

**UNIVERSITE ABOU BAKER BELKAID
FACULTE DE MEDECINE DR BENZERDJER**

**BENAOUDA
DEPARTEMENT DE MEDECINE**

**CHU DR T.DAMERDJI .TLEMCEM
SERVICE D'UROLOGIE**



MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDE DU CYCLE MÉDICALE

LES TUMEURS MALIGNES DU REIN CHEZ L'ADULTE

(A propos de 13 cas)

PRÉPARÉ PAR : ENCADRÉ PAR :

✍ Dr. Yahia Mamoune Salima.

✍ Dr. Charfaoui Nafissa.

✍ Dr. Rahman Sara.

TLEMCEM 2015-2016

REMERCIEMENTS

Nos sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de notre stage d'internat

À NOTRE CHEF DE SERVICE DR KAZI TANI

Notre trimestre de formation au sein de votre établissement nous a permis de découvrir la richesse et l'éthique de la gynécologie obstétrique, il restera pour nous un modèle d'exercice, de rigueur et de conscience professionnels. Nous espérons être à la hauteur de vos exigences dans l'exercice de notre profession. Veuillez trouver ici l'expression de notre plus profond respect.

À NOTRE RESPONSABLE ET ENCADREUR DR OUADDANE

Nous sommes très honorées que vous acceptiez de juger notre travail, de compléter notre réflexion médicale autour de cette problématique et pour toutes vos critiques enrichies. Nous sommes fières d'avoir été votre élève et nous manifestons le désir de continuer à demeurer auprès de vous pour apprendre la médecine, merci encore de nous avoir encadrés tout au long de notre séjour dans le service, et d'être toujours présent à nos côtés, nous saisissons cette occasion pour vous exprimer nos sentiments de respect et de gratitude...

À DR BENAZZA, DR NEDJAR, DR RACHEDI

Vous avez consenti beaucoup de sacrifices pour nous assurer un encadrement de qualité. Trouvez ici le témoignage de notre gratitude.

À TOUT LE PERSONNEL DU SERVICE D'UROLOGIE : INFIRMIERS, OUVRIÈRES, AUTRES....

Nous garderons de vous l'image d'hommes et de femmes ouverts. Nous admirons votre esprit d'équipe et votre dévouement au travail. Nous n'avons pas assez de mots pour vous témoigner notre gratitude et notre affection

LISTE DES ABREVIATIONS

AML : Angiomyolipome.

BPC : Biopsie percutanée.

CCC : Carcinome à cellules claires.

CCR/RCC : Carcinome à cellules rénales.

cRCC : Carcinome rénal chromophile.

CRM : Cancer du Rein Métastatique.

FDG : Fluorodésoxyglucose.

IFN : Interféron.

IL-2 : Interleukine 2.

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique.

MRCC : cancer du rein métastatique.

NTE : Néphrectomie totale élargie.

PCE : perchloroéthylène.

pRCC : Carcinome tubulo-papillaire.

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire.

STB : sclérose tubéreuse de Bourneville.

TCE : Trichloréthylène.

TDM : Tomodensitométrie.

TEP : Tomographie par émission de positons.

VEGF : Vascular endothelial growth factor.

SOMMAIRE

INTRODUCTION :	2
HISTORIQUE :	4
EPIDEMIOLOGIE :	5
FACTEURS DE RISQUE :	6
ANATOMO-PATHOLOGIE :	15
GENETIQUE :	30
DIAGNOSTIC :	35
I- CLINIQUE :	35
II- EXAMENS COMPLEMENTAIRES :	38
III- PLACE DE LA BIOPSIE RENALE :	49
CLASSIFICATION ET SYSTEMES PRONOSTIQUES :	51
TRAITEMENT :	54
I) LES TUMEURS LOCALISEES :	55
II) PRISE EN CHARGE DES TUMEURS LOCALEMENT AVANCEES:	63
III) PLACE DES TRAITEMENTS ADJUVANTS ET NEOADJUVANTS :	64
IV) PRISE EN CHARGE DES CANCERS DU REIN METASTATIQUES:.....	66
V) PRISE EN CHARGE DES SITUATIONS CLINIQUES PARTICULIERES:...	73
CONCLUSION :	79
RESUME :	80
BIBLIOGRAPHIE :	81

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 découvertes 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 **deux ans (2013-2015)** colligeant les cas de tumeur maligne du rein enregistrés **au service D'Urologie au Centre Hospitalier Universitaire Tidjani Demerdji de Tlemcen** pour étudier l'évolution des profils de ce cancer.

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.

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'interleukine2. 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 11573 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 la 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], fournit 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].

II- 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 atteints de maladie rénale au stade terminal a été rapportée pour être à 40-100 fois plus élevée 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 de l'infection urinaire avec le RCC [54]. Compte tenu des 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 cancers 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. C'est 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 mutation 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.3- La léiomyomatose familiale :

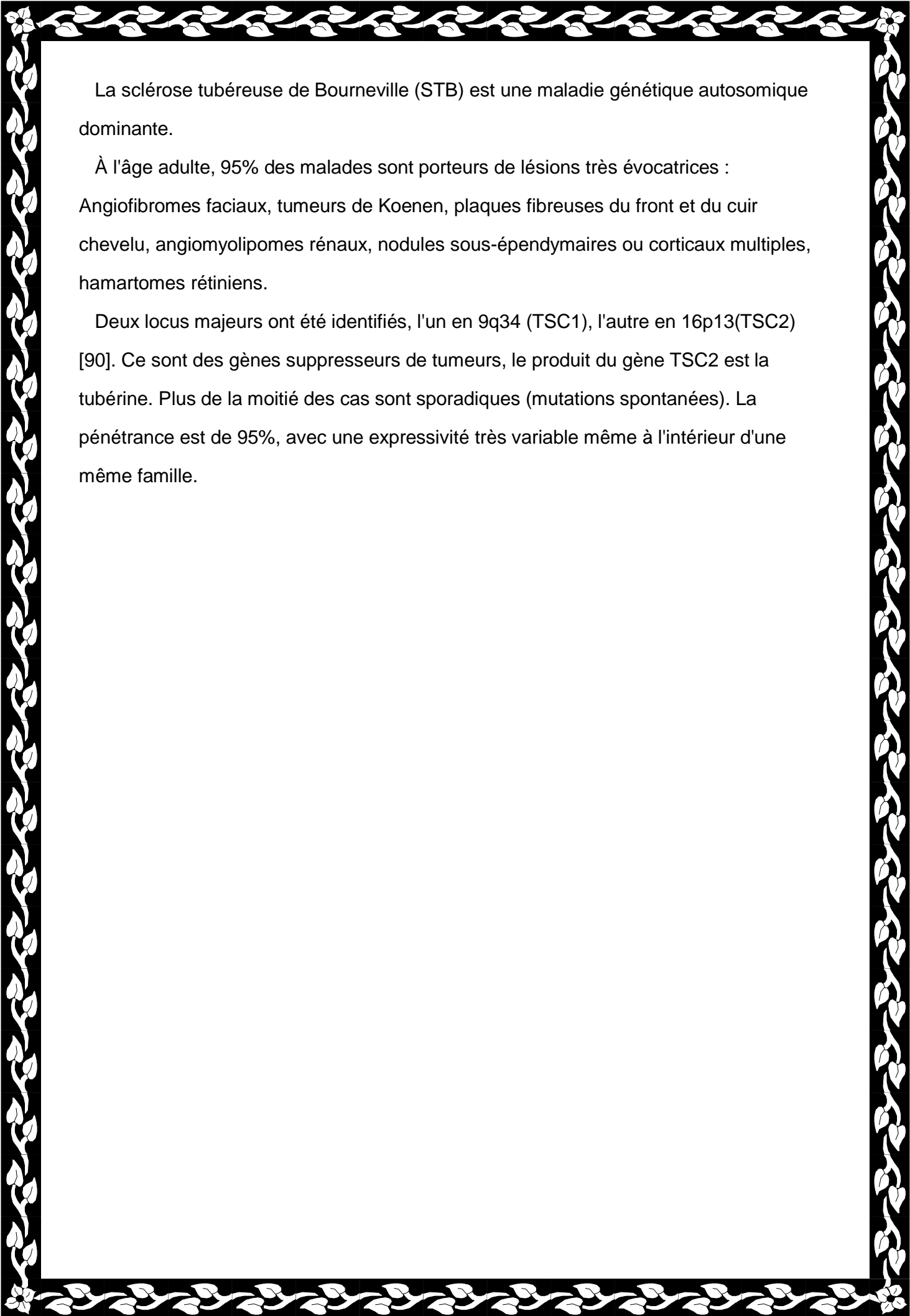
La léiomyomatose familiale est définie par la survenue de multiples léiomyomes cutanés chez plusieurs membres d'une famille.

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 rétinien.

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 de 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 chromophobe 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.

Figure1: Classification OMS2004 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 illimitées. 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].



Figure2: Aspect macroscopique d'un carcinome à cellules claires, avec remaniements myxoides centraux [109]

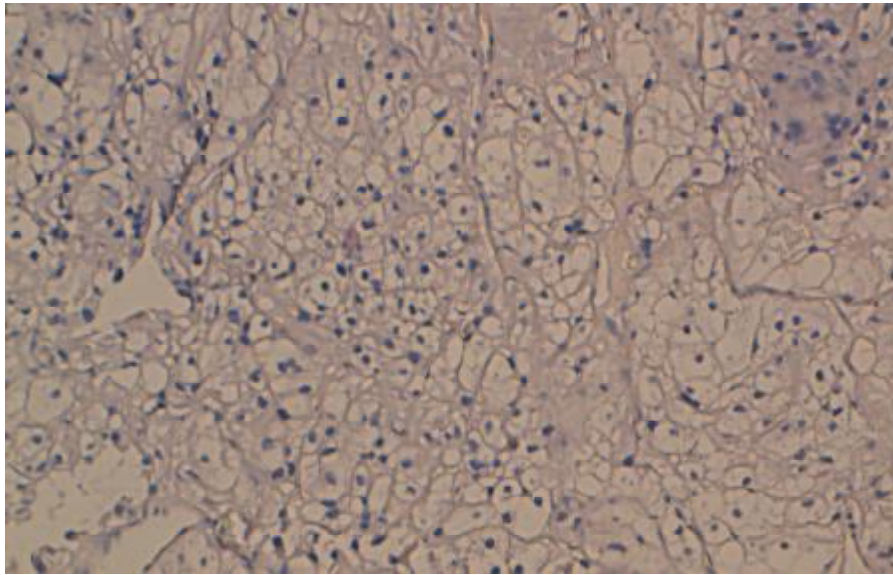


Figure3: histologie du carcinome à cellules claires du rein (Coloration standardHESX200): Noyaux discrètement irréguliers, nucléole non visible au moyen grossissement (Grad2 de Fuhrman).

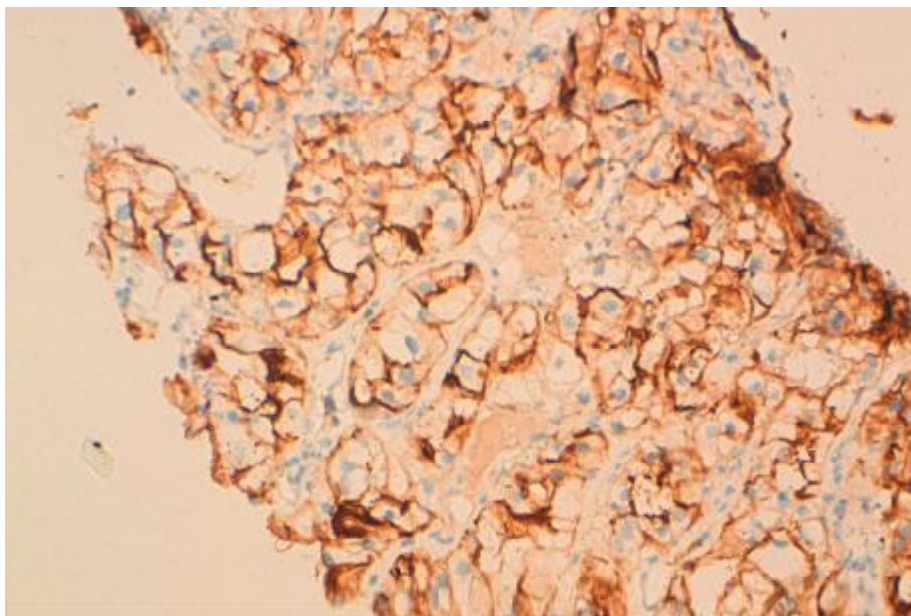


Figure4: immunohistochimiex200: carcinome à cellules claires du rein : anticorps anti CD10 positif.

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 une tumeur formant une masse unique cloisonnée en multiples activités 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].



Figure5: carcinome kystique multiloculaire à cellules claires: absence de masse tumorale [109].

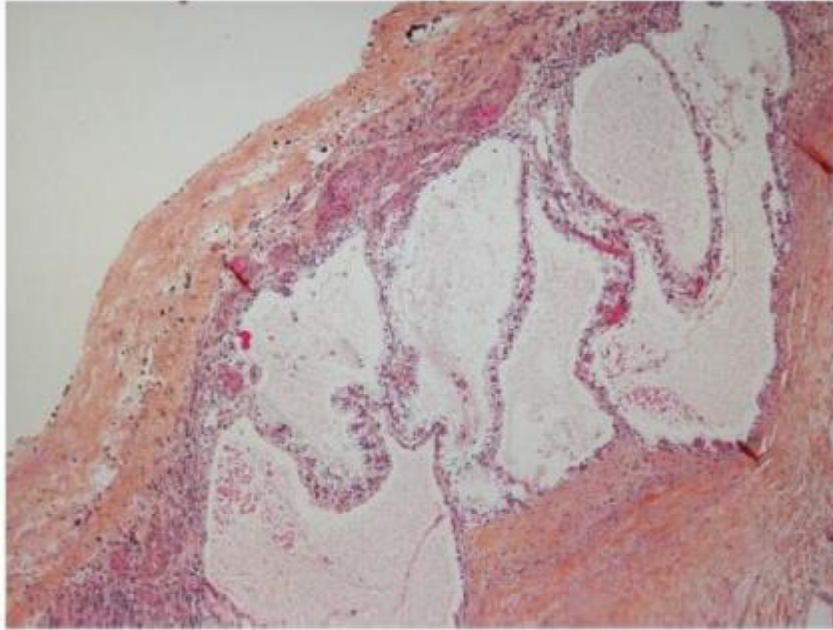


Figure6: histologie de la même tumeur: fines cloisons couvertes par des cellules tumorales [109]



Figure7: 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 pronostic, aucune forme métastatique n'ayant été rapportée bien que des formes multifocales aient été décrites.



