



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018

Thèse N° 044

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22/03/2018

PAR

Mlle : WIAM AIT DRISS

Née le 15 Février 1992 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer du rein métastatique-néphrectomie de cytoréduction-métastasectomie-
thérapie ciblée

JURY

Mr. D.TOUITI

Professeur agrégé d'urologie

PRESIDENT

Mr. O. GHOUNDALE

Professeur agrégé d'urologie

RAPPORTEUR

Mr. M. ZYANI

Professeur agrégé de Médecine interne

Mr. M.A. LAKMICHI

Professeur agrégé d'urologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي
أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ
صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ لِي فِي ذُرِّيَّتِي
إِنِّي قَتَيْتُ إِلَيْكَ وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ

سورة الأحقاف، الآية: 15



Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





*LISTE DES
PROFESSEURS*



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADMOU Brahim	Immunologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSEI Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAIAI BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie

BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHABAA Laila	Biochimie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
DAHAMI Zakaria	Urologie	SARF Ismail	Urologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Imane	Psychiatrie	HADEF Rachid	Immunologie
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie

AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELKHOUCHE Ahlam	Rhumatologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUFID Kamal	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUCHE Aicha	Pédiatrie B	QAMOUCHE Youssef	Anesthésie-réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A

DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- Générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammed	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	RAFIK Redda	Neurologie

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	MOUTAJ Redouane et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale

BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophthalmologie	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	MOUZARI Yassine	Ophthalmologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL HARRECH Youness	Urologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
Hammoune Nabil	Radiologie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-Vasculaire



DÉDICACES



« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.



Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

je dédie cette thèse ... 

الله أكبر

*Louange à Dieu tout puissant,
qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.*



A MON TRÈS CHER PAPA

Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme. Tu m'as appris, le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité. Ta bonté et ta générosité extrême sont sans limites.

Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma gratitude, ma considération et l'amour éternel que je te porte pour les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est ton œuvre, toi qui m'a donné tant de choses et tu continues à le faire, sans jamais te plaindre. Je souhaite que cette thèse t'apporte la joie de voir aboutir tes espoirs et j'espère avoir été digne de ta confiance.

*Puisse Dieu être le témoin de ma profonde reconnaissance, te garder et te procurer santé et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.
Je t'aime papa !*

A MON ADORABLE MAMAN

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans, à toi ma mère qui a toujours su être à mon écoute et me comprendre à demi-mot à travers un simple regard, à me reconforter au moment opportun, aucune louange ne saura transmettre à sa juste valeur l'amour, le dévouement, et le respect que je porte pour toi, tes sacrifices pour mon bien-être étaient sans limites et le sont encore, tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études. Pour ton amour, tes conseils, tes nuits de veille, tes immenses sacrifices pour faire de moi ce que je suis, je ne trouve pas les mots si parfaits pour t'exprimer mes remerciements, ma reconnaissance et mon éternelle affection.

*En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves. Maman, tu peux t'en réjouir, ce doctorat est aussi le tien. Puisse Dieu t'accorder santé et longévité afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois
Je t'aime maman !*



A MON TRÈS CHER GRAND FRÈRE AISSAM ET SON ADORABLE FEMME SARAH

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Puisse nos fraternels liens se pérenniser et consolider encore. Je vous remercie énormément et j'espère que vous trouverez dans cette thèse l'expression de mon affection pour vous. Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

A MON TRÈS CHER FRÈRE AHMED MOUATAMID ET SON ADORABLE FEMME SAFAA

Aucune parole ne peut être dite à sa juste valeur pour exprimer tout le respect et l'amour que je vous porte. Vous m'avez toujours donné de votre temps, de votre énergie. Je vous dédie cette thèse avec tout mon amour. J'implore DIEU qu'il vous apporte bonheur, amour et que vos rêves se réalisent à travers vos princes Abido et Mamouni.

A MES PETITS NEVEUX AHMED ABDERRAHMAN ET AHMED MAMOUN

Dieu seul sait à quel point je vous aime, mes petits bouts de chou, votre présence me comble de bonheur. Que ce travail puisse être pour vous un moteur de bonne volonté et de grande ambition.

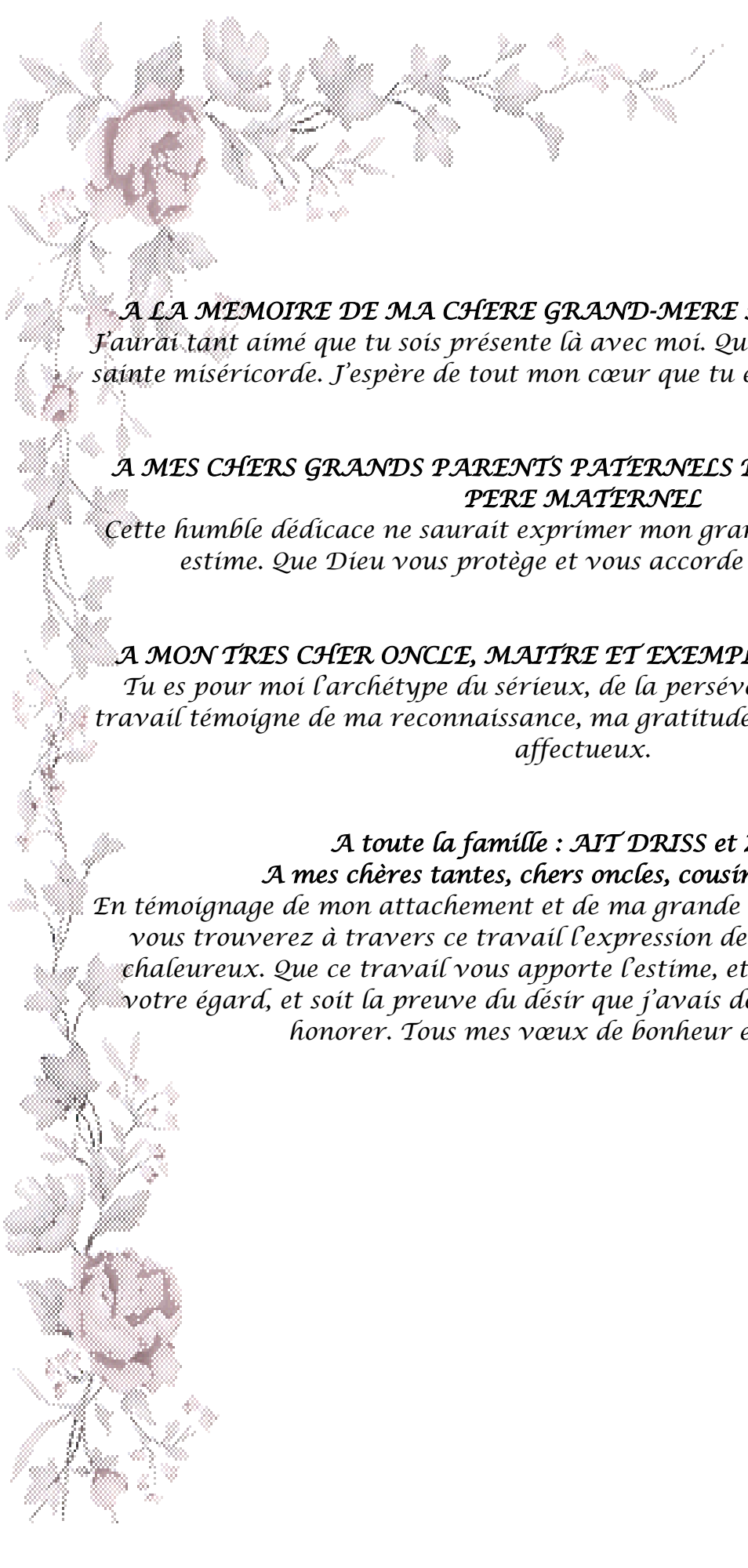
Puisse Dieu vous préserver du mal et vous procurer santé, bonheur, et une vie réussie.

Tati Wiam vous adore !

A MON CHER PETIT FRÈRE EL MEHDI

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi. Je te souhaite un très bon parcours dans tes études et j'espère qu'à travers ce modeste travail je te donnerai le bon exemple. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

Je t'aime !



A LA MEMOIRE DE MA CHÈRE GRAND-MÈRE HAJA OUM KELTOUM
J'aurai tant aimé que tu sois présente là avec moi. Que Dieu ait ton âme dans sa sainte miséricorde. J'espère de tout mon cœur que tu es fière de moi aujourd'hui.

A MES CHÈRES GRANDS PARENTS PATERNELS ET MON CHÈRE GRAND-PÈRE MATERNEL

Cette humble dédicace ne saurait exprimer mon grand respect et ma profonde estime. Que Dieu vous protège et vous accorde santé et longue vie.

A MON TRÈS CHÈRE ONCLE, MAÎTRE ET EXEMPLE : MOHAMED ZYANI
Tu es pour moi l'archétype du sérieux, de la persévérance et du courage. Ce travail témoigne de ma reconnaissance, ma gratitude et mes sentiments les plus affectueux.

A toute la famille : AIT DRISS et ZYANI

A mes chères tantes, chers oncles, cousins et cousines

En témoignage de mon attachement et de ma grande considération. J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux. Que ce travail vous apporte l'estime, et le respect que je porte à votre égard, et soit la preuve du désir que j'avais depuis toujours pour vous honorer. Tous mes vœux de bonheur et de santé.



A ma meilleure amie Loubna Aazri

Merci d'avoir été là à tous les instants. Merci pour les heures de fous rires, de joie, de folie. Nous avons marché toutes les deux à travers les étapes les plus importantes de nos vies, ensemble, et c'est une marche que j'espère ne s'arrêtera jamais. Je suis honorée de t'avoir dans ma vie et je te souhaite tout le bonheur et le succès que tu mérites.

A mes chères copines

Hala Aouroud et Ahlam Ait Oufkir

Je suis plus que chanceuse de vous avoir, je vous remercie pour votre présence et votre soutien, pour les bons moments passés en votre compagnie.

A mes perles Fatine Narbad et Safaa chakir

Votre amitié m'est très précieuse. Je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A mes chères amies et collègues

Lamy Aballa, Leila Abaray, Fatima Zahra Ait Mansour, Loubna Ajdir, Soumia Ait Ami ... Nous avons partagé les bons et les mauvais moments des études médicales. Merci pour votre amitié et vos encouragements. Que ce modeste travail soit le témoignage de mon affection.

A toute ma promotion

A tous mes amis et collègues de la Faculté de Médecine de Marrakech

A tous mes professeurs et maîtres qui m'ont imbibé de leur Savoir

A tous les médecins dignes de ce nom

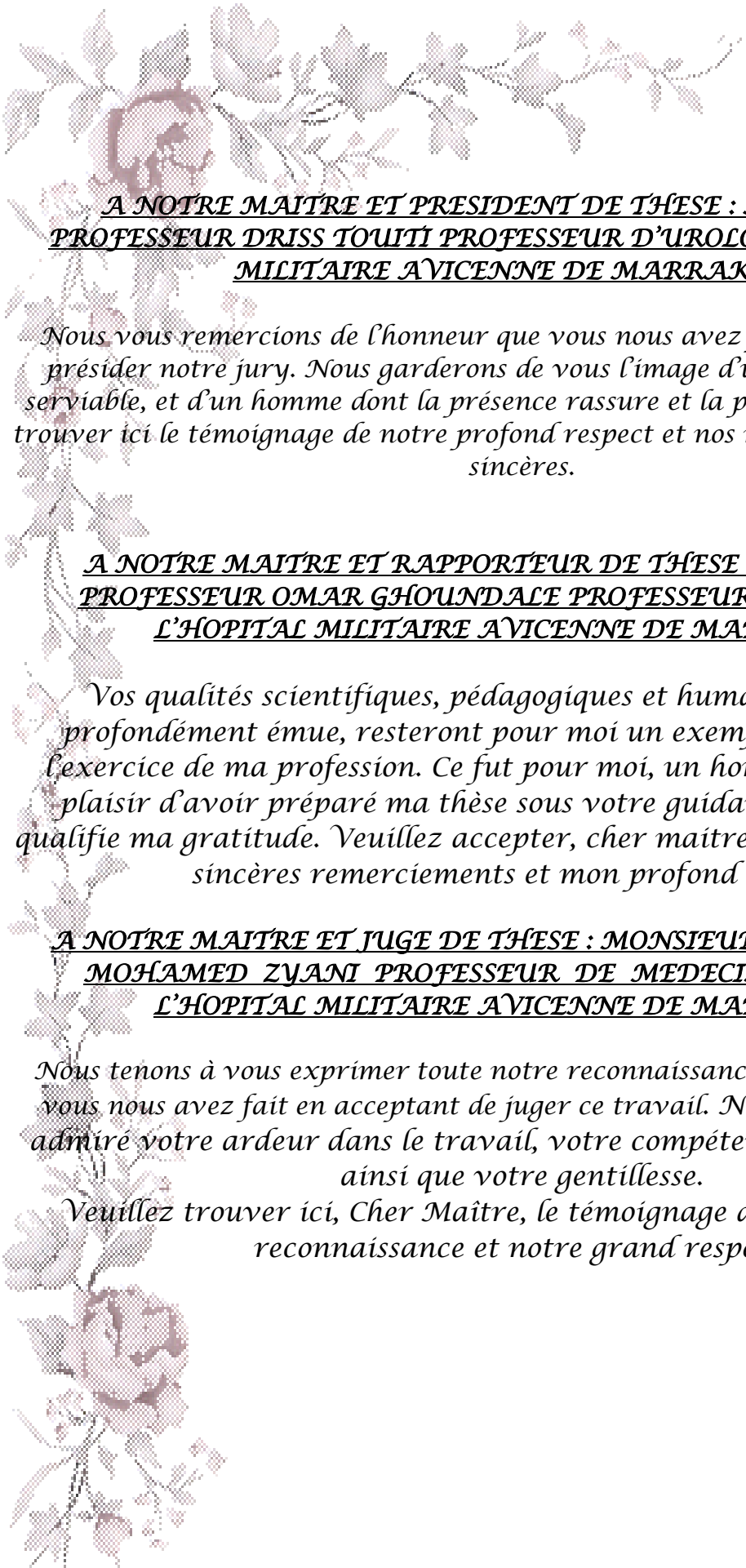
Aux malades... Je leur souhaite prompt rétablissement

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.



REMERCIEMENTS





**A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE : MONSIEUR LE
PROFESSEUR DRISS TOUITI PROFESSEUR D'UROLOGIE A L'HOPITAL
MILITAIRE AVICENNE DE MARRAKECH**

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous garderons de vous l'image d'un maître dévoué et serviable, et d'un homme dont la présence rassure et la parole apaise. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et nos remerciements les plus sincères.

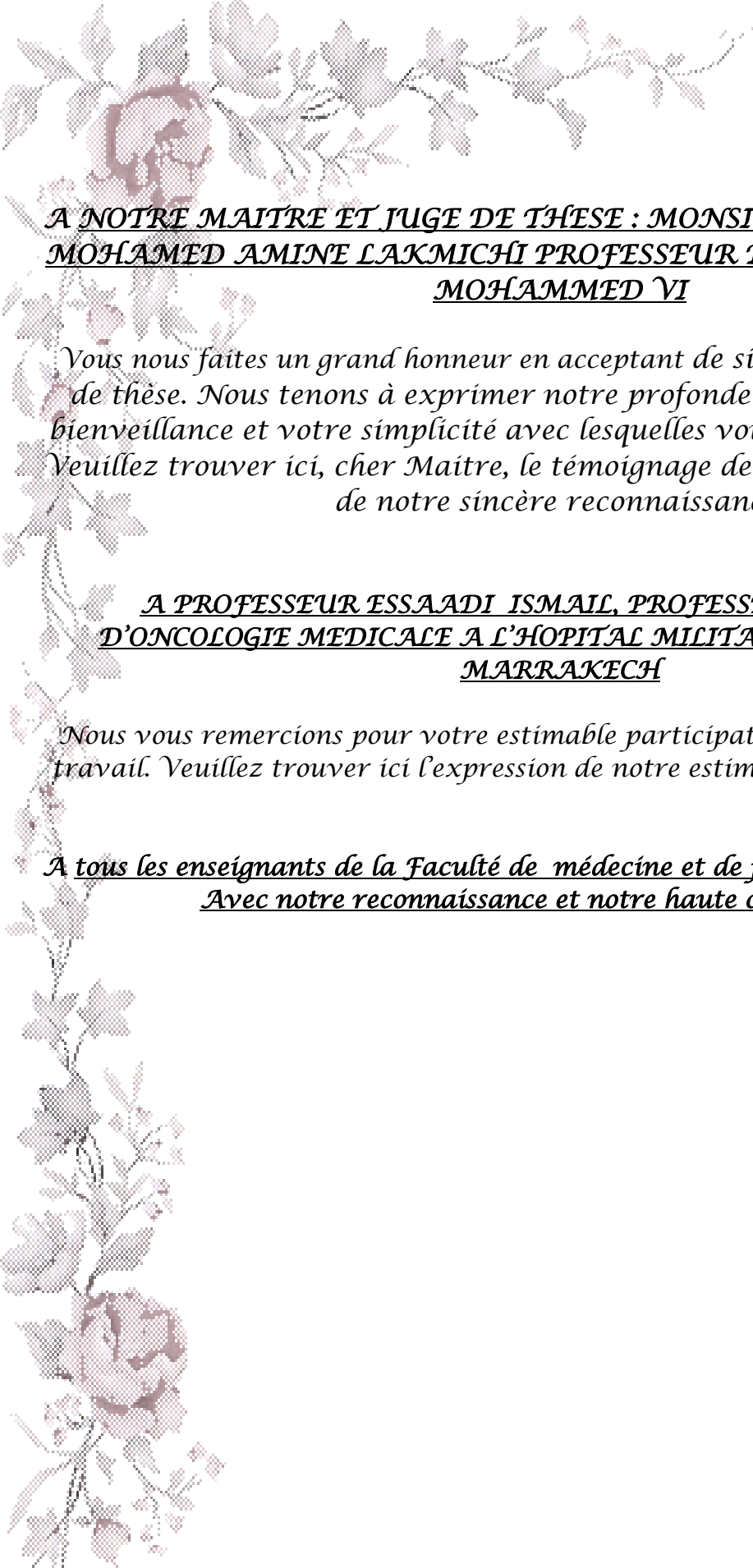
**A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE : MONSIEUR LE
PROFESSEUR OMAR GHOUNDALE PROFESSEUR D'UROLOGIE A
L'HOPITAL MILITAIRE AVICENNE DE MARRAKECH**

Vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines, qui m'ont profondément émue, resteront pour moi un exemple à suivre dans l'exercice de ma profession. Ce fut pour moi, un honneur et un grand plaisir d'avoir préparé ma thèse sous votre guidance et nul mot ne qualifie ma gratitude. Veuillez accepter, cher maître dans ce travail mes sincères remerciements et mon profond respect.

**A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE : MONSIEUR LE PROFESSEUR
MOHAMED ZYANI PROFESSEUR DE MEDECINE INTERNE A
L'HOPITAL MILITAIRE AVICENNE DE MARRAKECH**

Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de juger ce travail. Nous avons toujours admiré votre ardeur dans le travail, votre compétence, votre droiture, ainsi que votre gentillesse.

Veuillez trouver ici, Cher Maître, le témoignage de notre profonde reconnaissance et notre grand respect.



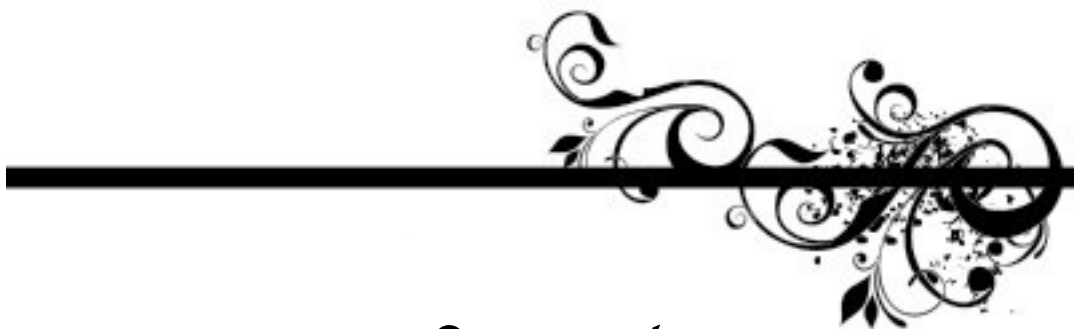
**A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE : MONSIEUR LE PROFESSEUR
MOHAMED AMINE LAKMICHİ PROFESSEUR D'UROLOGIE AU CHU
MOHAMMED VI**

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour votre bienveillance et votre simplicité avec lesquelles vous nous avez accueillis. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre grande estime et de notre sincère reconnaissance.

**A PROFESSEUR ESSAADI ISMAIL, PROFESSEUR ASSISTANT
D'ONCOLOGIE MEDICALE A L'HOPITAL MILITAIRE AVICENNE DE
MARRAKECH**

Nous vous remercions pour votre estimable participation à l'élaboration de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre estime et notre considération.

