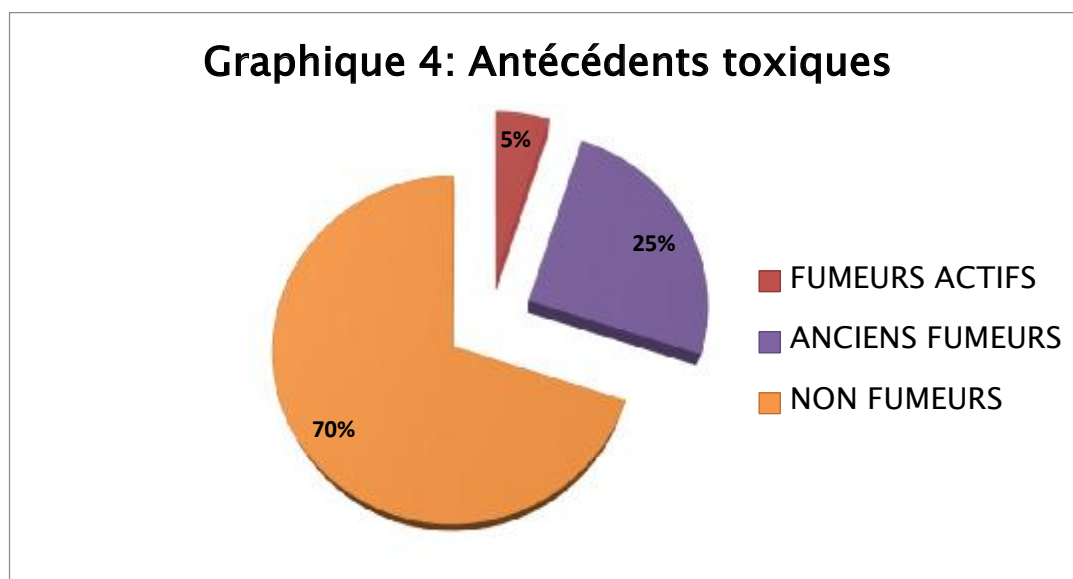
- Deux malades ont été opérés pour hernie inguinale, un il y a 27 ans pour hernie inguinale gauche, l'autre il y a 17 ans pour une hernie droite.
- Une malade a été opérée il y a 2 ans pour un neurinome en regard de L5.
- Un malade a été cholécystectomisé il y a 14 ans, opéré pour hernie inguinale droite il y a 12 ans, et opéré il y a 2 mois pour compression médullaire lombaire par un processus tumoral de L4 ostéolytique avec une radiothérapie néoadjuvante. L'examen anatomopathologique est revenu en faveur d'une localisation secondaire de carcinome à cellules rénales, et l'immunohistochimie a orienté vers une origine rénale (CD10+, CK7 -), le patient a également bénéficié d'une greffe osseuse.
- Un malade a été amputé de la cuisse droite il y a 6 ans pour ostéosarcome du genou droit.
- Une patiente a été opérée par thyroïdectomie totale il y a 7 ans avec substitution par Levothyrox®.
- Un malade a été cholécystectomisé il y a 13 ans.
- Un malade a été opéré pour kyste rénal droit il y a un an, et il y a 5 mois pour kyste rénal droit abcédé.
- Une malade a bénéficié d'une mastectomie droite il y a 5 mois pour carcinome médullaire du sein.

## ✓ Aucun antécédent familial de cancer du rein n'a été noté.

## ✓ Pour les antécédents toxiques :

On a noté l'antécédent de tabagisme chez 12 patients soit chez 30% des cas.

Deux patients sont des fumeurs actifs (5%), et 10 patients sont sevrés (25%).



#### **IV. Le délai diagnostique :**

Le délai de diagnostic est très variable allant de 22 jours à 5 ans, avec une moyenne de 10 mois et demi.

6 cas (15%) sont de découverte fortuite.

#### **V. Diagnostic :**

La lombalgie est l'expression clinique la plus fréquente, elle est retrouvée chez 24 de nos patients soit dans 60% des cas.

L'hématurie est notée chez 14 malades, soit dans 35% des cas.

L'AEG était le mode révélateur chez 7 patients, la dysurie chez 4 patients, la pesanteur chez 2 patients, et la masse lombaire chez un malade.

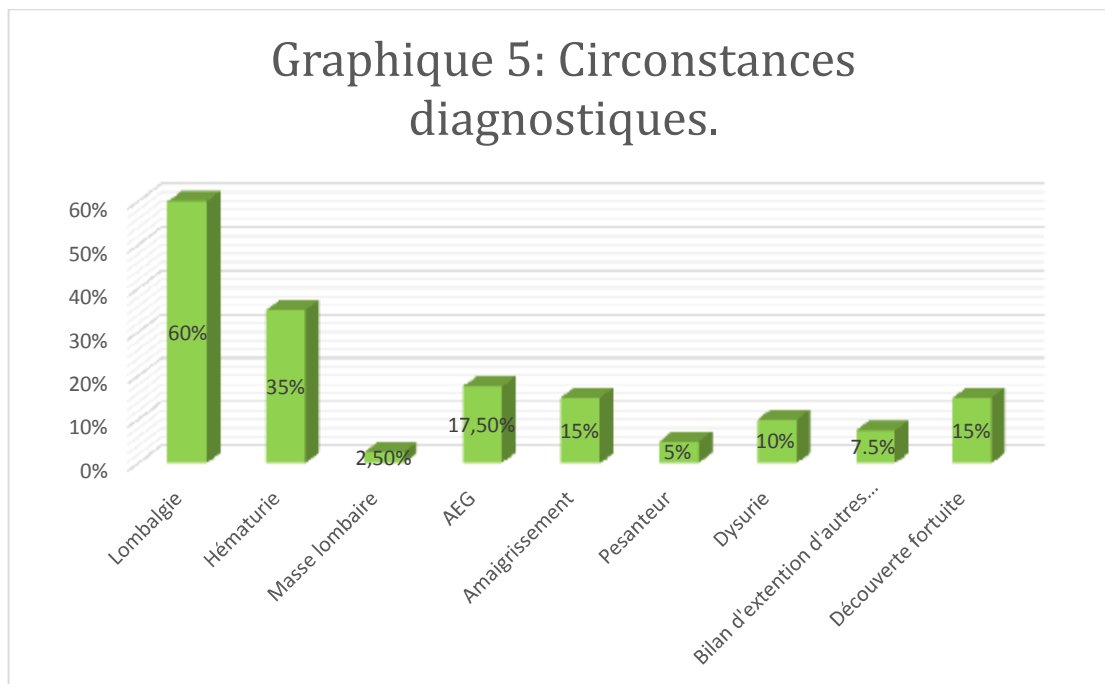
On a noté la fièvre chez un seul malade soit 2,5 % des cas, et l'anémie chez un autre soit 2,5 %.

Pour trois patients (7,5%), le diagnostic a été posé à l'occasion du bilan d'extension d'autres tumeurs, de l'œsophage, du poumon et du sein.

En revanche, la découverte est fortuite chez 6 patients, soit 15%.

- Chez trois patients, le diagnostic a été posé à l'occasion du bilan d'extension de tumeurs, de l'œsophage, du poumon et du sein.
- Chez un patient, à l'occasion de bilan radiologique explorant des douleurs de l'hypochondre, patient étant suivi pour vésicule biliaire lithiasique.
- Chez le quatrième patient, lors d'une échographie réalisée par un gastrologue dans le cadre d'un examen systématique.
- Et chez un autre malade lors d'une échographie abdominale.

Le graphique 5, illustrent les circonstances diagnostiques.



## **VI. Bilan paraclinique :**

### **VI.1) Echographie :**

L'échographie a été pratiquée chez 37 patients (92,5%), et avait mis en évidence une masse d'échostructure tissulaire chez 36 de ces patients soit dans 97% des cas. Chez un malade, l'échographie abdominale a été réalisée dans le cadre de ses

douleurs de l'hypochondre droit (le patient étant suivi pour vésicule biliaire lithiasique), et elle n'a pas pu trancher sur une lésion rénale.

Les 3 autres patients (7,5%) n'ont pas bénéficié d'échographie rénale, le diagnostic de tumeur rénale a été posé par le scanner chez deux malades dans le cadre d'un bilan d'extension d'autres tumeurs, chez le premier pour une tumeur de l'œsophage, et chez la deuxième pour une tumeur du sein. Pour le troisième malade, c'était dans le cadre d'un bilan de contrôle de sa tumeur pulmonaire.

## **VI.2) Tomodensitométrie (TDM) :**

L'uro-scanner a été réalisé chez tous nos patients, et a permis de confirmer le diagnostic dans tous les cas. Il s'agit d'une masse de densité tissulaire souvent hétérogène, se rehaussant après injection de produits de contraste. Le processus rénal a été nécrosé chez un patient (2,5%).

Par ailleurs, la TDM a objectivé ; un franchissement capsulaire chez 3 patients (7,5%), envahissement de la fascia Gerota chez 2 patients (5%), un envahissement ganglionnaire chez 5 malades (12,5%), un nodule surrénalien très probablement métastatique chez un cas et chez un autre cas, une tumeur rénale étendue au pôle inférieur de la rate et au muscle psoas avec un processus tumoral du plancher vésical étendu à la loge pré et latéro-reclale droite.

La taille moyenne des lésions en TDM est de 106,18 mm, avec des extrêmes de 15 et 200mm.

## **VI.3) Imagerie par résonance magnétique (IRM) :**

L'IRM a été réalisée chez un patient (2,5%), opéré pour un neurinome en regard de L5, 2 ans avant ses lombalgies lombaires.

Elle a objectivé une masse gauche d'allure tumorale, avec récurrence ou résidu tumoral du neurinome et un aspect infiltré du rachis dorso-lombaire.

L'angio-IRM a été réalisée chez un malade pour explorer les structures vasculaires, après doute sur un thrombus de la VCI sur la TDM. Elle n'a pas montrée de thrombus vasculaire ni de la veine cave inférieure ni de la veine rénale.

#### **VI.4) Urographie intraveineuse :**

Elle a été réalisée chez un malade (2,5%) et avait objectivé une amputation des groupes caliciels moyen et inférieur du rein en rapport avec la néoformation.

### **VII. La ponction biopsie percutanée (PBP) :**

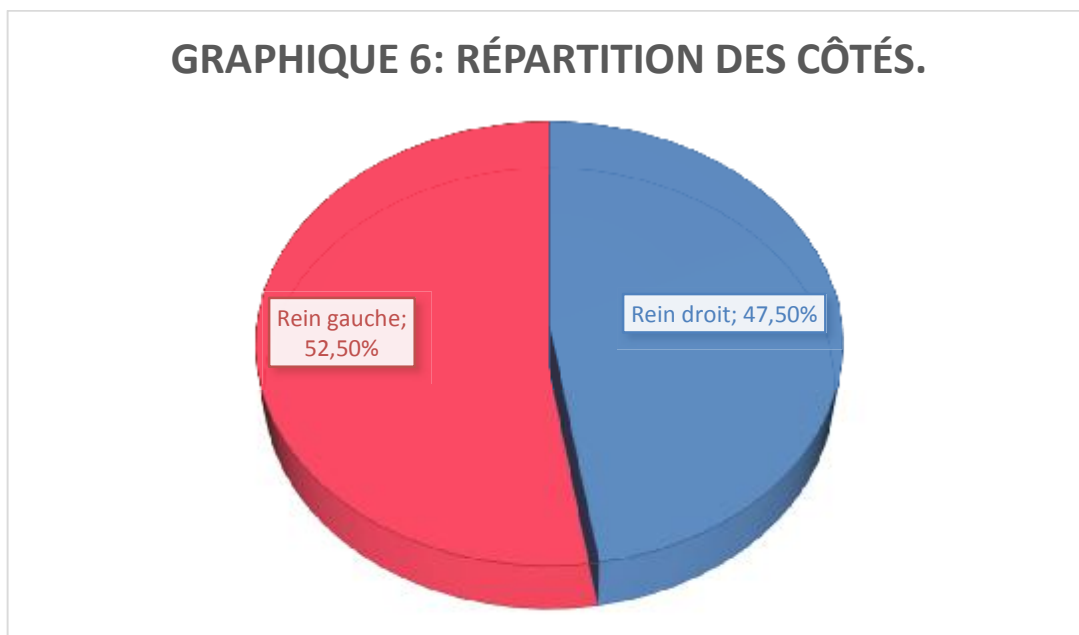
La PBP a été réalisée chez 5 patients (12,5%).

- Dans le premier cas, dans le cadre d'une masse rénale découverte lors du bilan d'extension d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage, pour trancher entre l'origine primitive ou secondaire d'une néoformation rénale. Le résultat anatomopathologique a objectivé un carcinome à cellules claires du rein.
- Dans le deuxième cas, dans le cadre du bilan d'extension d'un ostéosarcome métastatique du genou. L'aspect histologique était compatible avec une localisation rénale de l'ostéosarcome connu.
- Dans le troisième cas, elle a été réalisée dans le cadre du bilan d'extension d'un adénocarcinome pulmonaire localement avancé avec masse rénale suspecte sur le scanner. L'examen anatomopathologique a objectivé un carcinome à cellules claires du rein.