Figure8: 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 [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 Vos 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].



Figure9: 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 ou l'association adénomes-carcinomes est possible. Ce groupe de tumeur 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 unifocale [Fig. 12 et 13].



Figure10: tumeur d'aspect hémorragique et friable [109].

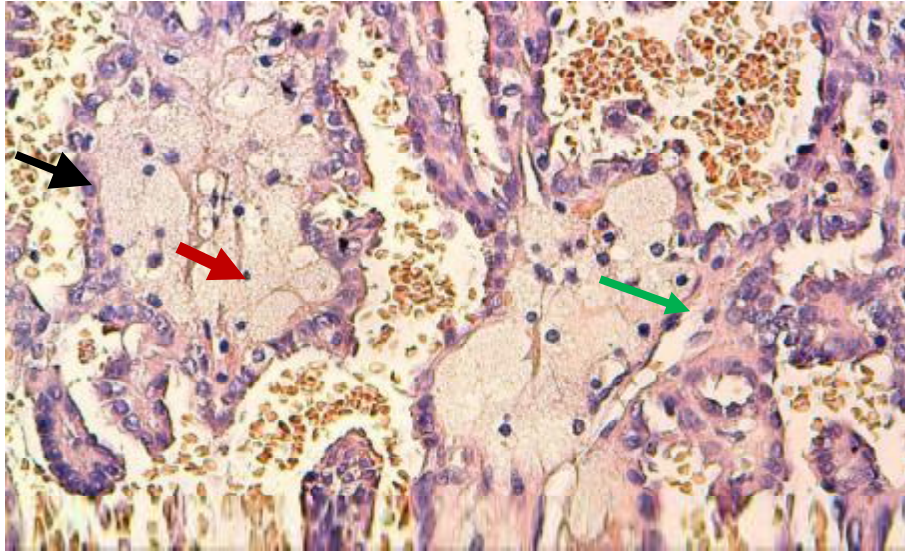


Figure11: HES x400: carcinome tubulo-papillaire de rein de type1: les papilles sont tapissées par une seule assise de cellules aux cytoplasmes pales (flèche noire), aux petits noyaux, nucléoles visibles (flèche verte), l'axe contient, des histiocytes spumeuses (flèche rouge).

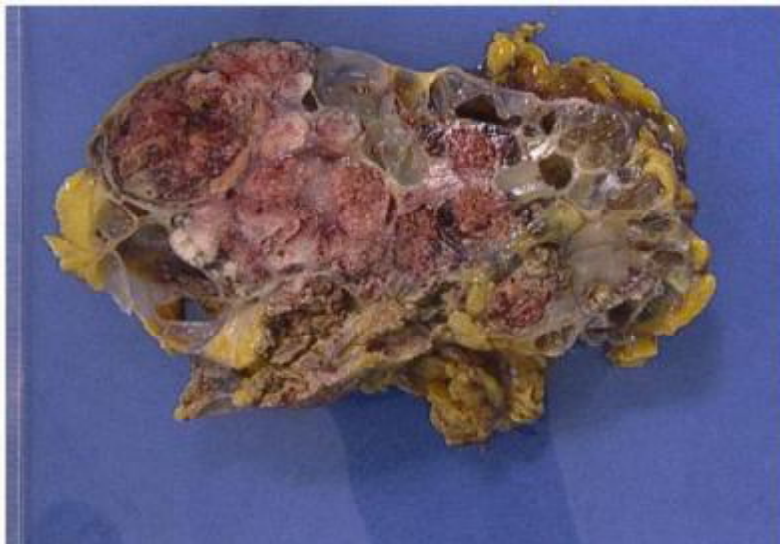


Figure12: tumeur détruisant une grande partie de rein, hémorragique et friable. Pas de développement à partir du bassinet, mais à partir du parenchyme rénal. Diagnostic différentiel selon l'aspect macroscopique: carcinome urothélial [109].

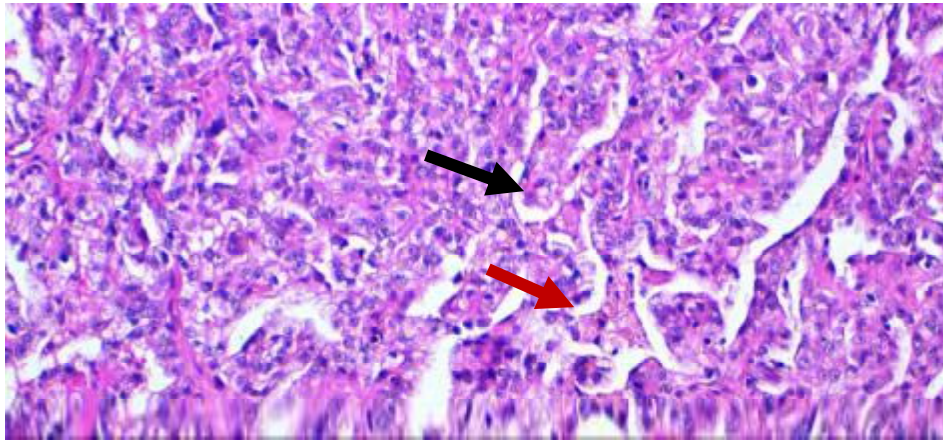


Figure13: HES x 200: carcinome rénal tubulo-papillaire de type 2: les cellules sont pseudo-stratifiée flèche noire, aux cytoplasmes éosinophiles, aux noyaux augmentés de taille et nucléoles (flèche rouge).

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 papillaire 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 chromophobe-tumeurs oncocytaires :

Le carcinome chromophobe s'observe dans environ 5 à 7 % des cas.

Macroscopiquement, une tumeur arrondie, compacte, homogène et bien limitée, de hamois [Fig. 14]. La nécrose et des remaniements hémorragiques sont exceptionnels et s'observer 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]. compacte, bien limitée, sans remaniement hémorragique ou nécrotique. Dans 30% dans 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. A 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].

De différencier, aussi bien d'un point de Il est cependant parfois difficile architectural que cytologique, les oncocytomes des carcinomes chromophobes. La

coloration au Fer colloïdal de Hale met en évidence des microvésicules intra-cytoplasmiques 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.



Figure14: Tumeur chamois, multilobée et bien limitée évoquant soit un oncocytome, soit un carcinome chromophobe [109].

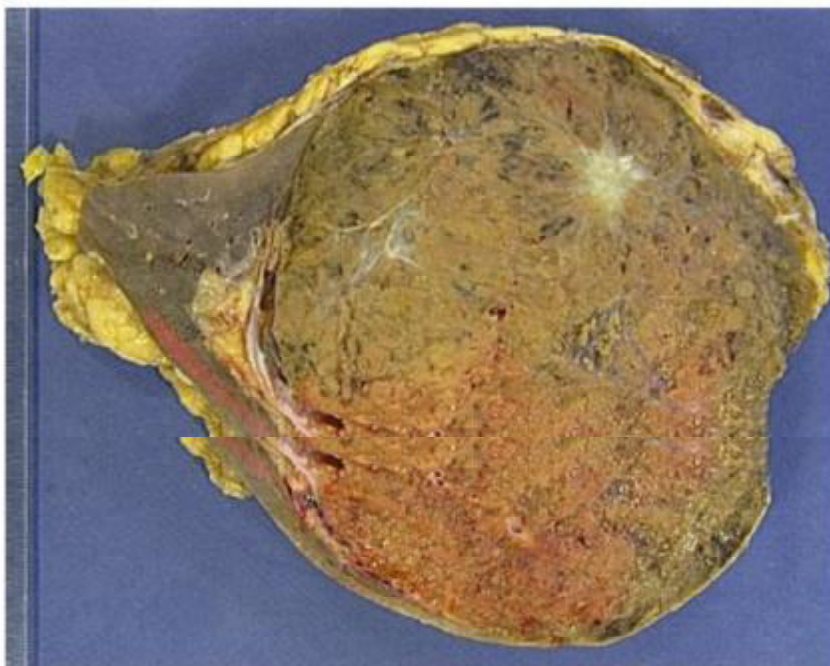


FIGURE15: Tumeur de couleur muscat avec cicatrice intra tumorale: aspect typique d'un oncocytome [109].

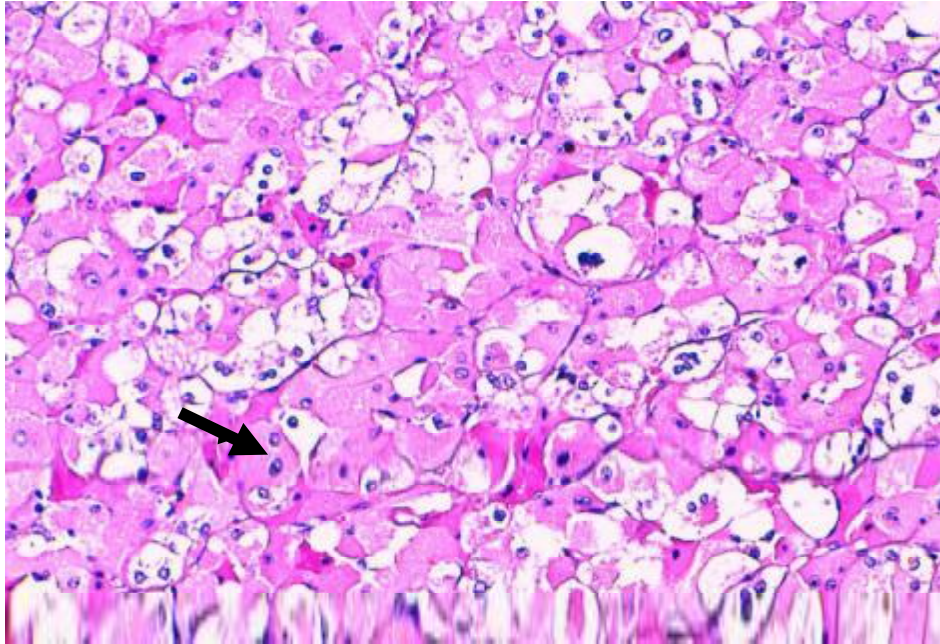


FIGURE16: HSE x 400: carcinome à cellules chromophobes du rein : cellules à limité cytoplasme nette, noyaux de petite taille, nucléole visible (flèche noire): Grade 2 de Führman.

IX- Oncocytomatose [104] :

La présence de nombreux oncocytomes de taille variable dans les deux reins d'une meme 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'oncocytose 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 tumeurs du rein se développeraient chez 15 à 30 % des patients, mais ces tumeurs

[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.



Figure17: 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 elle 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 nophiles 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].



Figure18: 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 (ailleurs de grade1). 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 molécules 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 de 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' α -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 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 hommes [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 mise 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 de sous-types de carcinomes rénales 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 (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 compression, 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, 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 manifestation 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 immune 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 anti érythrocytaire). 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 recherche:

- 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 :

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 d'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 associés 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 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 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 à fonction de la taille et de l'architecture macrohistologique de la tumeur, de 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, l'hymphome). 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 une masse rénale.

La première étape du diagnostic d'une masse rénale supra-centimétrique (≥ 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 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 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 spécifiques 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'elle se développent dans le sinus rénal. Lorsque la tumeur est de grand volume elle apparaît généralement comme une masse hétérogène avec un complexe. 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 l'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].

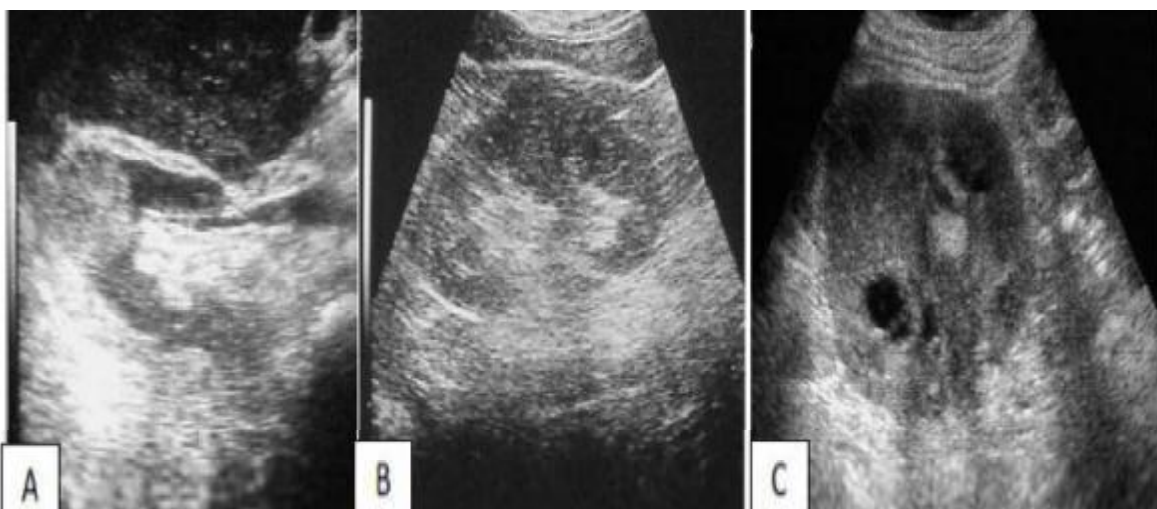


Figure 19: aspect échographique d'un CCR (A: hyperéchogène B: hypoéchogène C: isoéchogène) [184].

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 présente 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].