**A tous les enseignants de la Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech
Avec notre reconnaissance et notre haute considération**



ABBREVIATIONS



Liste des Abréviations

CRM	:	Cancer du rein métastatique
INF alpha	:	Interferon-alpha
VES	:	Voies excrétrices supérieures
TGFα	:	Transforming growth factor alpha
CA9	:	Carbonic anhydrase 9
HTA	:	Hypertension artérielle
AEG	:	Altération de l'état général
PC	:	Produit de contraste
HMG	:	Hepatomegalie
TDM	:	Tomodensitométrie
VCI	:	Veine cave inferieure
pTNM	:	Pathological tumor-node-metastasis
LDH	:	Lactate deshydrogénase
CCR	:	Cancer à cellules rénales
VEGF	:	Vascular Endothelial Growth Factor
BHD	:	Birt-Hogg-Dubé
TSC	:	Tuberous sclerosis complex
PTHrP	:	Parathyroid hormone related protein
ISUP	:	The International Society of Urological Pathology
VHL	:	Von Hippel-Lindau
UEA1	:	Ulex europaeus agglutinin I
PNA	:	Peanut-agglutinin
TFE3	:	Transcription factor E3
ECOG	:	Eastern Cooperative Oncology Group
MSKCC	:	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
IMDC	:	The International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium
NCR	:	Nephrectomie de cytoreduction

SEER	:	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SG	:	Survie globale
VEGFR	:	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
PDGFR	:	Platelet-derived growth factor receptors
KIT	:	Tyrosine-protein kinase
FLT3	:	Fms-like tyrosine kinase 3
VEGFA	:	Vascular endothelial growth factor A
CKIT	:	Receptor tyrosine kinase



PLAN



INTRODUCTION	1
GENERALITES	4
I. Historique	5
II. Rappel anatomique	6
1. Anatomie descriptive	6
2. Anatomie topographique	13
3. Vascularisation	19
4. Innervation	25
III. Angiogenèse du cancer du rein	25
1. Gene VHL	26
2. VEGF (vascular endothelial growth factor)	27
3. Application au cancer du rein métastatique	28
MATERIELS ET METHODES	30
I. Type de l'étude	31
II. Population étudiée	31
1. Critères d'inclusion	31
2. Critères d'exclusion	31
III. Recueil et nature des données	31
IV. Analyse statistique	32
V. Considérations éthiques	32
RESULTATS	33
I. Les données épidémiologiques	34
1. Répartition des malades selon l'âge	34
2. Répartition des malades selon le sexe	35
3. Antécédents	35
4. Les facteurs de risque	36
II. Les données cliniques	37
1. Délai diagnostique	37
2. Circonstances de découverte	37
3. Symptomatologie	38
III. Résultats paracliniques	40
1. Bilan radiologique	40
2. Bilan biologique	55
IV. La ponction biopsie rénale	57
V. Prise en charge thérapeutique	57
1. Chirurgie	57
2. Traitement médical : thérapie ciblée	57
VI. Anatomico-pathologie	59
1. Type histologique	59
2. Facteurs pronostiques	59
3. Les autres facteurs pronostiques	61
VII. Classification pronostique	61
VIII. Évolution	61

DISCUSSION	62
I. Données épidémiologiques	63
1. Fréquence et incidence	63
2. Répartition selon le sexe	63
3. Répartition selon l'âge	65
4. Facteurs de risque	66
II. Etude clinique	71
1. Circonstances de diagnostic	71
2. Examen clinique	78
III. Etude paraclinique	79
1. Bilan radiologique	79
2. Bilan d'extension	89
3. Bilan biologique	94
4. Ponction biopsie rénale	97
IV. Anatomicopathologie	98
1. Carcinome à cellules rénales	99
2. Autres types de carcinomes rénaux	106
V. Facteurs et systèmes pronostiques	109
1. Facteurs pronostiques	109
2. Systèmes pronostiques	113
VI. Prise en charge du cancer du rein métastatique	115
1. Place de la néphrectomie cytoréductrice	115
2. Place de la néphrectomie partielle	128
3. Le curage ganglionnaire	130
4. Place de la chirurgie des métastases	131
5. Traitement local des métastases	133
6. Traitement médical : anti-angiogéniques	134
CONCLUSION	145
RESUMES	147
ANNEXES	153
BIBLIOGRAPHIE	162



INTRODUCTION



Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

Le cancer du rein représente 3% des tumeurs solides de l'adulte (1). Il est le troisième cancer urologique après celui de la prostate et des tumeurs urothéliales (2). La grande majorité de ces tumeurs est représentée par les carcinomes à cellules claires.

Malgré une augmentation des découvertes fortuites à un stade précoce, les formes d'emblée métastatiques ne sont pas rares et varient entre 10 à 40 % des cas. En outre, environ 30 % des patients deviendront métastatiques au cours du suivi après néphrectomie (3). Le cancer du rein est connu pour sa radiorésistance et sa chimiorésistance, ce qui explique en partie le pronostic sombre des formes métastatiques avec une survie médiane allant de six à dix mois et un taux de survie à cinq ans inférieur à 10 % (3).

Jusqu'en 2006, le traitement du cancer du rein métastatique reposait principalement sur l'immunothérapie (interleukine 2 (IL-2) et INF- α) avec ou sans chirurgie associée. Cependant, le taux de réponse tumorale sous immunothérapie reste faible (4).

Les principales localisations secondaires sont les poumons, le foie, les os et le cerveau. En cas de localisation unique, le traitement est avant tout chirurgical quel que soit l'organe atteint avec des rémissions parfois longues. En situation pluri métastatique, le traitement fait appel désormais aux antiangiogéniques dont l'avènement a révolutionné la prise en charge du cancer du rein métastatique ces dix dernières années. Dès lors, les stratégies de première et deuxième ligne n'ont pas cessé d'être rediscutées, en tenant compte des nouvelles molécules sur le marché et des résultats des différents essais thérapeutiques (3).

Le récent développement des thérapies ciblant l'angiogenèse tumorale a transformé le pronostic des patients atteints d'un cancer du rein métastatique (CRM). Ces nouveaux traitements ont permis d'augmenter la survie des malades et se sont rapidement imposés comme le standard des traitements de première ligne du CRM (5). Ils ouvrent une nouvelle ère dans la prise en charge des patients et nécessitent une remise en question des stratégies thérapeutiques utilisées jusqu'à présent. En effet, les thérapies ciblées ont une efficacité

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

propre sur la tumeur primitive. D'autre part, une chirurgie première peut engendrer certains inconvénients potentiels : retard à l'instauration du traitement systémique, morbidité. Enfin, en association avec les thérapies ciblées, le concept de néphrectomie de cytoréduction et son impact en termes de survie doivent faire leurs preuves. Dans ce contexte, la réévaluation de la place et de l'intérêt de la chirurgie notamment de la néphrectomie semble indispensable.

L'objectif de notre travail est d'établir la place de la chirurgie dans la prise en charge du cancer du rein métastatique, à travers une étude rétrospective étalée sur deux ans (2015-2016) incluant 10 patients opérés au service d'urologie de l'hôpital militaire Avicenne Marrakech.



I. Historique :

Le premier cas de cancer du rein publié remonte à 1810, découvert lors de l'autopsie d'une femme enceinte de 35 ans. La première classification des tumeurs du rein a été proposée dès 1841 par Pierre François Olive Rayer (6).

En 1963, Robson a mis en place les bases de la néphrectomie totale élargie (NTE) systématique pour tout cancer du rein. Elle consistait à retirer le rein, la graisse périrénale, la surrénale et le curage ganglionnaire. Cette intervention s'est imposée par sa simplicité, respect du principe oncologique sans grande preuve scientifique (exérèse passant au large de la tumeur) (7).

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).

En 1950, Vermooten a posé les fondements de la chirurgie rénale conservatrice moderne pour cancer (8).

En 1990, Clayman et Ferry ont réalisé la 1ère néphrectomie partielle (NP) laparoscopique transpéritonéale. En 1993, Gaur a réalisé la 1ère NP laparoscopique rétropéritonéale(7).

Le XIXème siècle a été marqué par l'avènement de la biologie moléculaire modifiant ainsi le profil thérapeutique du cancer du rein. En effet, en 1976 l'interleukine 2 a été découverte par MORGAN, constituant pendant plusieurs années le traitement de choix du cancer du rein métastatique (9).

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

Les travaux de ZBAR débutés en 1990 concernant le clonage du gène de la maladie de Von Hippel Lindeau ont été la base des nouveaux traitements antiangiogéniques constituant ainsi un espoir thérapeutique pour les cancers du rein métastatiques (9).

II. Rappel anatomique :

Les reins sont des organes pleins, sécréteurs de l'urine. Ils sont situés de part et d'autre du rachis, dans la région lombaire, contre la paroi postérieure de l'abdomen.

1. Anatomie descriptive :

1.1 Situation et projections :

Les reins sont situés au niveau de la partie haute de la région rétro péritonéale latérale, de chaque côté de la colonne vertébrale, à la hauteur des vertèbres thoraciques T11 et T12, et des vertèbres lombaires L1 et L2. Le rein droit étant plus bas situé, que le rein gauche, il s'étend du bord inférieur de la 11ème côte au processus costiforme de la 3ème vertèbre lombaire. Le rein gauche, s'étend du bord supérieur de la 11ème côte au bord inférieur du corps de la 3ème vertèbre lombaire.

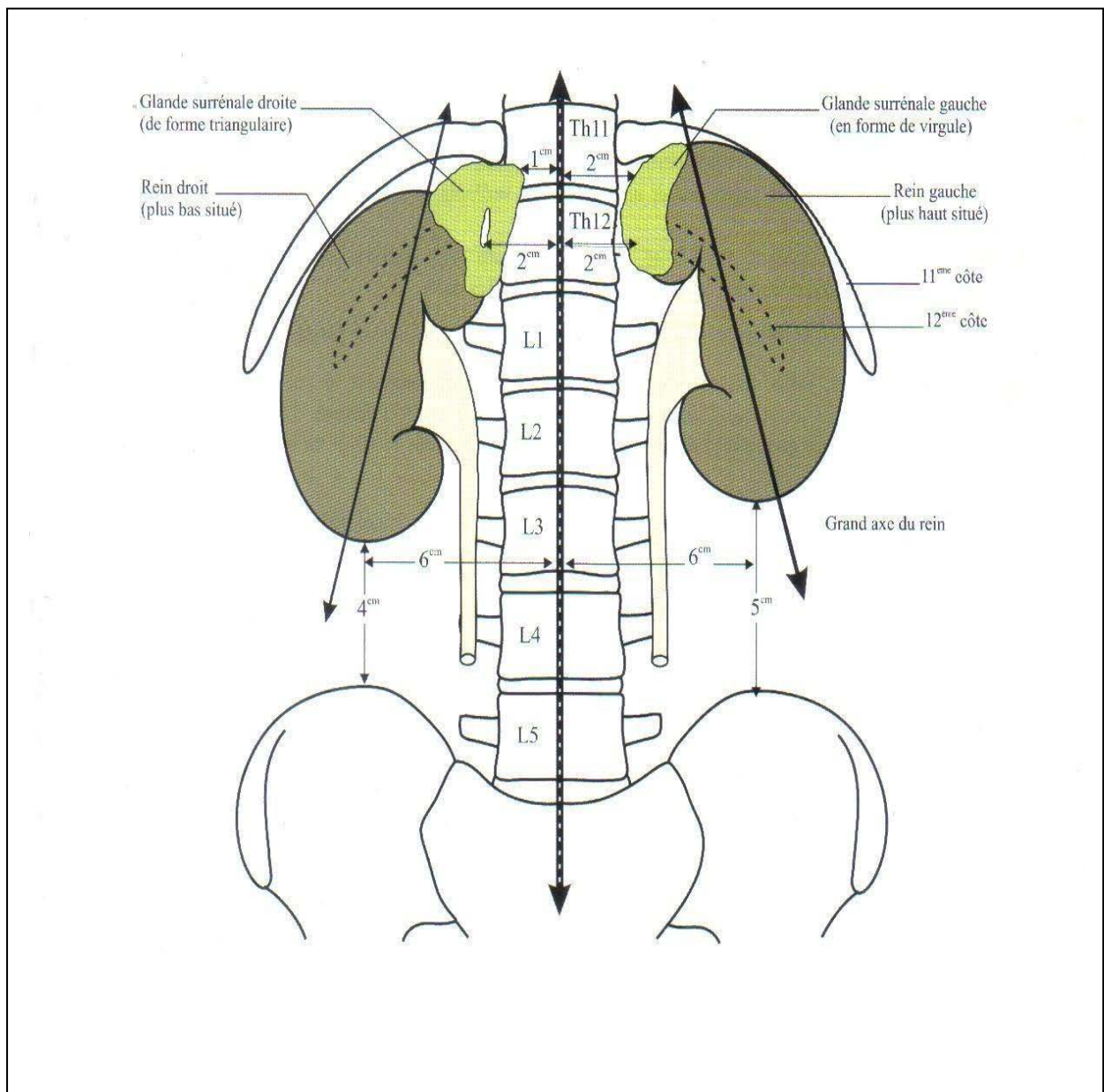


Figure 1 : Vue antérieure schématique des 2 reins montrant leur situation et leur disposition (10).

1.2 Configuration externe (11) :

Le rein a la forme d'un haricot, avec 12cm de longueur, 6 cm de largeur, 3 cm d'épaisseur et pèse environ 140 grammes chez l'homme et 125 grammes chez la femme.

La surface des reins est lisse chez l'adulte et polylobulée chez l'enfant. Leur couleur est rouge sombre, leur consistance est ferme.

Il présente à décrire :

- Deux faces (antérieure et postérieure).
- Deux bords (latéral et médial).
- Deux pôles (supérieur et inférieur).

Le bord latéral, régulier et convexe, est appelé convexité du rein. Le bord médial, échancré, et creusé d'une cavité dans sa partie moyenne : le sinus rénal. L'ouverture du sinus rénal est appelée hile rénal, il contient les éléments du pédicule rénal et délimite les voies excrétrices supérieures (VES) intrarénale et extrarénale, appelées également VES intrasinusale et extrasinusale. Les deux rebords du hile rénal sont appelés lèvres : antérieure (ou ventrale) et postérieure (ou dorsale) (Figure2).

Le rein est entouré par une capsule fibreuse, qui est séparée du fascia périrénal par la graisse périrénale. L'ensemble est entouré d'un espace cellulograisieux formé par la graisse para-rénale. Ces éléments anatomiques sont intéressants à connaître pour mieux comprendre la stadification des cancers rénaux.

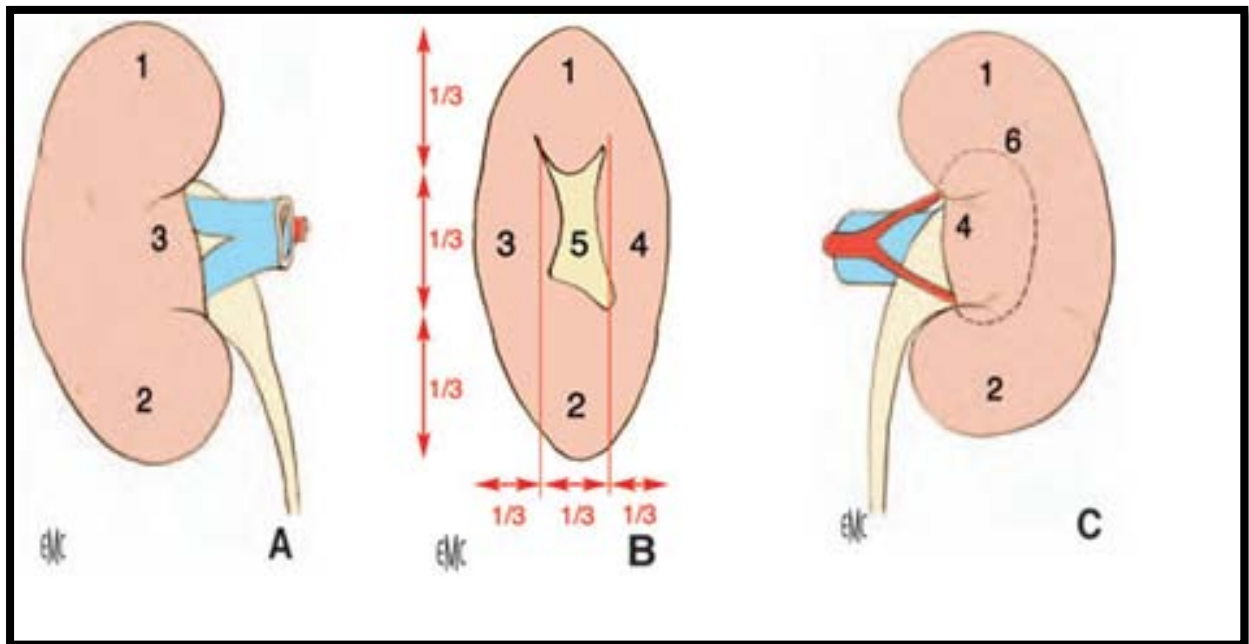


Figure 2. Morphologie externe du rein droit.

A. Face antérieure.

B. Bord médial avec le hile rénal.

C. Face postérieure, avec projection des limites du sinus rénal.

1. Pôle supérieur

3. Lèvre antérieure du hile

5. Hile

2. Pôle inférieur

4. Lèvre postérieure du hile

6. Projection du sinus rénal

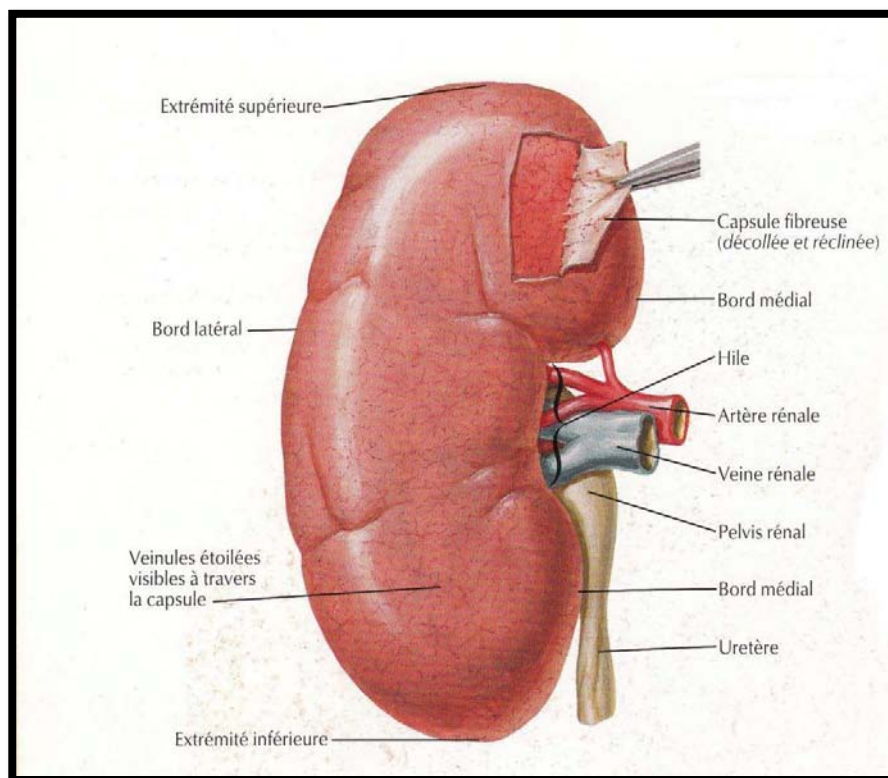


Figure 3 : vue antérieure du rein montrant sa configuration externe (10).

1.3 Configuration interne (11) :

Les reins sont constitués d'un parenchyme qui entoure le sinus rénal. Une coupe frontale du rein permet de reconnaître trois principales parties, de dehors en dedans :

La capsule : membrane fibreuse et résistante qui tapisse le parenchyme en superficie. Elle se réfléchit au niveau du hile et recouvre les parois du sinus. Cette capsule est facile à isoler du parenchyme.

Le parenchyme rénal : est composé de deux zones de structure distincte :

- Le cortex : zone de filtration glomérulaire, de couleur rouge jaunâtre et de consistance friable. Cette zone mesure 1 cm d'épaisseur, de la base des pyramides rénales à la capsule, et comprend une portion qui s'insinue entre les pyramides de Malpighi, appelée : colonnes de Bertin. Il comporte les glomérules, les tubules contournés

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

proximaux et distaux, et le tube collecteur (C'est le siège de la majorité des cancers rénaux).

- La médullaire : de couleur rouge foncé, elle est constituée de zones triangulaires appelées pyramides de Malpighi (Ces pyramides peuvent être le siège des carcinomes des tubes de Bellini). Elles contiennent les tubules rénaux et les tubes collecteurs. Leur sommet forme au niveau du sinus des saillies arrondies : les papilles.

Le sinus : c'est une cavité qui contient les ramifications du pédicule rénal et la VES intrarénale ou intrasinusale. Ses parois sont constituées de parenchyme rénal. Elles sont irrégulières et faites de saillies coniques, les papilles rénales. Entre les papilles, le parenchyme forme des bourrelets appelés colonnes rénales recouvertes par la capsule.

Les voies excrétrices :

Les voies excrétrices recueillent l'urine qui sort des papilles. Elles sont formées des calices mineurs, des calices majeurs nés de la confluence des calices mineurs et du bassinnet (pelvis rénal) né de la confluence de calices majeurs.

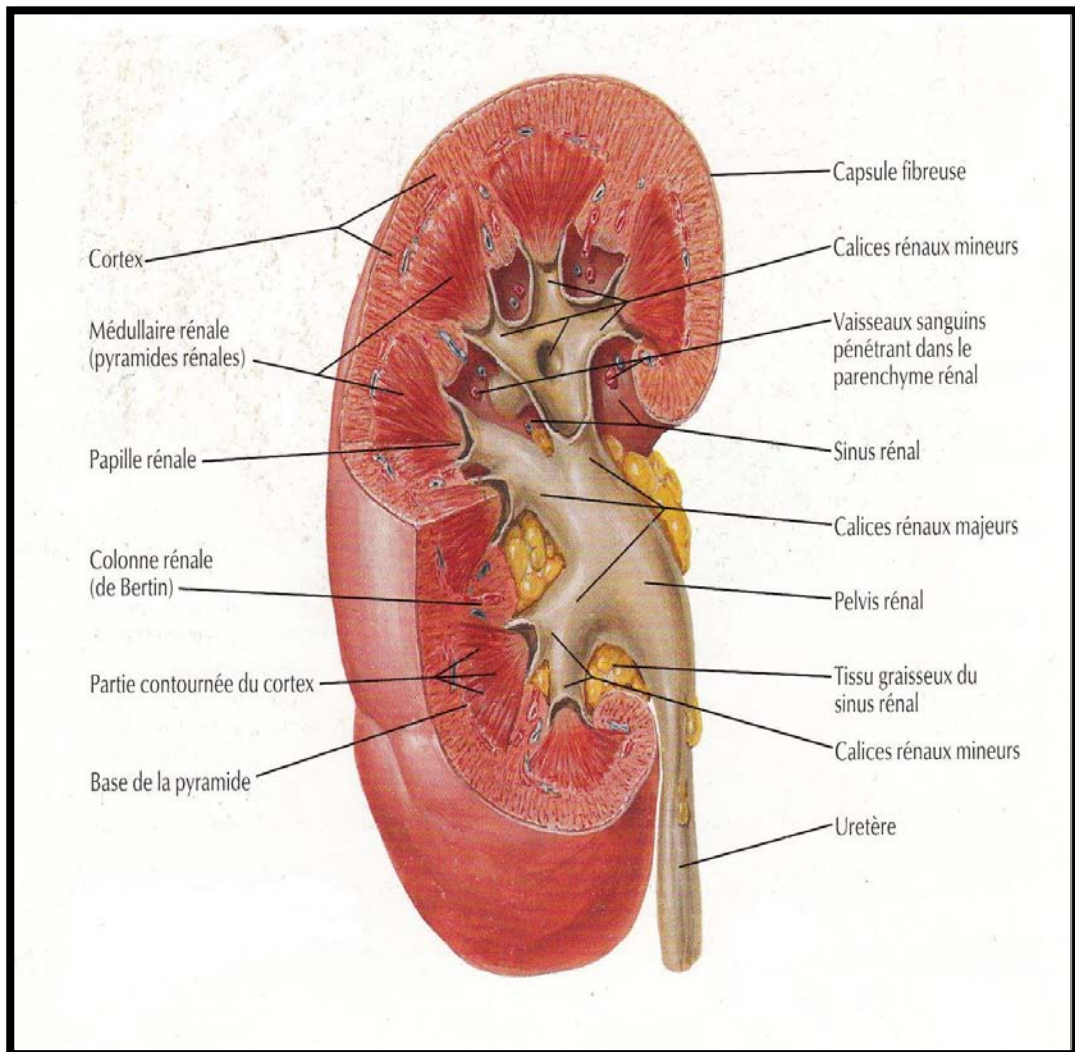


Figure 4: Vue antérieure du rein montrant sa configuration interne (10).