- Dans le quatrième cas, dans le cadre du bilan d'extension d'un carcinome médullaire du sein avec image scannographique suspecte du rein. L'examen anatomopathologique était en faveur d'un carcinome chromophile.
- Dans le cinquième cas, la PBP a été réalisé chez un patient présentant une masse rénale de 90 mm avec envahissement de la fascia Gerota et un contact intime avec le psoas. Dont le résultat a objectivé un carcinome à cellules claires du rein.

### VIII. Localisation tumorale :

Le processus tumoral était du côté gauche chez 21 malades soit dans 52,5% des cas, et du côté droit chez 19 malades soit dans 47,5% des cas. [Graphique 6].



## IX. Bilan d'extension :

La radiographie thoracique a été réalisée chez tous nos patients avec un aspect normal dans la majorité des cas.

Un complément par TDM thoracique a été effectué chez cinq patients (12.5%), ayant objectivé les aspects suivants :

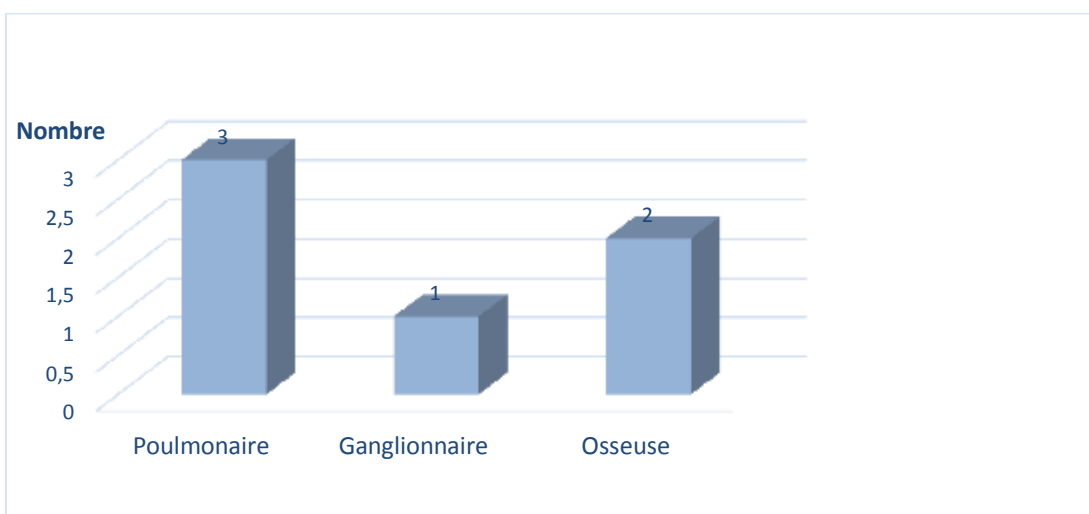
- Un goitre nécrosé lobaire thyroïdien gauche.
- Un nodule spiculé suspect du lobe inférieur droit périphérique, avec amas de calcifications pleurales droites au niveau de la gouttière costo-vertébrale droite.
- Micronodules et nodules pulmonaires bilatéraux au nombre de 7 probablement en rapport avec des localisations secondaires.
- Et un aspect normal chez les deux autres cas.

La TDM thoraco-abdomino-pelvienne (TAP) a été réalisée chez 5 patients (12,5%).

La scintigraphie a été réalisée chez deux malades (2,5%).

Nous avons recensé lors de notre étude, 6 patients, soit 15% présentant des métastases lors du diagnostic de la tumeur rénale.

Le graphique 7 résume le nombre et les sites retrouvés.



**Graphique 7: Localisation métastatique.**

## **X. Traitement :**

Le geste chirurgical a consisté en une néphrectomie totale élargie chez 34 patients soit 85%, par voie laparotomique chez 33 cas (97%) et laparoscopique chez un malade avec conversion en lombotomie (3 %). Chez une candidate, la néphrectomie totale a été associée à une cholécystectomie (La TDM avait également montrée une vésicule biliaire multilithiasique). Chez un autre malade chez qui le résultat anatomopathologique était en faveur d'un adénocarcinome à cellules claires, avec métastases pulmonaires, et poly ADP métastatiques un complément par traitement anti-angiogénique a été proposé à base de la Sunitinib à raison de 50mg/jour pendant 4 semaines avec pause de 2 semaines.

Une néphrectomie de cytoréduction post traitement antiangiogénique a été préconisée chez une patiente jeune avec à la TDM une tumeur rénale localement avancée non opérable.

La néphrectomie partielle a été préconisée chez deux patients (5%).

Pour 4 patients (10 %), l'abstention chirurgicale a été justifiée par le stade évolué localement ou métastatique et/ou le mauvais état général avec syndrome paranéoplasique.

## **XI. Anatomo-pathologie :**

L'examen anatomopathologique a été réalisé chez 38 patients (95%).

L'étude histologique a été réalisée sur la pièce de néphrectomie chez 36 patients (90%), et sur des carottes de biopsies rénales chez 5 patients (12,5%) dont deux d'entre eux n'ont pas été opérés.

Les diamètres des tumeurs du rein retrouvés dans notre série s'échelonnent entre 15 mm pour le diamètre le plus petit et 19cm pour les tumeurs les plus importantes, avec une moyenne de 8,5 cm.

L'étude anatomopathologique a objectivé les résultats suivants : [Graphique 8].

Une prédominance de l'adénocarcinome à cellules claires retrouvé chez 25 patients, soit 65,8% des cas.

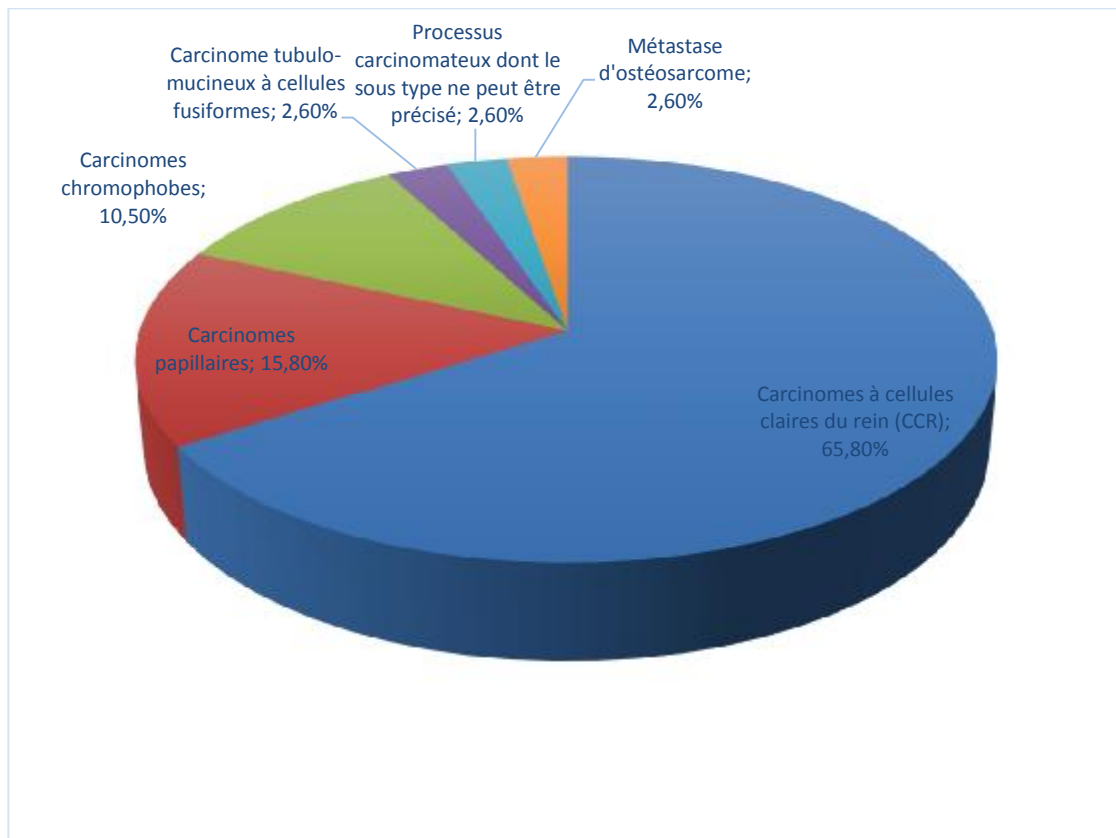
6 cas de carcinome papillaire, soit 15,8%.

4 cas de carcinome chromophile, soit 10,5%.

Un cas de carcinome tubulo-mucineux à cellules fusiformes, soit 2,6%.

Processus carcinomateux dont le sous type n'a pas pu être précisé chez un malade, soit 2,6%.

Et chez un malade, une localisation rénale d'ostéosarcome, soit 2,6%.



Graphique 8 : Données anatomo-pathologiques.

## **XII. Pronostic :**

Les facteurs pronostiques exploités dans notre étude sont le grade nucléaire de Fuhrman et la classification TNM.

### **A) Grade de Fuhrman :**

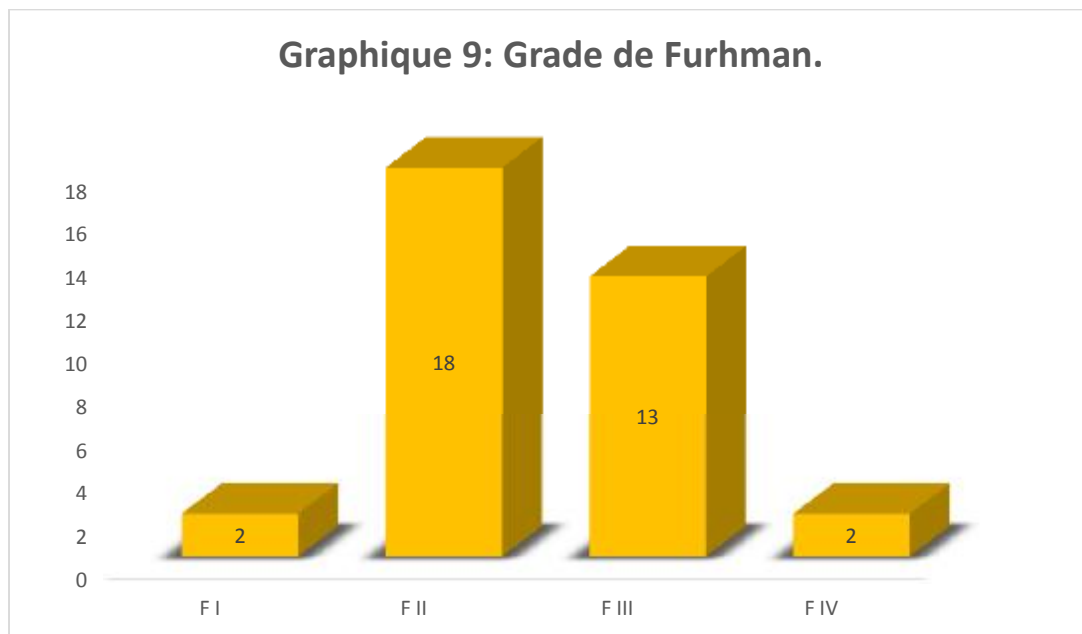
Le grade nucléaire de Fuhrman a été réalisé chez 35 patients, soit 87,5 % des cas.

Le grade I est retrouvé chez 2 patients (5,7%).

Le grade II est le plus souvent rencontré, il est retrouvé chez 18 patients, soit 51,43% des cas.

Le grade III est retrouvé chez 13 malades, soit 37,14%.

Et le grade IV chez 2 malades, soit 5,7% [Graphique 9].