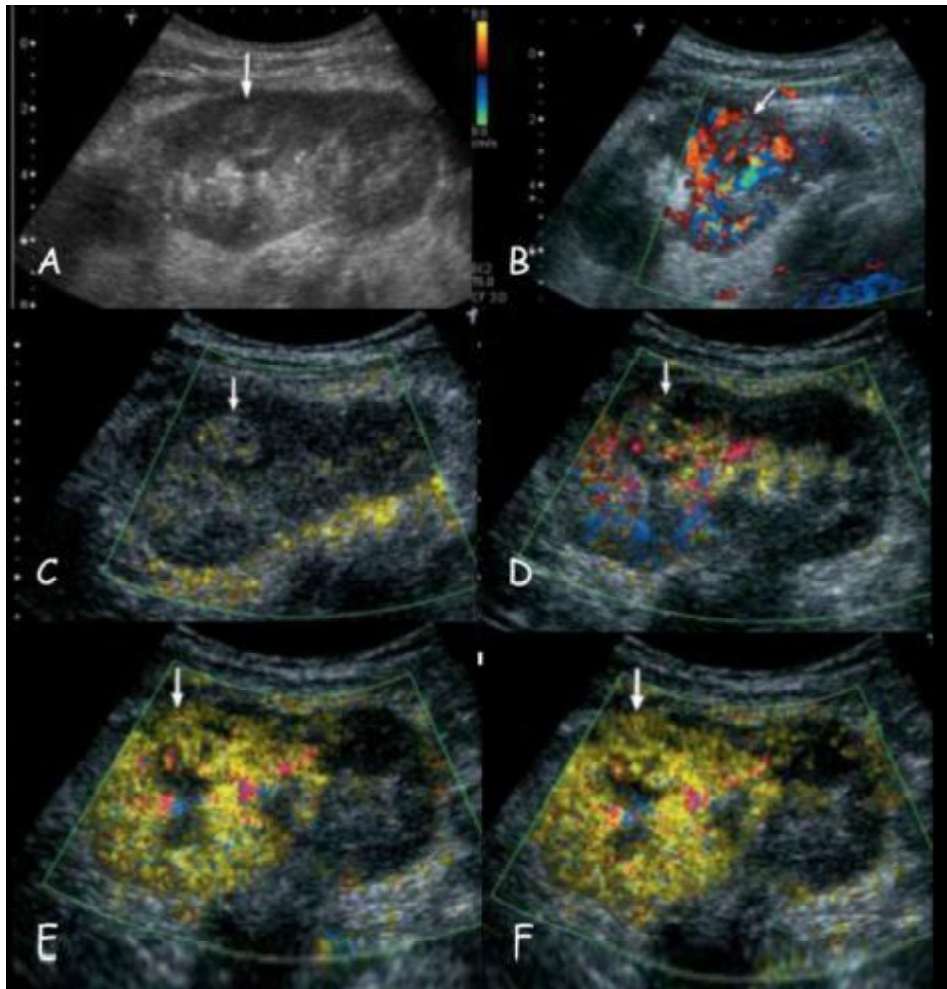


Figure 20: Aspect échographique d'un adénocarcinome rénal [348]. A: petite masse discrètement échogène du tiers moyen du rein. B: en doppler couleur, la masse apparaît comme un petit défaut de perfusion. CD: Mode reconnaissance vasculaire avant injection. EF: Après injection.

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 bassinnet. Il est possible de définir la distance de la tumeur par rapport aux calices et au bassinnet ou leurs prolongements. Ces données sont en fait très importantes quand une chirurgie conservatrice est prévue.

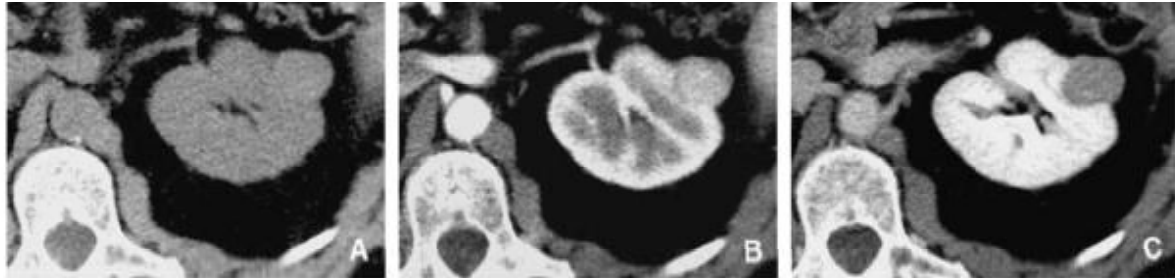


Figure 21: petit carcinome à cellules claires. Scanner sans (A) et après injection de contraste à la phase artérielle (B) et tubulaire (C). Petite tumeur homogène hyper vascularisée [347].

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.

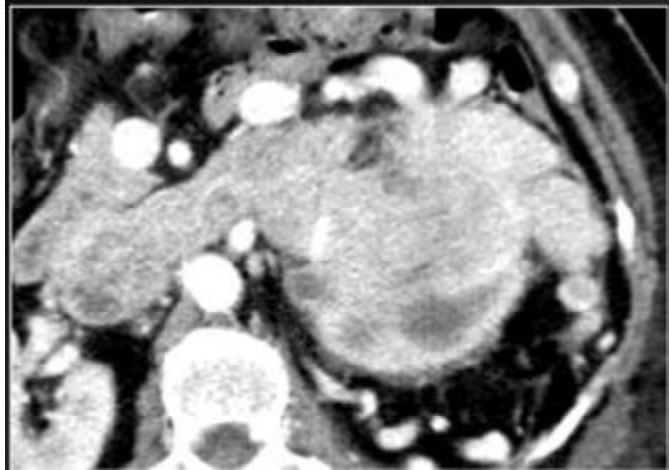


Figure 22: Aspect TDM d'un cancer du rein gauche avec envahissement massif de la veine rénale et veine cave inférieure [348].

II.2.3-L'IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE:

Pendant longtemps, l'IRM a été proposée pour l'évaluation des masses rénales dans le 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 multi planaire 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].

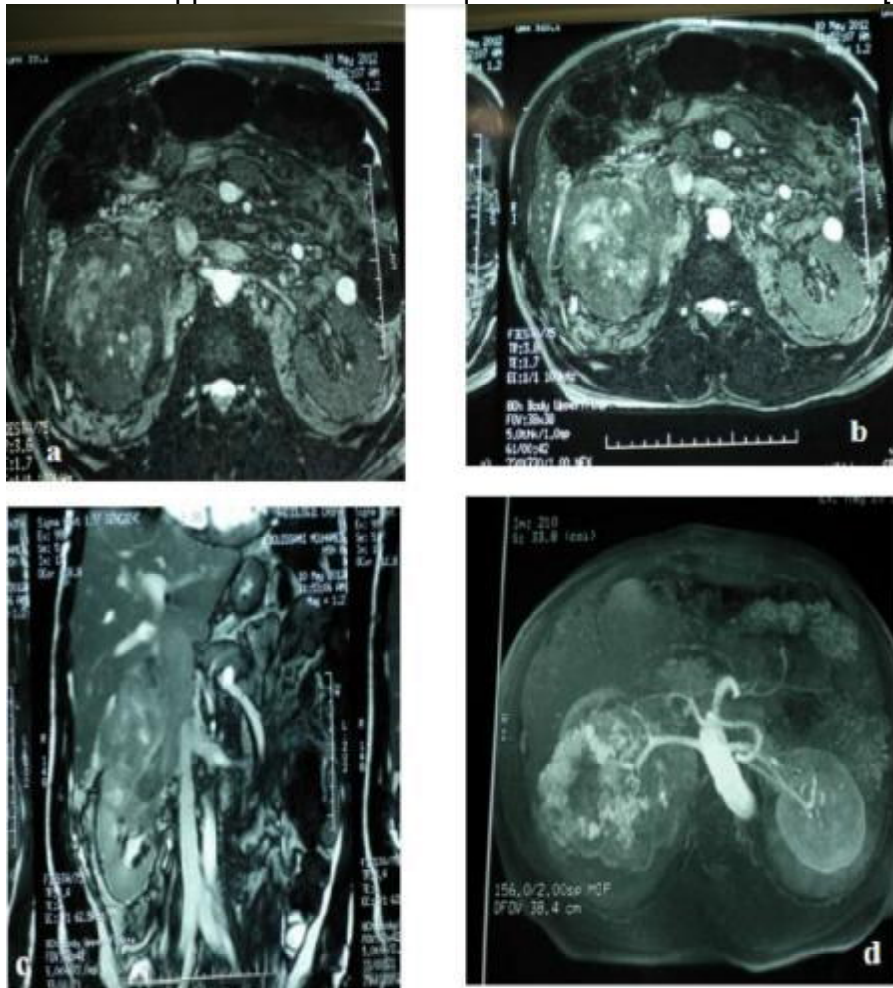


Figure 23: grosse tumeur du rein droit étudiée par IRM sans injection de PC (a), avec injection de PC (b), reconstruction frontale montrant un thrombus tumoral cave inférieur stade 3 (c) angio-IRM montrant la néogenèse tumorale(d) [5].

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].	Garde
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 dévaluation.	B D
La TDM est l'examen de référence en l'absence de contre-indications aux produit 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'exploitation des tumeurs kystiques et des tumeurs mal caractérisées par l'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, thérapeutiques 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

débatues:

- 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 tubulopapillaires, 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 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 primordiales 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 du tumeurs malignes du rein par l'échographie est limité 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].

Tableau2: 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 surrenale
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

Stade 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].

Facteurs cliniques	Performance status, symptômes locaux, symptômes systémiques, cachexie.
Facteurs biologiques	Hémoglobine, calcémie corrigée, LDH, CRP, plaquettes, PNN.
Facteurs anatomiques	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.
Facteurs histologiques	Grade de Fuhrman, sous-type histologique, composante sarcomatoïde, invasion microvasculaire, nécrose tumorale et envahissement du système collecteur
Facteurs moléculaires	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	
	UISS	SSIGN	Nomogramme de Karakiewicz	Modèle du MSKCC (2002)	Modèle de Heng
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 de grade de Fühman 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 ses systèmes pronostiques n'est pas recommandés mais ils doivent actuellement être utilisés pour sélectionner les patients en vue de leur inclusion	C
aucun marqueur biologique ou moléculaire n'est pas recommandé en routine.	C

TRAITEMENT [110]

I- LES TUMEURS LOCALISEES :

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

I.1.1- Place de la néphrectomie partielle :

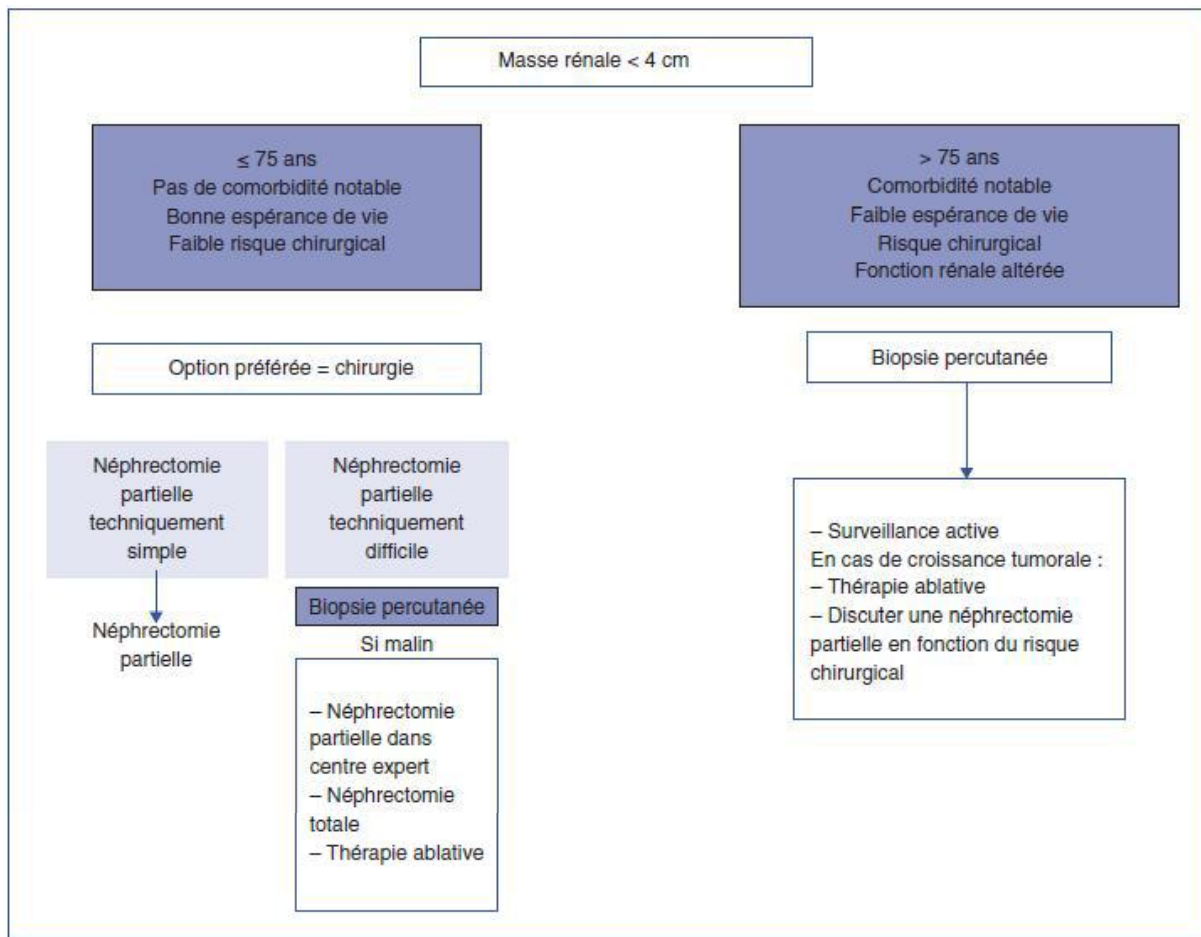
La chirurgie conservatrice du rein est la technique de référence permettant d'obtenir les résultats carcinologiques de la néphrectomie totale en limitant la perte néphronique.

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 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 devenue le standard.

I.1.2- Place de la néphrectomie totale :

Une néphrectomie partielle doit être systématiquement proposée, l'ors qu'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 :

- 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 5ans dans les tumeurs T1 a, 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
Une biopsie percutanée avant le traitement ablatif est recommandée.	C
Un traitement ablatif (radiofréquence ou cryo-ablation) est une bonne option en cas de tumeur solide de petite taille (<3cm). Chez les patients âgés ou avec comorbidités ou avec situation chirurgicale difficile si l'espérance de vie est suffisante.	C
Les thérapeutiques ablatives présentent un risque plus élevé de récurrence locale que la chirurgie conservatrice.	C
Un suivi urologique avec imagerie par TDM ou IRM et injection de produit de contraste est nécessaire dans le suivi.	C
L'extension des indications est plus valide pour les patients présentant un rein unique ou des tumeurs multiples dans le cadre d'une forme héréditaire.	C
L'extension aux patients les plus âgés à forte comorbidité est à prendre avec prudence du fait de la possibilité de surveillance de ces patients à espérance de vie courte.	C

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, 6mois 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.