2. Anatomie topographique :

2.1 Moyens de fixité, fascia rénal et capsule adipeuse (11) :

Les moyens de fixité des reins sont le pédicule rénal et le fascia rénal. L'orientation transversale des pédicules rénaux, qui s'oppose à la force de pesanteur, montre que les reins sont également maintenus par une enveloppe fibreuse solide, le fascia rénal. Les reins apparaissent ainsi suspendus et mobiles puisqu'ils suivent les mouvements respiratoires (Figure 5).

Le fascia rénal est une condensation du tissu conjonctif rétropéritonéal délimitant la loge rénale. Celle-ci contient le rein, son pédicule, la glande surrénale et la capsule adipeuse du rein. Le fascia rénal se compose de deux feuillets, prérenal et rétroréal, qui sont en continuité et entourent le rein et sa capsule adipeuse. Le feuillet prérenal (ou fascia de Gerota) est fin et adhère au péritoine pariétal postérieur par l'intermédiaire des mésocôlons, ascendant à droite et descendant à gauche. Le feuillet rétroréal (ou fascia de Zuckerkandl) est plus dense et résistant. Il est séparé de la paroi abdominale postérieure par de la graisse, sauf médialement où il fusionne avec le fascia iliaque du muscle grand psoas. La loge rénale est ainsi fixée à la paroi abdominale postérieure, et la capsule adipeuse du rein est au contact du muscle grand psoas (Figure 5).

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

La capsule adipeuse du rein ou graisse périrénale est une graisse jaune pâle, presque fluide, à la différence de la graisse pararénale plus compacte, située en dehors de la loge rénale. Elle

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

s'infiltrer entre les éléments du pédicule rénal, dans le sinus rénal et autour de la VES. Elle est vascularisée par le cercle vasculaire périrénal et permet au rein d'être mobile à l'intérieur de sa loge.

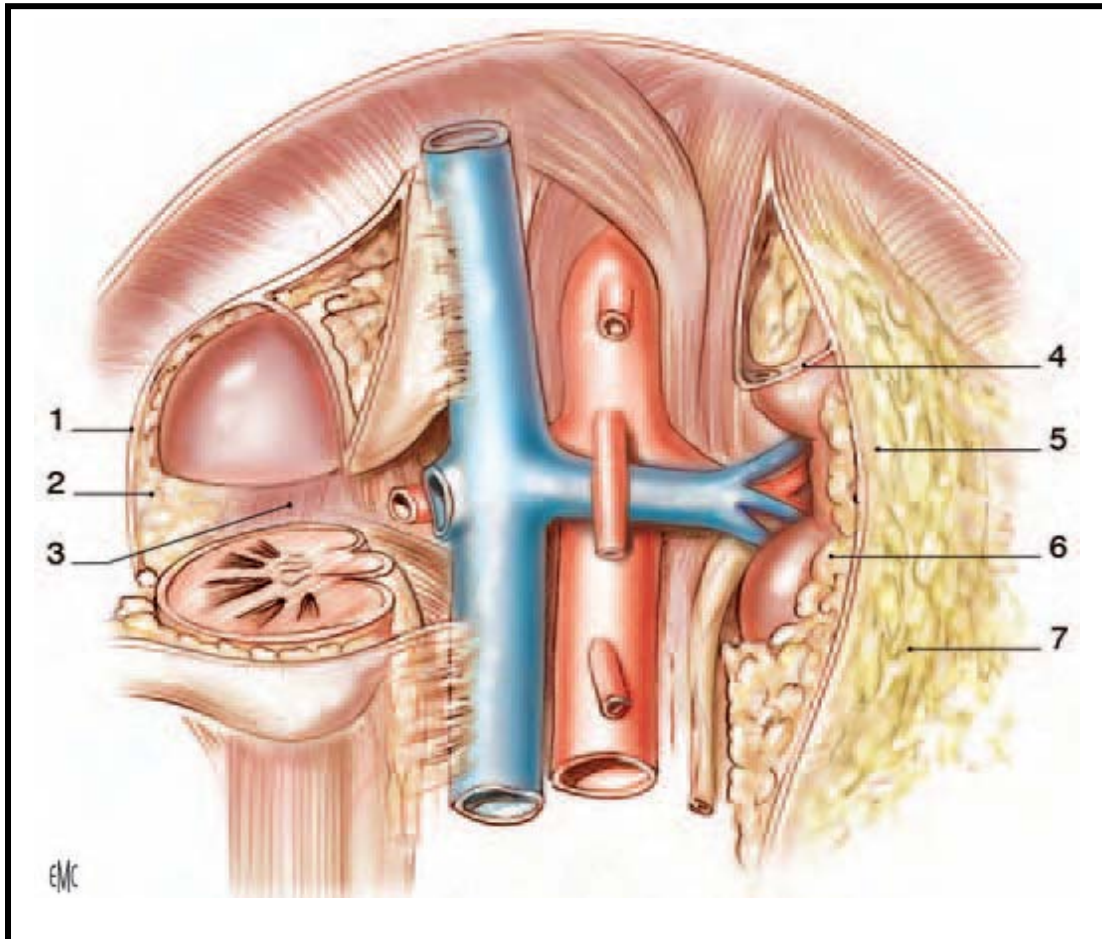


Figure 5 : Loge rénale et région lombaire (vue de face) (11).

- | | | |
|-------------------------|---------------------------------|-----------------------|
| 1. Fascia rénal | 3. Muscle grand psoas | 5. Feuillet pré-rénal |
| 2. Feuillet rétro-rénal | 4. Feuillet intersurrénal-rénal | 6. Capsule adipeuse |
| | | 7. Graisse pararénale |

2.2 Rapports (12) :

2.2-1 Rapports antérieurs :

Ils diffèrent selon le côté droit ou gauche :

Rein droit :

Les rapports antérieurs sont les suivants :

- ✂ Péritoine pariétal postérieur qui recouvre le 1/3 supérieur et moyen du rein.
- ✂ La face viscérale du foie (lobe hépatique droit).
- ✂ Angle colique droit en contact avec le 1/3 inférieur du rein.
- ✂ Deuxième portion du duodénum.

Rein gauche :

Les rapports antérieurs sont :

- ✂ Péritoine pariétal postérieur.
- ✂ Surface rénale de la rate.
- ✂ Corps et queue du pancréas en rapport avec le 1/3 supérieur du rein.
- ✂ Face postérieure de l'estomac.
- ✂ Moitié gauche du colon transverse.
- ✂ Angle colique gauche.
- ✂ Côlon descendant qui repose sur les 2/3 inférieurs du rein.

2.2-2 Rapports postérieurs :

Sont essentiellement pariétaux.

Par l'intermédiaire de la graisse péri-rénale où cheminent de haut en bas :

- ✂ Le dernier paquet vasculo-nerveux intercostal.
- ✂ Les deux nerfs abdomino-génitaux.
- ✂ Le nerf fémoro-cutané.
- ✂ Le nerf génito-crural.

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

Rein droit :

Les rapports postérieurs du rein droit se font avec deux étages :

- L'étage thoracique :
 - ✘ Les 2 dernières côtes, et les 2 derniers espaces intercostaux.
 - ✘ Le ligament costo-lombaire.
 - ✘ Le cul de sac costo-diaphragmatique inférieur et le diaphragme.

- L'étage lombaire :
 - ✘ Le muscle psoas (un repère anatomique très utile pour la dissection du pédicule rénal).
 - ✘ Le muscle carré des lombes et son aponévrose.
 - ✘ Le muscle transverse de l'abdomen et le muscle dentelé postérieur et inférieur.
 - ✘ Le muscle grand oblique et grand dorsal.

Rein gauche :

Les rapports postérieurs du rein gauche sont identiques à ceux du rein droit avec cependant une petite différence du fait que le rein gauche est plus haut situé que le droit : les rapports du rein gauche avec l'étage thoracique sont plus importants en comparaison avec le côté opposé.

2.2-3 Rapports latéraux ou externes :

Le bord externe du rein droit répond au diaphragme et à la ligne de réflexion du péritoine pariétal postérieur. Il en est de même pour le rein gauche.

Rapports médiaux ou internes :

Rein droit :

Par son bord médial, entre en rapport, de haut en bas, avec :

- ✘ Les gros vaisseaux du tronc représentés par la veine cave inférieure.
- ✘ Le pédicule rénal.
- ✘ L'origine de l'uretère lombaire.

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

Rein gauche :

Il a des rapports internes représentés essentiellement par l'aorte abdominale.

Les autres rapports sont identiques à ceux du rein droit.

2.2-4 Rapports supérieurs :

A droite comme à gauche la glande surrénale coiffe la partie supérieure de la loge rénale.

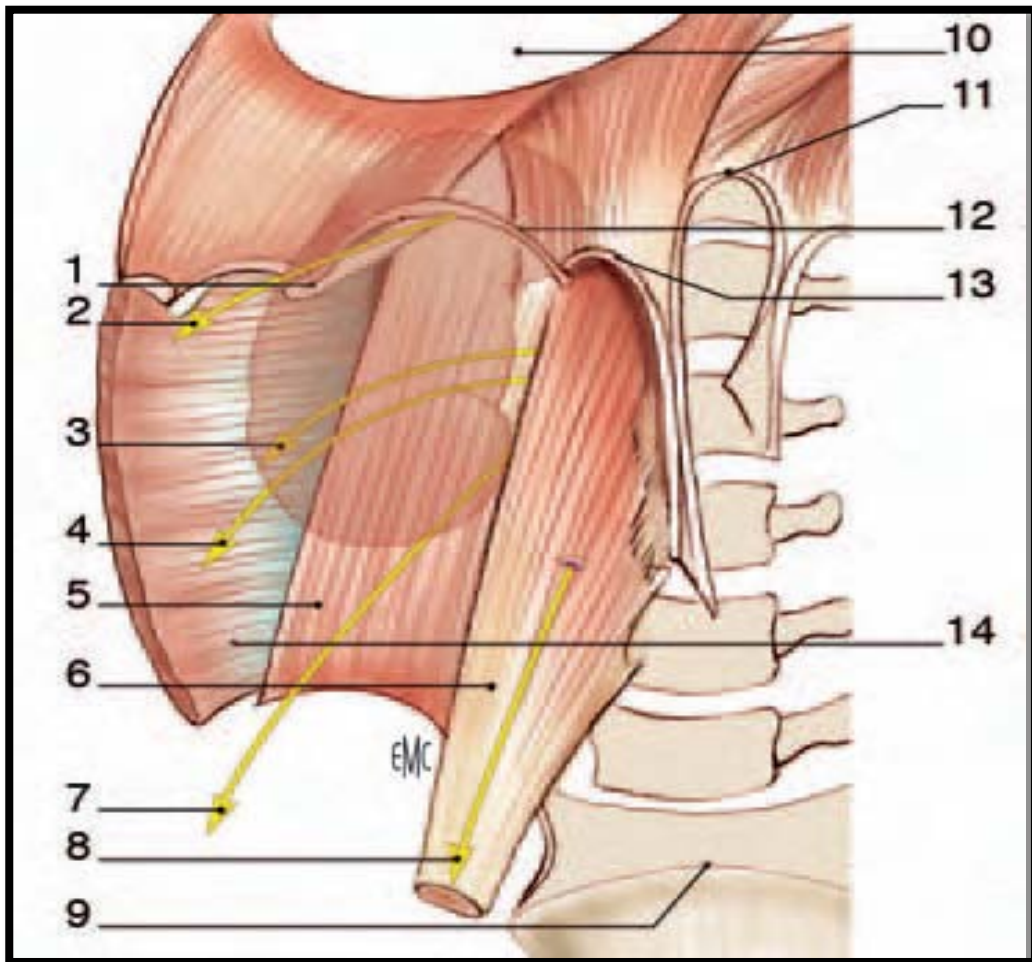


Figure 6 : Rapports avec la paroi abdominale (vue de face) (11).

- | | | |
|----------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| 1. 12 ^e côte | 6. Muscle grand psoas | 11. Ligament arqué médian |
| 2. Nerf sous-costal | 7. Nerf cutané fémoral latéral | 12. Ligament arqué médial |
| 3. Nerf iliohypogastrique | 8. Nerf génitofémoral | 13. Ligament arqué latéral |
| 4. Nerf ilio-inguinal | 9. Promontoire | 14. Muscle transverse |
| 5. Muscle carré des lombes | | |

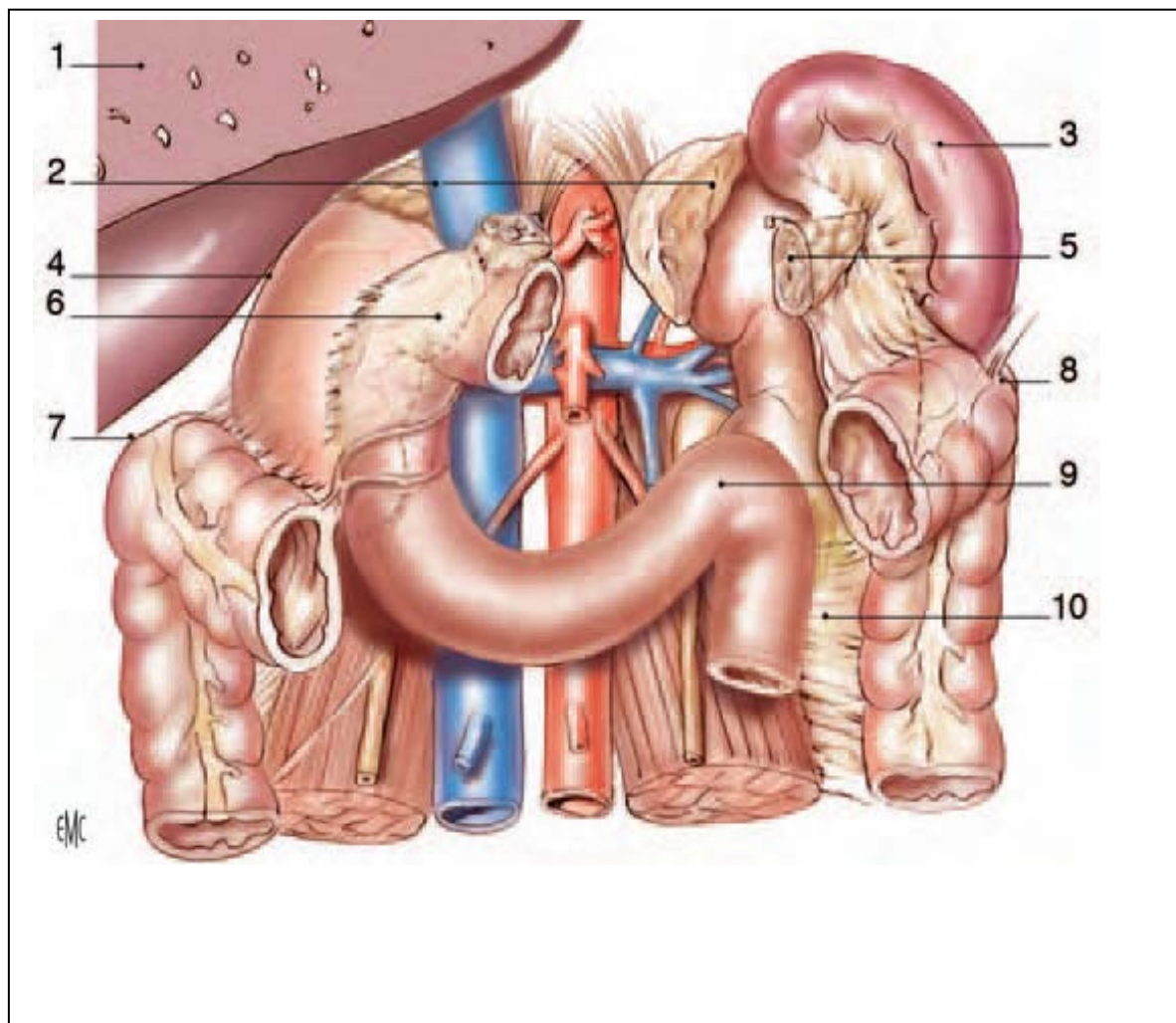


Figure 7. Rapports avec les viscères rétro- et intrapéritonéaux (vue de face) (11).

- | | | |
|-----------------------|---------------------------------|--------------------------|
| 1. Foie (sectionné) | 4. Récessus hépatorénal | 7. Angle colique droit |
| 2. glandes surrénales | 5. Queue du pancréas sectionnée | 8. Angle colique gauche |
| 3. rate | 6. 2e duodénum | 9. Angle duodénojéjunal |
| | | 10. mésocôlon descendant |

3. Vascularisation (11) :

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

3.1 Vascularisation artérielle :

3.1-1 Origine, trajet, terminaison des artères rénales :

Les deux artères rénales ont pour origine les faces latérales de l'aorte abdominale. Elles naissent au même niveau, au tiers inférieur de L1, à environ 2 cm en dessous de l'origine de l'artère mésentérique supérieure. Elles se portent transversalement, oblique en bas et en arrière, vers chaque hile rénal. Leur diamètre est de 6 à 8 mm, et leur longueur de 3 à 4 cm à gauche et de 5 à 6 cm à droite. Physiologiquement, leur débit est de 1,2 l/min, ce qui correspond à environ 20 % du débit cardiaque. Chaque artère repose sur un pilier du diaphragme, puis sur le muscle grand psoas, et constitue l'élément le plus postérieur du pédicule rénal.

À droite, l'artère rénale passe en arrière de la veine cave inférieure, puis en arrière de la veine rénale droite. Chaque artère rénale se divise au hile en deux branches terminales principales qui cheminent de part et d'autre de la VES : un rameau antérieur dit prépyélique et un rameau postérieur dit rétropyélique. Chaque rameau se divise ensuite en branches intrarénales dites segmentaires supérieures et inférieures. Le calibre des ramifications artérielles antérieures est plus important que celui des ramifications postérieures.

3.1-2 Variations des artères rénales :

Les principales variations de l'artère rénale sont présentées sur la figure 9.

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

3.1-3 Branches collatérales des artères rénales :

Chaque artère rénale donne plusieurs branches collatérales :

- ✂ Une artère surrénale inférieure pour la glande surrénale.
- ✂ Un rameau urétéral pour l'uretère lombaire.
- ✂ Des rameaux nodaux pour les nœuds lymphatiques.
- ✂ Des rameaux capsuloadipeux pour la graisse périrénale

Il existe autour de la convexité des reins un cercle artériel exorénal qui est un ensemble de rameaux anastomotiques. A partir de ce cercle, quelques rameaux peuvent traverser la capsule, mais ce réseau est insuffisant pour assurer la vascularisation rénale en cas d'obstruction de l'artère rénale. Outre l'artère rénale, ces rameaux peuvent avoir pour origine l'artère surrénale inférieure, le rameau urétéral, l'artère gonadique, une artère colique supérieure, des artères lombaires, voire l'aorte abdominale.

3.2 Vascularisation veineuse :

3.2-1 Origine, trajet, terminaison des veines rénales :

Chaque veine rénale a pour origine la réunion des veines intrarénales à l'intérieur du sinus rénal. Les veines intrarénales dites segmentaires sont disposées en réseau péricaliciel puis péripyélique. Au hile rénal, le réseau péripyélique se résout en deux ou trois troncs veineux antérieurs, à l'origine de la veine rénale. Le diamètre des veines rénales est de 10 mm, et leur longueur de 2 à 3 cm à droite et de 7 à 8 cm à gauche. Physiologiquement, le

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

débit des deux veines rénales représente un tiers du débit de la veine cave inférieure soit environ 1200 ml/min, dont dépendent deux tiers du retour veineux total vers l'atrium droit. Chaque veine a un trajet transversal, oblique en haut et en dedans, et constitue l'élément le plus antérieur du pédicule rénal. Les veines rénales se terminent perpendiculairement.

3.2-2 Variations des veines rénales :

La veine rénale est unique dans 90 % des cas. Dans les autres cas, elle peut être double, voire triple, et accompagner une éventuelle artère polaire.

3.2-3 Branches collatérales des veines rénales :

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

- ❖ La veine surrénale moyenne gauche sur son bord supérieur.
- ❖ La veine gonadique gauche sur son bord inférieur.
- ❖ Souvent l'anastomose de la veine lombale ascendante : arc réno-azygo-lombal, sur sa face postérieure (Figure8).