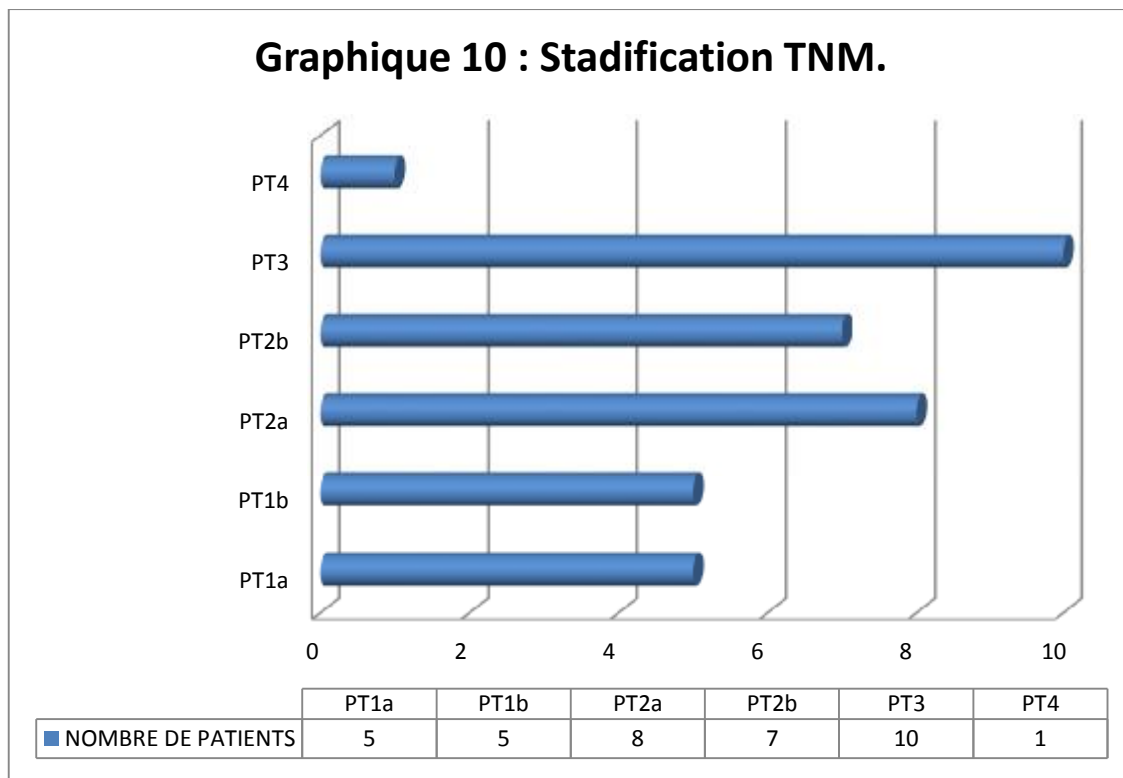


## B) Classification TNM :

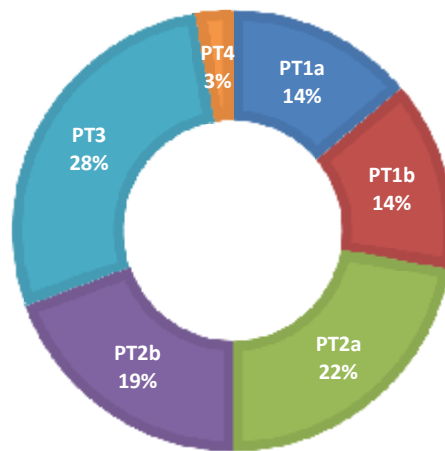
Le stade TNM a été recueilli chez les 36 patients opérés, soit 90% des cas.

Les résultats étaient comme suit :

Stade	Nombre de cas	Pourcentage
PT1a	5	13,89 %
PT1b	5	13,89 %
PT2a	8	22,22 %
PT2b	7	19,44 %
PT3	10	27,78 %
PT4	1	2,78 %



GRAPHIQUE 11 : POURCENTAGE DES STADES TNM.



### XIII. Evolution :

Les suites opératoires immédiates étaient bonnes en dehors d'incidents survenus chez une patiente et qui sont comme suit :

- La survenue immédiate d'un infarctus du myocarde antéro-septal (Pour lequel la patiente a été mise sous traitement anti-thrombotique fait d'héparine de bas poids moléculaire, d'antiagrégant plaquettaire, d'IEC et de statines).
- La survenue le lendemain d'un hématome sous capsulaire du foie ayant régressé spontanément de 7cm à 5cm.
- Et d'une hypernatrémie qui a été corrigée.

Le suivi à long terme basé sur les arguments cliniques, et morphologiques (radiographie du thorax, échographie abdominale, TDM abdominale) n'a pu être fait chez tous les patients. On a noté une bonne évolution chez ceux qui en ont bénéficié.

## DISCUSSION

Les résultats de notre étude rejoignent ceux de la littérature en termes d'âge et de sexe des patients. En effet, dans notre série, l'âge moyen de découverte était près de la soixantaine (58,5 ans) avec une prédominance masculine estimée à 62,5%.

Une étude rétrospective en 2008 de 155 tumeurs malignes du rein colligées durant une période de 18 ans au sein du service d'urologie B au CHU Ibn Sina à Rabat, a objectivé les mêmes résultats, avec un âge moyen de découverte de 60 ans, des extrêmes de 18 et 85 ans, et avec une prédominance masculine estimée à 67,7% [345].

Sur une base de données établie en 2012 au CHU de Grenoble incluant 766 cas de cancer rénal sur une durée de 10 ans, l'âge moyen de découverte était de 60 ans avec une prédominance masculine estimée à 71,5%, ce qui rejoint nos résultats [9].

Une autre étude menée au Suède en 2014, sur 5553 cas de cancer rénal, étudiés à partir du registre national de cancer rénal au Suède. Ses résultats étaient proches des nôtres, avec un âge de découverte de 66 ans, et une prédominance masculine de 61,23% [342].

Le délai diagnostique dans notre série était en moyenne de 10 mois et demi, ce qui est inférieur au résultat retrouvé dans la série de 15 dossiers étudiée dans notre service d'urologie au CHU de Fès en 2007 avec un délai diagnostique de 15 mois [349]. Notre résultat était proche des résultats d'autres séries ; 12 mois [344], 10 mois et demi [343] et 9 mois [345].

Plusieurs études récentes ont montré que le mode de découverte avait une valeur pronostique. Les cancers du rein découverts fortuitement sont intracapsulaires dans 80% des cas, alors que les cancers symptomatiques au moment du diagnostic sont extracapsulaires dans plus de la moitié des cas. Les tumeurs ainsi peuvent être classées en : tumeurs de découverte fortuite, tumeurs symptomatiques, tumeurs

associées à une altération de l'état général, ou tumeurs découvertes par une métastase symptomatique.

Actuellement, plus de 50% des CCR sont détectés fortuitement en utilisant les différents moyens d'imagerie pour étudier une variété de symptômes non spécifiques [173 ,175], comme en témoignent différentes études ; Valentin ARNOUX a objectivé dans sa base de données établie au CHU de Grenoble 60,79 % de tumeurs découvertes fortuitement [9]. Jean-François POISSON quant a lui, a conclu à une découverte fortuite de cancer rénal dans 51,2 % des cas dans une étude monocentrique de 810 patients sur une durée de 15 ans au service d'Urologie à l'Hôpital Necker de Paris [346].

Dans notre étude, seulement 15 % de tumeurs étaient découvertes de manière fortuite.

Par ailleurs, on a noté une augmentation de ce taux par rapport à celui enregistré il y a 7 ans avec aucun cas de découverte fortuite [349]. Malgré cette augmentation, ça reste au-dessus des taux retrouvés dans les pays occidentaux où près de 60 % des cas sont maintenant découverts fortuitement à un stade précoce [350,351]. Ceci peut être expliqué par l'utilisation plus massive et plus pointue de l'imagerie médicale dans les pays développés. Le long délai de consultation est lié à plusieurs facteurs comme la négligence des patients, la pauvreté, l'éloignement des structures sanitaires spécialisées et parfois à l'absence d'un système de sécurité sociale.

Notre résultat de 15 % de découverte fortuite reste comme même supérieur à d'autres taux enregistrés dans d'autres études ; 12,9 % dans une série de 155 cas en 2008 au service d'urologie B au CHU de Rabat [345], 3,5% au service d'urologie A au CHU de Rabat en 2009 [5], 2,7% au service d'urologie à l'hôpital Aristide-Le-Dantec à Dakar entre 2000 et 2009 [343], et 1,6% à l'Hôpital universitaire de Lagos à Nigeria en 2011 sur une série de 64 patients sur une durée de 11 ans [344].

La symptomatologie clinique était polymorphe, dominée par les signes urologiques. Les lombalgies étaient le signe révélateur le plus noté, retrouvé dans 60% des cas. Ce chiffre est proche de celui retrouvé dans la série de A. BENLEMLIH étudiée il y a 7 ans avec un taux de 66,66% [349], et de celui enregistré au service d'urologie A à Rabat (68 %) [5]. Par contre il est largement supérieur à ceux notés dans d'autres séries ; 29 % [346] et 9,77 % [9].

L'hématurie était révélatrice de cancer rénal dans 35 % des cas chiffre proche de ceux notés dans la littérature [343, 344, 346].

La masse lombaire qui apparait tardivement était dans notre étude le mode de découverte dans 2,5 %. Par rapport à 53,33 dans la série d'A. BENLEMLIH [349], 77% dans l'étude menée au Sénégal [343], et 0,5 % dans la base de données à Grenoble [9].

**Tableau 7 : La Fréquence des signes urologiques révélateurs.**

Références	Années	Lombalgies %	Hématurie %	Masse lombaire %
J.F POISSON [346]	2005	29,1	22,8	4,3
BENLEMLIH [349]	2007	66,66	26,66	53,33
BENJELLOUN [345]	2008	32,3	45,2	41,9
AGOUZAL [5]	2009	68	53	35
FALL [343]	2011	87,8	50	77
TIJANI [344]	2011	86	40,6	36
ARNOUX [9]	2012	9,77	9,77	0,5
Notre série	2014	60	35	2,5

L'altération de l'état général est un mode de révélation de plus en plus tardif. Dans notre étude, elle est retrouvée dans 17,5 % des cas. Ce chiffre étant supérieur aux taux retrouvés dans les séries d'ARNOUX [9] et de J.F POISSON [346] avec respectivement 4,82 % et 7,3 %.

Les syndromes paranéoplasiques sont présents dans moins de 5 % des cas. Ils sont non spécifiques et réversibles après néphrectomie en l'absence de métastases [352].

Dans notre série, ils étaient présents chez 5 % des cas ; avec une fièvre chez 2,5 % des cas et une anémie également chez 2,5 % des cas. Par rapport à 12,5% dans la série de 2007 [349], 12,9 dans la série de BENJELLOUN [345], 1,4% dans la base de donnée d'ARNOUD [9].

L'échographie, est souvent à l'origine du diagnostic précoce de petites lésions, elle est très performante pour l'étude des tumeurs du rein. C'est avec la tomodensitométrie, l'examen de référence. Elle est cependant opérateur-dépendante. Sa sensibilité est de 85 % en cas de tumeur de plus de 3 cm. Sur l'échographie, le cancer du rein est une masse tissulaire iso- ou hyperéchogène sans renforcement postérieur. Des zones de nécrose hypoéchogènes sont visibles en cas de tumeurs volumineuses. Elle participe au bilan d'extension [352].

Dans notre étude, l'échographie a été réalisée chez 37 patients soit 92,5 % des cas objectivant une masse d'échostructure tissulaire dans 97 % des cas, avec doute sur une lésion rénale dans 3 % des cas, contre 8 % d'erreur diagnostic dans la littérature [5].

L'UIV a été réalisé chez un seul malade (2,5%).

L'uro-scanner a été réalisé chez tous nos patients, et a permis de confirmer le diagnostic dans tous les cas. Il s'agit d'une masse de densité tissulaire souvent

hétérogène, se rehaussant après injection de produits de contraste. Le processus rénal a été nécrosé chez un patient (2,5%).

Ces chiffres montrent que l'UIV est de plus en plus remplacée par la TDM. Effectivement le scanner est devenu le gold standard pour l'exploration des masses rénales [195].

Au moment du diagnostic, seulement quelques rares patients symptomatiques présentent des symptômes dus à une maladie métastatique [172], mais classiquement, on estime qu'environ la moitié des cancers du rein sont ou deviendront métastatiques [4]. Dans notre série l'atteinte métastatique était présente dans 15 % des cas au moment du diagnostic. Dans la série d'Agouzal, elle l'était dans 26 % des cas. 23,7 % dans la série de Benjelloun.

Le site métastatique le plus touché dans notre série étant pulmonaire.

Il existe plusieurs types histologiques de cancers du rein, le plus fréquent étant le carcinome à cellules rénales (CCR) qui représente plus de 85% de tous les cancers du rein et est le neuvième cancer le plus fréquent dans les pays développés [2]. Alors que les tumeurs papillaires représentent le second groupe le plus fréquent de tumeurs du rein (environ 10 %) [98].

Dans notre série, le CCR était le type histologique le plus fréquent avec un pourcentage de 65,8 %, et le deuxième en termes de fréquence était le carcinome papillaire présent dans 15,8 % des cas.

En comparant avec d'autres séries, le carcinome conventionnel était toujours la tumeur majoritairement représentée, et le carcinome papillaire en deuxième rang (sauf pour la série de BENLEMLIH où il a été en 3<sup>ème</sup> position après le carcinome chromophile), avec des fréquences différentes comme le montre le tableau suivant.

**Tableau 8 : Pourcentages du CCR et du carcinome papillaire.**

Séries	J.F POISSON 2005 [346]	BENLEMLIH 2007 [349]	BENJELLOUN 2008 [345]	AGOZAL 2009 [5]	TJANI 2011 [344]	ARNOUD 2012 [9]	Notre série 2014
Pourcentage du CCR	73,1 %	64,28 %	84,8 %	83 %	60 %	72,65 %	65,8 %
% du carcinome papillaire	11,4 %	14,28 %	4 %	11 %	26,7 %	14,56 %	15,8 %

Pour le carcinome chromophile, il s'observe dans environ 5 à 7 % des cas [102]. Il a été présent dans 10,5 % dans notre série par rapport à 21,42 % dans l'antérieure série du service [349].

Un cas de carcinome tubulo-mucineux à cellules fusiformes a été répertorié dans notre étude (2,6 %), qui est une tumeur exceptionnelle selon la littérature [99].

Deux facteurs pronostics usuels relevés dans notre étude sont le stade TNM et le grade nucléaire de Furhman.