✓ Critère 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.
- Patient > 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 ans.
 - Deuit tous les 6 mois pendant 2 ans.
 - Ensuite par ans.
- ✓ **Critères de traitement :**
 - volume calculé doublant sur une période de 1 ans.
 - 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]	Garde
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 NONxMO) 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 cNO.	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 récdives 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 [61].

I.3.2- Récidive sur le rein controlatéral :

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

La prise en charge thérapeutique d'une tumeur 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 créatininine plasmatique et l'estimation de la clairance de la créatininine 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 multibarrette, ou IRM± échographie transoesophagienne.

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 ganglionnaire 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'utilisé oncologique et l'étendue de ce curage restent discutées [278, 279].

En cas d'atteinte ganglionnaire avérée, le taux de suivre 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 de 10 à 20% à 5ans [280]. 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 d'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 récurrences 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 de rein. Aucune des études randomisées comparant l'IFN [286-287], l'IL-2 [288], l'association Lfn-5 Fluorouracile (5FU) 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-CalX 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.

<u>Recommandations concernant la néphrectomie pour les tumeurs localement avancées sans métastases à distance [110]</u>	<u>Garde</u>
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. A 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)].

<u>Recommandations [110]</u>	<u>Garde</u>
L'immunothérapie adjuvantes à bas d'IFN ou d'IL-2 n'est pas recommandée dans le cancer du rein localisé à risque.	A
Les inhibiteurs de l'angiogénèse ne sont pas recommandés en situation adjuvante dans le cancer du rein localisée à risques en dehors d'essais cliniques.	C
Les approches néoadjuvantes dans les cancers du rein localement avancés demeurent largement expérimentales. L'inclusion des patients dans des essais cliniques doit être encouragée.	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 hémoglobiniémie 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 thrombocytemie 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 médicale 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 Vasculaire Endothelial Growth Factor (VEGF) sur son récepteur, ou inhibition de la voie PI3K/AKT/mTOR dans la cellule tumorale. A 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 niveau 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.

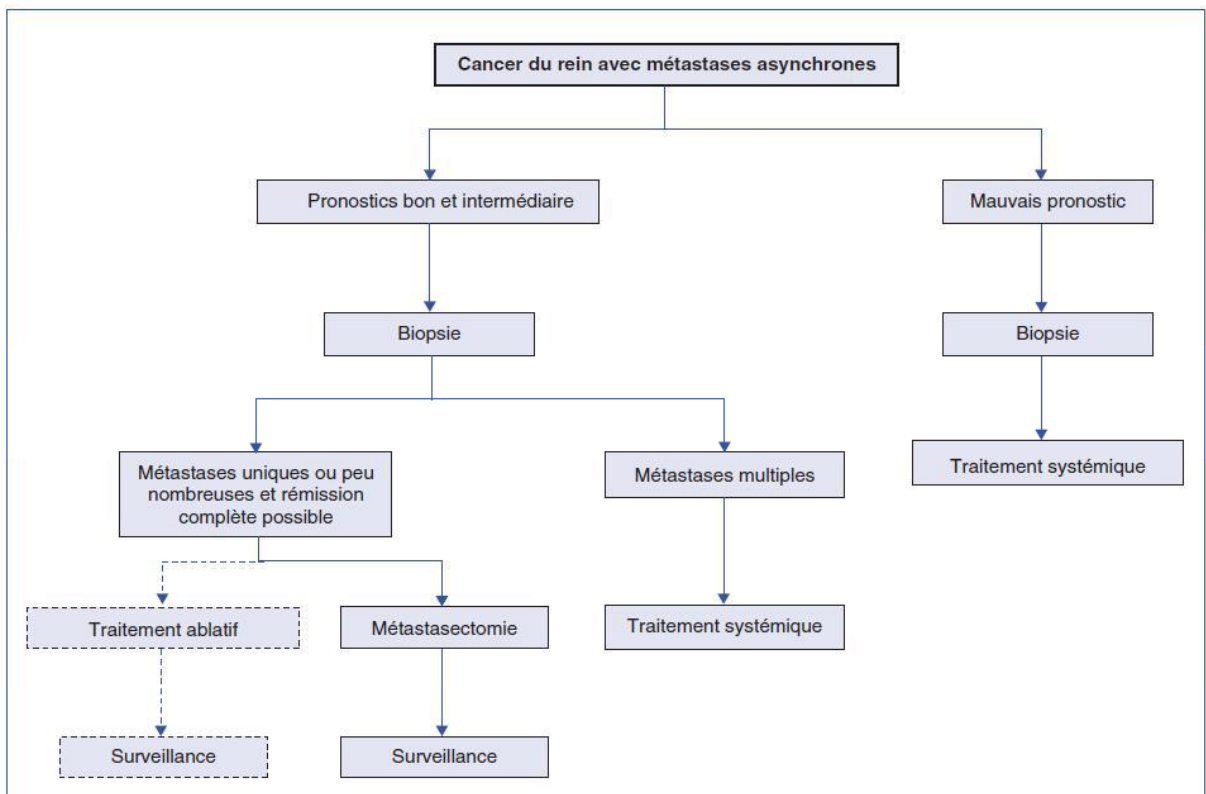
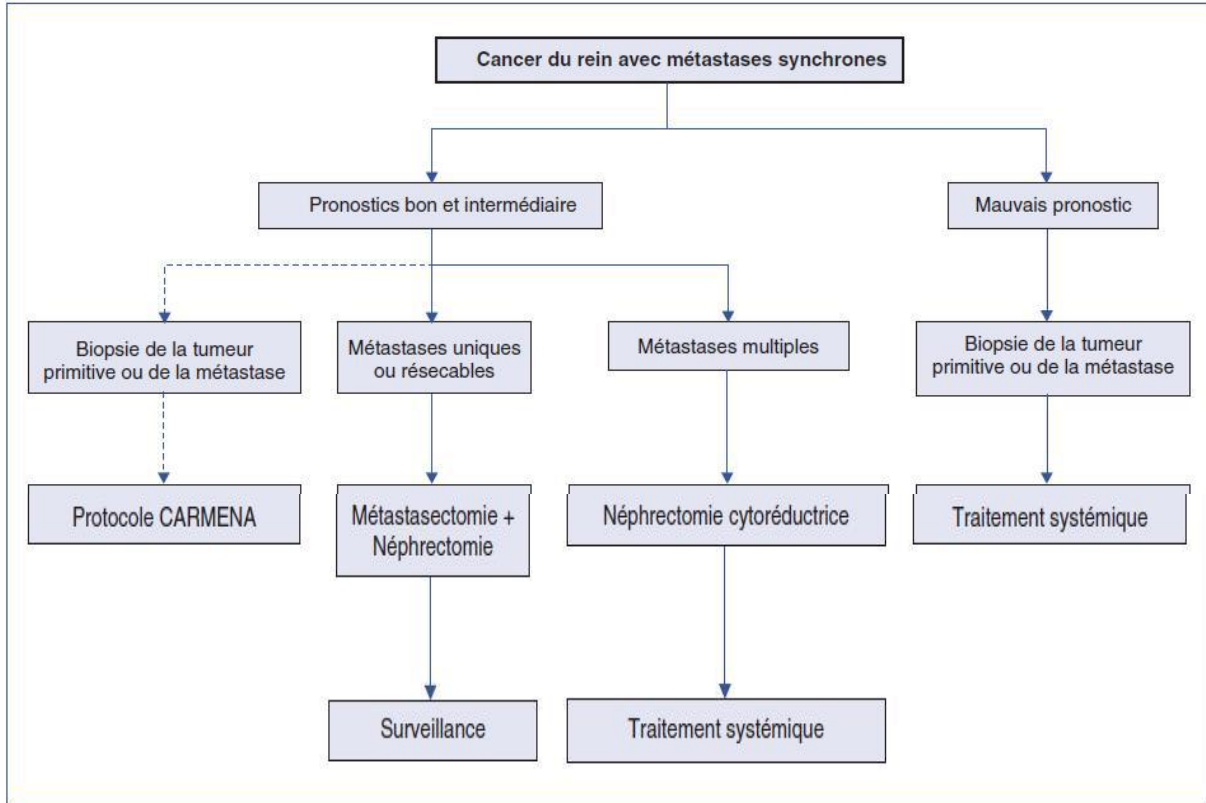
IV.7- Cancer du rein non à cellules claires :

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). 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] :



<u>Prise en charge du cancer du rein métastatique Recommandations générales [110]</u>	
<u>Recommandations concernant la place des traitements physiques dans le cancer du rein métastatique</u>	<u>Garde</u>
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 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

<u>Traitement médical de première ligne du cancer du rein métastatique [110]</u>			
histologie	Groupes pronostiques	standard	option
Carcinome rénal à cellules claires	Bon et intermédiaire	Sunitinib (grade A)	C y tokine (grade B)
		Bevacizumab + IFN (grade A)	Sorafenib (grade B)
		Pazopanib (grade A)	Observation
	Mauvais	Temsirolimus (gradeA)	Pazopanib (grade B)
			Pazopanib (grade B)
Autres histologies		Essai thérapeutique	I n h ibiteur 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 (gradeA)	Bevacizumab (grade B)
		Axitinib (grade A)	Temsirolimus (grade C)
	Inhibiteur du VEGF	Everolimus(gradeA)	Sorafenib (grade B)
Axitinib (gradeA)			
Autres histologies		Essai thérapeutique	

Traitement médical de troisième ligne du cancer du rein métastatique [110]

histologie	Lignes précédentes	Standard
Carcinome rénale à cellules claire	2 inhibiteurs du VEGF	Everolimus (grade A)
	1 TKI puis everolimus	TKI (grade B)
Autre histologie		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.

Critères diagnostiques [110]	
Type I« Kyste simple »	Densité hydrique (< 20 UH) Homogène Limites régulières sans paroi visible Absence de rehaussement (< 10 UH).
Type II« Kyste atypique »	Cloisons fines Fines calcifications pariétales Kyste hyperdense (> 50 UH) Absence de rehaussement (< 10 UH).
Type IIF	Cloisons nombreuses et fines Paroi légèrement épaissie Calcifications pariétales et des cloisons, régulières
Type III« Kyste suspect »	Cloisons nombreuses et épaissies Paroi épaisse Limites irrégulières Calcifications épaisses, irrégulières Contenu dense (> 20 UH) Rehaussement de la paroi ou des cloisons.
Type IV« Cancer à forme kystique »	Paroi épaisse et irrégulière Végétations ou 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].

<u>Classification de Bosniak modifiée</u>	<u>Recommandations de prise en charge [110]</u>	<u>Garde</u>
Type I « Kyste simple »	Aucune surveillance n'est recommandée dans les kystes simples asymptomatiques.	C
Type II « Kyste atypique »	Seuls les kystes simples symptomatiques justifient un traitement qui sera typiquement une résection laparoscopique ou robotique de dôme saillant.	C
Type IIF	Une surveillance tous les 6 mois pendant 5 ans est recommandée, basée sur une imagerie en coupes selon les mêmes modalités. surveillance et de réaliser une exérèse selon les règles de la chirurgie oncologique.	
Type III « Kyste suspect » Type IV « Cancer à forme kystique »	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 oncologique 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 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 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].

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

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].

<u>Recommandations pour la prise en charge des tumeurs sur rein unique [110]</u>	<u>Garde</u>
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] :

- Rare (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).

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 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. Grâce 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 2013 et 2015.

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 générale 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 de détecter le néoplasme chez la plupart des patients et la TDM a été utilisée comme moyen diagnostique 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%

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 BOZO KRUSLIN
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.

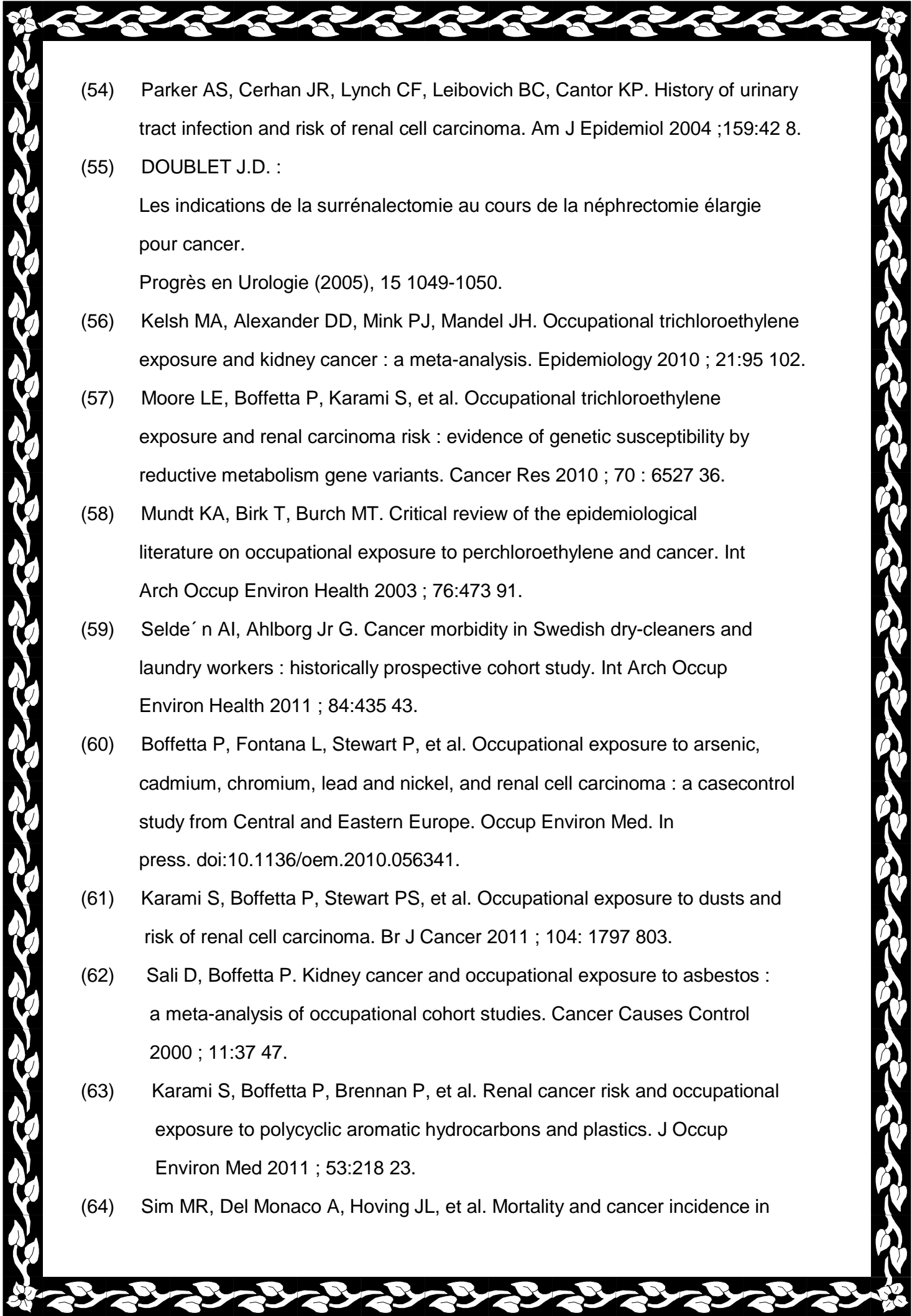
- (10) Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) : A literature review. *Cancer Treat Rev* 2008 ; 34:193 205.
- (11) Athar U, Gentile TC. Treatment options for metastatic renal cell carcinoma : a review. *Can 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;15:2893 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. IARCPress, 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 : Geneenvironment 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, Castela 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 : b i o c h e m i c a l a n d biological b a c k g r o u n d . *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, Ahlborg 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 casecontrol 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, Torky K, Gnaraa 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, McFarlane 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, New- bury 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 clinicopathologic 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 finding 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):13943.
- (109) E. Comp rat, P. Camparo classification histologique de tumeurs malignes du rein
  l'heure des r volutions diagnostiques et thérapeutiques *ournal 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. H tet, 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
(2004) 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*