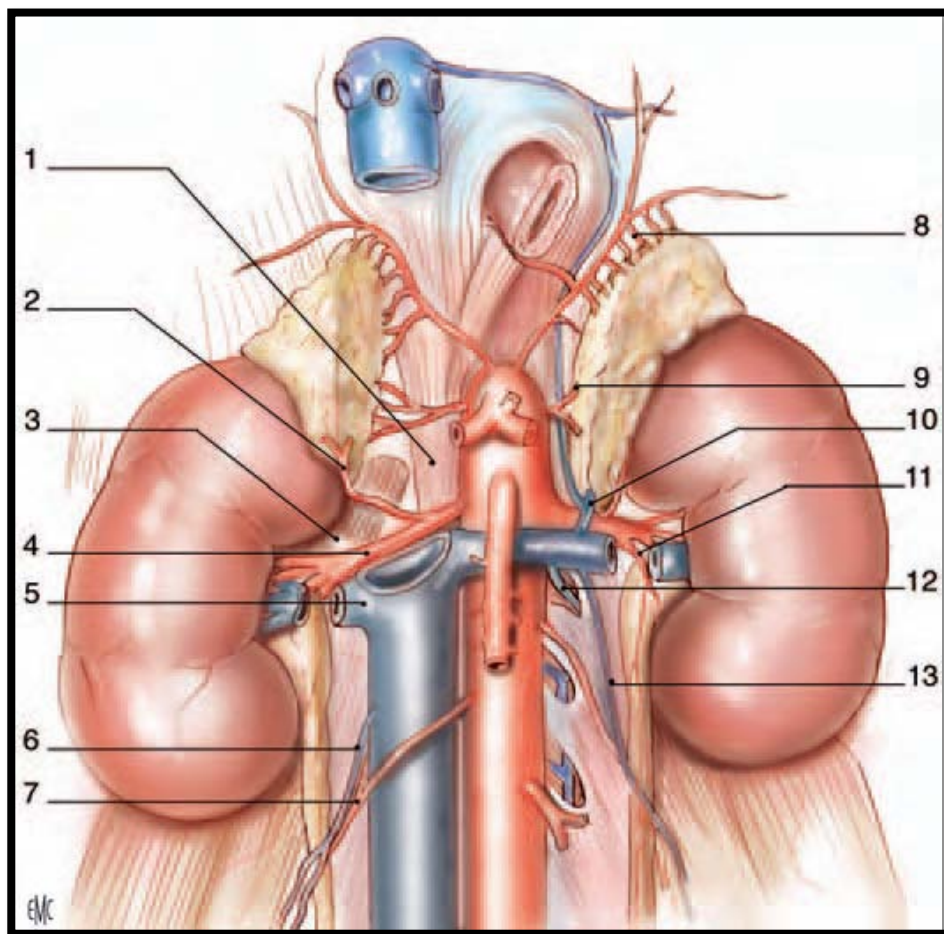


Figure 8 : Vascularisation rénale (vue de face).

1. Pilier droit du diaphragme
2. Artère surrénale inférieure droite
3. Muscle grand psoas
4. Artère rénale droite
5. Veine rénale droite
6. Veine gonadique droite
7. artère gonadique droite
8. artère surrénale supérieure gauche (provenant de l'artère phrénique inférieure gauche)
9. artère surrénale moyenne gauche
10. veine surrénale inférieure gauche
11. Rameau urétéral
12. arc réno-azygo-lombaire
13. veine gonadique gauche.

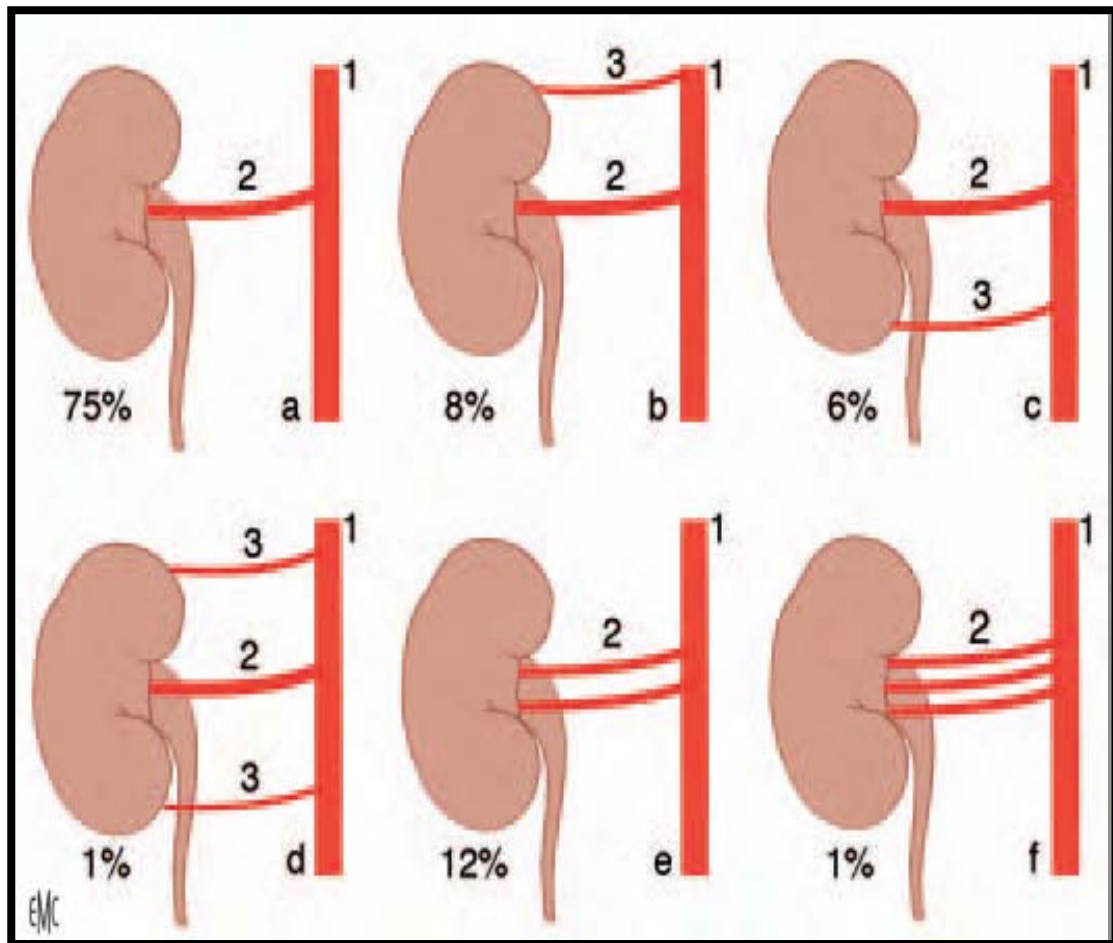


Figure 9. Variations de l'artère rénale.

- a. Description standard : une artère de l'aorte abdominale
 - b. une artère polaire supérieure supplémentaire, de l'aorte abdominale
 - c. une artère polaire inférieure supplémentaire, de l'aorte abdominale
 - d. deux artères polaires supplémentaires, supérieure et inférieure, de l'aorte abdominale
 - e. artère hilare double
 - f. artère hilare triple
1. Aorte abdominale 2. Artère hilare 3. Artère polaire

3.3 Vascularisation lymphatique :

Les lymphatiques du rein forment dans le sinus et le pédicule rénale trois réseaux : devant, entre et derrière les vaisseaux. Ils se terminent dans les ganglions latéro aortiques droit et gauche situés entre les origines des artères rénales et mésentérique inférieure.

Ces lymphatiques sont en connexion avec les lymphatiques surrenaliens et génitaux surtout à gauche et avec les lymphatiques du foie et du colon droit à droite.

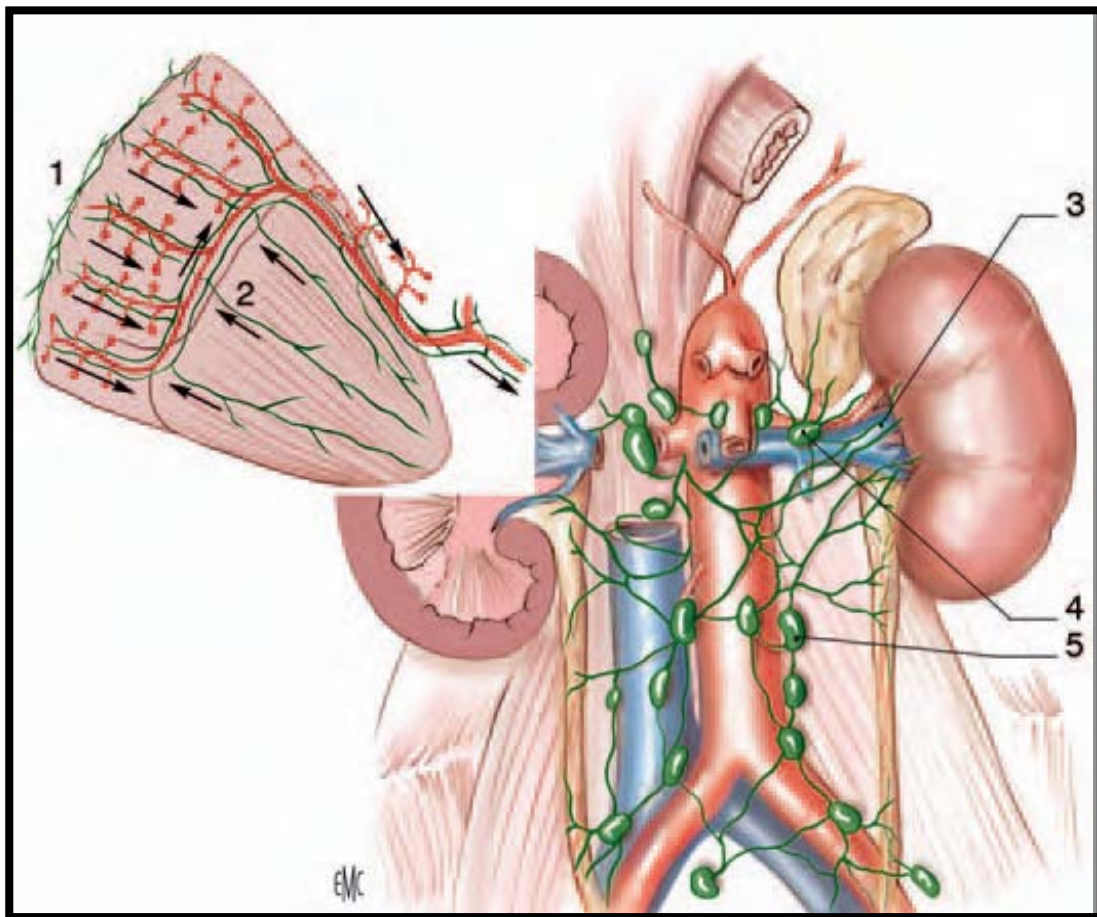


Figure 10. Vascularisation lymphatique (vue de face).

- | | |
|----------------------------------|------------------------------------|
| 1. Réseau cortical subscapulaire | 4. Lymphonoeuds rénauxpédiculaires |
| 2. réseau profond | 5. Lymphonoeuds latéroaortiques |
| 3. collecteurs préartériels | |

4. Innervation (11) :

L'innervation rénale dépend du système nerveux autonome et du plexus rénal.

Les afférences sympathiques du plexus rénal proviennent des ganglions du tronc sympathique de T10 à L1, via le nerf petit splanchnique, le nerf splanchnique imus, le premier nerf splanchnique lombaire et le plexus cœliaque. Les afférences parasympathiques proviennent des nerfs vagues.

Tous ces nerfs forment un plexus rénal périartériel qui peut présenter de petits ganglions rénaux, l'un d'eux étant à peu près constant, le ganglion aortico-rénal. Le réseau nerveux autonome pénètre dans le parenchyme rénal en longeant les axes vasculaires et la VES, et se distribue également dans la capsule rénale. Dans le parenchyme, il est essentiellement périvasculaire, et forme de riches plexus autour de l'artère interlobulaire et des artères afférentes, dont il va contrôler la vasoconstriction.

III. Angiogenèse du cancer du rein (13) :

Un exemple très démonstratif et largement publié dans la littérature d'angiogenèse tumorale est celui du cancer du rein métastatique. Le cancer du rein métastatique résulte d'évènements impliquant une série complexe de mutations dans les cellules tubulaires du néphron. Au départ, la cellule cancéreuse va se développer puis acquérir des caractéristiques conduisant à l'immortalisation, l'échappement à l'apoptose, la croissance dans un environnement pauvre en oxygène, la résistance aux mécanismes immunologiques naturels de défense, le recrutement de facteurs angiogéniques, une balance favorable aux molécules proangiogéniques, une invasion de la membrane basale puis une diffusion métastatique à distance. Un des évènements initiaux fondamentaux du développement du cancer du rein est la perte de fonction du gène Von Hippel Lindau (VHL).

1. Gene VHL :

Le gène VHL est un gène suppresseur de tumeur. Il a été identifié par Latif en 1993 dans la maladie de VHL. Il s'agit d'un gène localisé sur le bras court du chromosome 3 et codant pour une protéine de 213 acides aminés appelée protéine VHL ou pVHL.

Dans la maladie de VHL, les deux gènes sont mutés entraînant la maladie.

Dans le cancer sporadique du rein (donc non héréditaire par définition) il existe une délétion du gène VHL par perte d'hétérozygotie (LOH pour loss of heterozygoty) dans 84 à 98 % des cas, et une mutation de l'allèle restant est observée dans à peu près 50 % des cas. Enfin, il peut exister dans 10 % des cas une inactivation du gène VHL.

Dans des conditions de normoxie et dans le cadre d'un fonctionnement normal du gène VHL, le complexe VHL se lie à des facteurs de transcription appelés HIF (Hypoxia-inducible factor) : HIF-1 α , HIF 2 α et HIF-3 α : en situation de normoxie, HIF1 α est hydroxylé par un mécanisme enzymatique sur un de ces deux résidus proline. Le complexe VHL est alors dégradé dans le protéosome.

En situation d'hypoxie, HIF- α n'est pas hydroxylé. Il ne peut donc se lier au complexe VHL qui, par voie de conséquence n'est pas dégradé par la protéolyse. De la même manière, lorsqu'il existe une anomalie du gène VHL, HIF- α s'accumule dans la cellule et se lie aux facteurs HIF- β . Le complexe HIF (composé de la réunion de HIF- α et HIF- β) se transloque alors à l'intérieur du noyau cellulaire et se lie au HRE (HIF responsive élément) induisant une séquence de transcription de gènes induit par l'hypoxie :

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

- VEGF-A (vascular endothelial growth factor) → angiogenèse.
- EGFR (Epithelial Growth Factor Receptor) type 1 → croissance cellulaire tumorale.
- PDGFβ (platelet-derived growth factor).
- Glut1 (transporteur de glucose).
- TGFα.
- CA9.
- Erythropoïétine.

En résumé, l'accumulation d'HIF-α consécutivement à l'hypoxie et/ou à la perte du gène VHL, va conduire à une accumulation d'effecteurs provoquant :

- Angiogenèse.
- Augmentation de la croissance cellulaire et survie en condition d'hypoxie.
- Adaptation à un pH bas.
- Environnement pauvre en nutritif.
- Finalement, développement de métastases.

2. VEGF (vascular endothelial growth factor):

Le VEGF et ses récepteurs jouent un rôle absolument déterminant sur l'angiogenèse normale et pathologique. Le VEGF se lie pour accomplir ses effets angiogéniques à différents récepteurs. A l'origine, deux récepteurs situés sur les cellules endothéliales ont été caractérisés comme récepteurs à activité tyrosine-kinase spécifiques : VEGFR-1 (appelés aussi FLT-1) et VEGFR-2 (appelés aussi KDR).

Après activation du HRE (HIF-responsive élément), VEGF est sécrété dans le milieu extracellulaire. Il peut agir par voie paracrine (signalisation cellulaire par laquelle un facteur sécrété par une cellule affecte d'autres cellules dans son voisinage) ou autocrine :

- Par son action paracrine, VEGF va se lier à ses récepteurs situés sur les cellules endothéliales ou stromales entraînant prolifération du stroma et angiogenèse.
- Par son action autocrine, VEGF va se lier à ses récepteurs situés sur les cellules tumorales entraînant prolifération tumorale, survie et progression métastatique.

3. Application au cancer du rein métastatique :

Cette activation du VEGF et du processus angiogénique est particulièrement appliquée dans le cancer du rein métastatique car l'expression du VEGF y est majeure du fait de la très haute fréquence d'inactivation du gène VHL. Il n'est pas surprenant que les stratégies thérapeutiques anti angiogéniques se soient focalisées sur l'inhibition du VEGF(Figure 11).

Actuellement il existe 3 types de molécules :

- Les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) (sunitinib et sorafenib) qui bloquent les récepteurs du VEGF qui sont à activité tyrosine kinase.
- Les anticorps monoclonaux anti-VEGF (bevacizumab).
- Les inhibiteurs de mTOR qui ne sont pas des anti-VEGF au sens propre. Ils ont néanmoins une action antiangiogénique.

La biologie des cancers du rein a permis d'identifier les protéines et les voies responsables de l'angiogenèse qui est une des principales clés de la croissance tumorale et de la dissémination métastatique. De nombreuses molécules inhibant VEGF ou ses récepteurs sont maintenant largement prescrites mais encore insuffisamment actives.

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

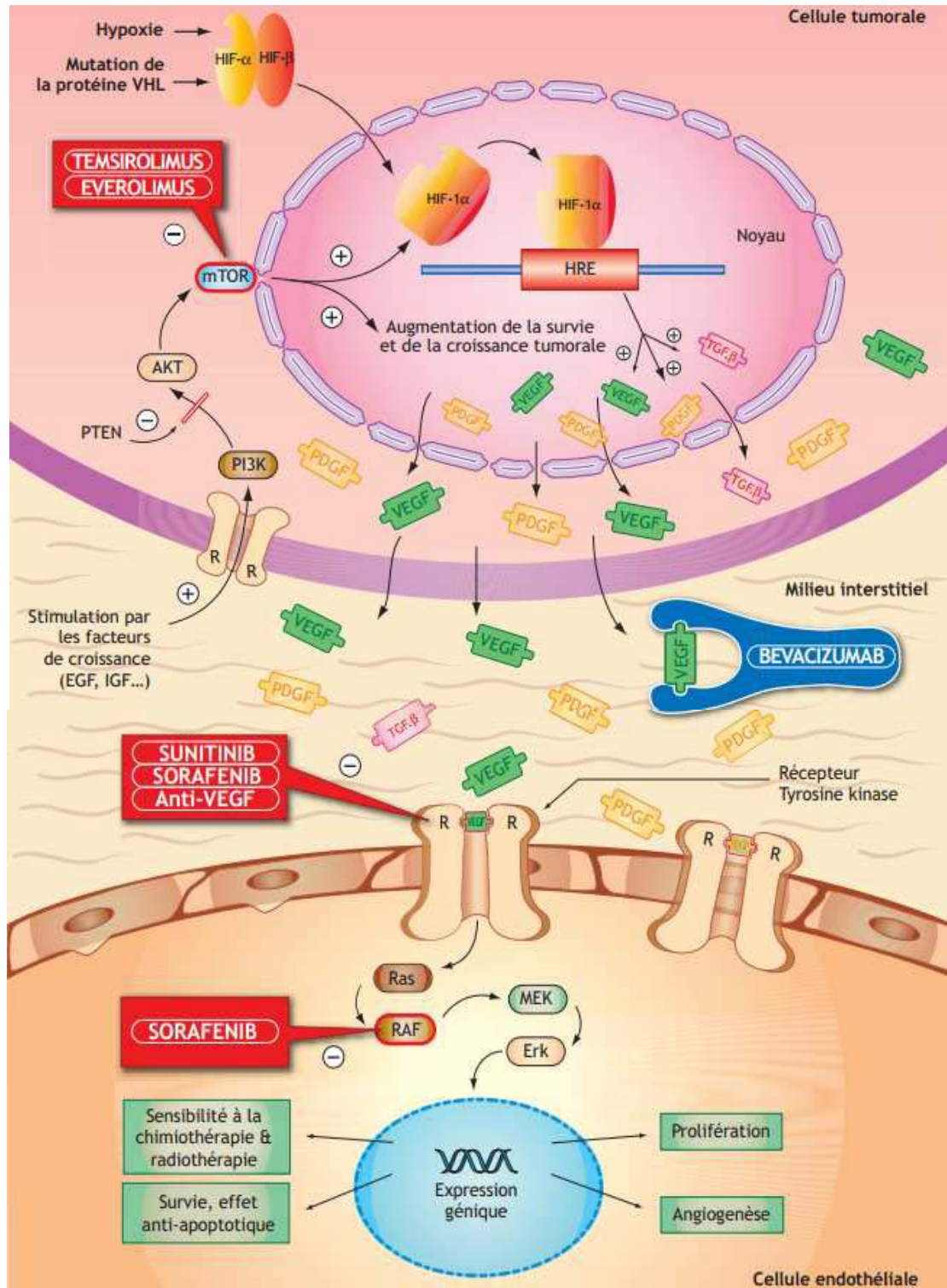


Figure 11 : Action des molécules ciblées (13).



Matériels et Méthodes



I. TYPE DE L'ETUDE :

Il s'agit d'une étude rétrospective de faisabilité portant sur l'analyse d'une série de 10 malades, pris en charge pour cancer du rein métastatique dans le service d'urologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, durant une période de 2 ans allant du mois de janvier 2015 au mois de décembre 2016.

II. POPULATION ETUDIEE :

1. Critères d'inclusion :

- Patients présentant un cancer du rein histologiquement prouvé.
- Présence de métastases cliniquement ou radiologiquement détectables (synchrones ou métachrones).

2. Critères d'exclusion :

- Patients dont les dossiers médicaux sont incomplets (concernant les caractéristiques de la tumeur, le résultat anatomopathologique) ou introuvables.

III. RECUEIL ET NATURE DES DONNEES :

Les variables étudiées ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des malades à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (Annexe 1). Cette fiche a été renseignée pour chaque patient inclus lors de l'analyse de son dossier et a comporté :

- Les données épidémiologiques (âge, sexe, facteurs de risque).
- Les données cliniques.
- Les données paracliniques (radiologie, biologie).
- Les modalités thérapeutiques.
- Les données anatomopathologiques.
- L'évolution.

IV. ANALYSE STATISTIQUE :

L'analyse statistique et le traitement des données ont été effectués sur le logiciel Excel 2016.

La saisie des textes et des tableaux a été faite sur le logiciel Microsoft Word 2016, celle des graphiques sur le logiciel Excel 2016.

Les résultats ont été exprimés en pourcentages ou en moyennes en fonction des variables étudiés.

V. Considérations éthiques :

Notre étude a bien veillé sur l'anonymat ainsi que la confidentialité des données collectées à partir des dossiers.