Dans notre série, le grade nucléaire de Furhman était dans la majorité des cas II et III (88,57 % des cas) ce qui rejoint les proportions de la littérature [180, 342, 346].

Pour la classification TNM, le stade et pT3 sont les plus représentés, l'envahissement métastatique a été noté dans 15 % des cas. Ces chiffres retrouvés témoignent du stade avancé du néoplasme au moment du diagnostic.

A noter que, même si la classification TNM et les critères histologiques comme le grade nucléaire restent les bases des systèmes pronostiques dans le cancer du rein localisé, il n'est pas de même pour le cancer du rein métastatique où le pronostic est fonction du degré de progression métastatique qui fait appel à des variables biologiques et moléculaires qui peuvent constituer un paramètre pronostic prédictif de la réponse thérapeutique ciblée. L'introduction dans les systèmes pronostiques de

variables biologiques et moléculaires qui sont des éléments clés de la progression métastatique et du mode d'action des thérapeutiques ciblées est un espoir tout à fait concret [345].

La néphrectomie élargie effectuée chez 94,4 % des patients opérés, est le traitement de référence du cancer du rein. Elle est indiquée aussi bien dans le cadre d'un traitement radical que dans celui d'une réduction du volume tumoral dans les stades métastatiques. Chez nos patients la surrénalectomie a été systématiquement associée à cette néphrectomie élargie du fait de la localisation prédominante de la tumeur au pôle supérieur du rein et de sa taille souvent supérieure à 8 cm. La prise en charge des cancers métastatiques doit être multimodale avec un rôle clé à la néphrectomie cytoréductrice. En effet plusieurs études ont confirmé l'intérêt de cette néphrectomie cytoréductrice chez les patients présentant un cancer du rein métastatique traités par immunothérapie [353,354]. Elle peut induire une régression spontanée des métastases chez un petit nombre de patients [355]. Parmi les cancers métastatiques, les meilleurs candidats à cette néphrectomie cytoréductrice sont ceux ayant un bon performance status, une tumeur primitive extirpable, un carcinome à cellules rénales, une absence de métastases hépatiques et une absence de métastases osseuses étendues ou au niveau du système nerveux central. La réalisation préalable d'une néphrectomie a été identifiée comme faisant partie des facteurs pronostiques des carcinomes à cellules rénales métastatiques. Chez nos patients, la néphrectomie cytoréductrice a été réalisée chez une patiente. Par ailleurs, cette néphrectomie cytoréductrice doit être suivie chez les patients de bon pronostic d'un traitement systémique [353, 355].

Dans notre série, 2 patients ont bénéficié d'une chirurgie partielle. Il est probable qu'un certain nombre des patients opérés au début de la série par néphrectomie élargie, auraient pu bénéficier d'une chirurgie partielle. La chirurgie

conservatrice du rein est le traitement logique des tumeurs unifocales, périphériques, et d'une taille inférieure à 4 cm. Plusieurs auteurs ont rapporté d'excellents résultats, avec des taux de survie allant de 78 à 100% à 5 ans. Il est établi qu'à condition d'une sélection rigoureuse, les taux de survie sans récurrence à 5 ans sont identiques à ceux de la néphrectomie élargie.

L'avènement des traitements anti-angiogéniques a suscité un immense espoir dans nos pays même si leur utilisation en néoadjuvant n'a pas encore été bien validée par des études randomisées [355] et que leur coût les rend pour le moment inaccessibles à la majorité de nos populations. Du fait de leur profil clinique nos patients peuvent bien intégrer les études multicentriques en cours sur l'utilisation de ces thérapies ciblées (en adjuvant, en néoadjuvant...). Dans notre contexte, l'apport de ces nouvelles molécules serait immense si elles parvenaient à réduire significativement la taille d'une tumeur primitive ou d'un thrombus cave permettant ainsi de réséquer une tumeur initialement inextirpable ou si elles parvenaient à éradiquer des micrométastases à la suite d'une néphrectomie élargie. Dans notre série la thérapie anti-angiogénique a été préconisée chez deux de nos malades.

## **CONCLUSION**

Le cancer du rein, représente 2% à 3% des tumeurs malignes de l'adulte, c'est le 3ème cancer urologique après celui de la prostate et de la vessie.

Dans 85 % des cas, il s'agit d'une tumeur à cellule claires.

C'est l'un des cancers qui ont bénéficié pendant ces dernières décennies des progrès réalisés dans le domaine des explorations radiologiques, de la génétique et de la prise en charge thérapeutique.

Le traitement des carcinomes rénaux à cellules claires a aussi considérablement évolué avec le développement de la laparoscopie, des techniques mini-invasives (radiofréquence et la cryothérapie) et de la récente mise sur le marché de traitement antiangiogénique. Grace auxquels, la survie globale et la survie sans progression ont été allongées chez les patients atteints d'un carcinome rénal métastatique.

La place des traitements antiangiogéniques en situation adjuvante ou néoadjuvante reste encore à définir. Toutefois, ces nouveaux traitements ouvrent des perspectives thérapeutiques réelles pour l'exérèse éventuelle de masse rénale initialement inextirpable ou en cas de récurrence précoce après chirurgie.

## RESUME

Le cancer du rein n'est pas rare.

L'objectif de notre étude est d'analyser les différents aspects épidémiologiques, cliniques, radiologiques, pathologiques et thérapeutiques du cancer du rein dans notre contexte.

Il s'agit d'une étude rétrospective à partir des dossiers des patients hospitalisés dans notre service d'urologie pour tumeurs du rein entre 2007 et 2013.

Résultats : L'âge moyen de nos patients lors du diagnostic est de 58,5 ans avec des extrêmes d'âge qui s'échelonnent de 24 ans à 80 ans.

Nous avons rapporté une nette prédominance masculine avec 25 hommes (62,5 %) contre 15 femmes (37,5 %).

Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et le diagnostic était d'environ 10 mois et demi (extrêmes : 22 jours et 5 ans).

Le diagnostic était retenu sur des arguments cliniques, radiologiques et anatomopathologiques.

La symptomatologie clinique était polymorphe, dominée par des lombalgies retrouvées chez 24 patients (60 %), l'hématurie retrouvée chez 14 cas (35%), l'altération de l'état général chez 7 patients (17,5%) et masse lombaire chez 1 cas (2,5%).

La découverte a été fortuite chez 6 patients soit 15% des cas.

L'échographie a permis le diagnostic du néoplasme chez la plupart des patients et la TDM a été utilisée comme moyen diagnostic chez tous nos malades.

Le diagnostic à un stade métastatique a été rapporté chez 6 patients (15 %), témoignant du stade avancé du cancer.

Le traitement a consisté en une néphrectomie élargie pour 34 patients (94,4%), et partielle pour 2 patients (5,5 %), le traitement antiangiogénique chez deux malades (5,5 %).

L'abstention thérapeutique était décidée chez 4 malades (10 %) vu le stade avancé du néoplasme.

L'étude anatomopathologique a retrouvé un adénocarcinome à cellules claires chez 25 patients, soit 65,8%.

**ABSTRACT:**

The kidney cancer is not uncommon.

The aim of our study is to analyze the epidemiologic data, clinical, radiological, pathological presentations and therapeutic management of kidney cancer in our context.

This is a retrospective study from cases files of a few patients hospitalized in our urological department for renal tumors between 2007 and 2013.

**RESULTS:** The mean age of the patients at time of diagnosis was 58.5 years with age extremes ranging from 24 years to 80 years.

We noticed a male predominance with 25 men (62.5%) against 15 women (37.5%).

The average time between the onset of symptoms and diagnosis was about 10 and a half months (range 22 days and 5 years).

The diagnosis was based on clinical, radiological presentations as well as histologic findings.

Symptoms were polymorphic, dominated by low back pain found in 24 patients (60%), hematuria found in 14 cases (35%), impaired general condition in 7 patients (17.5%) and mass lumbar in 1 case (2.5%).

In 6 (15% of cases) of our patients, the discovery circumstances were fortuitous.

Ultrasonography suggested the diagnosis of neoplasm in most of our patients; CT however was used to confirm diagnosis in our patients.

Six% of patients (15%) presented with metastasis at time of diagnosis reflecting an advanced stage of cancer.

The treatment consisted of radical nephrectomy for 34 patients (94.4%) and partial for two patients (5.5%) and an anti-angiogenic therapy for two patients (5.5%).

The therapeutic abstention was determined in four patients (10%) given the advanced stage of the neoplasm.

Histological study found a clear cell adenocarcinoma in 25 patients, or 65.8%.

## المخلص:

سرطان الكلي ليس سرطانا نادرا. الهدف من دراستنا هو تحليل مختلف أوجه سرطان الكلي الوبائية والسريرية والإشعاعية والمرضية والعلاجية في نطاقنا. يتعلق الأمر بدراسة رجعية همت ملفات المرضى الذين تم استشفائهم في قسم المسالك البولية من أجل ورم للكلي في الفترة الممتدة ما بين 2007 و2013. النتائج: كان متوسط عمر مرضانا عند التشخيص 58,5 عاما، أصغرها 24 عاما والعمر الأقصى 80 عاما. أغلب الحالات كانت ذكورا، بحيث ضمت دراستنا 25 رجلا أي بنسبة 62,5% مقابل 15 امرأة أي بمعدل 37,5%. وكان متوسط المدة بين ظهور الأعراض وتشخيص المرض حوالي 10 أشهر ونصف. استندنا في التشخيص على الأدلة السريرية والإشعاعية ونتائج التشريح الدقيق. كانت الأعراض السريرية مختلفة، سيطرت عليها آلام القطن التي توأجت عند 24 مريضا (60%)، أما البيلة الدموية فقد وجدت عند 14 حالة (35%)، ضعف الحالة العامة عند 7 مرضى (17,5%) والكتلة الملموسة عند حالة واحدة (2,5%). وكان اكتشاف المرض صدفة لدى ست مرضى أي ما يعادل 15% من الحالات. ولقد سمحت الموجات فوق الصوتية في تشخيص الأورام لدى معظم المرضى، أما التصوير المقطعي فقد استعمل كوسيلة تشخيص عند جميع مرضانا. تم التشخيص في مرحلة السرطان المنتشر عند 6 مرضى (15%)، مما يعكس مرحلة متقدمة للسرطان. ولقد تمثل العلاج في الاستئصال الموسع للكلياة بالنسبة لـ 34 مريضا (94,4%) وفي استئصال جزئي لمريضين (5,5%)، واستعمل العلاج المستهدف لكبح عملية تجديد الأوعية الدموية في اثنين عند مريضين (5,5%). تم الامتناع عن العلاج بالجراحة لدى أربع مرضى (10%) نظرا لحالة متقدمة من السرطان. وأفضت الدراسة النسيجية بالتشريح الدقيق إلى 25 حالة سرطان بالخلايا الواضحة أي بنسبة 65,8%.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- (1) A. Qarro, A. Ammani, K.Bazine, M.Asseban, M.Najoui, S.Jamaledine, A.Beddouch, M. Lezrek, M. Alami  
Chirurgie conservatrice dans le cancer du rein  
Département d'urologie, Hôpital Militaire Moulay Ismail, Meknès, Maroc  
African Journal Of Urology (2013) 19, 205–210
- (2) ALMA DEMIROVIC, DAVOR TOMAS, KARLA TOMIC, BORISLAV SPAJIC, AMIR IBUKIC, HRVOJE C UPIC ET BOŽO KRUŠLIN  
Correlation of vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible factor-1a expression with pathological renal artery changes in patients with renal cell carcinoma Scandinavian Journal of Urology, 2014 ; 48: 34–40
- (3) M.Peycelon, R.Renard–Penna, M. Rouprêt  
Tumeurs du rein, 2011 Elsevier Masson SAS, 5–0620 (EMC)
- (4) Khalid LMEZGUIDI.  
Référentiels sur le cancer du Rein.  
UNIVERSITE MOHAMMED V – SOUISSI FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT– ANNEE : 2013
- (5) Khadija AGOUZAL.  
Cancer du rein de l'adulte (à propos de 141 cas).  
UNIVERSITE MOHAMMED V – SOUISSI FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT– ANNEE : 2009.
- (6) <http://www-dep.iarc.fr/CancerMondial.htm>

- (7) <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/29-incidence-mortalite/38-ensemble-des-cancers/22-epidemiologie-des-cancers-en-france-metropolitaine-incidence-et-mortalite.html#ind2>
- (8) Borje Ljungberg, Steven C. Campbell, Han Yong Cho, Didier Jacqmin, Jung Eun Lee, Steffen Weikert, Lambertus A. Kiemeny  
The epidemiology of renal cell carcinoma. *European Urology* 60, 2011. 615-621.
- (9) Valentin ARNOUX  
Création et exploitation d'une base de données sur les tumeurs du rein.  
2012  
UNIVERSITE JOSEPH FOURIER FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE.
- (10) Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) : A literature review. *Cancer Treat Rev* 2008 ; 34:193-205.
- (11) Athar U, Gentile TC. Treatment options for metastatic renal cell carcinoma : a review. *Can J Urol* 2008 ; 15:3954-66.
- (12) 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 ; 115:2893-917.
- (13) Chow WH, Devesa SS. Contemporary epidemiology of renal cell cancer. *Cancer J* 2008 ; 14:288-301.
- (14) Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer* 2008 ; 44:1345-89.