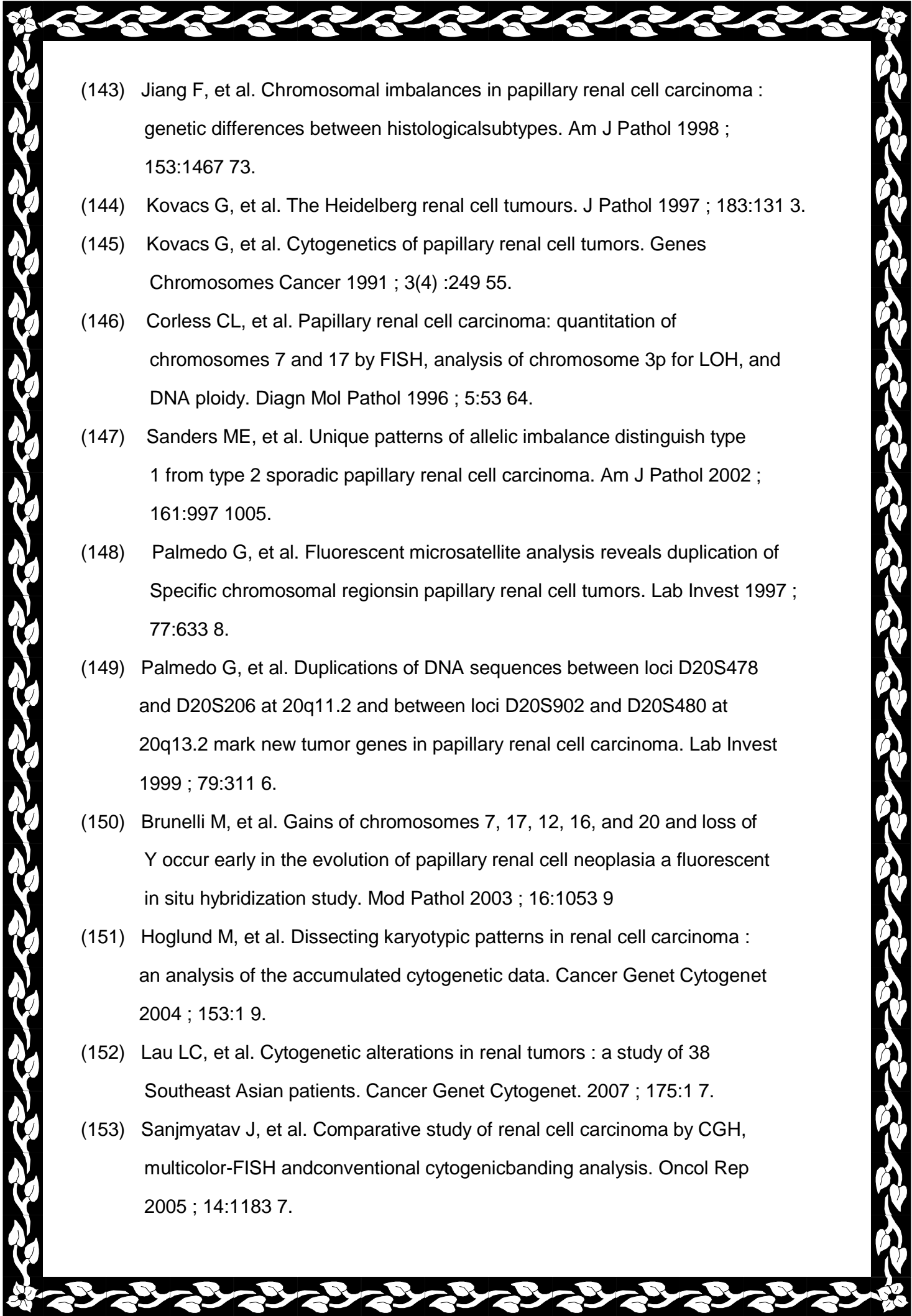
2003 ; 361(9374) :2059 67.

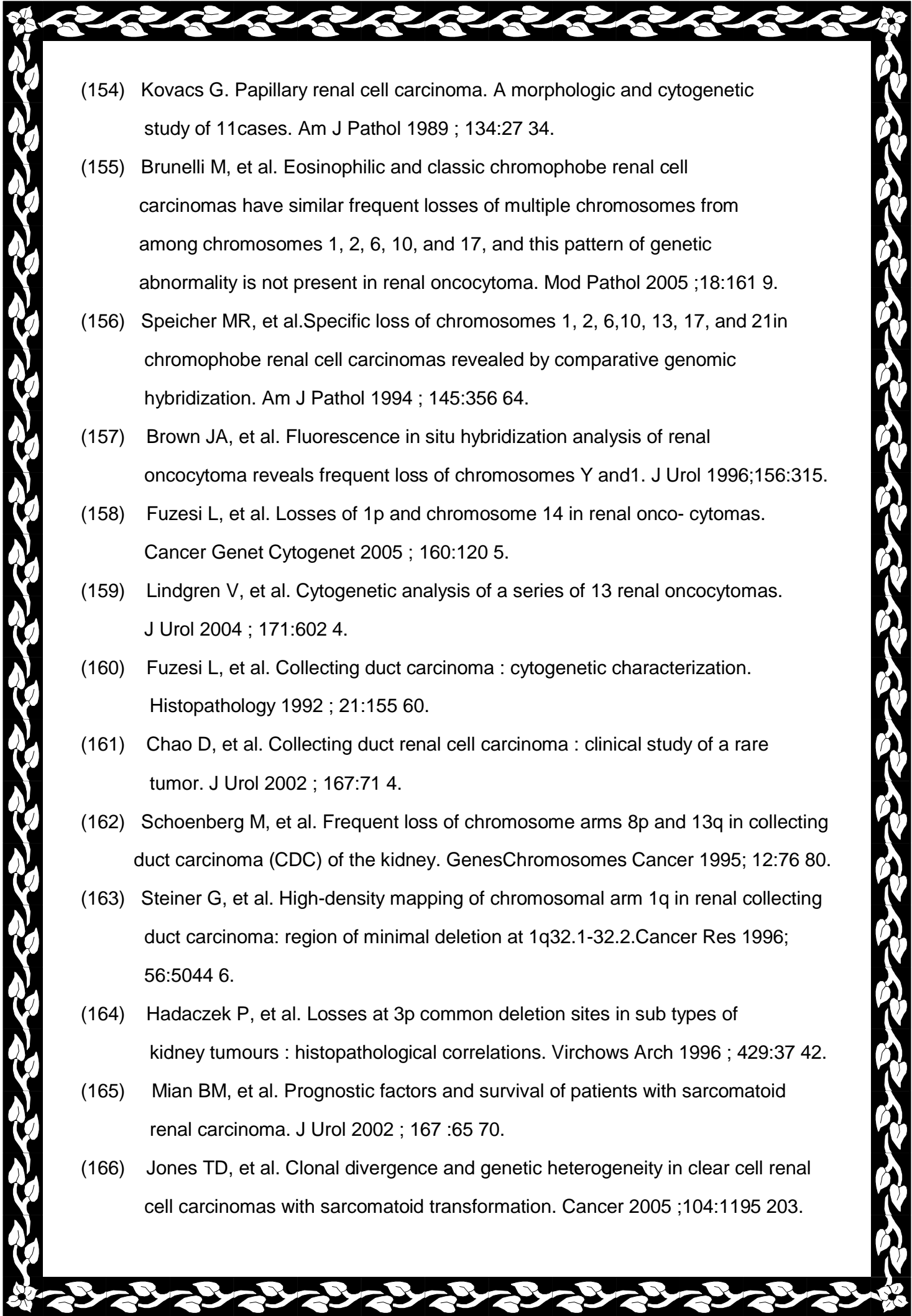
- (119) Patard JJ, et al. Low C.A.I.X. expression and absence of VHL gene mutation are associated with tumor aggressiveness and poor survival of clear cell renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 2008 ; 123:395 400.
- (120) Yao M, et al. VHL tumor suppressor gene alterations associated with good prognosis 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

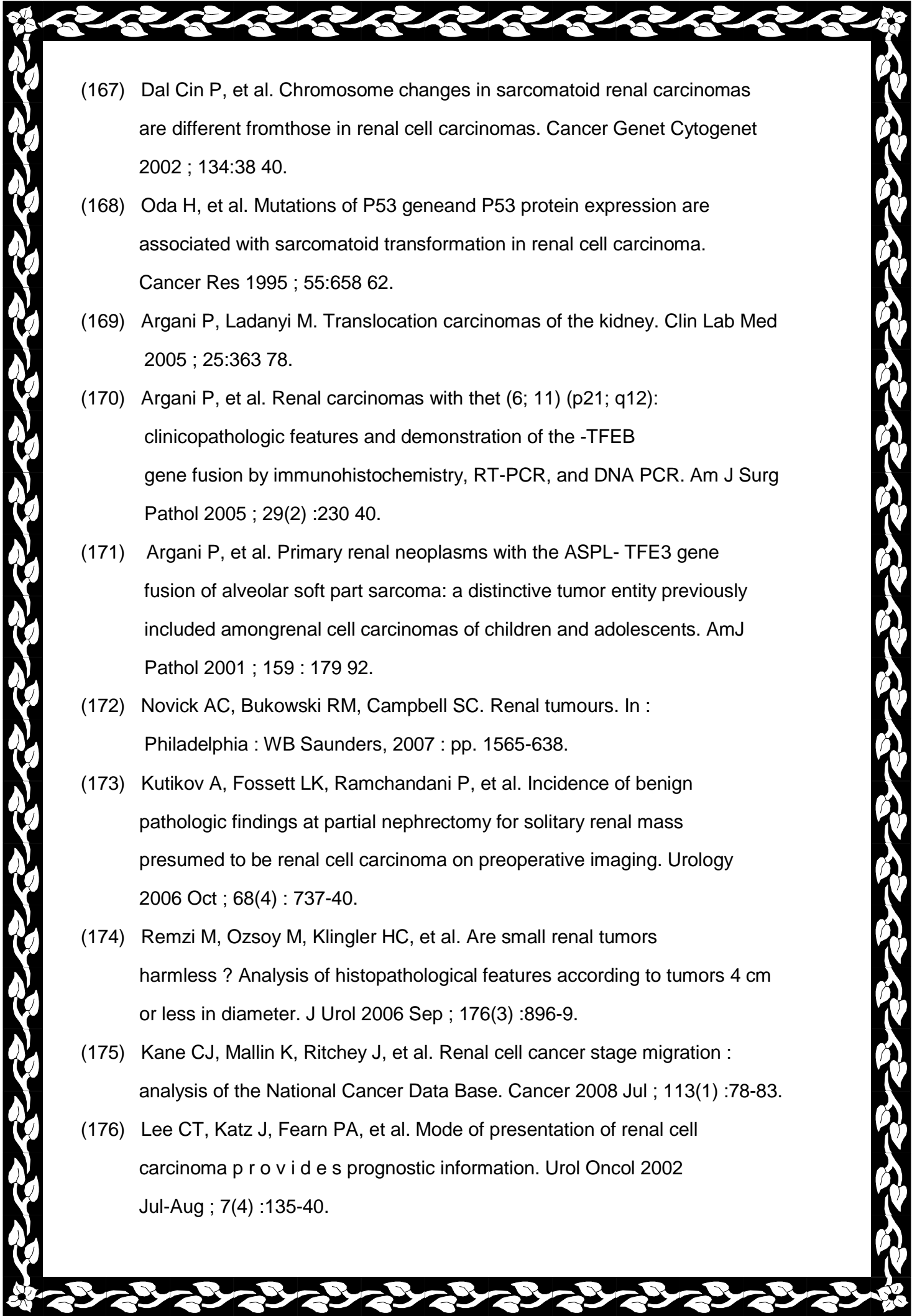
combined cytogenetic, flow cytometry and in situ hybridization study.