RESULTATS



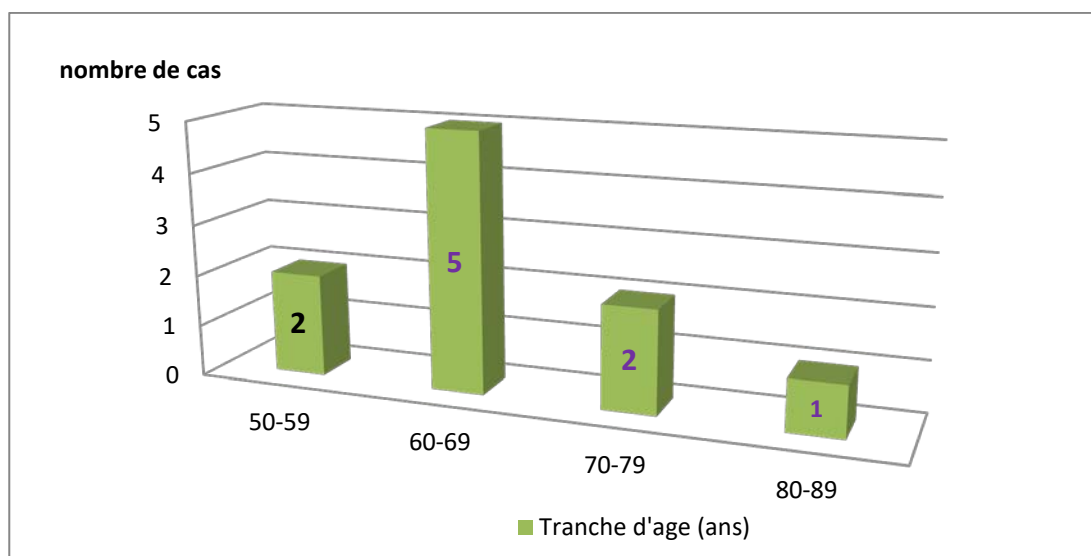
I. Les données épidémiologiques :

1. Répartition des malades selon l'âge :

L'âge moyen de nos patients était de 65,5 ans, avec des extrêmes allant de 53 à 80 ans.

La moyenne d'âge pour les hommes était de 66,5 ans, pour les femmes elle était de 64 ans.

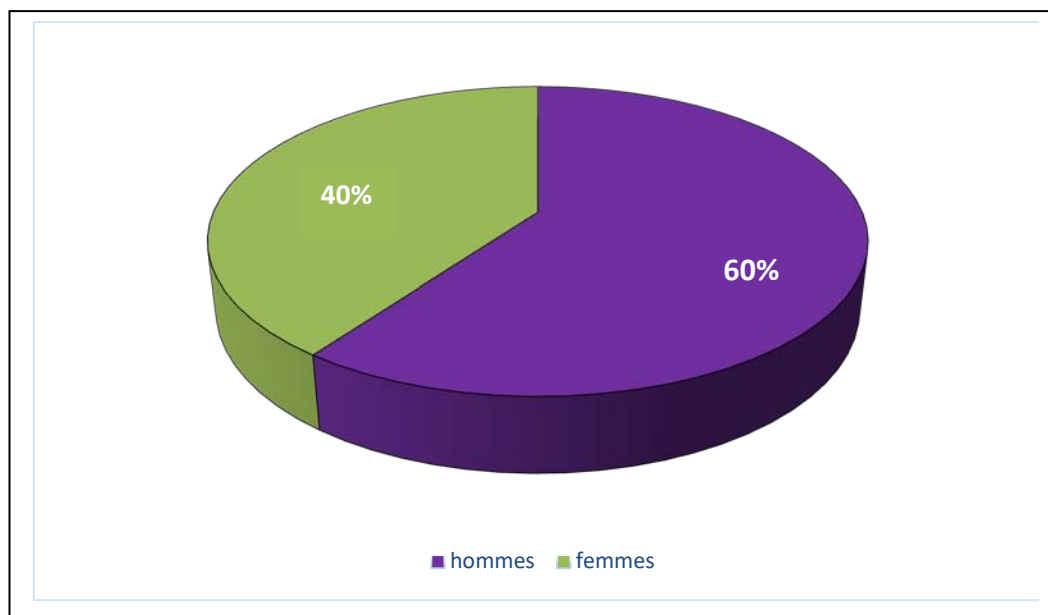
Le diagramme suivant résume les caractéristiques des patients selon l'âge :



Graphique 1 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.

2. Répartition des malades selon le sexe :

Nos patients se répartissent en six Hommes (60%) et quatre Femmes (40%). Le sexe ratio est de 1,5.



Graphique 2 : Répartition des patients selon le sexe.

3. Antécédents :

a) Antécédents médicaux :

Parmi nos patients trois sont connus diabétiques dont un est sous insuline.

Un antécédent de maladie rénale lithiasique multirécidivante a été retrouvé chez un patient.

Un patient est suivi pour hypothyroïdie sous traitement substitutif.

Un patient a un antécédent de tuberculose pulmonaire traitée en 2001.

b) Antécédents chirurgicaux :

Un de nos patients ayant un antécédent de maladie rénale lithiasique a été néphrectomisé en 2003 pour rein détruit (calcul coralliforme).

Un patient a bénéficié d'une lobo-isthmectomie thyroïdienne et dont l'anatomopathologie est revenue normale.

Un antécédent de cholécystectomie a été noté chez un malade.

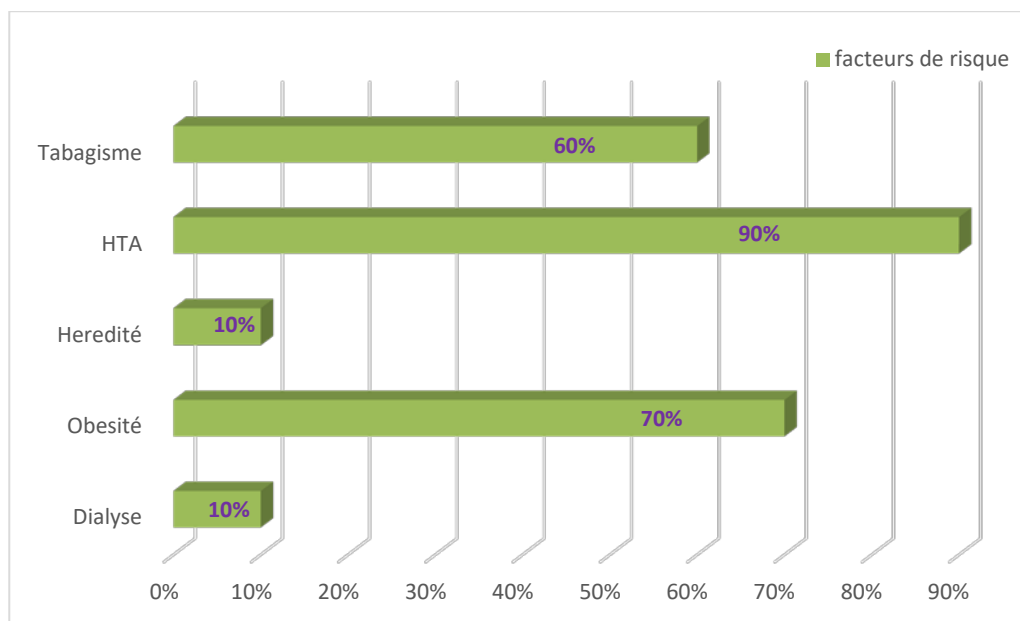
c) Antécédents familiaux :

Un cas de cancer du rein dans la même famille (père décédé par cancer du rein métastatique) a été retrouvé chez un malade.

Un syndrome polymalformatif avec scoliose et nanisme a été noté dans les antécédents familiaux d'un patient.

4. Les facteurs de risque :

- Tous les patients de notre série ont présenté un ou plusieurs facteurs de risque associés :
- L'HTA était le facteur de risque prédominant, retrouvée chez 9 malades (90%).
- L'obésité étant définie par un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 30, a été retrouvée chez 7 patients (70%).
- 6 patients (60%) sont connus tabagiques chroniques dont 5 hommes et une femme.
- L'hérédité a été identifiée comme facteur de risque chez un patient (10%).
- La dialyse a été notée dans les antécédents d'un patient (10%).
- Aucun des patients n'avait un antécédent de transplantation rénale ou d'exposition professionnelle à risque.



Graphique3 : Répartition des facteurs de risque dans la série.

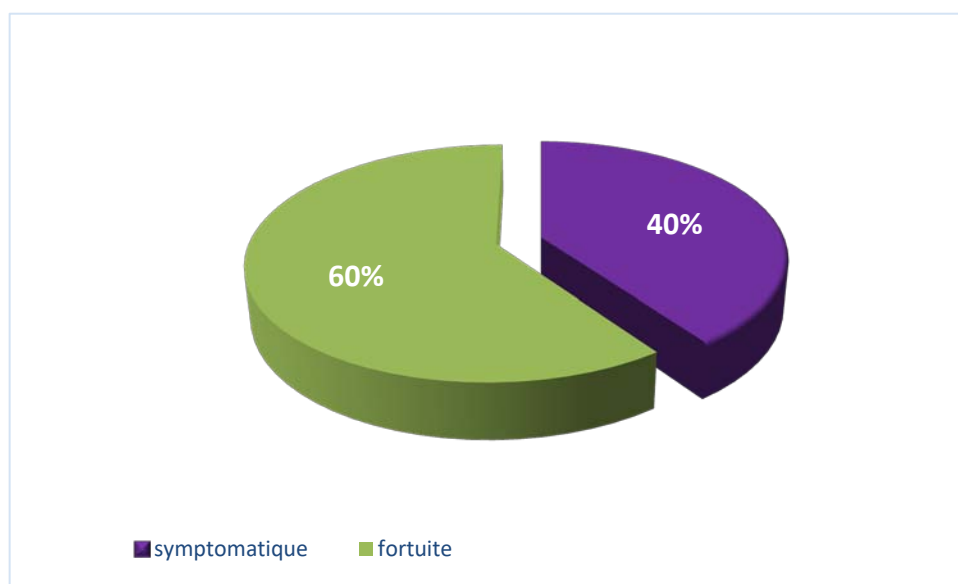
II. Les données cliniques :

1. Délai diagnostic :

Tous les patients de notre série ont été diagnostiqués au stade de métastases synchrones.

2. Circonstances de découverte :

Dans notre série, le mode de révélation était symptomatique chez 4 malades soit (40%), et asymptomatique chez 6 malades (60%) chez lesquels la découverte était fortuite.



Graphique 4 : Circonstances de découverte.

3. Symptomatologie :

La douleur lombaire et l'hématurie sont les manifestations cliniques les plus fréquentes dans notre série, retrouvées associées chez 4 malades (40%).

La masse lombaire en rapport avec un gros rein a été retrouvée chez 3 malades (30%).

La triade classique (hématurie, douleur et masse lombaire) a été notée chez 3 patients (30%).

A côté des symptômes urologiques, nous avons décelé comme signe :

Une AEG chez 3 patients (30%) avec un Index de Karnofsky (performance status) inférieur à 80% chez les 3 malades.

Une fièvre au long court chez un patient (10%) (dans le cadre du syndrome paranéoplasique).

Une HPM de Stauffer chez un patient (10%) (dans le cadre du syndrome paranéoplasique).

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

Des douleurs osseuses chez 2 malades (20%) : au niveau de la 9eme cote chez un malade et sacro-iliaque chez l'autre (manifestations de métastases).

Des œdèmes des membres inférieurs chez un malade (10%).

Le tableau suivant montre les différents symptômes retrouvés dans notre série :

Tableau I : Répartition des différents symptômes cliniques et physiques chez les malades :

	Nombre de cas	Pourcentage %
<u>Signes Urologiques</u>		
Douleur lombaire	4	40%
Hématurie	4	40%
Masse lombaire	3	30%
Triade classique	3	30%
<u>Signes généraux</u>		
AEG	3	30%
<u>Signes de syndrome paranéoplasique</u>		
Fièvre au long court	1	10%
HMG de Stauffer	1	10%
<u>Signes de métastases</u>		
Douleur osseuse	2	20%



Figure 12 : Enorme masse lombaire gauche (photo prise au service d'urologie de l'hôpital militaire Avicenne Marrakech).

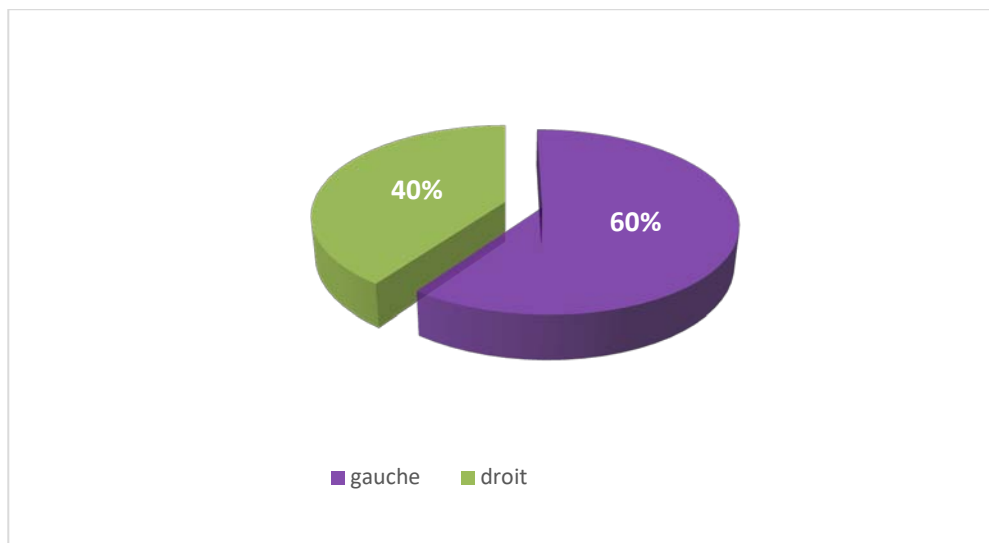
III. Résultats paracliniques :

1. Bilan radiologique :

1.1 L'échographie abdominale :

L'échographie abdominale a été réalisée chez tous nos patients (100%), elle a mis en évidence une masse tumorale rénale d'échostructure tissulaire chez 9 patients (90%), et un rein multikystique avec masse suspecte chez un seul malade.

Le processus tumoral était du côté gauche chez 6 malades (60%), et du côté droit chez 4 malades (40%).



Graphique 5 : localisation de la tumeur.

1.2 La Tomodensitométrie thoracoabdominale :

La TDM thoracoabdominale a été réalisée à visée diagnostique et dans le bilan d'extension de la tumeur chez l'ensemble de nos malades (100%) objectivant :

- Une masse de densité tissulaire, se réhaussant de façon intense après injection du PC chez 8 (80%) patients, dont 4 au niveau du rein droit et 4 au niveau du rein gauche.
- Une tumeur rénale à composante kystique classée Bosniak 3 chez un malade (10%) au niveau du rein gauche.
- Une masse suspecte au milieu d'un rein multikystique chez un malade au niveau du rein gauche.
- Des calcifications dans un cas (10%).
- Des foyers de nécrose dans un cas (10%).

La taille moyenne des lésions tumorales était de 9,7cm avec des extrêmes allant de 4cm à 17cm.

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

❖ Extension veineuse :

Retrouvée dans 2 cas (20%) avec un thrombus cave et rénal droit dans 1 cas, et un thrombus endoluminal de la veine rénale isolé dans 1 cas.

❖ Envahissement ganglionnaire :

Retrouvé chez 5malades (50%) avec atteinte des ganglions lomboaortiques dans 5cas, periveineux dans 2cas et hilaires dans un seul cas.

❖ Extension à distance :

Par ailleurs la TDM a révélé des métastases a distance chez l'ensemble de nos malades 100% avec plusieurs sites métastatiques qui peuvent être associés :

- Métastases pulmonaires chez 7 patients.
- Métastases pleurales chez 3 patients.
- Métastases hépatiques chez 3 patients.
- Métastases surrénaliennes chez 3 patients avec 2cas :au niveau de la surrénale homolatérale, et 1 cas : en niveau de la surrénale controlatérale.
- Métastase osseuse au niveau de la 9eme cote chez 1 cas.

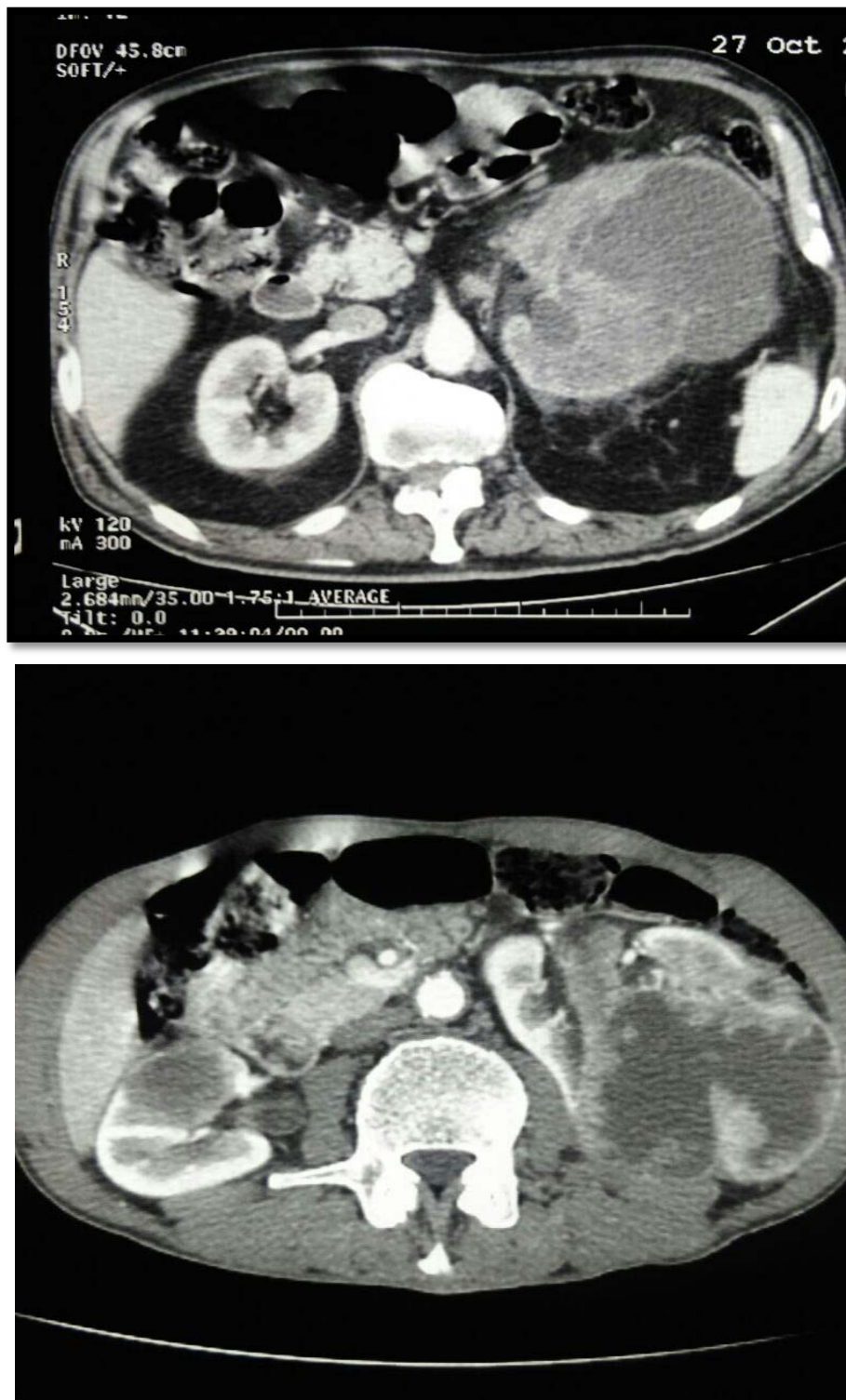


Figure 13-14: TDM abdominale encoupes axiales objectivant : une volumineuse tumeur rénale gauche nécrosée.



Figure 15 : TDM abdominale en coupe coronale objectivant : Masse rénale gauche avec nécrose tumorale et adénopathies hilaires.



Figure 16 : Radiographie de thorax de face objectivant : métastases pulmonaires en lâcher de ballons d'un néo du rein.



Figure 17 :TDM abdominale en coupe axiale objectivant un processus tumoral hétérogène infiltrant du rein droit.

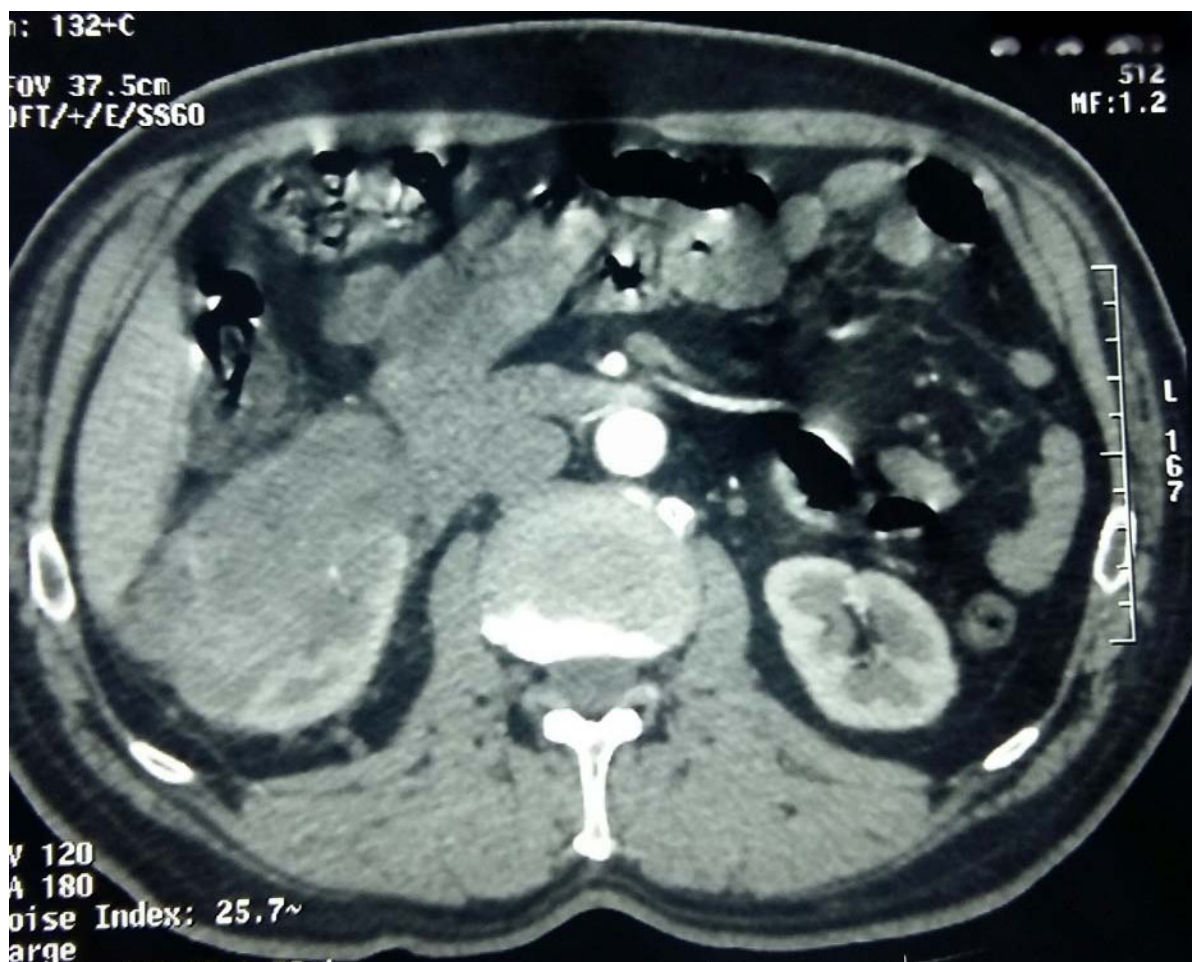


Figure18 : TDM abdominale en coupe axiale objectivant une volumineuse masse rénaledroite rehaussée de façon hétérogène par le produit de contraste avec envahissement des structures de voisinage notamment la graisse perirénale et la VCI.