- (15) International Agency for Research on Cancer : In : IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. IARC Press, Lyon, 2004, Vol 83.
- (16) 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.
- (17) 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
- (18) Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Järnholm B : Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000 ; 343(18) :1305-1311
- (19) Mc Laughlin JK, Hrubec Z, Heineman EF, Blot WJ, Fraumeni Jr JF: Renal cancer and cigarette smoking in a 26-year follow up of U.S. veterans. *Public Health Rep* 1990 ; 105:535-537
- (20) Gnarr 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
- (21) 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
- (22) 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
- (23) Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking : meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer* 2005 ; 114:101-8.

- (24) Parker AS, Cerhan JR, Janney CA, Lynch CF, Cantor KP. Smoking cessation and renal cell carcinoma. *Ann Epidemiol* 2003 ; 13:245-51
- (25) 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
- (26) Wolk A, Lindblad P, Adami HO : Nutrition and renal cell cancer. *Cancer Causes Control* 1996 ; 7:5-18
- (27) Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer : a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008 ; 371:569-78.
- (28) Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, et al. Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. *Am J Epidemiol* 2008 ; 168:268-77.
- (29) Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006 ; 118:728-38
- (30) LindbladP, ChowWH, ChanJ, Bergstrom A, Wolk A, GridleyG, McLaughlin JK, Nyren O, Adami HO : The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer. *Diabetologia* 1999 ; 42 (1) : 107-112
- (31) Mc Credie 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
- (32) Benichou J, Chow WH, McLaughlin JK, Mandel JS, Fraumeni Jr JF : Population attributable risk of renal cell cancer in Minnesota. *Am J Epidemiol* 1998 ; 148:424-430

- (33) Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO : Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* ; 91(3) :421–430
- (34) Menezes RJ, Tomlinson G, Kreiger N : Physical activity and risk of renal cell carcinoma. *Int J Cancer* ; 107(4) :642–646
- (35) 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
- (36) 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
- (37) 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
- (38) 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
- (39) 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
- (40) Chow WH, Gridley G, Fraumeni Jr JF, Jarvholm B. Obesity, hyper– tension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000 ; 343:1305–11.
- (41) Weikert S, Boeing H, Pischon T, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 2008 ; 167:438–46.

- (42) 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 .
- (43) McLaughlin JK, Chow WH, Mandel JS, Mellemegaard A, Mc Credie 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
- (44) Shapiro JA, Williams MA, Weiss NS, Stergachis A, La Croix AZ, Barlow WE : Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of renal cell carcinoma. Am J Epidemiol 1999 ; 149(6) :521-530
- (45) Miller LR, Soffer O, Nasser VH, Kutner MH. Acquired renal cystic disease in end stage renal disease : an autopsy study of 155 cases. Am J Nephrol 1989 ; 9:322-8.
- (46) Ishikawa I : Uremic acquired renal cystic disease. Natural history and complications. Nephron 1991 ; 58:257-267
- (47) Marple JT, Mac Dougall M, Chonko AM : Renal cancer complicating acquired cystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 1994 ; 4:1951-1956
- (48) 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.
- (49) 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

- (50) 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
- (51) Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004 ; 4:905-13.
- (52) Zucchetto1 A, Dal Maso L, Tavani A, et al. History of treated hypertension and diabetes mellitus and risk of renal cell cancer. *Ann Oncology* 2007 ; 18:596-600.
- (53) 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.
- (54) 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 ; 159:42-8.
- (55) DOUBLET J.D. :  
Les indications de la surrénalectomie au cours de la néphrectomie élargie pour cancer.  
*Progrès en Urologie* (2005), 15 1049-1050.
- (56) Kelsh MA, Alexander DD, Mink PJ, Mandel JH. Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer : a meta-analysis. *Epidemiology* 2010 ; 21:95-102.
- (57) Moore LE, Boffetta P, Karami S, et al. Occupational trichloroethylene exposure and renal carcinoma risk : evidence of genetic susceptibility by reductive metabolism gene variants. *Cancer Res* 2010 ; 70 : 6527-36.

- (58) Mundt KA, Birk T, Burch MT. Critical review of the epidemiological literature on occupational exposure to perchloroethylene and cancer. *Int Arch Occup Environ Health* 2003 ; 76:473–91.
- (59) Selde´ n AI, Ahlberg Jr G. Cancer morbidity in Swedish dry-cleaners and laundry workers : historically prospective cohort study. *Int Arch Occup Environ Health* 2011 ; 84:435–43.
- (60) Boffetta P, Fontana L, Stewart P, et al. Occupational exposure to arsenic, cadmium, chromium, lead and nickel, and renal cell carcinoma : a case-control study from Central and Eastern Europe. *Occup Environ Med*. In press. doi:10.1136/oem.2010.056341.
- (61) Karami S, Boffetta P, Stewart PS, et al. Occupational exposure to dusts and risk of renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2011 ; 104: 1797–803.
- (62) Sali D, Boffetta P. Kidney cancer and occupational exposure to asbestos : a meta-analysis of occupational cohort studies. *Cancer Causes Control* 2000 ; 11:37–47.
- (63) Karami S, Boffetta P, Brennan P, et al. Renal cancer risk and occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and plastics. *J Occup Environ Med* 2011 ; 53:218–23.
- (64) Sim MR, Del Monaco A, Hoving JL, et al. Mortality and cancer incidence in workers in two Australian prebake aluminium smelters. *Occup Environ Med* 2009 ; 66:464–70.
- (65) Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006 ; 176:2353–8
- (66) Coleman JA. Familial and hereditary renal cancer syndromes. *Urol Clin North Am* 2008 ; 35:563–72.

- (67) Purdue MP, Johansson M, Zelenika D, et al. Genome-wide association study of renal cell carcinoma identifies two susceptibility loci on 2p21 and 11q13.3. *Nat Genet* 2011 ; 43: 60-5.
- (68) Hansel DE, Rini BI. Molecular genetics of hereditary renal cancer: new genes and diagnostic and therapeutic opportunities. *Expert Rev Anti cancer Ther* 2008 ; 8:895-905.
- (69) 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.
- (70) Maher ER & Kaelin Jr. WG. von Hippel-Lindau disease. *Medicine (Baltimore)* 1997 ; 76(6) : 381-391.
- (71) Barontoni M, Dahia P. VHL disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010 ; 24 : 401-413
- (72) 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.
- (73) Cussenot O and Fournier G. Genetics and urology. *Prog Urol* 2000 ; 10:681-1097.
- (74) Valeri A and Cussenot O. Hereditary forms of kidney cancer and genetic screening. *Prog Urol* 2003 ; 13:1201-4.
- (75) 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.
- (76) Poulsen ML, Budtz-Jorgensen E, Bisgaard ML. Surveillance in von Hippel-Lindau disease (vHL). *Clin Genet* 2010 ; 77:49-59.

- (77) 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.
- (78) Cohen D, Zhou M. Molecular genetics of familial renal cell carcinoma syndromes. *Clin Lab Med* 2005 ; 25:259–77.
- (79) 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.
- (80) Coleman JA. Familial and hereditary renal cancer syndromes. *Urol Clin North Am* 2008 ; 35:563–72.
- (81) Pfaffenroth EC, Linehan WM. Genetic basis for kidney cancer : opportunity for disease–specific approaches to therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2008 ; 8:779–90.
- (82) Eble J, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. WHO classification of tumors. Tumors of the genitourinary and male genital organs Lyon : IARC Press ; 2004.
- (83) Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Bell–degrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma : a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000 ; 163(4) :1090—5 [quiz 1295].
- (84) Novara G, Martignoni G, Artibani W, Ficarra V. Grading systems in renal cell carcinoma. *J Urol* 2007 ; 177(2) :430—6.
- (85) Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, et al. Identification of the von Hippel Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993 ; 260(5112) :1317—20.

- (86) Warren KS, Mc Farlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int* 2005 ; 95(7) :939—42.
- (87) Eble JN, Bonsib SM. Extensively cystic renal neoplasms : cystic nephroma, cystic partially differentiated nephroblastoma, multilocular cystic renal cell carcinoma, and cystic hamartoma of renal pelvis. *Semin Diagn Pathol* 1998 ; 15(1) :2—20.
- (88) Zhou M, Kort E, Hoekstra P, Westphal M, Magi-Galluzzi C, Sercia L, et al. Adult cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumor of the kidney are the same disease entity : molecular and histologic evidence. *Am J Surg Pathol* 2009 ; 33(1) :72—80.
- (89) Nassir A, Jollimore J, Gupta R, Bell D, Norman R. Multilocular cystic renal cell carcinoma : a series of 12 cases and review of the literature. *Urology* 2002 ; 60(3) :421—7.
- (90) Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR, Worcester HD, Salama ME, Young AN, et al. Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease : an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2006 ; 30(2) :141—53.
- (91) Argani P, Ladanyi M. Translocation carcinomas of the kidney. *Clin Lab Med* 2005 ; 25(2) :363—78.
- (92) Bruder E, Passera O, Harms D, Leuschner I, Ladanyi M, Argani P, et al. Morphologic and molecular characterization of renal cell carcinoma in children and young adults. *Am J Surg Pathol* 2004 ; 28(9) :1117—32.

- (93) Camparo P, Vasiliu V, Molinie V, Couturier J, Dykema KJ, Petillo D, et al. Renal translocation carcinomas : clinicopathologic, immunohistochemical, and gene expression profiling analysis of 31 cases with a review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2008 ; 32(5) :656—70.
- (94) Argani P, Antonescu CR, Illei PB, Lui MY, Timmons CF, Newbury R, et al. Primary renal neoplasms with the ASPL–TFE3 gene fusion of alveolar soft part sarcoma : a distinctive tumor entity previously included among renal cell carcinomas of children and adolescents. *Am J Pathol* 2001 ; 159(1) :179—92.
- (95) Argani P, Antonescu CR, Couturier J, Fournet JC, Sciot R, Debiec–Rychter M, et al. PRCC–TFE3 renal carcinomas : morphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of an entity associated with the t (X ; 1) (p11.2 ; q21). *Am J Surg Pathol* 2002 ; 26(12) :1553—66.
- (96) Malouf GG, Camparo P, Molinie V, Dedet G, Oudard S, Schleiermacher G, et al. Transcription factor E3 and transcription factor EB renal cell carcinomas : clinical features, biological behavior and prognostic factors. *J Urol* 2011 ; 185(1) :24—9.
- (97) Malouf GG, Camparo P, Oudard S, Schleiermacher G, Theodore C, Rustine A, et al. Targeted agents in metastatic Xp11 translocation/TFE3 gene fusion renal cell carcinoma (RCC) : a report from the Juvenile RCC Network. *Ann Oncol* 2010 ; 21(9) :1834—8.
- (98) Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma : a clinico– pathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol* 1997 ; 10(6) :537—44.

- (99) Ferlicot S, Allory Y, Comperat E, Mege-Lechevalier F, Dimet S, Sibony M, et al. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma : a report of 15 cases and a review of the literature. *Virchows Arch* 2005 ; 447(6) :978—83.
- (100) Weber A, Srigley J, Moch H. Mucinous spindle cell carcinoma of the kidney. A molecular analysis. *Pathologie* 2003 ; 24(6) : 453—9.
- (101) Srigley JR, Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas. *Mod Pathol* 2009 ; 22(Suppl. 2) :S2—23.
- (102) Crotty TB, Farrow GM, Lieber MM. Chromophobe cell renal carcinoma : clinicopathological features of 50 cases. *J Urol* 1995 ; 154(3) :964—7.
- (103) Amin MB, Crotty TB, Tickoo SK, Farrow GM. Renal oncocytoma : a reappraisal of morphologic features with clinicopathologic findings in 80 cases. *Am J Surg Pathol* 1997 ; 21(1) :1—12.
- (104) Tickoo SK, Reuter VE, Amin MB, Srigley JR, Epstein JI, Min KW, et al. Renal oncocytosis : a morphologic study of fourteen cases. *Am J Surg Pathol* 1999 ; 23(9) :1094—101.
- (105) Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, Hewitt SM, Zbar B, Linehan WM, et al. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dube syndrome. *Am J Surg Pathol* 2002 ; 26(12) :1542—52.
- (106) Srigley JR, Eble JN. Collecting duct carcinoma of kidney. *Semin Diagn Pathol* 1998 ; 15(1) :54—67.
- (107) Cheng JX, Tretiakova M, Gong C, Mandal S, Krausz T, Taxy JB. Renal medullary carcinoma : rhabdoid features and the absence of INI1 expression as markers of aggressive behavior. *Mod Pathol* 2008 ; 21(6) :647—52.