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-harboring 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 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 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; 156:315.
- (158) Fuzesi L, et al. Losses of 1p and chromosome 14 in renal oncocytomas. *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 (6; 11) (p21; q12): clinicopathologic features and demonstration of the *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 : 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, Beldegrun 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; 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)S77S8
- (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 nouvelle pour une approche *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 : a10 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 giomiolipoma renale. Radiol Med 2002 ; 103:474 87.
- (191) De Carli P, Vidiri A, Lamanna L, et al. Renal oncocytoma :-imagediagnostic 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 ofcontrast 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. EurRadiol.2008;18:417
- (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. AJR1999 ; 173:747 55.
- (198) Sheir KZ, El-Azab M, Mosbah A , El-Baz M, Shaaban A A .Differentiation of renal cell carcinoma subtypes by multisliceComputerized 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. AJR1997 ; 169:1573 8.
- (200) Ruppert-Kohlmayr AJ, Uggovitzer M, Meissnitzer T, RuppertG. Differentiation of renal cell carcinoma and renal papillary carcinoma using quantitative CT enhancement parametrs. 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. EurRadiol2000; 10:1614 9.
- (202) Oto A, Herts BR, Remer EM, et al. Inferior vena cava tumor thrombus in

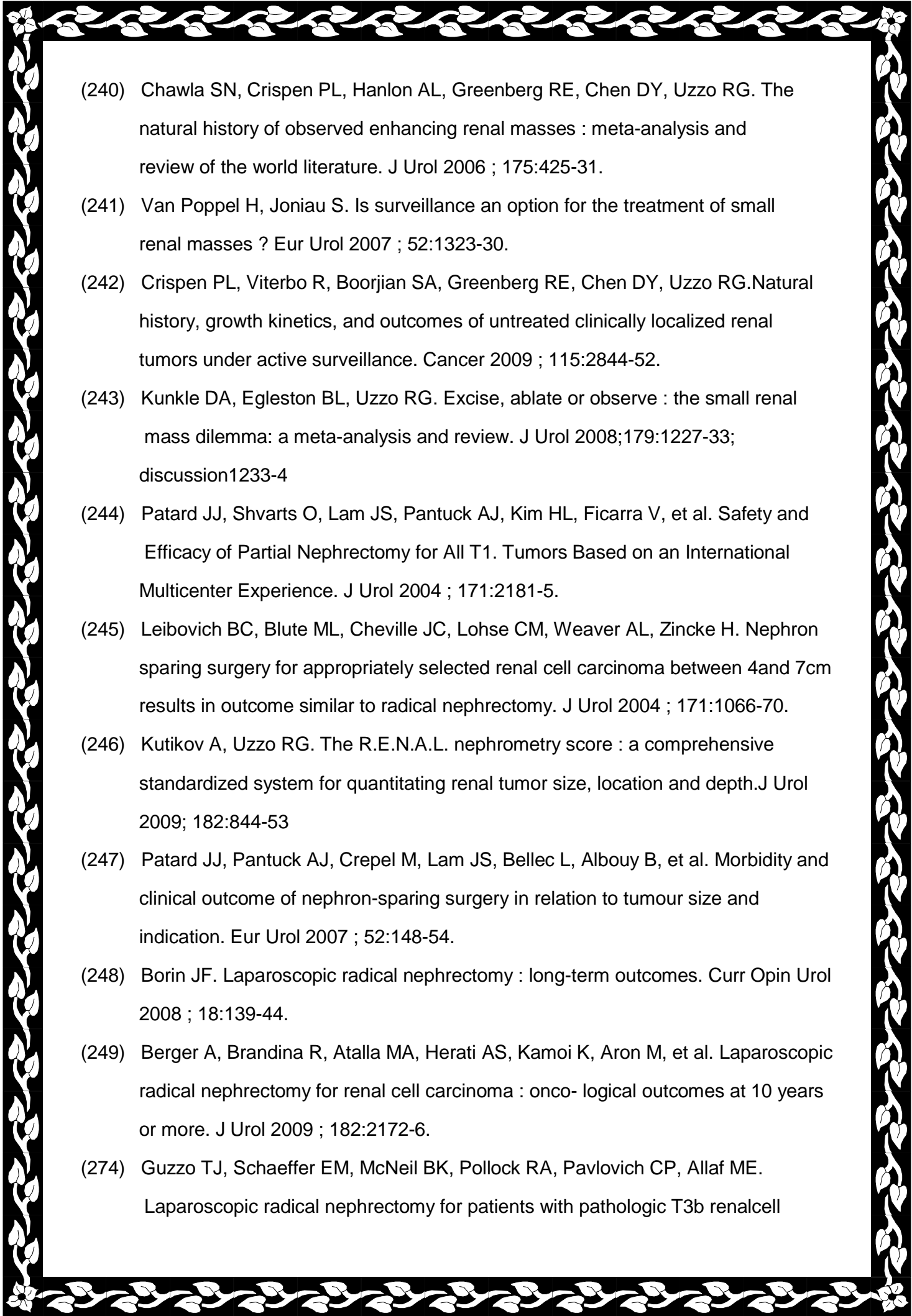
renal cell carcinoma : staging by MR imaging and impact on surgical treatment.
AJR 1998 ; 171: 1624 9.

- (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, Cariani M, Simonetti G. Correlation between ADC values of diffusion-weighted imaging and cellularity in renal tumors with 3TMR unit. RSNA. 2005 ; 248 :SSC07-03.
- (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.

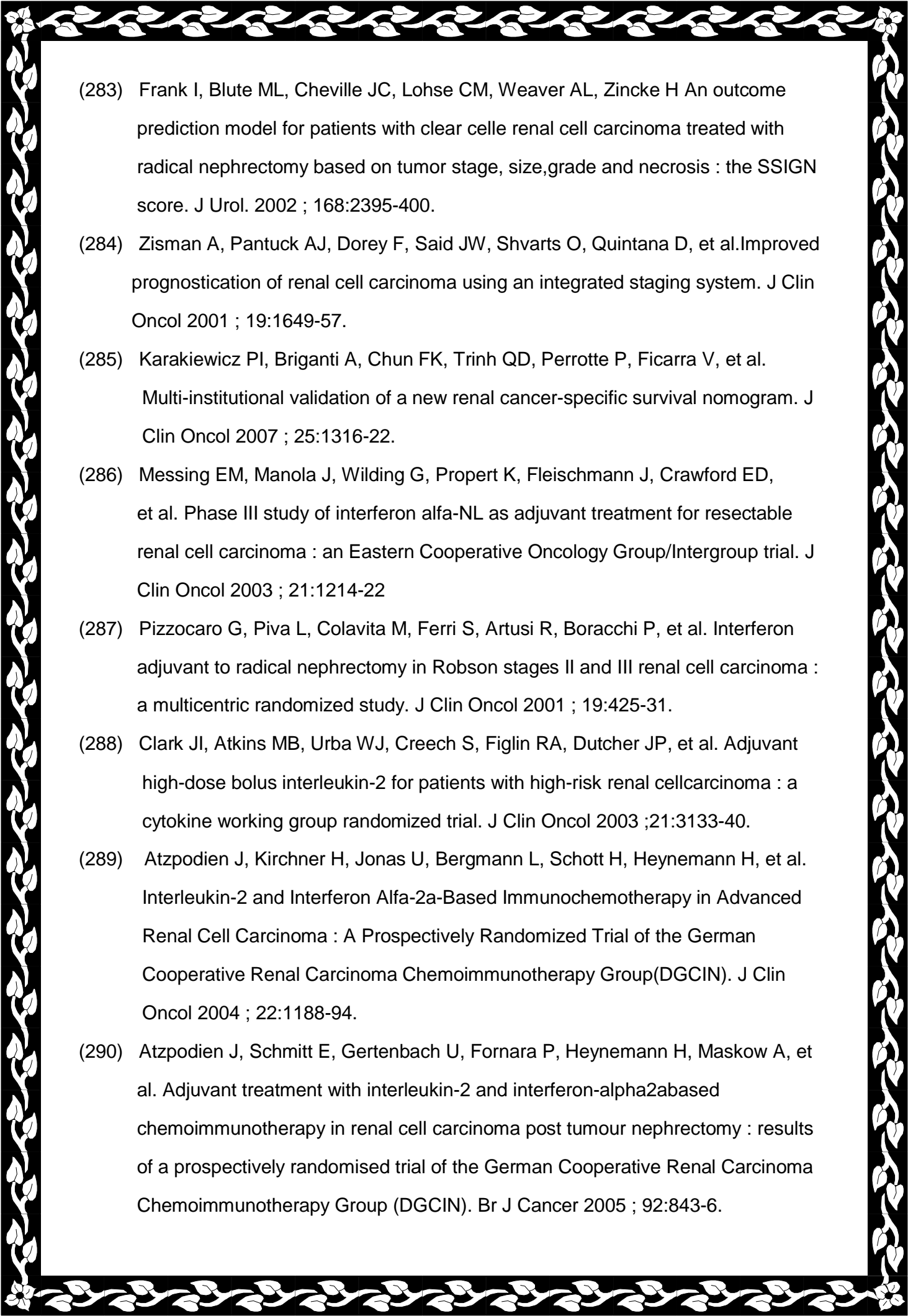
- 
- (212) Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma : a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003 ; 97:1663-71.
- (213) Patard JJ, Kim HL, Lam 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

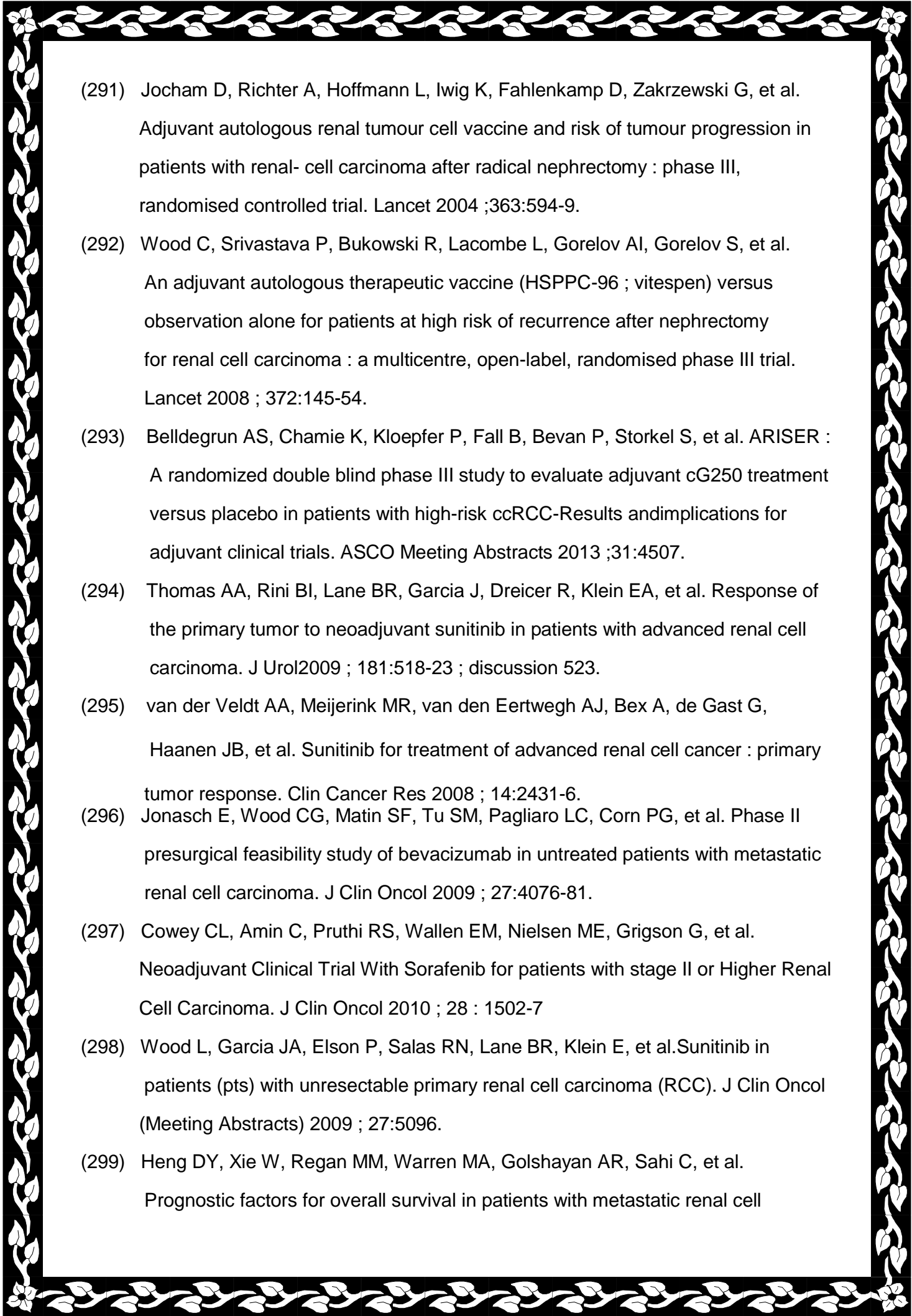
- (221) Bouliere F, Crepel M, Bigot P, Pignot G, Bessede T, de la Taille A, et al. [Nephron-sparing surgery is superior to radical nephrectomy in preserving renal function outcome in tumors larger than 4 cm]. *Prog Urol* 2011 ;21:842-50
- (222) Weight CJ, Larson BT, Fergany AF, Gao T, Lane BR, Campbell 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, Lip-kin M, et al. Robot assisted partial nephrectomy versus laparoscopic partial nephrectomy for renal tumors: a multi-institutional analysis of perioperative outcomes. *JUrol* 2009; 182:866-72.
- (232) Khalifeh A, Autorino R, Hillyer SP, Laydner H, Eyraud R, Panu- matrasamee 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, CM, Lane BR, et al. Correlation of radiographic imaging and histo- pathology 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, Leyendec- ker JR. Longterm 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 per- cutaneous 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 pat- terns 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; discussion1233-4
- (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 7cm 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 : oncological outcomes at 10 years or more. J Urol 2009 ; 182:2172-6.
- (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, Larochele 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, Mc Kiernan 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-alpha2abased 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, Kloepfer 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