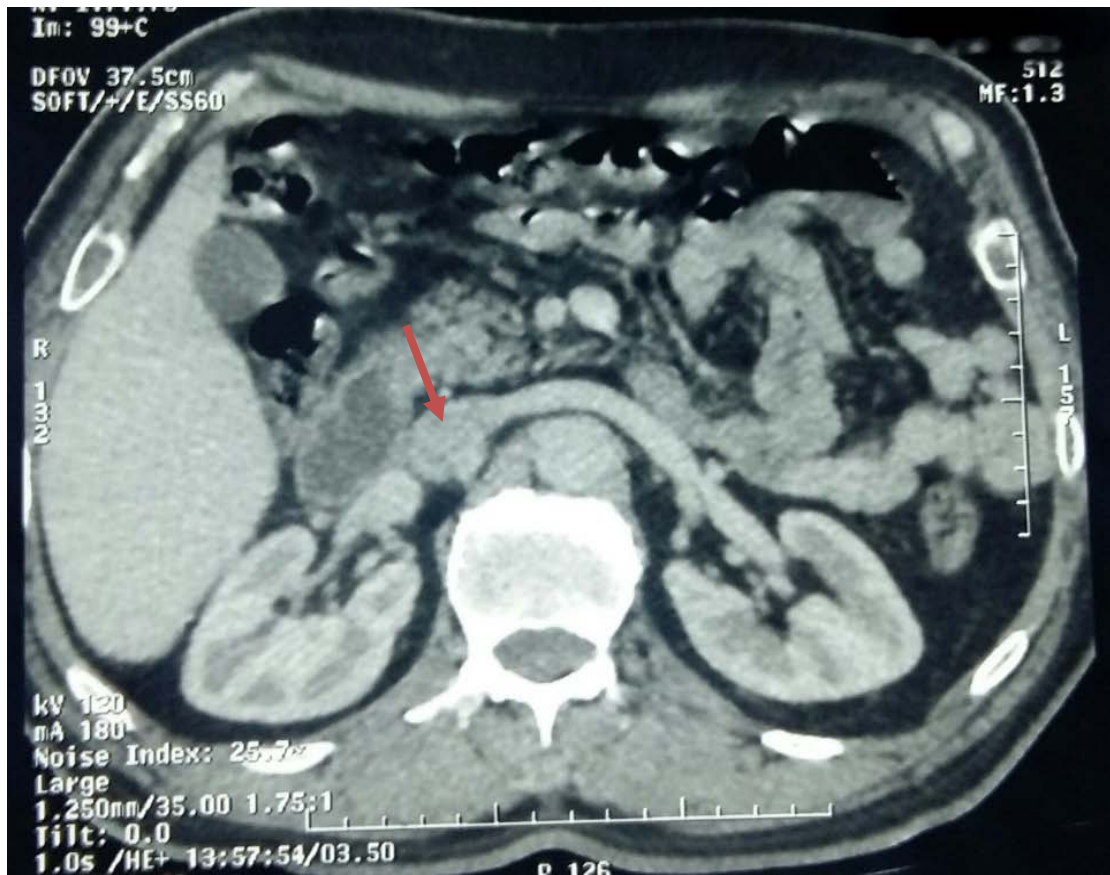


Figure 19 : TDM abdominale en coupe axiale objectivant un thrombus de la VCI (flèche).

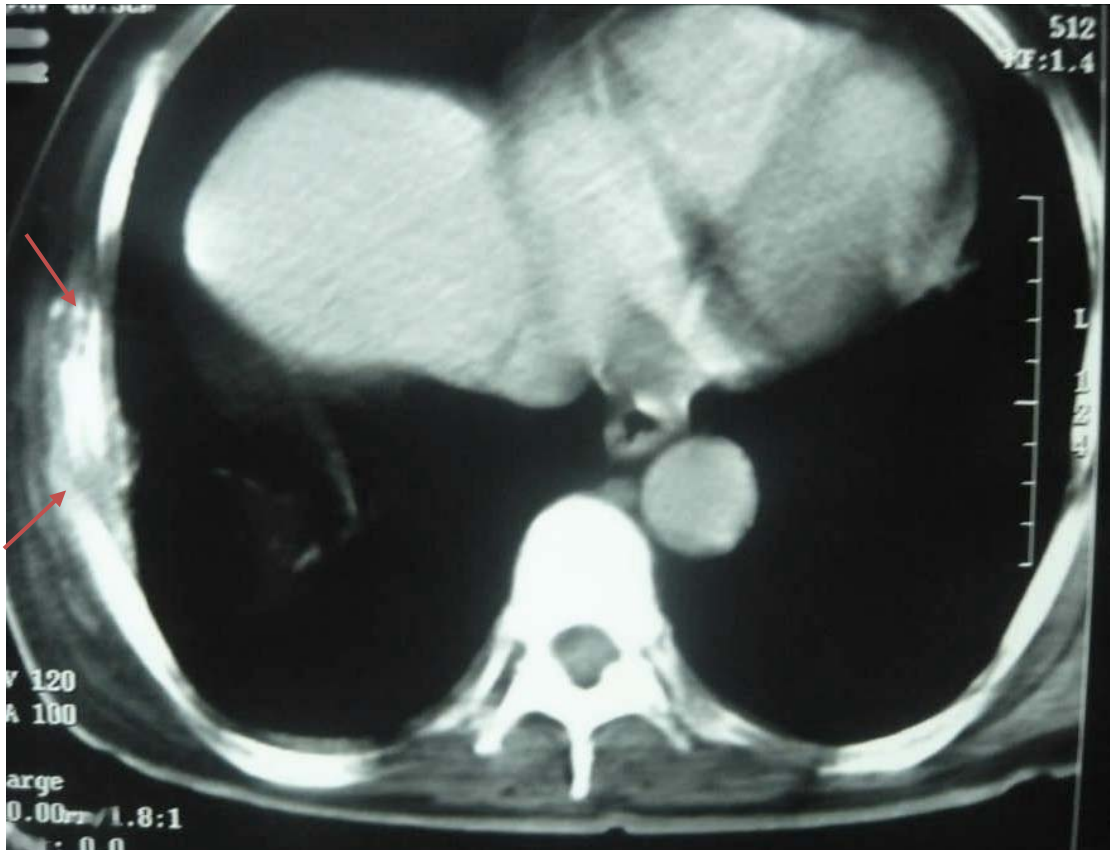


Figure20 : TDM thoracique en coupe axiale objectivant un épaississement pleural basithoracique droit avec ostéolyse d'un arc costal latéral droit (métastase costale) (flèches).

1.3 IRM :

Réalisée chez 3 patients elle a confirmé les données de la TDM.

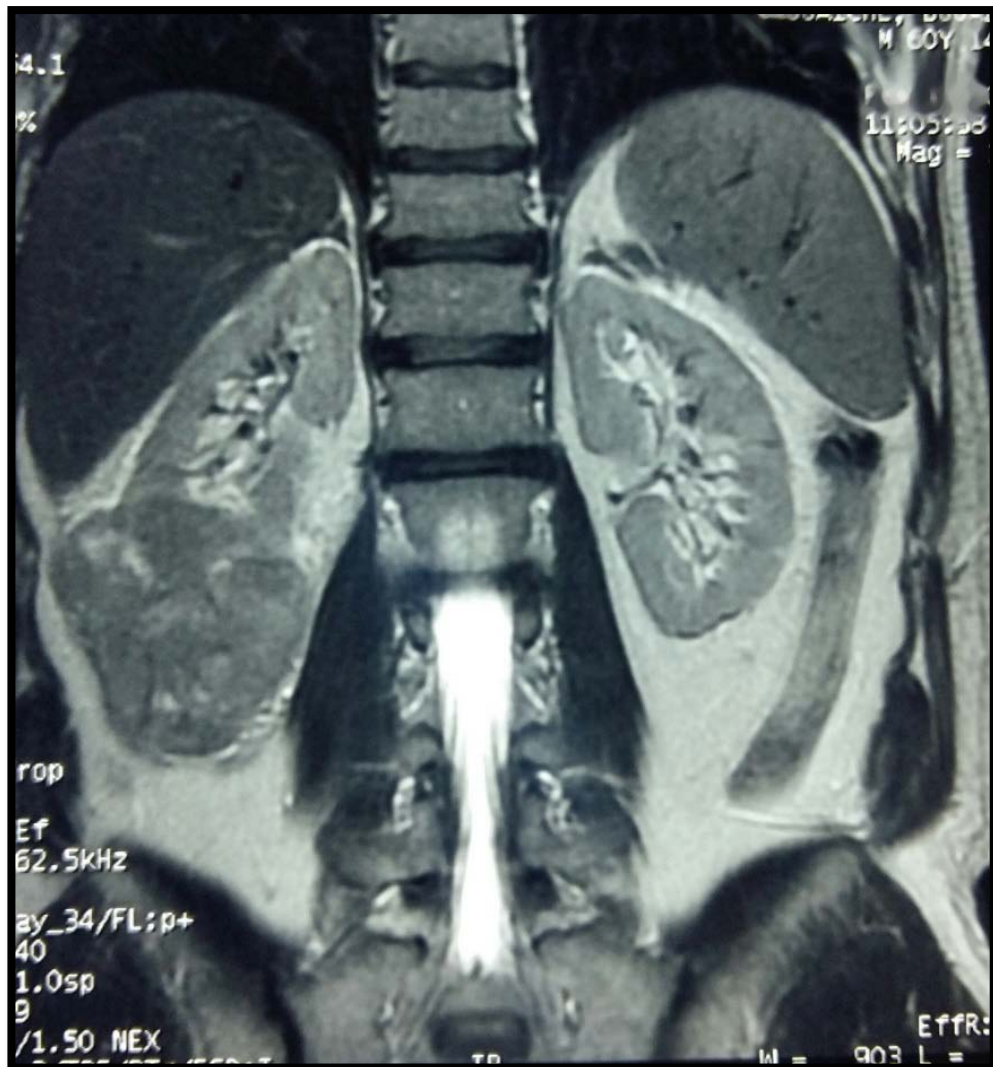


Figure21 : IRM abdominale en coupe frontale objectivant un processus tumoral polaire inférieur du rein droit de signal tissulaire.



Figure 22 : IRM abdominale en coupe frontale objectivant une masse rénale polaire inférieure droite, se rehaussant de façon hétérogène par le contraste.



Figure23 : IRM abdominale en coupe axiale objectivant une masse hépatique ovale du segment 1 en rapport avec des métastases hépatiques d'un cancer du rein.



Figure 24 : IRM abdominale en coupe axiale objectivant masse hépatique ovaire du segment 1 prenant le contraste de façon annulaire en rapport avec des métastases hépatiques d'un cancer du rein.

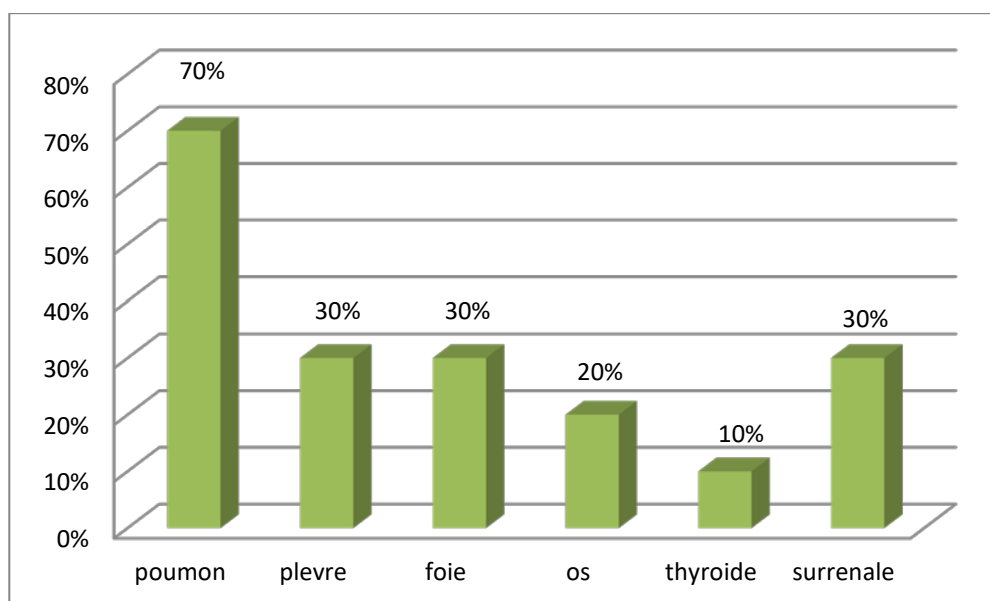
1.4 Autres examens radiologiques :

- La scintigraphie thyroïdienne a été pratiquée chez 1 malade ayant comme antécédent une hypothyroïdie sous traitement et a objectivé un nodule thyroïdien.
- 1 malade présentant des douleurs osseuses au niveau sacro-iliaque a bénéficié d'une scintigraphie osseuse, elle a mis en évidence une localisation secondaire au niveau sacro-iliaque droit.

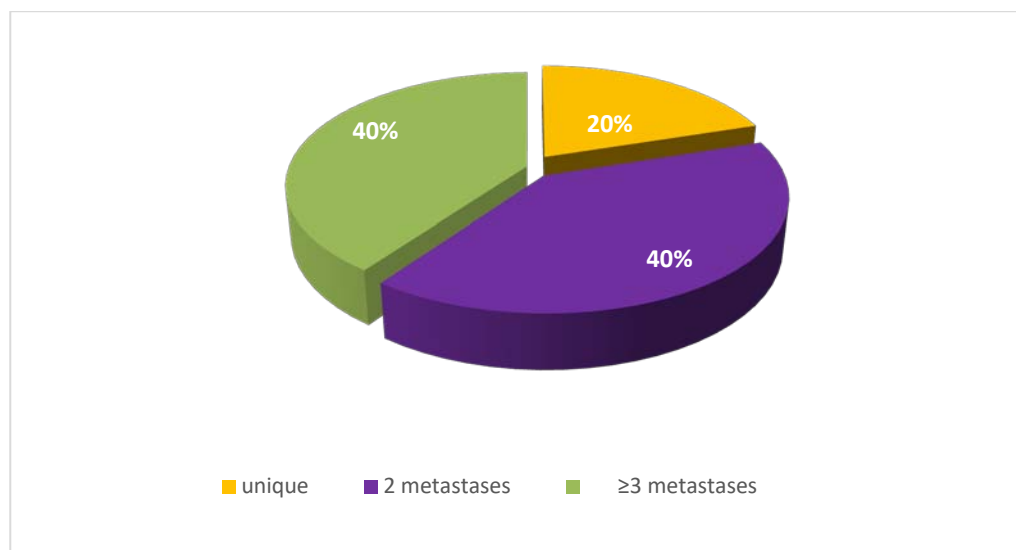
Au terme de ces données radiologiques : 2 de nos malades ont présenté une métastase unique, 4 ont présenté 2 métastases, et 4 ont exprimé un nombre de métastases ≥ 3 .

Le graphique 5 montre les différents sites métastatiques retrouvés dans notre série.

Le graphique 6 montre la répartition du nombre de métastases chez nos malades.



Graphique 6 : prévalence des différents sites métastatiques dans notre série.



Graphique 7 : répartition du nombre des métastases dans notre série.

2. Bilan biologique :

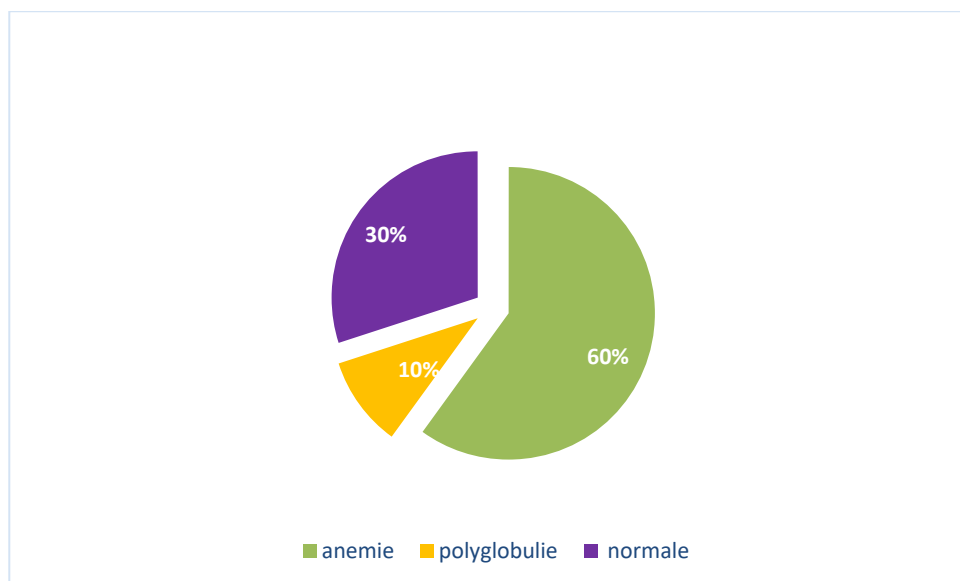
2.1 La numération formule sanguine (NFS) :

La NFS a été réalisée chez tous nos patients (100%) et a objectivé :

Une anémie chez 6 patients (60%) dont 1 présentait une hyperleucocytose associée.

Une polyglobulie chez 1 patient (10%).

La NFS était normale chez 3 patients (30%).



Graphique 8 : Résultats de la NFS chez nos patients.

2.2 Fonction rénale :

L'évaluation de la fonction rénale par le dosage de l'urée sanguine et de la créatinémie a été réalisée chez tous les patients de notre série (100%).

Elle a mis en évidence une insuffisance rénale chez 1 cas (10%), il s'agit d'un patient dialysé.

2.3 Calcémie :

Elle était supérieure à la normale chez un malade (10%).

2.4 Bilan hépatique :

Egalement réalisé chez tous les malades, il était sans anomalies.

2.5 Taux de LDH :

Il était normal chez 8 patients (80%), tandis que 2 patients avaient un taux supérieur à 1,5 fois la normale (20%).

IV. La ponction biopsie rénale :

La PBR a été réalisée chez 6 patients (60%) objectivant :

- ✓ un carcinome à cellules claires du rein chez 5 malades.
- ✓ un carcinome à cellules chromophobes chez 1 patient.

V. Prise en charge thérapeutique :

1. Chirurgie :

1.1 Néphrectomie de cytoréduction :

La Néphrectomie totale élargie a été réalisée chez tous nos patients 100%.

La voie d'abord pratiquée était la laparotomie : incision sous costal.

1.2 Curage ganglionnaire :

5 patients N+ ont bénéficié d'un curage ganglionnaire (50%) emportant les ganglions macroscopiques ainsi que l'atmosphère graisseuse péri vasculaire.

1.3 Métastasectomie :

Réalisée chez 2 patients (20%) :

- ✓ Exérèse d'un nodule pulmonaire gauche chez un patient multimetastatique dont le résultat est venu en faveur d'un carcinome à cellules claires.
- ✓ Surrénalectomie droite chez un patient ayant 2 métastases.

2. Traitement médical : thérapie ciblée

Dans notre série tous les patients ont été mis sous Sunitinib en première ligne avec :

- ✓ 90% des cas en adjuvant.
- ✓ Un patient a bénéficié d'un traitement par le Sunitinib avant la néphrectomie en néoadjuvant (10%).

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

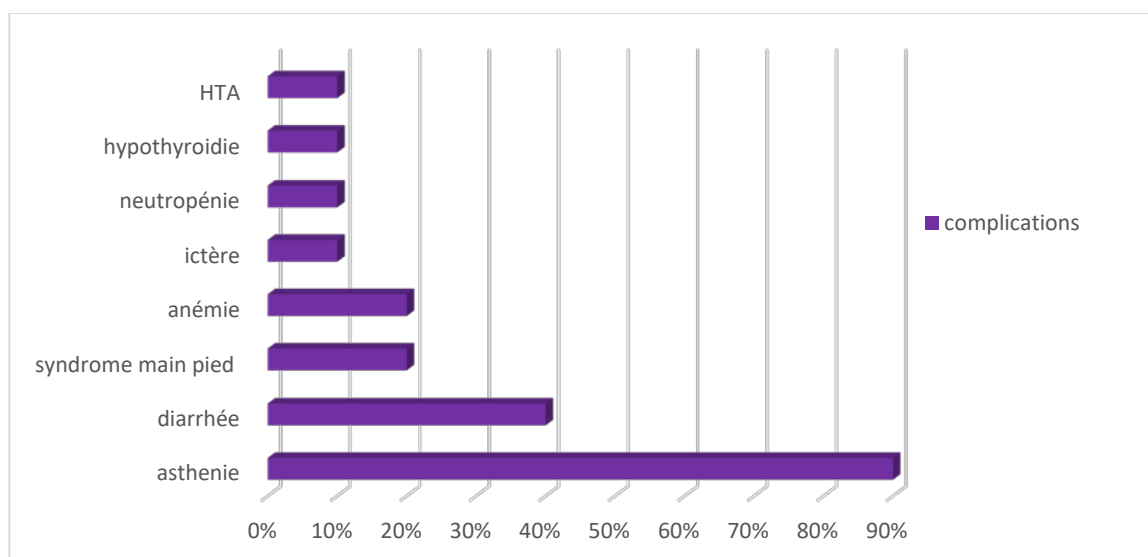
L'Intervalle libre entre le diagnostic et le traitement systémique a varié entre 2 mois et 11 mois, avec un délai moyen d'initiation de 6,7 mois.