- (108) Patard JJ. Prognostic factors in kidney cancer. *Prog Urol* 2007 ; 17(Suppl. 1) :139—43.
- (109) E. Compérat, P. Camparo  
Classification histologique des tumeurs malignes du rein à l'heure des révolutions diagnostiques et thérapeutiques  
*Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* (2012) 93, 243—253
- (110) J.-J. Patard, H. Baumert, K. Bensalah, J.-C. Bernhard, P. Bigot, B. Escudier, N. Grenier, J.-F. Hétet, J.-A. Long, A. Méjean, P. Paparel, S. Richard, N. Rioux-Leclercq,  
P. Coloby, M. Soulié et les membres du CCAFU  
Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer du rein  
*Progrès en Urologie* (2013), Suppl. 2 S177–S204
- (111) F. Dugay, J. Dagher, G. Verhoest, C. Henry,  
S. Jaillard, Y. Arlot-Bonnemains, K. Bensalah, C. Vigneau, N. Rioux-Leclercq, M.-A. Belaud-Rotureau  
Cytogénétique des carcinomes rénaux  
*Cytogenetics profiles of renal carcinoma Morphologie* (2014) 98, 1—7
- (112) Jemal A, et al. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010 ; 60:277—300.
- (113) Lopez-Beltran A, et al. 2004 WHO classification of the renals tumors of the adults. *Euro Urol* 2006 ; 49:798—805.
- (114) Argani P, et al. Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults : expanded clinical, pathologic, and genetic spectrum. *Am J Surg Pathol* 2007 ; 31:1149—60.

- (115) Meyer PN, et al. Xp11.2 translocation renal cell carcinoma with very aggressive course in five adults. *Am J Clin Pathol* 2007 ; 128:70—9.
- (116) Klatte T, et al. Understanding the natural biology of kidney cancer : implication targeted cancer therapy. *Rev Urol* 2007 ; 9:47—56.
- (117) Iliopoulos O. Molecular biology of renal cell cancer and the identification of therapeutic targets. *J Clin Oncol* 2006 ; 24:5593—600.
- (118) Knight DA, Stadler WM. Prognostic factors in localized renal cell cancer. *BJU Int* 2007 ; 99:1212—6.
- Lonser RR, et al. Von Hippel–Lindau disease. *Lancet* 2003 ; 361(9374) :2059—67.
- (119) Patard JJ, et al. Low C.A.I.X. expression and absence of VHL gene mutation are associated with tumor aggressiveness and poor survival of clear cell renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 2008 ; 123:395—400.
- (120) Yao M, et al. VHL tumor suppressor gene alterations associated with good prognosis in sporadic clear–cell renal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002 ; 94:1569—75.
- (121) Kim WY, Kaelin WG. Molecular pathways in renal cell carcinoma — rationale for targeted treatment. *Semin Oncol* 2006 ; 33:588—95.
- (122) Garcia JA, Rini BI. Recent progress in the management of advanced renal cell carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2007 ; 57(2) :112—25.

- (123) Kroeger N, et al. Deletions of chromosomes 3p and 14q molecularly subclassify clear cell renal cell carcinoma. *Cancer* 2013.
- (124) Gunawan B, et al. Prognostic impacts of cytogenetic findings in clear cell renal cell carcinoma: gain of 5q31-qter predicts a distinct clinical phenotype with favorable prognosis. *Cancer Res* 2001 ; 61:7731—8.
- (125) Shimazui T, et al. Decreased expression of catenin is associated with poor prognosis of patients with localized renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 1997 ; 74:523—8.
- (126) Klatte T, et al. Cytogenetic profile predicts prognosis of patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009 ; 27(5) :746—53.
- (127) Sandlund J, et al. Prognostic impact of carbonic anhydrase IX expression in human renal cell carcinoma. *BJU Int* 2007 ; 100:556—60.
- (128) Wondergem B, et al. Expression of the PTTG1 oncogene is associated with aggressive clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2012 ; 72(17) :4361—71.
- (129) Glukhova L, et al. Overrepresentation of 7q31 and 17q in renal cell carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1998 ; 22:171—8.
- (130) Kovacs G, Frisch S. Clonal chromosome abnormalities in tumor cells from patients with sporadic renal cell carcinomas. *Cancer Res* 1989 ; 49:651—9.
- (131) Breitkreuz T, et al. Genotypic characterization of prostatic carcinomas: a combined cytogenetic, flow cytometry and in situ hybridization study. *Cancer Res* 1993 ; 53:4035—40.
- (132) Sandberg AA. *The chromosomes in human cancer and York* : Elsevier

- (133) Bardi G, et al. Trisomy 7 as the sole cytogenetic aberration in the epithelial component of a colonic adenoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1995 ; 82:82—4.
- (134) Belge G, et al. A characteristic sequence of trisomies starting with trisomy 7 in benign thyroid tumors. *Hum Genet* 1994 ; 94:198—202.
- (135) Klatte T, et al. Gain of chromosome 8q is associated with metastases and poor survival of patients with clear cell renal cell carcinoma. *Cancer*. 2012 ; 118(23) :5777—82.
- (136) El Gammal AT, et al. Chromosome 8p deletions and 8q gains are associated with tumor progression and poor prognosis in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010 ; 16:56—64.
- (137) Schleicher C, et al. Gain of chromosome 8q: a potential prognostic marker in resectable adenocarcinoma of the pancreas? *Ann Surg Oncol* 2007 ; 14:1327—35.
- (138) Weber RG, et al. Characterization of genomic alterations in hepatoblastomas. A role for gains on chromosomes 8q and 20 as predictors of poor outcome. *Am J Pathol* 2000 ; 157:571—8.
- (139) Pignot G, et al. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma : prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. *Urology* 2007 ; 69:230—5.
- (140) Zhuang Z, et al. Trisomy 7—harbouring non-random duplication of the mutant MET allele in hereditary papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 1998 ; 20(1) :66—9.

- (141) Ooi A, Furge KA. Fumarate hydratase inactivation in renal tumors: HIF1, NRF2, and "cryptic targets" of transcription factors. *Chin J Cancer* 2012 ; 31(9) :413—20.
- (142) Brown JA, et al. Simultaneous chromosome 7 and 17 gain and sex chromosome loss provide evidence that renal metanephric adenoma is related to papillary renal cell carcinoma. *J Urol* 1997 ; 158:370—4.
- (143) Jiang F, et al. Chromosomal imbalances in papillary renal cell carcinoma : genetic differences between histological subtypes. *Am J Pathol* 1998 ; 153:1467—73.
- (144) Kovacs G, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* 1997 ; 183:131—3.
- (145) Kovacs G, et al. Cytogenetics of papillary renal cell tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 1991 ; 3(4) :249—55.
- (146) Corless CL, et al. Papillary renal cell carcinoma: quantitation of chromosomes 7 and 17 by FISH, analysis of chromosome 3p for LOH, and DNA ploidy. *Diagn Mol Pathol* 1996 ; 5:53—64.
- (147) Sanders ME, et al. Unique patterns of allelic imbalance distinguish type 1 from type 2 sporadic papillary renal cell carcinoma. *Am J Pathol* 2002 ; 161:997—1005.
- (148) Palmedo G, et al. Fluorescent microsatellite analysis reveals duplication of specific chromosomal regions in papillary renal cell tumors. *Lab Invest* 1997 ; 77:633—8.

- (149) Palmedo G, et al. Duplications of DNA sequences between loci D20S478 and D20S206 at 20q11.2 and between loci D20S902 and D20S480 at 20q13.2 mark new tumor genes in papillary renal cell carcinoma. *Lab Invest* 1999 ; 79:311—6.
- (150) Brunelli M, et al. Gains of chromosomes 7, 17, 12, 16, and 20 and loss of Y occur early in the evolution of papillary renal cell neoplasia : a fluorescent in situ hybridization study. *Mod Pathol* 2003 ; 16:1053—9
- (151) Hoglund M, et al. Dissecting karyotypic patterns in renal cell carcinoma : an analysis of the accumulated cytogenetic data. *Cancer Genet Cytogenet* 2004 ; 153:1—9.
- (152) Lau LC, et al. Cytogenetic alterations in renal tumors : a study of 38 Southeast Asian patients. *Cancer Genet Cytogenet.* 2007 ; 175:1—7.
- (153) Sanjmyatav J, et al. Comparative study of renal cell carcinoma by CGH, multicolor-FISH and conventional cytogenetic banding analysis. *Oncol Rep* 2005 ; 14:1183—7.
- (154) Kovacs G. Papillary renal cell carcinoma. A morphologic and cytogenetic study of 11 cases. *Am J Pathol* 1989 ; 134:27—34.
- (155) Brunelli M, 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.
- (156) Speicher MR, et al. Specific loss of chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17, and 21 in chromophobe renal cell carcinomas revealed by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol* 1994 ; 145:356—64.

- (157) Brown JA, et al. Fluorescence in situ hybridization analysis of renal oncocytoma reveals frequent loss of chromosomes Y and 1. *J Urol* 1996 ; 156:31—5.
- (158) Fuzesi L, et al. Losses of 1p and chromosome 14 in renal onco- cytomas. *Cancer Genet Cytogenet* 2005 ; 160:120—5.
- (159) Lindgren V, et al. Cytogenetic analysis of a series of 13 renal oncocytomas. *J Urol* 2004 ; 171:602—4.
- (160) Fuzesi L, et al. Collecting duct carcinoma : cytogenetic characterization. *Histopathology* 1992 ; 21:155—60.
- (161) Chao D, et al. Collecting duct renal cell carcinoma : clinical study of a rare tumor. *J Urol* 2002 ; 167:71—4.
- (162) Schoenberg M, et al. Frequent loss of chromosome arms 8p and 13q in collecting duct carcinoma (CDC) of the kidney. *Genes Chromosomes Cancer* 1995 ; 12:76—80.
- (163) Steiner G, et al. High-density mapping of chromosomal arm 1q in renal collecting duct carcinoma: region of minimal deletion at 1q32.1–32.2. *Cancer Res* 1996 ; 56:5044—6.
- (164) Hadaczek P, et al. Losses at 3p common deletion sites in sub types of kidney tumours : histopathological correlations. *Virchows Arch* 1996 ; 429:37—42.
- (165) Mian BM, et al. Prognostic factors and survival of patients with sarcomatoid renal carcinoma. *J Urol* 2002 ; 167 : 65—70.
- (166) Jones TD, et al. Clonal divergence and genetic heterogeneity in clear cell renal cell carcinomas with sarcomatoid transformation. *Cancer* 2005 ; 104:1195—203.

- (167) Dal Cin P, et al. Chromosome changes in sarcomatoid renal carcinomas are different from those in renal cell carcinomas. *Cancer Genet Cytogenet* 2002 ; 134:38—40.
- (168) Oda H, et al. Mutations of P53 gene and P53 protein expression are associated with sarcomatoid transformation in renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1995 ; 55:658—62.
- (169) Argani P, Ladanyi M. Translocation carcinomas of the kidney. *Clin Lab Med* 2005 ; 25:363—78.
- (170) Argani P, et al. Renal carcinomas with the t(6; 11) (p21; q12): clinicopathologic features and demonstration of the specific alpha-TFEB gene fusion by immunohistochemistry, RT-PCR, and DNA PCR. *Am J Surg Pathol* 2005 ; 29(2) :230—40.
- (171) Argani P, et al. Primary renal neoplasms with the ASPL- TFE3 gene fusion of alveolar soft part sarcoma: a distinctive tumor entity previously included among renal cell carcinomas of children and adolescents. *Am J Pathol* 2001 ; 159 : 179—92.
- (172) 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.
- (173) 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.
- (174) 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.

- (175) 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.
- (176) 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.
- (177) 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.
- (178) Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma : implications for prognosis. *J Urol* 2003 Nov ; 170(5) :1742–
- (179) Sufrin G, Chasan S, Golio A, et al. Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. *Semin Urol* 1989 Aug ; 7(3) :158–71.
- (180) COULANGEC .,RAMBEAU JJ.  
Cancer du rein de l'adulte : clinique. Rapport du 97e Congrès de l'Association Française d'Urologie. *Prog Urol* 1997 ; 7:807–12.
- (181) DOMEZT. KALEM.,OZYUREK Y.,ATALAYH.  
Erythrocyte sedimentation rates in patients with renal cell carcinoma. *Eur.Urol.*, 1992,21(suppl1) :51–52.
- (182) COULANGE.C, HARDWIGSEN.J, LE TREUT.P.  
Cancer du rein : gestion des thrombus veineux.  
*Annales d'urologie* 40 (2006) S77–S8.
- (183) 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(6) :311–25. Doi : 10.1038/nrurol.2010

- (184) Kang SK, Kim D, Chandarana H.  
Contemporary imaging of the renal mass.  
Curr Urol Rep. 2011 Feb ; 12(1) :11–7. Doi : 10.1007/s11934-010-0148–  
y
- (185) O.Hélénona, D.Eissa, P.DeBritoa, S.Merranc, J.M.Correasa,  
Comment je caractérise une masse rénale solide : proposition d'une  
nouvelle classification pour une approche simplifiée  
Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle (2012) **93**, 254—  
267
- (186) 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.
- (187) 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.
- (188) 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.
- (189) Forman HP, Middleton WD, Melson GL, et al. Hyperechoic renal cell  
carcinoma : increase in detection at US. Radiology 1993 ; 188:431–4.
- (190) Pozzi Mucelli R, Locatelli M. Diagnostica per immagini  
dell'angiomiolipoma renale. Radiol Med 2002 ; 103:474–87.
- (191) De Carli P, Vidiri A, Lamanna L, et al. Renal oncocytoma :–image  
diagnostic and therapeutic aspects. J Exp Cancer Res 2000 ; 19:287–90.