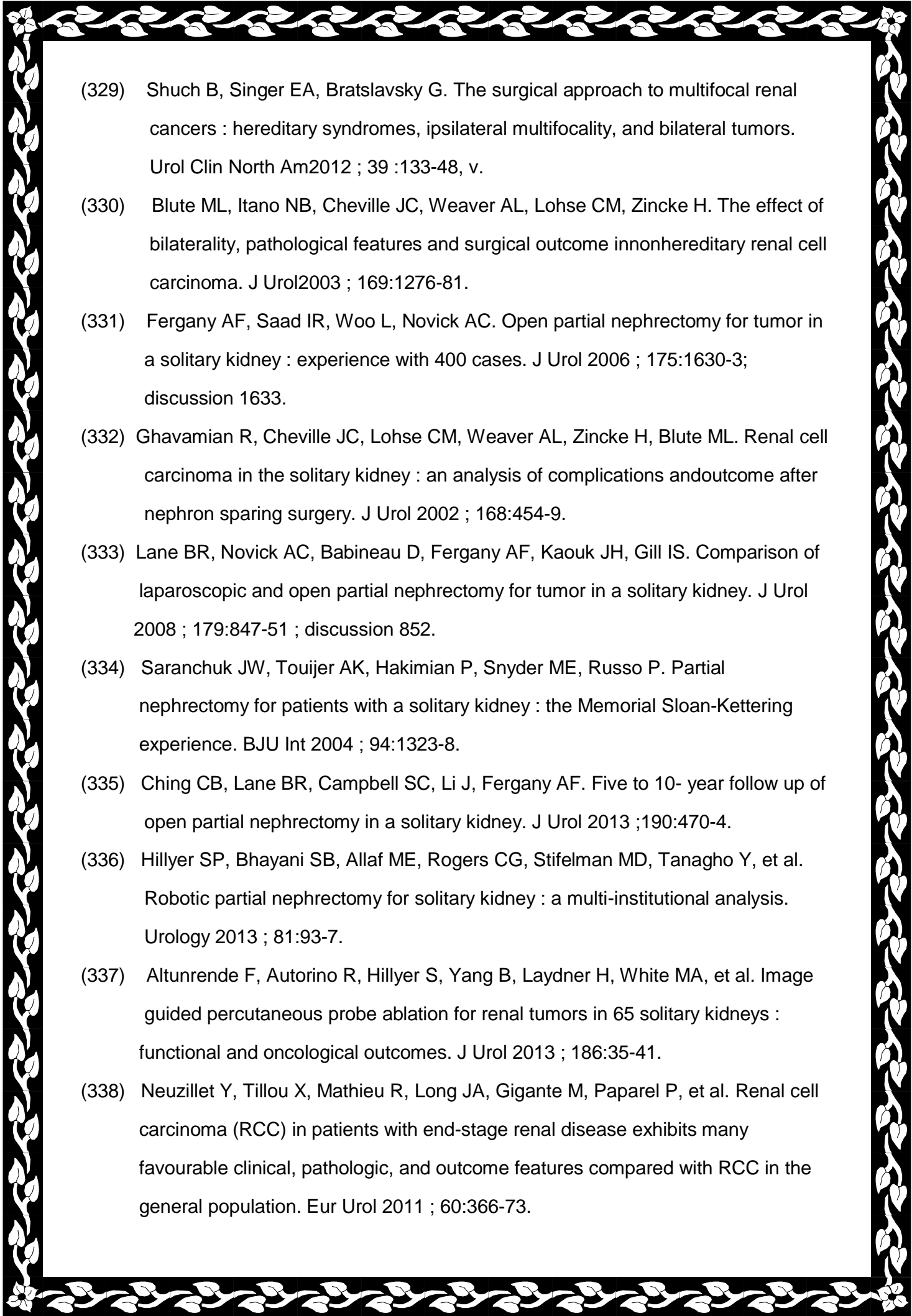
- carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents : results from a large, multicenter study. J Clin Oncol 2009 ;27:5794-9.
- (300) Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon 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 Poppel 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, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal

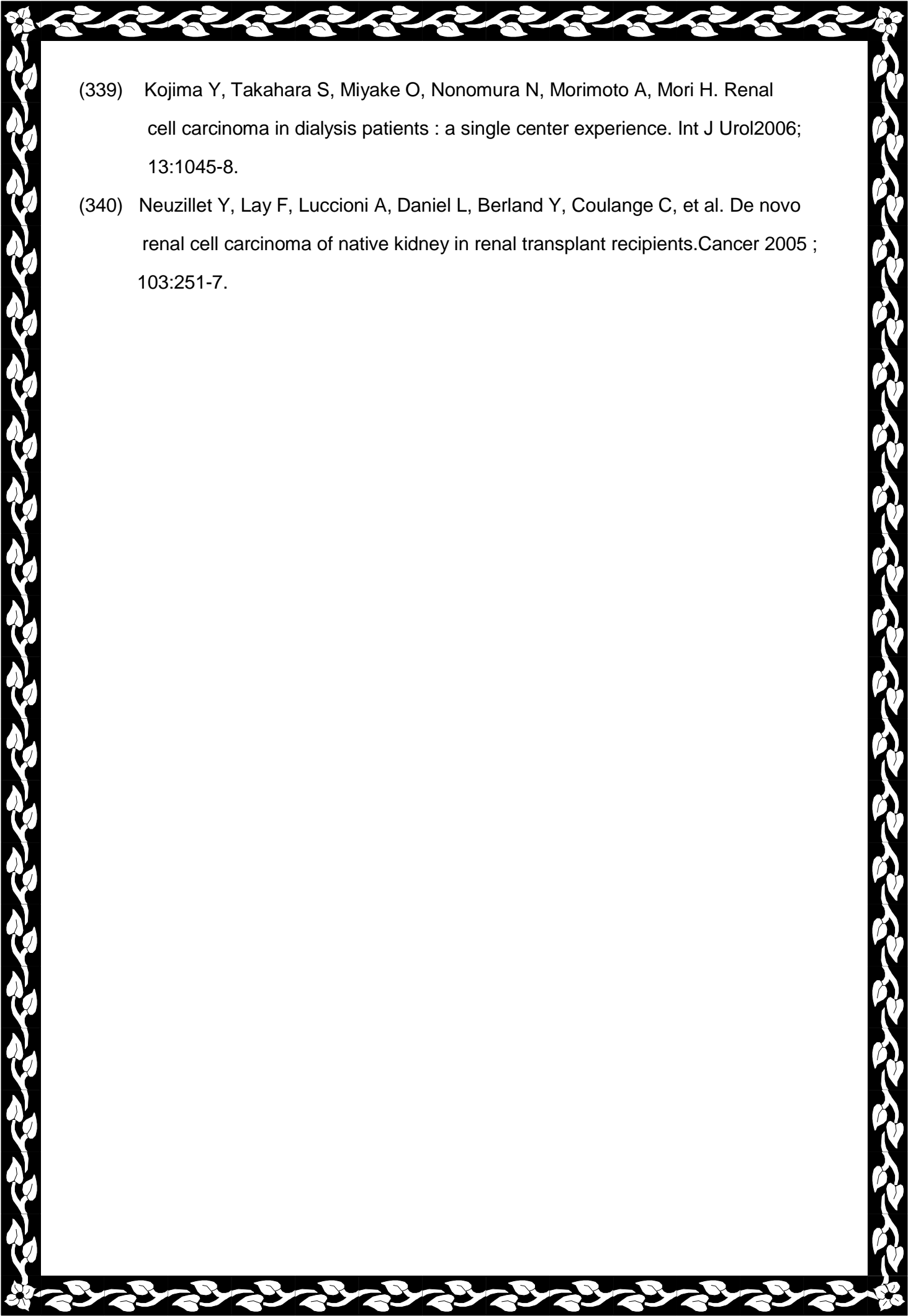
cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007 ; 370:2103-11.

- (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, Bra- carda 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, Szczylik 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 dia- gnosis, 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 RECIS 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.



partie pratique

Etude statistique menant sur les patients opérés pour tumeur rénale
(2013 – 2015)

Population étudiée :

Nous avons réalisé une étude à partir de dossiers de patients opérés dans notre service d'Urologie entre 2013 et 2015, et qui étaient au nombre de 14.

Les données de 14 patients opérés pour une tumeur du rein ont été revues. Dans tous les cas, une tumeur maligne était suspectée et une chirurgie radicale carcinologique élargie ou conservatrice était réalisée. Les tumeurs étaient appréciées selon la classification TNM et selon le grade de Furhman

Le tableau suivant résume les caractéristiques clinico-pathologiques des tumeurs:

<i>Nom / prénom</i>	<i>Âge</i>	<i>Sexe</i>	<i>Opéré(e) le</i>	<i>Mode de découverte</i>	<i>Taille / TDM</i>	<i>Nephrectomie totale / partielle</i>	<i>Anatomo-pathologie</i>
Tahir fatima	74 ans	F	13/01/2014	Lombalgies intenses	51mm / 53mm / 50mm	Nephrectomie totale gauche	Carcinome à cellules rénales de grade II de Fuhrman, de localisation intra-parenchymateuse, respectant la graisse péri-rénale.
Mebrouk yazid	64 ans	H	10/02/2014	Lombalgies avec hématurie	85mm de grand axe	Nephrectomie gauche sans surrenalectomie avec ablation de la graisse péri-rénale	Prolifération néoplasique maligne de nature épithéliale de 90mm de diamètre rompant la capsule et infiltrant la graisse péri-rénale, correspondant à un carcinome à cellules rénales de grade II de Fuhrman.

Khadir abdelghani	52 ans	H	01/05/2014	Découverte fortuite	50mm (TDM sans IPC car IR)	Nephrectomie droite élargie	Prolifération néoplasique maligne de nature épithéliale de 45mm de diamètre, rompant en un endroit la capsule et infiltrant très discrètement la graisse péri-rénale, correspondant à un carcinome à cellules rénales de grade II de Fuhrman.
-------------------	--------	---	------------	---------------------	----------------------------	-----------------------------	---

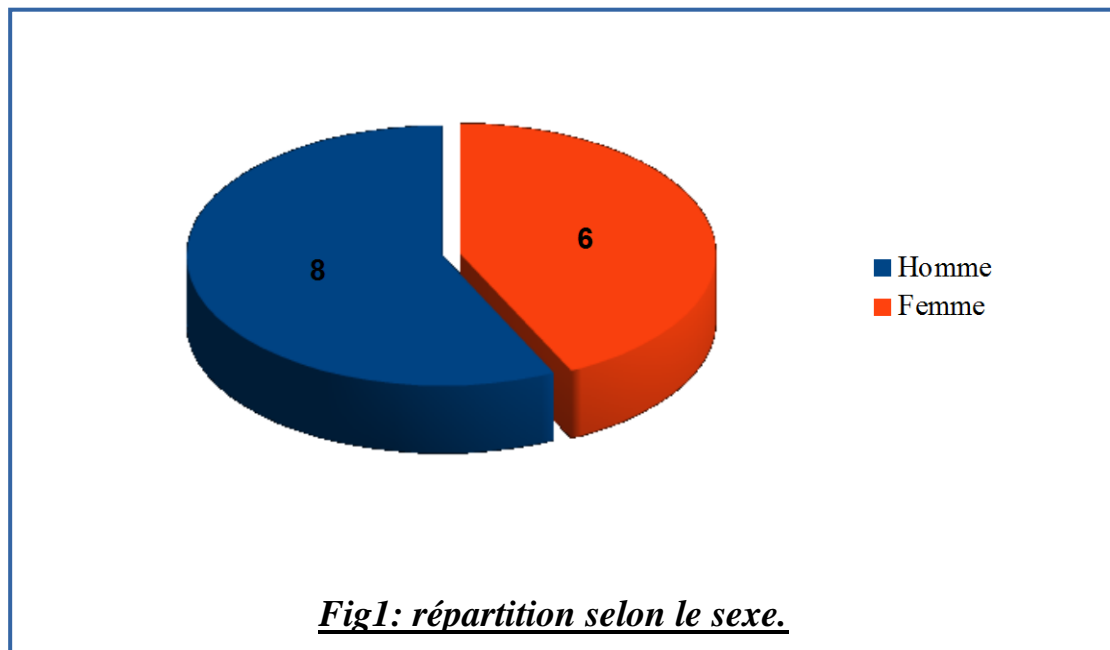
Benaissa djilali	49 ans	H	08/01/2014	Hématurie macroscopique abondante avec des lombalgies	89mm / 71mm grands axes longitudinaux sur 80mm / 58mm, grands axe transversaux	Nephrectomie partielle droite	Prolifération néoplasique maligne épithéliale de 90mm de diamètre, respectant la graisse peri-rénale hilare. Carcinome à cellules claires de grade II de Fuhrman.
BourasMeknassia	63 ans	F	09/12/2013	Lombalgies avec hématurie	65mm / 40mm	Nephrectomie droite sans surrénalectomie	Prolifération néoplasique maligne de nature épithéliale de 80mm de diamètre respectant la graisse peri-rénale hilare, à type de carcinome à cellule claires de grade II de Fuhrman.
Berrabah Khadidja	76 ans	F	14/12/2013	Colique nephretique	/	Nephrectomie droite élargie avec surrénalectomie	Prolifération néoplasique maligne de nature épithéliale de 80 mm de diamètre, respectant la graisse péri-renale hilare, à type de carcinome à cellules claires de grade II de Fuhrman.

MahyaouiYahia	75 ans	H	19/10/2014	Découverte fortuite après une chute traumatique.	/	Nephrectomie droite élargie.	Prolifération néoplasique maligne de nature épithéliale de 90/70mm de diamètre respectant la capsule et la graisse péri-rénale correspondant à un carcinome à cellules rénales de grade II de Fuhrman.
Sehli fatima	77 ans	F	04/01/2014	ATCD de tumeur rénale	40mm / 36mm / 66mm	Nephrectomie partielle gauche	Prolifération néoplasique maligne de nature épithéliale respectant la graisse péri-rénale, mesurant 65/40mm, correspondant à un carcinome à cellules claires de grade II de Fuhrman.

Bouslime Aicha	54 ans	F	28/06/2015	Lombalgies intenses	51mm / 46mm	Nephrectomie totale élargie	Carcinome papillaire de grade I de fuhrman, adhérent à la capsule rénale, respectant la graisse péri-rénale.
Smaini Rabiha	36 ans	F	02/11/2015	Lombalgies durant la grossesse.	29mm * 32mm en coupe axiale, sur 27mm de hauteur.	Nephrectomie partielle	Prolifération néoplasique maligne de nature épithéliale de 25 mm de diamètre, respectant la capsule et la graisse péri-rénale, correspondant à un carcinome à cellules claires de grade I de Fuhrman.

Badaoui Rabah	64 ans	H	25/08/2015	Lombalgies avec hématurie abondante.	60mm / 61mm / 80mm	Nephrectomie partielle gauche	Carcinome de type papillaire infiltrant dont l'origine serait probablement le bassinet, classé pt4NxMx, moyennement différencié grade II.
Kabouya boubker	48 ans	H	20/12/2013	Lombalgies avec hématurie	35mm / 25mm	Nephrectomie élargie droite	Prolifération néoplasique maligne de nature épithéliale de 60mm de diamètre correspondant à un carcinome à cellules rénales d'architecture tubulo-papillaire de grade II de Fuhrman, cette prolifération infiltre en un endroit la capsule et discrètement la graisse péri-rénale et fait sailli dans les voies excrétrices, présence d'amas de la prolifération dans la lumière de l'uretère.
Houaoui yahia	64 ans	H	06/2014	Lombalgies bilatérales intenses avec hématurie.	90mm / 70mm	Nephrectomie partielle droite.	Prolifération néoplasique maligne de nature épithéliale, correspondant à un carcinome à cellules rénale de grade II de

							Fuhrman.
Khedda Nasreddine	42 ans	H	06/2015	Lombalgies intenses avec hématurie.	15cm de diamètre	Nephrectomie élargie à la surrénale gauche.	Prolifération néoplasique maligne respectant la capsule et la graisse péri-rénale, correspondant à un carcinome à cellules rénales de grade III de Fuhrman.