Le protocole utilisé chez l'ensemble des malades était : 4w on / 2w off : une prise quotidienne pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines.

9 patients ont présenté des complications secondaires du traitement antiangiogénique soit 90% :

- ✓ Asthénie généralisée chez 9 cas (90%).
- ✓ Diarrhée chez 4 cas (40%).
- ✓ Syndrome main pied chez 2 cas (20%).
- ✓ Anémie chez 2 cas (20%).
- ✓ Ictère chez 1 cas (10%).
- ✓ Neutropénie chez 1 cas (10%).
- ✓ Hypothyroïdie chez 1 cas (10%).
- ✓ HTA chez 1 cas (10%).

Une bonne tolérance a été notée chez 1 malade.



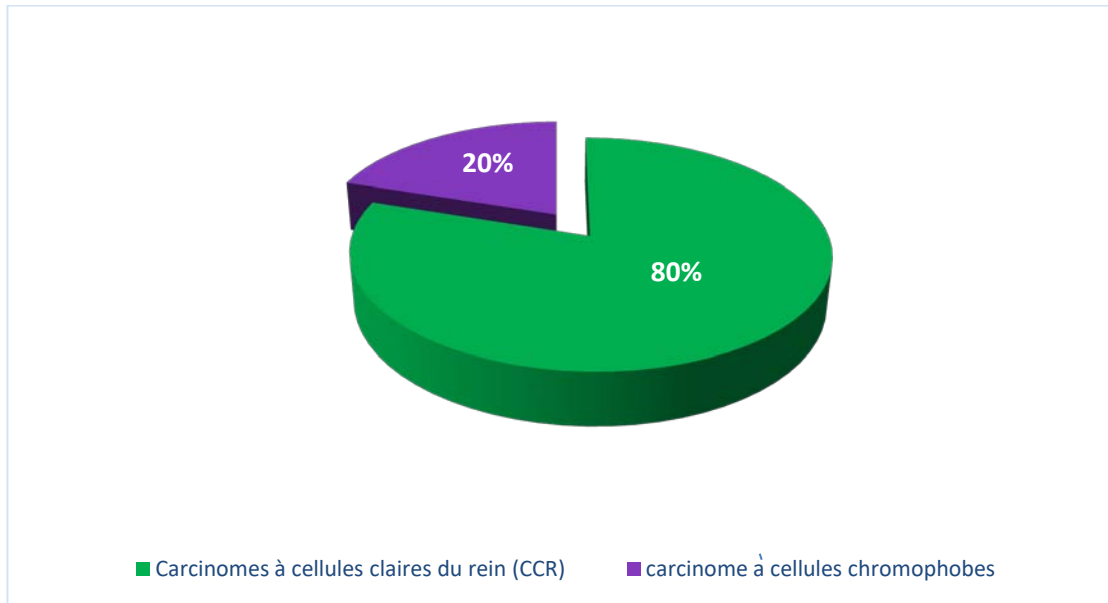
Graphique 9 : Répartition des complications du traitement antiangiogénique.

VI. Anato-mo-pathologie :

1. type histologique :

L'étude anato-mo-pathologique a confirmé la prédominance du carcinome à cellules claires du rein dans 8 cas (80%).

Le carcinome à cellules chromophobes a été retrouvé chez 2 cas (20%).



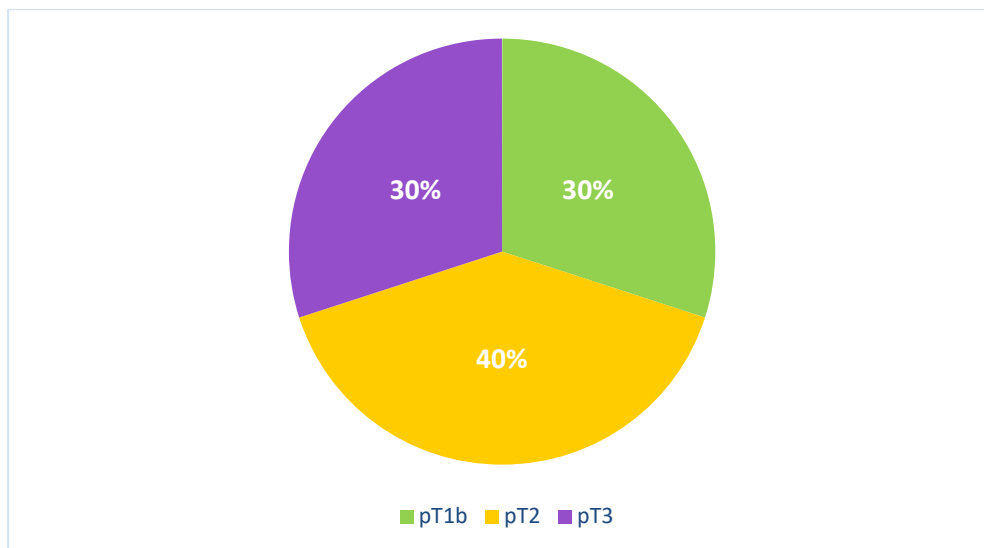
Graphique 10 : Données anato-mo-pathologiques.

2. Facteurs pronostiques :

2.1 Stade pTNM :

Le stade pT2 est le stade majoritaire dans notre étude ; retrouvé dans 4 cas soit 40%.

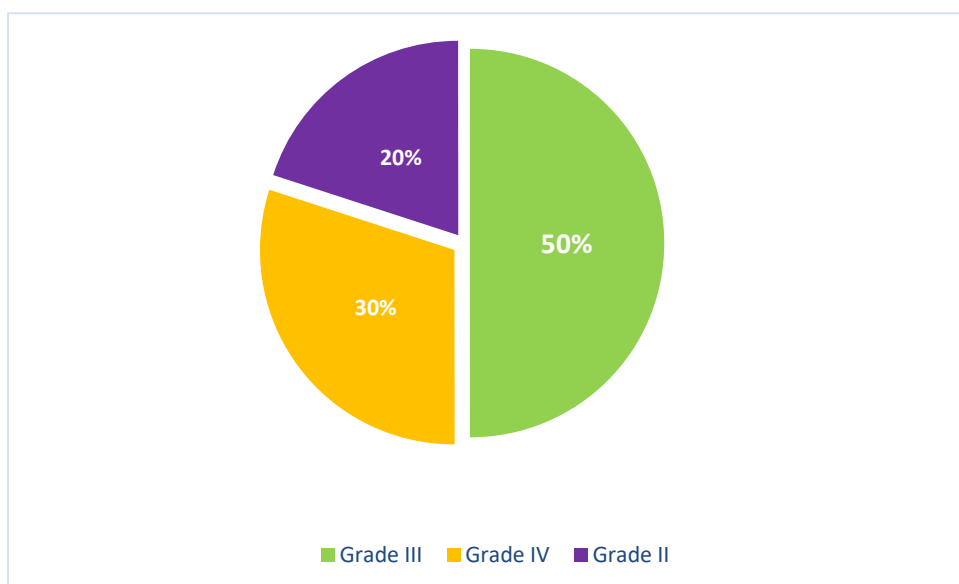
Le stade pT3 représente 30% des cas et le stade pT1b 30% des cas.



Graphique 11 : Distribution des différents stades PTNM.

2.2 Grade nucléaire de Fuhrman :

- ❖ 5 patients ont présenté un grade 3 de Fuhrman soit 50%.
- ❖ 3 patients ont présenté un grade 4 de Fuhrman soit 30%.
- ❖ 2 patients ont présenté un grade 2 de Fuhrman soit 20%.



Graphique 12 : Répartition des malades selon le grade Fuhrman.

3. Les autres facteurs pronostiques :

La composante sarcomatoïde a été objectivée chez 5 cas soit 50%.

Les embolies vasculaires chez 9 cas, soit 90%.

VII. Classification pronostique :

Au terme de ces données cliniques, biologiques, histologiques et thérapeutiques et selon la classification pronostique de Motzer :

- 8 cas avaient un pronostic intermédiaire soit 80%.
- 2 cas avaient un mauvais pronostic soit 20%.

VIII.Évolution :

❖ Evolution immédiate :

Les suites opératoires étaient similaires chez tous les patients : un retrait du drain de Redon au 2^{ème} jour, un premier lever au 2^{ème} jour, un transit intestinal rétabli en moyenne au 3^{ème} jour.

❖ Evolution à long court :

Le suivi à long terme a été basé sur les arguments cliniques et morphologiques (échographie abdominale, radiographie du thorax, scanner abdominal).

Ainsi notre série a été marquée par :

4 décès : 2 patients sont décédés 6mois après initiation du traitement.

2 patients sont décédés 8 mois après.

6 patients sont toujours en vie.



DISCUSSION



I. Données épidémiologiques :

1. Fréquence et incidence :

Le cancer du rein est le troisième cancer le plus fréquent de l'appareil urogénital après ceux de la prostate et de la vessie. Il représente 3% des cancers solides de l'adulte, et est la sixième cause de décès par cancer dans les pays industrialisés (14).

L'incidence du cancer du rein est jusqu'à dix fois plus importante en Amérique du nord et en Europe qu'en Asie et en Afrique.

En Afrique, bien que peu d'études aient été publiées sur ce cancer, son incidence était considérée comme faible et son profil clinique était caractérisé par la prédominance des cancers localement avancés et métastatiques (15).

Au Maroc, le cancer du rein représentait 32,7% des cancers de l'appareil urinaire, ces derniers représentant 2,4 % de l'ensemble des cancers enregistrés entre 1985 et 2002 au service d'épidémiologie de l'Institut National d'Oncologie à Rabat (8).

En consultant le registre du centre hospitalier d'oncologie de Marrakech, il relève que parmi les 1700 cas enregistrés pendant l'année 2007, les proportions du cancer du rein étaient d'environ 1,00 % chez les hommes et 0,78 % chez les femmes (16).

2. Répartition selon le sexe :

Le sex ratio est d'environ deux hommes pour une femme.

L'incidence est de 12.2 pour 100 000 habitants chez l'homme et de 5,7 pour 100 000 chez la femme dans les pays industrialisés (14).

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

- ❖ L'analyse des différentes séries publiées en France font état d'une nette prédominance masculine :
 - Dans la série de Bensaleh (17), les malades étaient répartis en 65% de sexe masculin et 35% de sexe féminin.
 - Dans la série d'Hetet (18), les malades étaient repartis en 78% de sexe masculin contre 22% de sexe féminin.
 - Dans la série de Poisson (19), les malades étaient repartis en 68% de sexe masculin contre 32% de sexe féminin, soit un sexe ratio de 2 hommes pour une femme.
 - Sur une base de données établie en 2012 au CHU de Grenoble incluant 766 cas de cancer rénal sur une durée de 10 ans, il a été noté une prédominance masculine estimée à 71,5% (20).
- ❖ Au Maroc, une étude rétrospective en 2008 de 155 tumeurs malignes du rein colligées durant une période de 18 ans au sein du service d'urologie B au CHU Ibn Sina à Rabat, a objectivé une prédominance masculine estimée à 67,7% (21).
- ❖ Dans notre série Les patients se répartissent en six Hommes (60%) et quatre Femmes (40%) le sexe ratio est de 1,5.

Tableau I : répartition des malades en fonction du sexe dans différentes séries :

Série	% du sexe masculin	% du sexe féminin
Bensaleh 2004 (17)	65	35
Hetet 2005(18)	66	22
Poisson 2005(19)	68	32
Arnoux2012(20)	71,5	28,5
Benjelloun 2009 (21)	67 ,7	32,3
Notre série	60	40

Notre série rejoint les données de la littérature avec une prédominance masculine assez nette.

3. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen du diagnostic du cancer du rein est de 65 ans. Il est de 67 ans chez les hommes et de 70 ans chez les femmes. Le taux d'incidence s'élève à partir de 35 ans pour atteindre son maximum à 70 ans. Après 75 ans, cette incidence décroît (22).

- ❖ Dans la série de Bensaleh 2004 (17), l'âge moyen au moment du diagnostic est de 64,4 ans.
- ❖ Dans la série de Poisson 2005 (19), l'âge moyen au moment du diagnostic est de 59,6 ans, contre 61,8 ans dans la série de Hetet 2004 (18).
- ❖ Sur une base de données du CHU de Grenoble (20), l'âge moyen de découverte était de 60 ans.
- ❖ Une autre étude menée en Suède en 2014, sur 5553 cas de cancer rénal, étudiés à partir du registre national de cancer rénal en Suède a objectivé un âge de découverte de 66 ans (23).
- ❖ Une étude rétrospective en 2008 de 155 tumeurs malignes du rein colligées durant une période de 18ans au sein du service d'urologie B au CHU Ibn Sina à Rabat, a objectivé un âge moyen de découverte de 60 ans, des extrêmes de 18 et 85 ans (21).
- ❖ Dans notre série, l'âge moyen de nos patients est de 65,5 ans, avec des extrêmes de 53 et 80 ans.

Cette moyenne d'âge varie très peu en fonction du sexe, avec un âge moyen de 66,5 ans pour les patients de sexe masculin contre 64 ans chez les patients de sexe féminin.

Cet âge est très proche de celui décrit dans la littérature.

Tableau III : Age moyen des malades porteurs d'un cancer du rein dans différentes séries.

Série	Age moyen (ans)
Bensaleh (17)	64,4
Hetet (18)	61,8
Poisson (19)	59,6
Arnoux (20)	60
Andreas (23)	66
Benjelloun (21)	60
Notre série	65,5

4. Facteurs de risque (1) :

Il existe des facteurs liés au patient et des facteurs liés à l'environnement.

4.1 Facteurs liés aux patients :

a) L'hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle en elle-même est un des facteurs de risque reconnu de cancer du rein. L'augmentation du risque de survenue d'un cancer du rein lors de la prise prolongée d'antihypertenseurs notamment les diurétiques n'a pas été confirmée (24).

Dans notre série, l'HTA était le facteur de risque prédominant retrouvée chez 9 malades, soit dans 90% des cas.

b) L'obésité :

L'obésité est considérée comme un facteur de risque indépendant de cancer du rein dans les deux sexes. Les études de cohortes ont montré une augmentation de ce risque liée à l'augmentation de l'indice de masse corporelle (25).

Dans notre série, l'obésité a été retrouvée en association avec d'autres facteurs de risque chez 7 patients, soit dans 70% des cas.

c) L'insuffisance rénale chez les patients dialysés :

Le risque de cancer du rein est dix fois plus important chez les patients en insuffisance rénale terminale qui sont dialysés que dans la population générale. Ce risque augmente avec l'ancienneté de la dialyse, avec la dysplasie multikystique acquise qui est plus fréquente chez les patients dialysés que chez les patientes dialysées. Ce surrisque justifie une surveillance échographique annuelle des reins chez les patients dialysés. Le type anatomopathologique de cancer du rein le plus fréquemment retrouvé dans cette population est le carcinome tubulopapillaire (25).

Dans notre série, un seul patient était un dialysé chronique.

d) La transplantation rénale :

Les reins natifs sont principalement exposés au développement d'un carcinome rénal chez les patients transplantés. Le sur-risque de cancer du rein est au moins identique à celui des patients dialysés, voire plus élevé (26).

Aucun malade dans notre étude n'a eu de transplantation rénale.

e) L'hérédité :

Les formes héréditaires de cancer du rein sont rares (2 % des cancers du rein). Dans les formes héréditaires de cancers du rein, les patients développent souvent des lésions bilatérales ou multifocales à un âge plus jeune, comparées aux formes sporadiques. Le jeune âge, le taux élevé de bilatéralité et le haut risque de récidence sont autant d'arguments pour l'utilisation d'une chirurgie conservatrice chez ces patients.

De nombreuses maladies génétiques sont associées à une augmentation de la fréquence des cancers du rein (27). Les principales sont les suivantes :

Maladie de von Hippel-Lindau (VHL) :

C'est la cause la plus fréquente des formes familiales de cancer du rein. C'est une phacomatose héréditaire rare (1 / 36 000 naissances) à transmission autosomique dominante impliquant la mutation du gène *VHL* sur le bras court du chromosome 3. Ce syndrome associe des hémangioblastomes de la rétine et du système nerveux central, des kystes et tumeurs endocrines pancréatiques, des kystes et CCR (plus de 70 % à 60 ans), des tumeurs du sac endolymphatique, des cystadénomes de l'épididyme ou du ligament large. Les CCR représentent la cause de décès la plus fréquente de la maladie de von Hippel-Lindau. L'âge moyen de survenue est de 39 ans. Le cancer du rein dans la maladie de VHL se caractérise par l'âge précoce de survenue, la fréquence de la multifocalité, de la bilatéralité et le taux élevé de récurrence locale.

Le gène VHL est un gène suppresseur de tumeurs qui est exprimé dans tous les tissus de l'organisme peu importe le stade de développement. Ce gène code pour la protéine pVHL qui a comme fonction principale la régulation négative du Vascular Endothelial Growth Factor (facteur de croissance des cellules endothéliales, VEGF). Le VEGF joue un rôle dans l'angiogenèse (28).

Cancer du rein commun familial :

Ces cancers ont en commun la survenue précoce avant 45 ans, la bilatéralité, la multifocalité et les récurrences fréquentes. Il existerait une prédisposition génétique à transmission autosomique dominante à pénétrance variable en fonction de l'âge. Certaines anomalies cytogénétiques ont été mises en évidence dont des translocations. La recherche de mutations du gène VHL et un caryotype, peut être proposée.

Autres :

Syndrome de Birt-Hogg-Dubé.

Les patients développent préférentiellement des carcinomes chromophobes ainsi que des oncocytomes. Des lésions cutanées (fibrofolliculomes), ainsi que des pneumothorax

spontanés sur kystes pulmonaires et des kystes rénaux sont associés. Le syndrome est lié à la mutation du gène *BHD*.

Sclérose tubéreuse de Bourneville.

Elle est associée à des angiomyolipomes et des kystes rénaux multiples dans 57 % des cas et à des CCR dans 4 %. Les gènes suppresseurs impliqués sont les gènes *TSC1* et *TSC2*. Des hamartomes multiples sont associés.

Léiomyomatose héréditaire.

Syndrome autosomique dominant lié une mutation du gène de la fumarate hydratase, cette maladie associe des léiomyomes cutanés et utérins ainsi que des CCR papillaires de type 2 agressifs.

Dans notre série, un cas similaire de cancer du rein dans la même famille (père décédé par cancer du rein métastatique) a été retrouvé chez un malade. Par manque de compliance du patient, cette situation n'a pas déclenché une enquête génétique dans l'entourage.

4.2 Facteurs environnementaux :

a. Le tabagisme :

C'est l'un des facteurs de risque de cancer du rein lié aux comportements individuels dont le lien de causalité est le mieux établi. Le risque relatif de développer un CCR est deux fois plus grand chez un fumeur (25). Ce sur-risque est dose-dépendant et s'infléchit après une période de sevrage de 10 ans. Le tabagisme passif entraîne également un sur-risque.

Dans notre série, 6 patients (60%) sont connus tabagiques chroniques dont 5 hommes et une femme.

b. L'alcool :

L'alcoolisme modéré (un verre par jour) semblerait associé à une diminution de l'incidence du CCR (29).

c. L'exposition professionnelle :

Les carcinogènes professionnels qui augmentent le risque relatif du cancer du rein sont difficiles à étudier (difficultés de mesurer l'exposition aux carcinogènes, faibles effectifs, etc.). Néanmoins, différents composés chimiques semblent impliqués : cadmium, plomb, hydrocarbures et amiante (30). Cependant, des méta-analyses ne confirment pas l'implication de l'amiante comme facteur de risque de cancer du rein (25). L'exposition au trichloroéthylène est associée à une augmentation du risque de cancer du rein dans plusieurs études récentes, mais l'implication de celui-ci dans des mutations somatiques du gène *VHL* n'a pas été confirmée (30).

Aucune profession à risque n'a été notée chez les malades de notre série dans les limites de l'interrogatoire.

II. Etude clinique :

1. Circonstances de diagnostic :

1.1. Découverte fortuite :

L'utilisation de plus en plus répandue de l'échographie, de la TDM abdominale et plus récemment de l'IRM a permis d'augmenter à près de 70 % le diagnostic des cancers du rein à un stade présymptomatique. L'étude du registre américain du cancer montre une augmentation du nombre de tumeurs de moins de 3 cm diagnostiquées, passant de 32,5 % en 1993 à 43,4 % en 2004 (31).

- ❖ Arnoux (20) a objectivé dans sa base de données établie au CHU de Grenoble : 60,79 % de tumeurs découvertes fortuitement.
- ❖ Poisson (19) quant à lui, a conclu à une découverte fortuite de cancer rénal dans 51,2 % des cas dans une étude monocentrique de 810 patients sur une durée de 15 ans.
- ❖ La série de Peyromaure (32) avait rapporté 75.2% de découverte fortuite.
- ❖ Dans notre étude, 60% des tumeurs ont été découvertes de manière fortuite ; un résultat proche de celui retrouvé dans les pays occidentaux.

Par ailleurs ce résultat reste supérieur à d'autres taux enregistrés dans d'autres études ; 3,5% au service d'Urologie A au CHU de Rabat en 2009 (9), 2,7% au service d'Urologie à l'Hôpital Aristide-Le-Dantec à Dakar entre 2000 et 2009 (15).

Cette différence trouve son explication dans l'ancienneté relative de ces séries par rapport à la nôtre.