- (192) Jinzaki M, Ohkuma K, Tanimoto A, et al. Small solid renal lesions : usefulness of power Doppler US. *Radiology* 1998 ; 209:543-50.
- (193) 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.
- (194) 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.
- (195) 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.
- (196) Caoili BM, Cohan RH, Korobkin M, et al. Urinary tract abnormalities : Initial experience with multi-detector row CT urography. *Radiology* 2002 ; 222:353-60.
- (197) Yuh BI, Cohan RH. Different phases of renal enhancement: role in detecting and characterizing renal masses during helical CT. *AJR* 1999 ; 173:747-55.
- (198) Sheir KZ, El-Azab M , Mosbah A , El-Baz M , Shaaban A A . Differentiation of renal cell carcinoma subtypes by multislice Computerized tomography. *J Urol* 2005 ; 174:451-5.
- (199) 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.

- (200) 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.
- (201) 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.
- (202) 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.
- (203) 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.
- (204) 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.
- (205) Squillaci E, Manenti G, Di Roma M, Mancino S, Carlani M, Simonetti G. Correlation between ADC values of diffusion-weighted imaging and cellularity in renal tumors with 3T MR unit. RSNA. 2005 ; 248 :SSC07-03.
- (206) 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

- (207) 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
- (208) 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
- (209) 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 ; 173:48-51.
- (210) 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. J Clin Oncol 2001 ; 19:1649-57.
- (211) Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H.  
An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis : the SSIGN score. J Urol 2002 ; 168:2395-400.
- (212) 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 ; 97:1663-71.
- (213) 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.

- (214) Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FKH, Trinh Q-D, Perrotte P, Ficarra V, et al. Multi-Institutional Validation of a New Renal Cancer-Specific Survival Nomogram. *J Clin Oncol* 2007 ; 25:1316-22.
- (215) Zigeuner R, Hutterer G, Chromecki T, Imamovic A, Kampel- Kettner K, Rehak P, et al. External Validation of the Mayo Clinic Stage, Size, Grade, and Necrosis (SSIGN) Score for Clear-Cell Renal Cell Carcinoma in a Single European Centre Applying Routine Pathology. *Eur Urol* 2010 ; 57:102-9.
- (216) Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-Alfa as a Comparative Treatment for Clinical Trials of New Therapies Against Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2002 ; 20:289-96.
- (217) Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents : results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009 ; 27:5794-9.
- (218) Isbarn H, Karakiewicz PI. Predicting cancer-control outcomes in patients with renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol* 2009 ; 19:247-57
- (219) Raj GV, Thompson RH, Leibovich BC, Blute ML, Russo P, Kat- tan MW. Preoperative nomogram predicting 12-year probability of metastatic renal cancer. *J Urol* 2008 ; 179:2146-51; discussion 2151.
- (220) 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

- (221) Bouliere F, Crepel M, Bigot P, Pignot G, Bessedé T, de la Taille A, et al. [Nephron-sparing surgery is superior to radical nephrectomy in preserving renal function outcome in tumors larger than 4 cm]. *Prog Urol* 2011 ; 21:842-50
- (222) 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.
- (223) Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2007 ; 59:543-52.
- (224) Minervini A, Ficarra V, Rocco F, Antonelli A, Bertini R, Carmignani G, 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.
- (225) 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.
- (226) Springer C, Hoda MR, Fajkovic H, Pini G, Mohammed N, Fornara P, et al. Laparoscopic vs open partial nephrectomy for T1 renal tumours : evaluation of long-term oncological and functional outcomes in 340 patients. *BJU Int* 2013 ; 111:281-8.

- (227) Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR, Jr., et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007 ; 178:41–6.
- (228) Gill IS, Kamoi K, Aron M, Desai MM. 800 Laparoscopic partial nephrectomies : a single surgeon series. *J Urol* 2010 ; 183:34–41.
- (229) Baumert H, Ballaro A, Shah N, Mansouri D, Zafar N, Molinie V, et al. Reducing warm ischaemia time during laparoscopic partial nephrectomy : a prospective comparison of two renal closure techniques. *Eur Urol* 2007 ; 52:1164–9.
- (230) Sukumar S, Rogers CG. Robotic partial nephrectomy: surgical technique. *BJU Int* 2013 ; 108:942–7.
- (231) Benway BM, Bhayani SB, Rogers CG, Dulabon LM, Patel MN, Lipkin M, et al. Robot assisted partial nephrectomy versus laparoscopic partial nephrectomy for renal tumors : a multi-institutional analysis of perioperative outcomes. *J Urol* 2009 ; 182:866–72.
- (232) Khalifeh A, Autorino R, Hillyer SP, Laydner H, Eyraud R, Panumatrasamee K, et al. Comparative outcomes and assessment of trifecta in 500 robotic and laparoscopic partial nephrectomy cases : a single surgeon experience. *J Urol* 2013 ; 189:1236–42
- (233) Kaushik D, Kim SP, Childs MA, Lohse CM, Costello BA, Cheville JC, et al. Overall Survival and Development of Stage IV Chronic Kidney Disease in Patients Undergoing Partial and Radical Nephrectomy for Benign Renal Tumors. *Eur Urol* 2013 ; 64:600–6.

- (234) Weight CJ, Kaouk JH, Hegarty NJ, Remer EM, O'Malley CM, Lane BR, et al. Correlation of radiographic imaging and histopathology following cryoablation and radio frequency ablation for renal tumors. *J Urol* 2008 ; 179:1277-81; discussion 1281-3.
- (235) Zagoria RJ, Pettus JA, Rogers M, Werle DM, Childs D, Leyendeker JR. Long-term outcomes after percutaneous radiofrequency ablation for renal cell carcinoma. *Urology* 2011 ; 77:1393-7.
- (236) Ferakis N, Bouropoulos C, Granitsas T, Mylona S, Poulias I. Long-term results after computed-tomography-guided percutaneous radiofrequency ablation for small renal tumors. *J Endourol* 2010 ; 24:1909-13.
- (237) Psutka SP, Feldman AS, Mc Dougal WS, Mc Govern FJ, Mueller P, Gervais DA. Long-term oncologic outcomes after radiofrequency ablation for T1 renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2013 ; 63:486-92.
- (238) Jewett MA, Mattar K, Basiuk J, Morash CG, Pautler SE, Siemens DR, et al. Active surveillance of small renal masses : progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol* 2011 ; 60:39-44.
- (239) 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 ; discussion 853-4.
- (240) Chawla SN, Crispen PL, Hanlon AL, Greenberg RE, Chen DY, Uzzo RG. The natural history of observed enhancing renal masses : meta-analysis and review of the world literature. *J Urol* 2006 ; 175:425-31.
- (241) Van Poppel H, Joniau S. Is surveillance an option for the treatment of small renal masses ? *Eur Urol* 2007 ; 52:1323-30.

- (242) Crispen PL, Viterbo R, Boorjian SA, Greenberg RE, Chen DY, Uzzo RG. Natural history, growth kinetics, and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance. *Cancer* 2009 ; 115:2844–52.
- (243) Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG. Excise, ablate or observe : the small renal mass dilemma : a meta-analysis and review. *J Urol* 2008 ; 179:1227–33; discussion 1233–4.
- (244) Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, Pantuck AJ, Kim HL, Ficarra V, et al. Safety and Efficacy of Partial Nephrectomy for All T1. Tumors Based on an International Multicenter Experience. *J Urol* 2004 ; 171:2181–5.
- (245) Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol* 2004 ; 171:1066–70.
- (246) Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score : a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009 ; 182:844–53
- (247) Patard JJ, Pantuck AJ, Crepel M, Lam JS, Bellec L, Albouy B, et al. Morbidity and clinical outcome of nephron-sparing surgery in relation to tumour size and indication. *Eur Urol* 2007 ; 52:148–54.
- (248) Borin JF. Laparoscopic radical nephrectomy : long-term outcomes. *Curr Opin Urol* 2008 ; 18:139–44.
- (249) Berger A, Brandina R, Atalla MA, Herati AS, Kamoi K, Aron M, et al. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma : onco- logical outcomes at 10 years or more. *J Urol* 2009 ; 182:2172–6.

- (250) Gabr AH, Gdor Y, Strobe SA, Roberts WW, Wolf JS, Jr. Patient and pathologic correlates with perioperative and long-term outcomes of laparoscopic radical nephrectomy. *Urology* 2009 ; 74:635-40.
- (251) Colombo JR, Jr., Haber GP, Jelovsek JE, Lane B, Novick AC, Gill IS. Seven years after laparoscopic radical nephrectomy : oncologic and renal functional outcomes. *Urology* 2008 ; 71:1149-54.
- (252) Hemal AK, Kumar A, Kumar R, Wadhwa P, Seth A, Gupta NP. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors : a long-term prospective comparison. *J Urol* 2007 ; 177:862-6.
- (253) 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.
- (254) Ito K, Nakazawa H, Marumo K, Ozono S, Igarashi T, Shinohara N, et al. Risk factors for ipsilateral adrenal involvement in renal cell carcinoma. *Urology* 2008 ; 72:354-8.
- (255) Crispen PL, Breau RH, Allmer C, Lohse CM, Cheville JC, Leibovich BC, 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* 2010 ; 59:18-23.
- (256) Tsui KH, Shvarts O, Barbaric Z, Figlin R, de Kernion JB, Bell-degrun A. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy ? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J Urol* 2000 ; 163:437-41.
- (257) Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Schroder FH, de Prijck L, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection : Ànal results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 2009 ; 55:28-34.

- (258) Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Beldegrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003 ; 30:843–52.
- (259) 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.
- (260) 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.
- (261) 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.
- (262) 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.
- (263) Dimarco DS, Lohse CM, Zincke H, Chevillie JC, Blute ML. Long-term survival of patients with unilateral sporadic multifocal renal cell carcinoma according to histologic subtype compared with patients with solitary tumors after radical nephrectomy. *Urology* 2004 ; 64:462–7.
- (264) Eggener 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.

- (265) 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.
- (266) Herold CJ, Bankier AA, Fleischmann D. Lung metastases. *Eur Radiol* 1996 ; 6:596-606.
- (267) Cindolo L, Chiodini P, Gallo C, Ficarra V, Schips L, Tostain J, et al. Validation by calibration of the UCLA integrated staging system prognostic model for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy. *Cancer* 2008 ; 113:65-71.
- (268) Patard JJ, Leray E, Cindolo L, Ficarra V, Rodriguez A, De La Taille A, et al. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *J Urol* 2004 ; 172:858-62.
- (269) 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.
- (270) 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 ; 351:1296-305.
- (271) Lau WK, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc* 2000 ; 75:1236-42.
- (272) Zini L, Perrotte P, Jeldres C, Capitanio U, Pharand D, Arjane P, et al. Nephrectomy improves the survival of patients with locally advanced renal cell carcinoma. *BJU Int* 2008 ; 102:1610-4.

- (273) Stewart GD, Ang WJ, Laird A, Tolley DA, Riddick AC, McNeill SA. The operative safety and oncological outcomes of laparoscopic nephrectomy for T3 renal cell cancer. *BJU Int* 2012 ; 110:884–90.
- (274) 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.
- (275) Ciancio G, Gonzalez J, Shirodkar SP, Angulo JC, Soloway MS. Liver transplantation techniques for the surgical management of renal cell carcinoma with tumor thrombus in the inferior vena cava : step-by-step description. *Eur Urol* 2011 ; 59:401–6.
- (276) Shuch B, Crispen PL, Leibovich BC, Larochelle JC, Pouliot F, Pantuck AJ, et al. Cardiopulmonary bypass and renal cell carcinoma with level IV tumour thrombus : can deep hypothermic circulatory arrest limit perioperative mortality ? *BJU Int* 2011 ; 107:724–8.
- (277) Lambert EH, Pierorazio PM, Shabsigh A, Olsson CA, Benson MC, McKiernan JM. Prognostic risk stratification and clinical outcomes in patients undergoing surgical treatment for renal cell carcinoma with vascular tumor thrombus. *Urology* 2007 ; 69:1054–8.
- (278) Capitanio U, Suardi N, Matloob R, Abdollah F, Castiglione F, Briganti A, et al. Staging lymphadenectomy in renal cell carcinoma must be extended : a sensitivity curve analysis. *BJU Int* 2013 ; 111:412–8.

- (279) Sun M, Trinh QD, Bianchi M, Hansen J, Abdollah F, Tian Z, et al.  
Extent of lymphadenectomy does not improve the survival of patients with renal cell carcinoma and nodal metastases : biases associated with the handling of missing data. *BJU Int.* 2013 Mar 12. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11693.x [Epub ahead of print].
- (280) Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, Chao DH, Han KR, Said J, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes. Impact on survival and benefits of immunotherapy. *Cancer* 2003 ; 97:2995–3002.
- (281) Margulis V, Sanchez-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.
- (282) Lam JS, Klatte T, Kim HL, Patard JJ, Breda A, Zisman A, et al.  
Prognostic factors and selection for clinical studies of patients with kidney cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008 ; 65:235–62.
- (283) Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H  
An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis : the SSIGN score. *J Urol.* 2002 ; 168:2395–400.
- (284) 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. *J Clin Oncol* 2001 ; 19:1649–57.