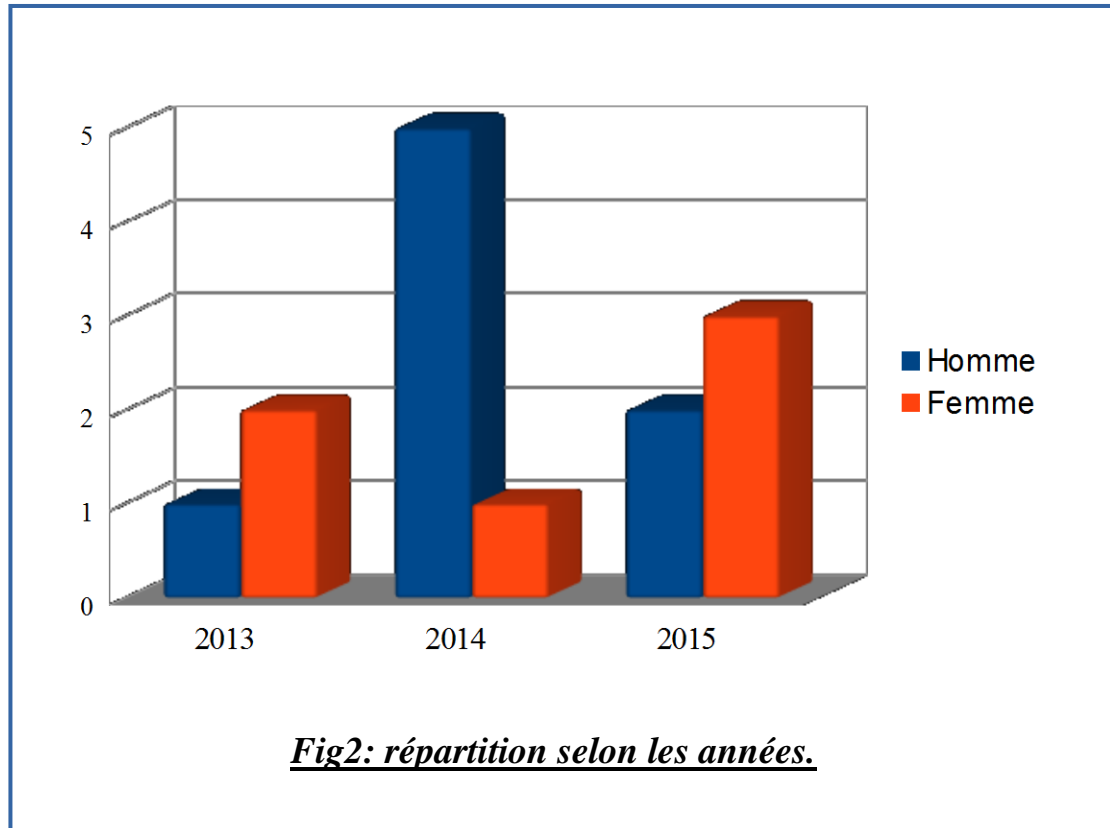


Fig2: répartition selon les années.

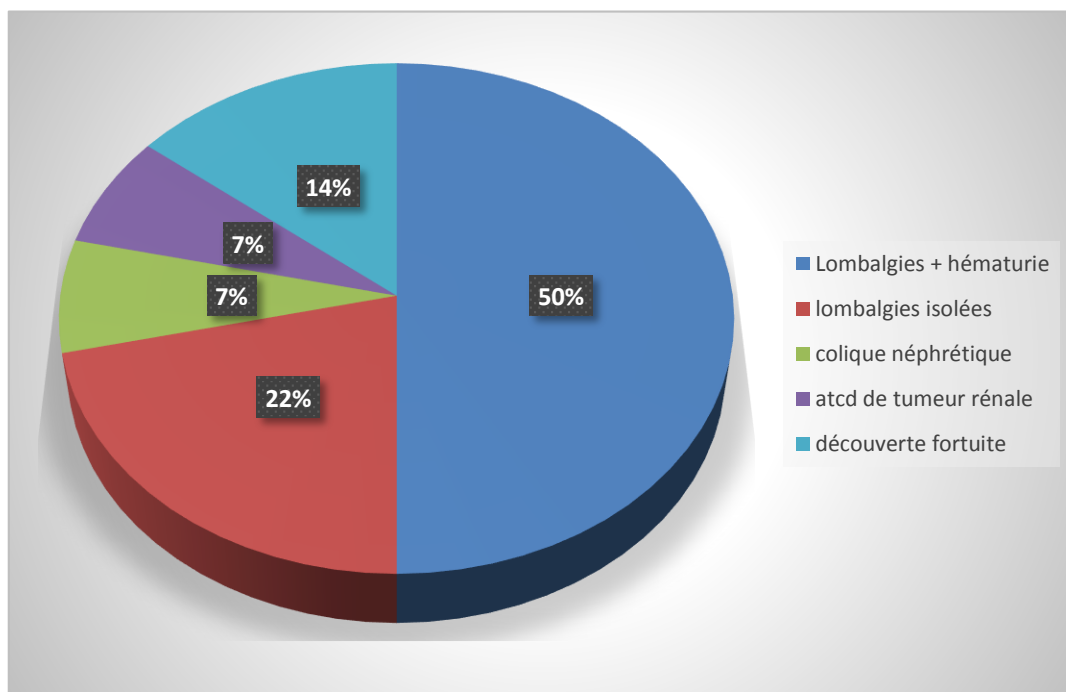
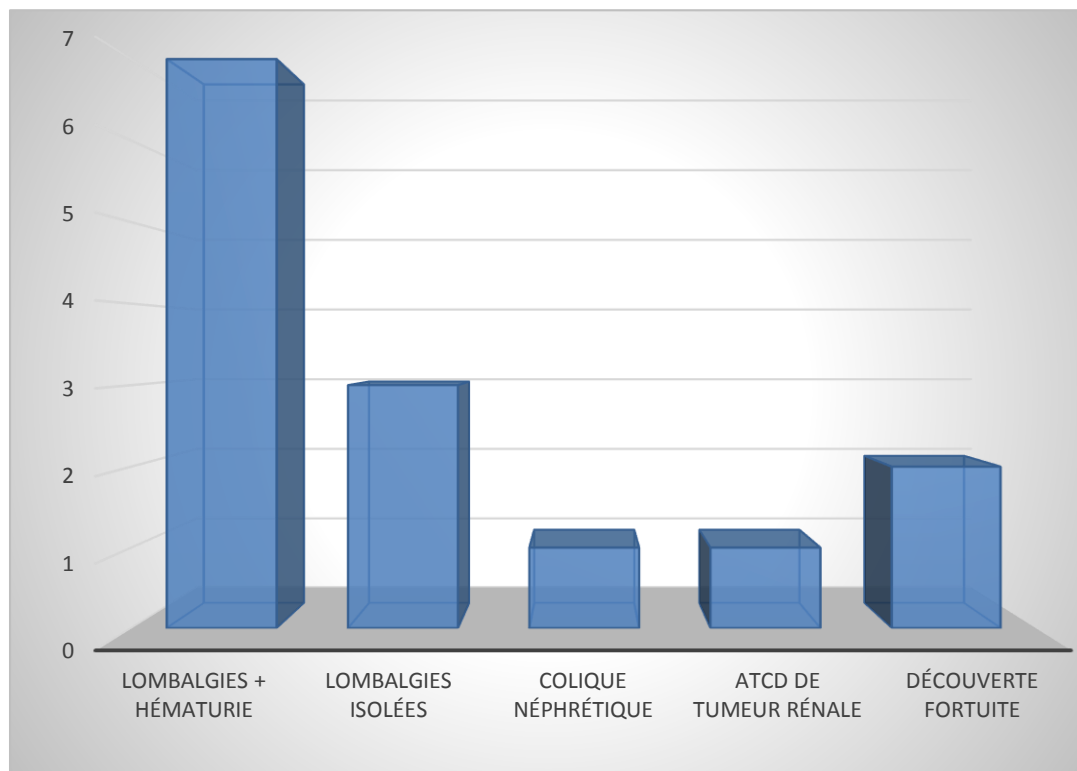


Fig3 : analyse du mode de découverte

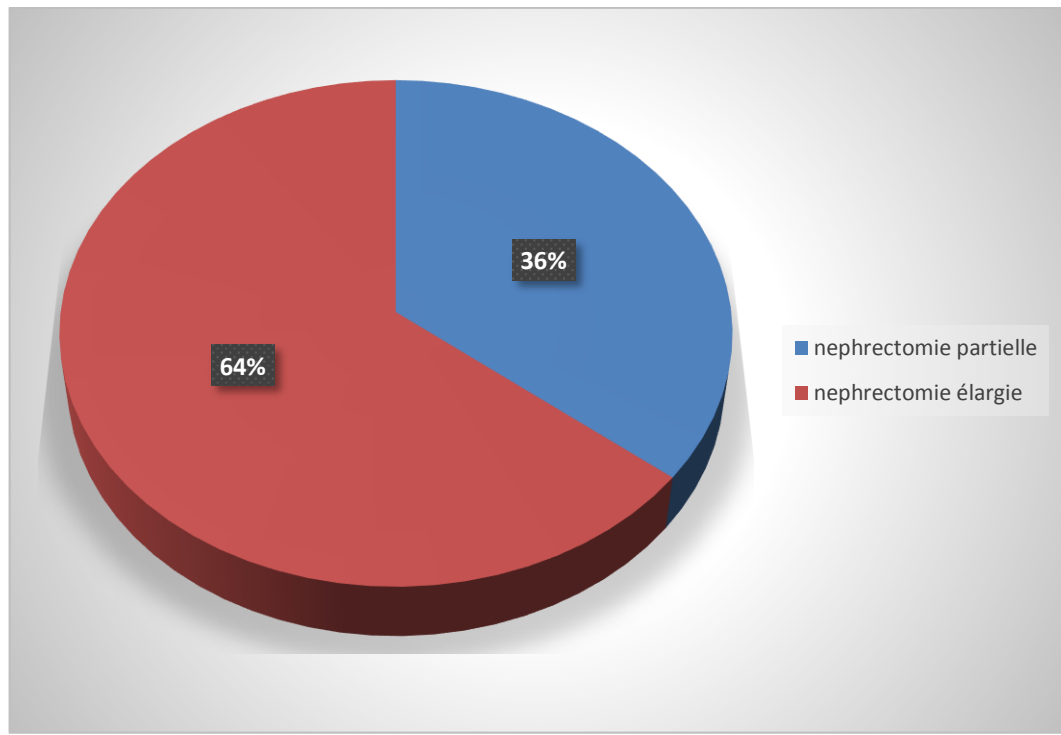


Fig4 : répartition selon le type de néphrectomie

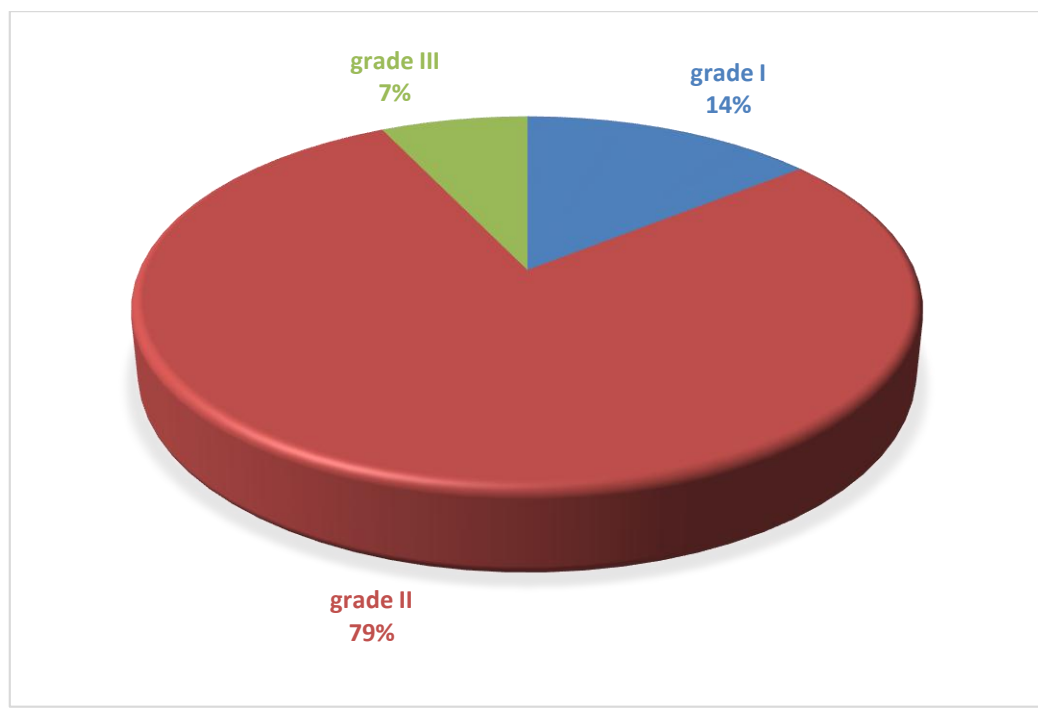


Fig5 : analyse selon le grade de Fuhrman

RESULTATS :

- Parmi les 14 patients, 6 étaient des femmes (42%) et 8 des hommes (58%).
- L'âge moyen était de 60 ans.
- Dans 9 cas (64%) une néphrectomie élargie a été effectuée et dans 5 cas (36%) a été réalisée une néphrectomie partielle
- Le diamètre tumoral moyen était de 70.25 mm.
- Toutes les tumeurs étaient malignes : des adénocarcinomes à cellules claires majoritairement de grade II de Fuhrman (79%)
- 50% des tumeurs sont révélées par des lombalgies associées à une hématurie.

Conclusion:

Sur le plan descriptif, notre étude a permis de recueillir les données sur les tumeurs du rein depuis 2013.

Sur le plan statistique cette étude va permettre dans le futur d'étudier les taux de survie à 5 ans et 10 ans selon les analyses multi-variées comportant l'âge et le mode de découverte, le type histologique et le grade de Fuhrman, l'envahissement de la capsule et la graisse péri-rénale..etc