- (285) Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, Trinh QD, Perrotte P, Ficarra V, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol* 2007 ; 25:1316-22.
- (286) Messing EM, Manola J, Wilding G, Propert K, Fleischmann J, Crawford ED, et al. 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
- (287) Pizzocaro G, Piva L, Colavita M, Ferri S, Artusi R, Boracchi P, et al. Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma : a multicentric randomized study. *J Clin Oncol* 2001 ; 19:425-31.
- (288) Clark JI, Atkins MB, Urba WJ, Creech S, Figlin RA, Dutcher JP, 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.
- (289) Atzpodien J, Kirchner H, Jonas U, Bergmann L, Schott H, Heynemann H, et al. Interleukin-2 - and Interferon Alfa-2a-Based Immunochemotherapy in Advanced Renal Cell Carcinoma : A Prospectively Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *J Clin Oncol* 2004 ; 22:1188-94.

- (290) Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U, Fornara P, Heynemann H, Maskow A, et al. Adjuvant treatment with interleukin-2 - and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy : results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer* 2005 ; 92:843-6.
- (291) Jocham D, Richter A, Hoffmann L, Iwig K, Fahlenkamp D, Zakrzewski G, et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal- cell carcinoma after radical nephrectomy : phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2004 ; 363:594-9.
- (292) Wood C, Srivastava P, Bukowski R, Lacombe L, Gorelov AI, Gorelov S, et al. 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.
- (293) Belldegrun AS, Chamie K, Kloefer P, Fall B, Bevan P, Storkel S, et al. ARISER : A randomized double blind phase III study to evaluate adjuvant cG250 treatment versus placebo in patients with high-risk ccRCC-Results and implications for adjuvant clinical trials. *ASCO Meeting Abstracts* 2013 ; 31:4507.
- (294) Thomas AA, Rini BI, Lane BR, Garcia J, Dreicer R, Klein EA, et al. Response of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2009 ; 181:518-23 ; discussion 523.

- (295) van der Veldt AA, Meijerink MR, van den Eertwegh AJ, Bex A, de Gast G, Haanen JB, et al. Sunitinib for treatment of advanced renal cell cancer : primary tumor response. *Clin Cancer Res* 2008 ; 14:2431–6.
- (296) Jonasch E, Wood CG, Matin SF, Tu SM, Pagliaro LC, Corn PG, et al. Phase II presurgical feasibility study of bevacizumab in untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009 ; 27:4076–81.
- (297) Cowey CL, Amin C, Pruthi RS, Wallen EM, Nielsen ME, Grigson G, et al. Neoadjuvant Clinical Trial With Sorafenib for patients with stage II or Higher Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1502–7
- (298) Wood L, Garcia JA, Elson P, Salas RN, Lane BR, Klein E, et al. Sunitinib in patients (pts) with unresectable primary renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2009 ; 27:5096.
- (299) Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor–targeted agents : results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009 ; 27:5794–9.
- (300) 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 renal-cell carcinoma : a randomised trial. *Lancet* 2001 ; 358:966–70.
- (301) Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal- cell cancer. *N Engl J Med* 2001 ; 345:1655–9.

- (302) Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppe H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer : a combined analysis. *J Urol* 2004 ; 171:1071-6.
- (303) Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, North S, Knox JJ, Lampard JG, et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol* 2011 ; 185:60-6.
- (304) Soga N, Yamakado K, Gohara H, Takaki H, Hiraki T, Yamada T, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for unresectable pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009 ; 104:790-4.
- (305) Shu Yan Huo A, Lawson Morris D, King J, Glenn D. Use of percutaneous radiofrequency ablation in pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009 ; 16:3169-75.
- (306) Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, Leibovich BC, Blute ML. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer* 2011 ; 117: 2873-82.
- (307) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 ; 356:115-24.
- (308) Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 ; 356:125-34.

- (309) Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczyluk C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007 ; 370:2103-11.
- (310) Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal- cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 ; 356:2271-81.
- (311) Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma : a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008 ; 372:449-56.
- (312) Hutson TE, Davis ID, Machiels JP, De Souza PL, Rottey S, Hong BF, et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2010 ; 28:475-80.
- (313) Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczyluk C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011 ; 378:1931-9
- (314) Escudier B, Albiges L, Sonpavde G. Optimal management of metastatic renal cell carcinoma : current status. *Drugs* 2013 ; 73:427-38.
- (315) Escudier B, Eisen T, Porta C, Patard JJ, Khoo V, Algaba F, et al. Renal cell carcinoma : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012 ; 23 :vii65-71.

- (316) Escudier BJ, Porta C, Bono P, De Giorgi U, Parikh O, Hawkins RE, et al. Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitinib (Sun) : Results of a randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)-PISCES study, NCT 01064310. ASCO Meeting Abstracts 2012 ; 30 :CRA4502.
- (317) Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma : overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013 ; 14:552-62.
- (318) Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Record-3: Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus (EVE) and second-line sunitinib (SUN) versus first-line SUN and second-line EVE in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). ASCO Meeting Abstracts 2013 ; 31:4504.
- (319) Khoo VS PL. Radiotherapy and supportive care. Oxford : Informa UK Ltd ; 2007.
- (320) Pouessel D, Culine S. High frequency of intracerebral hemorrhage in metastatic renal carcinoma patients with brain metastases treated with tyrosine kinase inhibitors targeting the vascular endothelial growth factor receptor. Eur Urol 2008 ; 53:376-81.
- (321) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours : revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009 ; 45:228-47.

- (322) Bielsa O, Lloreta J, Gelabert-Mas A. Cystic renal cell carcinoma: pathological features, survival and implications for treatment. *Br J Urol* 1998 ; 82:16–20.
- (323) 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.
- (324) Israel GM, Bosniak MA. An update of the Bosniak renal cyst classification system. *Urology* 2005 ; 66:484–8.
- (325) 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.
- (326) 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.
- (327) Veltri A, Garetto I, Tosetti I, Busso M, Volpe A, Pacchioni D, et al. Diagnostic accuracy and clinical impact of imaging-guided needle biopsy of renal masses. Retrospective analysis on 150 cases. *Eur Radiol* 2011 ; 21:393–401.
- (328) Bratslavsky G, Linehan WM. Long-term management of bilateral, multifocal, recurrent renal carcinoma. *Nat Rev Urol* 2010 ; 7:267–75.
- (329) Shuch B, Singer EA, Bratslavsky G. The surgical approach to multifocal renal cancers : hereditary syndromes, ipsilateral multifocality, and bilateral tumors. *Urol Clin North Am* 2012 ; 39 :133–48, v.

- (330) Blute ML, Itano NB, Cheville JC, Weaver AL, Lohse CM, Zincke H. The effect of bilaterality, pathological features and surgical outcome in nonhereditary renal cell carcinoma. *J Urol* 2003 ; 169:1276–81.
- (331) Fergany AF, Saad IR, Woo L, Novick AC. Open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney : experience with 400 cases. *J Urol* 2006 ; 175:1630–3; discussion 1633.
- (332) Ghavamian R, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H, Blute ML. Renal cell carcinoma in the solitary kidney : an analysis of complications and outcome after nephron sparing surgery. *J Urol* 2002 ; 168:454–9.
- (333) Lane BR, Novick AC, Babineau D, Fergany AF, Kaouk JH, Gill IS. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney. *J Urol* 2008 ; 179:847–51 ; discussion 852.
- (334) Saranchuk JW, Touijer AK, Hakimian P, Snyder ME, Russo P. Partial nephrectomy for patients with a solitary kidney : the Memorial Sloan–Kettering experience. *BJU Int* 2004 ; 94:1323–8.
- (335) Ching CB, Lane BR, Campbell SC, Li J, Fergany AF. Five to 10– year follow up of open partial nephrectomy in a solitary kidney. *J Urol* 2013 ; 190:470–4.
- (336) Hillyer SP, Bhayani SB, Allaf ME, Rogers CG, Stifelman MD, Tanagho Y, et al. Robotic partial nephrectomy for solitary kidney : a multi–institutional analysis. *Urology* 2013 ; 81:93–7.
- (337) Altunrende F, Autorino R, Hillyer S, Yang B, Laydner H, White MA, et al. Image guided percutaneous probe ablation for renal tumors in 65 solitary kidneys : functional and oncological outcomes. *J Urol* 2013 ; 186:35–41.

- (338) Neuzillet Y, Tillou X, Mathieu R, Long JA, Gigante M, Paparel P, et al. Renal cell carcinoma (RCC) in patients with end-stage renal disease exhibits many favourable clinical, pathologic, and outcome features compared with RCC in the general population. *Eur Urol* 2011 ; 60:366–73.
- (339) Kojima Y, Takahara S, Miyake O, Nonomura N, Morimoto A, Mori H. Renal cell carcinoma in dialysis patients : a single center experience. *Int J Urol* 2006 ; 13:1045–8.
- (340) Neuzillet Y, Lay F, Luccioni A, Daniel L, Berland Y, Coulange C, et al. De novo renal cell carcinoma of native kidney in renal transplant recipients. *Cancer* 2005 ; 103:251–7.
- (341) Tillou X, Doerfier A, Collon S, Kleinclauss F, Patard JJ, Badet L, et al. De novo kidney graft tumors : results from a multicentric retrospective national study. *Am J Transplant* 2012 ; 12:3308–15.
- (342) ANDREAS THORSTENSON, MARTIN BERGMAN, ANN-HELÉN SCHERMAN-PLOGELL, SOHEILA HOSSEINNIA, BÖRJE LJUNGBERG, JAN ADOLFSSO ET SVEN LUNDSTAM.  
Tumour characteristics and surgical treatment of renal cell carcinoma in Sweden 2005–2010 : a population-based study from the National Swedish Kidney Cancer Register.  
*Scandinavian Journal of Urology*. 2014 ; 48: 231–238
- (343) B. Fall , B. Diao , Y. Sow , A. Sarr , A. Thiam , P.A. Fall , A.K. Ndoeye , C. Sylla , M. Ba , V. Mendes , B.A. Diagne  
Le cancer du rein de l'adulte au Sénégal : aspects épidémiologiques et cliniques actuels et évolution du profil sur les deux dernières décennies  
*Progrès en urologie* (2011) 21, 521—526

- (344) K.H. Tijani, C.C. Anunobi, E.V. Ezenwa, A. Lawal, M.Y.M. Habeebu, E.A. Jeje, M.A. Ogunjimi, M.O. Afolayan Adult renal cell carcinoma in Lagos : Experience and challenges at the Lagos University Teaching Hospital African Journal of Urology (2012) 18, 20–23
- (345) M. Benjelloun, A. Nouri, Y. Ghannam, T. Karmouni, K. El Khader, A. Koutani, A. Ibn Attya et M. Hachim  
Le cancer du rein chez l'adulte. Etude rétrospective à propos de 155 cas African Journal of Urology, vol 15, N.O 4, 2009
- (346) Jean-François POISSON, Arnaud MEJEAN, Vincent HUPERTAN, Yves CHRETIEN, Bertrand DUFOUR, Nicolas THIOUNN  
Tumeurs du rein : étude monocentrique de 810 patients : évolution sur 15 ans  
Service d'Urologie, Hôpital Necker, Paris, France.
- (347) O. Hélénon, D. Eiss, J. Hayoun, A. Vieillefond, S. Merran, J.-M. Correas \_  
2008 Elsevier Masson SAS
- (348) Merran Samuel. Détection des petites masses rénales en imagerie. Journées françaises de radiologie JFR 2010.
- (349) Benlemlih Amal  
Adénocarcinome rénal à propos de 15 cas  
USMBA. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès. 2007.
- (350) Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni Jr JF. Rising incidence of renal cell cancer in United states. JAMA  
1999 ; 281: 1628—31.
- (351) Lightfoot N, Conlon M, Kreiger N, Bissett R, Desai M, Warde P, et al. Impact of non-invasive imaging on increased inci- dental detection of renal cell cancer. Eur Urol 2000 ; 37 : 521— 7.

- (352) Dr Olivier TRAXER  
Tumeurs du rein. Urologie–Cancérologie. Epreuves classantes nationales.  
Institut la conférence Hippocrate. 2005.
- (353) Patard JJ, Verhoest G, Culine S. Systèmes pronostiques des cancers du  
rein localisés et métastatiques. Prog Urol  
2007 ; 17: 912—6.
- (354) Capitanio U, Perotte P, Zinni L, Jeldres C, Shariat SF, Isbarn H, et al.  
Nephrectomy improves survival in patients with invasion of adjacent  
viscera and absence of nodal metas- tases (stage T4N0 renal cell  
carcinoma). BJU Int 2009 ; 104: 795— 9.
- (355) Reijke TM, Bellmunt J, Poppel HV, Marreaud S, Aapro M. EORTC– GU group  
expert opinion on metastatic renal cell cancer. Eur J Cancer 2009 ; 45:  
765—73.
- (356) Progrès en Urologie. Volume 17, Novembre 2007, numéro 6, page 1115 ; 1116.