Tableau IV : Comparaison des pourcentages de découverte fortuite dans différentes séries :

Série	% de découverte fortuite
Arnoux (20)	60,79
Poisson (19)	51,2
Peyromaure (32)	75,2
Agouzal (9)	3,5
Fall (15)	2,7
Notre série	60

1.2. Symptomatologie urologique :

La triade classique (hématurie, douleur et masse lombaire n'est que rarement présente et est généralement associée à un stade avancé (33). Le plus souvent, un ou deux de ces symptômes sont présents, dont les plus fréquents sont l'hématurie et la douleur. La présence d'un de ces symptômes est un facteur pronostique péjoratif (34).

➤ L'hématurie :

L'hématurie est révélatrice du cancer du rein dans 40% des cas. Elle est classiquement macroscopique, totale, spontanée et capricieuse, peut être isolée dans 20 % des cas.

- ❖ Dans la série de Fall et al (15), l'hématurie a présenté 37% des modes de révélation des cancers du rein.
- ❖ Dans la série de Tijani (35), l'hématurie est révélatrice dans 40,60%.
- ❖ Dans la série de Agouzal (9), elle a été retrouvée dans 53%.
- ❖ Dans la série de Janane (36), l'hématurie est révélatrice dans 10% et associée dans 23% à d'autres signes d'appel.
- ❖ Dans notre étude l'hématurie est la manifestation clinique la plus fréquente, retrouvée associée chez 4 malades (40%), ce qui rejoint les données de la littérature.

➤ La douleur lombaire :

La douleur peut être liée à des hémorragies intratumorales, à des compressions, à une migration d'un caillot dans l'uretère ou à des envahissements nerveux. Elle représente 10% des symptômes urologiques révélateurs.

- ❖ Dans la série de Fall (15), la douleur lombaire a représenté 87,8% des motifs de consultation, alors que dans la série de Janane (36) elle a représenté 81%.
- ❖ Dans la série de Agouzal (9), la douleur lombaire a été révélatrice dans 68%, alors que dans la série de Tijani (35), elle a représenté 86%.
- ❖ Dans notre série, la douleur lombaire a été retrouvée dans 40% des cas. Ce taux remarquablement plus faible serait expliqué par le diagnostic relativement plus précoce chez nos patients.

➤ Masse lombaire :

Elle est de plus en plus rarement un mode de découverte, retrouvée dans seulement 2 à 5% des cas, témoignant d'une tumeur déjà évoluée.

- ❖ Dans la série de Fall (15), la masse lombaire a été retrouvée dans 77% des cas, alors que dans la série de Janane (36), elle a été retrouvée dans 9% des cas.
- ❖ Dans la série de Agouzal (9), dans 35% des cas la masse lombaire était révélatrice, et dans 36% dans la série de TIJANI (35).
- ❖ Dans notre série la masse lombaire en rapport avec un gros rein a été trouvée chez 3 malades (30%).

➤ Triade classique :

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

La triade classique associant hématurie, douleur du flanc et masse lombaire est présentée dans moins de 10 % des cas. Lorsqu'elle existe, la maladie est souvent au stade métastatique.

Dans la série de Fall (15), la triade classique a été retrouvée dans 31% alors que dans la série de Fekkak (37), elle a été rencontrée dans 50% des cas.

Dans notre série la triade classique (hématurie, douleur et masse lombaire) a été notée chez 3 patients (30%).

Tableau V : Circonstances diagnostiques (signes urologiques) selon les auteurs :

Série	Hématurie (%)	Douleur lombaire (%)	Masse lombaire (%)	Triade classique (%)
Fekkak (37)	69,5	85 ,5	74,12	50
Janane (36)	23	81	9	-
Agouzal (9)	53	68	35	-
Tijani (35)	40,60	86	36	-
Fall (15)	37	87,8	77	31
Notre série	40	40	30	30

➤ L'hématome spontané :

L'hématome spontané rétropéritonéal doit faire évoquer systématiquement un cancer du rein (38).

Dans notre série, il n'y avait aucun cas d'hématome spontané périrénal.

➤ La varicocèle :

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

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

Classiquement à gauche en cas d'envahissement de la veine rénale gauche. A droite, la varicocèle est beaucoup plus rare car liée à un envahissement de la veine cave inférieure par le thrombus tumoral

Ce signe n'est retrouvé chez aucun de nos patients.

1.3. Les signes généraux :

L'altération de l'état général, comprenant l'asthénie, l'anorexie, l'amaigrissement, ainsi que les sueurs nocturnes sont aspécifiques du cancer du rein. Dans 10 % des cas, ces signes sont isolés et révélateurs d'une maladie à un stade avancé.

- ❖ Dans la série de Fall (15), l'AEG a été rencontrée dans 47,3% des cas, contre 8,5% dans la série de Janane (36) et 58,82% dans la série de Fekkak (37).
- ❖ Cette altération de l'état général est moins fréquemment retrouvée dans les séries occidentales ; dans seulement 2,6% des cas dans la série de Peyromaure (32) et 7,3% dans la série de Poisson (19).
- ❖ Dans notre série, nous avons trouvé 3 cas d'AEG associée à d'autres symptômes révélateurs, soit 30%, un chiffre supérieur aux résultats de la littérature, ce qui explique le stade avancé de la maladie chez nos malades.

1.4. Manifestations liées à une localisation secondaire :

Les sites métastatiques sont, par ordre de fréquence : les poumons, les ganglions, le foie, l'os, le cerveau, la surrenale, le rein controlatéral. Les métastases synchrones représentent 15 % à 25 % des cas. Elles sont présentes dans 28 % des formes symptomatiques et 9 % des découvertes fortuites (33).

La recherche de ces localisations secondaires est indispensable pour définir le statut tumoral dont découlera l'attitude thérapeutique.

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

Dans notre série, tous les patients sont diagnostiqués au stade de métastases synchrones dont 60% étaient de découverte fortuite.

Dans les formes symptomatiques, la douleur osseuse a été révélatrice à côté des autres signes chez 2 cas ; soit dans 20% des cas.

1.5. Les syndromes paranéoplasiques :

Dans 20 % des cancers du rein, il existe une ou plusieurs manifestations de ce type, qui régressent à l'ablation de la tumeur et réapparaissent en cas de récurrence. Ces syndromes sont la conséquence, soit d'une production d'hormones spécifiques par la tumeur, soit de la réponse immunitaire à la tumeur (39).

L'hypercalcémie est liée à la production de PTHrP, mais peut être secondaire à une atteinte métastatique osseuse.

L'hypertension peut avoir pour origine 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 artérioveineuse au sein de la tumeur, à une compression de l'artère rénale et ses branches par la tumeur, à une hypercalcémie, à une obstruction urétérale, à une métastase cérébrale ou à une polyglobulie.

La polyglobulie s'explique par la production accrue d'érythropoïétine par la tumeur ou 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 associée à des plages de nécrose intrahépatiques non métastatiques, de la fièvre et une leucopénie. Sa présence signe un pronostic très défavorable.

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

La **fièvre** au long cours et le syndrome inflammatoire, peuvent s'expliquer par la sécrétion de substances pyrogènes par la tumeur ou par une réponse immunitaire qui libère des cytokines.

L'**anémie** peut être liée à la sécrétion par la tumeur d'une substance toxique entraînant une sidération médullaire ou d'un anticorps antiérythrocytaire.

Le **syndrome de Cushing ou hypercorticisme** est dû à la sécrétion d'une substance adrenocorticotrophic hormone-like.

D'autres manifestations plus rares peuvent être retrouvées : galactorrhée (hyperprolactinémie), maladies auto-immunes (manifestations cutanées lupiques), amylose et neuromyopathie. Les syndromes paranéoplasiques régressent en général après le traitement de la tumeur rénale par chirurgie ou antiangiogéniques.

Tableau VI : Syndromes paranéoplasiques et cancer du rein (39) :

Syndrome paranéoplasique	Incidence (%)
Hypercalcémie	3 à 15
Hypertension	14 à 40
Fièvre	7 à 20
Polyglobulie	3 à 10
Syndrome de Stauffer	12
Amylose	3 à 5

Dans notre série, le syndrome paranéoplasique a constitué un mode de découverte dans 20% des cas ; une fièvre au long court dans 1 cas (10%), et une HMG de Stauffer dans 1 cas (10%).

2. Examen clinique :

2.1 L'interrogatoire :

L'interrogatoire s'attachera à rechercher :

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

2.2 Examen physique :

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

Il recherchera par ailleurs :

- Un contact lombaire difficilement appréciable chez les sujets obèses.
- Une varicocèle signe classique devenu exceptionnel, non modifié par la manœuvre de Valsalva. Classiquement à gauche en cas d'envahissement de la veine rénale gauche. A droite, elle est beaucoup plus rare car liée à un envahissement de la veine cave inférieure par le thrombus tumoral.
- Des signes de compression veineuse : Œdèmes des membres inférieurs, une circulation veineuse collatérale.
- Des signes de métastases : Des adénopathies, une hépatomégalie métastatique, des douleurs osseuses ...
- Des signes en rapport avec le syndrome paranéoplasique : Une hépatomégalie de Stauffer...

Dans notre série, un contact lombaire a été retrouvé chez 5 malades (50%), en rapport avec la tumeur, des œdèmes des membres inférieurs ; signe de compression veineuse chez un

seul malade, des douleurs osseuses chez 2 malades en rapport avec une localisation secondaire, et une HMG chez 1 malade dans le cadre du syndrome paranéoplasique.

III. Etude paraclinique :

1. Bilan radiologique (40) :

1.1 Échographie conventionnelle et Doppler. Echographie de contraste (ECUS) :

L'échographie est l'examen clé dans le dépistage du cancer du rein : près de 80 % des cas diagnostiqués sont de découverte fortuite lors d'examens échographiques réalisés pour une autre symptomatologie. Classiquement, le cancer du rein apparaît comme une masse arrondie corticomédullaire, qui désorganise l'architecture normale du rein, déformant les contours, d'échostructure variable : hypo-, iso- ou hyperéchogène par rapport au parenchyme rénal normal, hétérogène s'il s'agit d'une grosse masse, d'éventuelles calcifications ou plages de nécrose. Le Doppler confirme parfois l'existence d'une vascularisation anarchique intra tumorale avec mise en évidence de shunts artérioveineux. La sensibilité de l'échographie est de 80 % pour les lésions supérieures à 3 cm et de 60 % pour des tumeurs de moins de 2 cm, avec une taille seuil de détection aux alentours de 1 cm.

La sensibilité de l'échographie conventionnelle a été augmentée par l'apparition relativement récente de l'échographie avec contraste (ECUS), qui complète la sémiologie, permettant une étude en temps réel de la microvascularisation (41). Les produits de contraste (PCUS) utilisés sont des suspensions de microbulles gazeuses, non néphrotoxiques, qui demeurent strictement dans le compartiment vasculaire. L'ECUS augmente de façon significative le signal cortical avec une meilleure détection des petites masses (même en dessous de 1 cm), en raison d'une altération de l'architecture vasculaire, apparaissant comme zones arrondies de prise de contraste différente et moins homogène que celle du parenchyme adjacent. L'ECUS permet une meilleure détection de la néovascularisation tumorale. La classification des masses kystiques selon les critères de Bosniak est facilitée car l'ECUS permet

une très bonne analyse de l'architecture interne de ces lésions en étant très sensible pour la détection de la néovascularisation dans les septa et les nodules muraux (42).

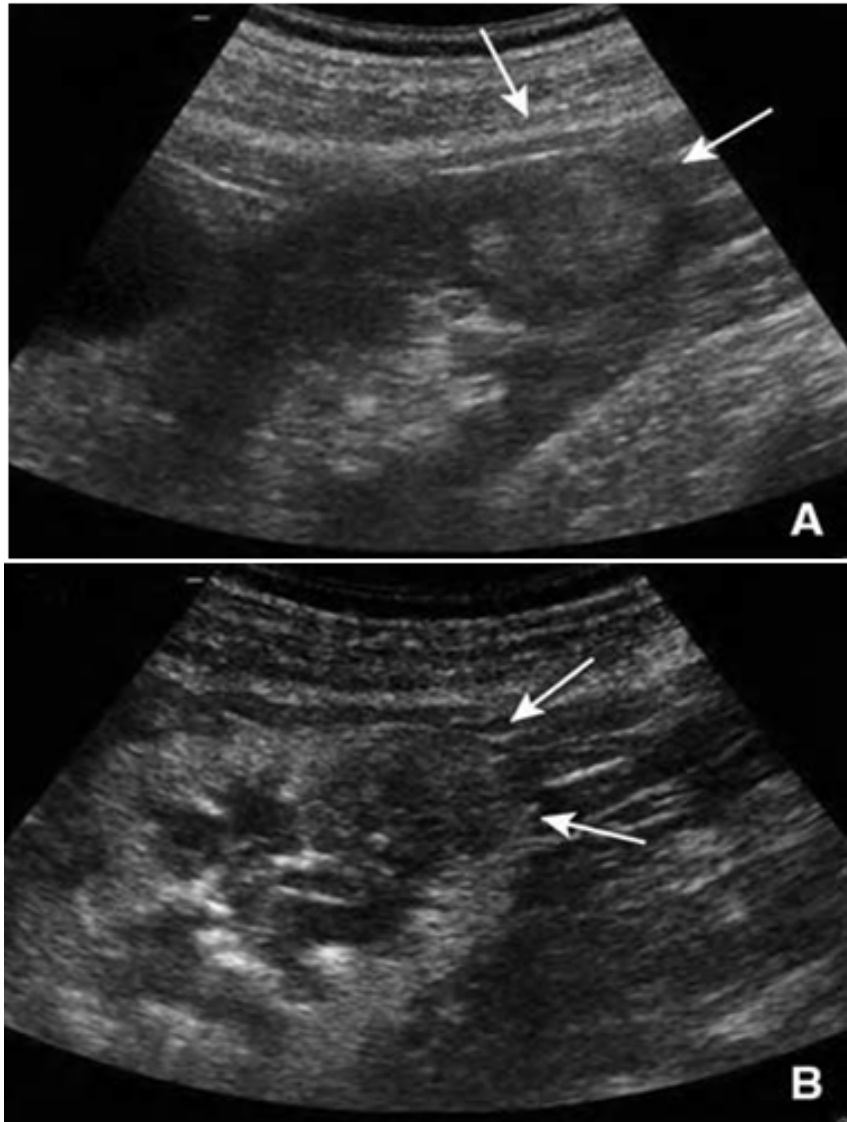


Figure25 : Échographie rénale.

A, B. Carcinomes à cellules rénales papillaires.

- (A) Échographie noire et blanc : masse échogène et hétérogène du pôle inférieur du rein
- (B) Échographie avec injection de contraste ultrasonore. Elle montre un très faible rehaussement discrètement hétérogène caractéristique de ce type tumoral (flèches).

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

Dans notre série, l'échographie abdominale a été réalisée chez tous nos patients (100%). Elle a mis en évidence une masse tumorale rénale d'échostructure tissulaire chez 9 patients (90%), et un rein multikystique avec une masse suspecte chez un seul malade.

1.2 La tomодensitométrie TDM (scanner)(43,44) :

La TDM avec acquisition spiralee et injection de produit de contraste est la méthode idéale, à la fois pour la détection et la caractérisation d'une tumeur rénale, mais aussi pour le bilan d'extension. L'exploration rénale nécessite un temps sansinjection, un temps après injection, ainsi que des coupes aux temps tardifs, dits urinaires.

- Le passage sans injection est obligatoire, permettant d'établir le volume à explorer, ainsi que la détection des foyers de graisse intratumorale (caractéristique de l'angiomyolipome), des calcifications ou des plages hémorragiques.

Le cancer du rein apparaît sous forme d'un syndrome de masse le plus souvent hypodense ou isodense au reste du parenchyme, parfois hyperdense s'il existe une composante hémorragique. Des calcifications fines ou en amas sont observées dans 30 % des cas. Ce passage permet également de calculer la densité spontanée, afin de pouvoir apprécier le rehaussement tumoral après injection.

- La phase artérielle (à moins de 30 secondes après l'injection de produit de contraste) est le temps de la cartographie artérielle rénale et tumorale à l'aide des reconstructions multiplanaires et 3D.
- La phase corticomédullaire (70 secondes après le début de l'injection) apporte l'élément clé de la caractérisation tumorale qu'est le rehaussement, considéré comme significatif au-delà de 12 UH par rapport à la phase sans injection. Classiquement, les CCR conventionnelles se rehaussent de façon intense, hétérogène dans cette phase, en raison de l'hypervascularisation. Une lésion hypovasculaire, homogène, oriente vers une tumeur papillaire, moins vascularisée. Cette séquence permet également l'analyse de la veine rénale et de la veine cave inférieure.

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

- La phase parenchymateuse ou néphrographique (de 90 à 120 secondes) durant laquelle le parenchyme devient homogène est la plus sensible dans la détection des petites lésions hypodenses. L'étude hépatique et thoracique est également réalisée dans cette phase.
- La phase excrétoire (à partir de 300 secondes) a un intérêt particulier si une néphrectomie partielle est envisagée, mettant en évidence les rapports de la tumeur avec les cavités pyélocalicielles. Dans cette phase, la masse devient hypodense par rapport au parenchyme rénal.

Aspect typique du cancer rénal :

Carcinome rénal à cellules conventionnelles : Il s'agit classiquement d'une masse tissulaire bien limitée, parfois avec une pseudocapsule, prenant le contraste de façon intense, hétérogène plutôt qu'homogène, fréquemment nécrotique ou nécroticohémorragique en cas de lésions volumineuses. L'aspect hétérogène est en rapport avec la nécrose, l'hémorragie ou des calcifications.

Tumeurs papillaires : Elles sont classiquement hypovascularisées et de petites dimensions. Elles sont peu denses avant injection, se rehaussant tardivement de façon peu importante et homogène sur l'acquisition retardée. En revanche, certaines lésions papillaires sont identiques à un CCR conventionnelles avec la présence de zones nécrotiques.

Il existe cependant certains diagnostics différentiels fréquents au scanner :

- ✂ Le kyste, qui peut être simple, (avec son aspect classiquement hypodense et sans rehaussement après injection) ou plus suspect (présence de cloisons, d'un contenu hyperdense, d'un bourgeon endokystique). Le scanner permet d'établir la classification des kystes du rein selon Bosniak (45,46).
- ✂ L'angiomyolipome, avec sa composante graisseuse intratumorale au temps sans injection qui est pathognomonique (47, 48).

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

- ✧ L'oncocytome, avec sa cicatrice centrale stellaire en rayon de roue caractéristique (49).
- ✧ Les métastases rénales ont la particularité d'être multiples et bilatérales. Les lymphomes se présentent sous quatre aspects différents : nodule solide isolé de petite dimension, totalement aspécifique, nodules multiples et bilatéraux de taille variable avec néphromégalie sans déformation des contours du rein, engainement périrénal bilatéral, volumineuses adénopathies rétropéritonéales.

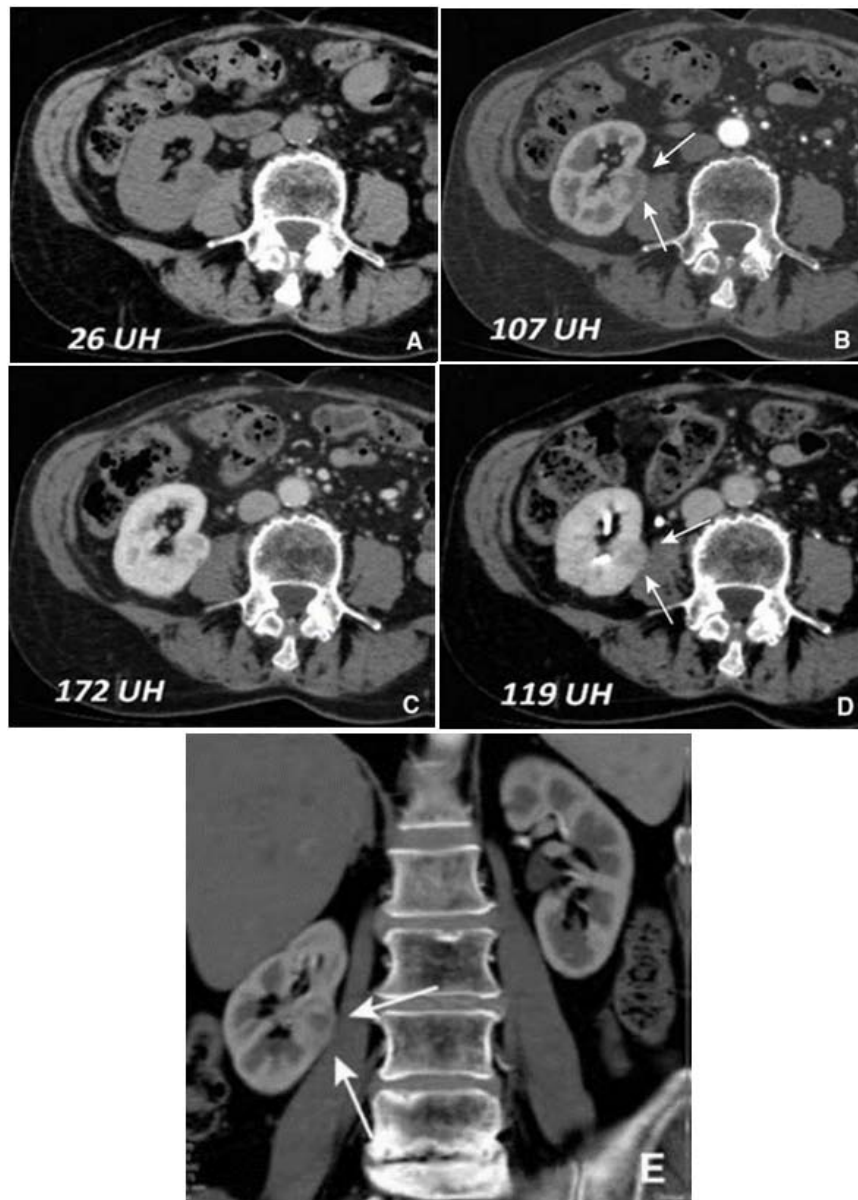


Figure 26 : Carcinome à cellules rénales conventionnelles, rénal droit.

A-D. Tomodensitométrie avec quatre phases d'acquisition et mesure de la prise de contraste.

(A) : Sans injection

(B) : temps artériel précoce elle montre la prise de contraste intense et hétérogène (flèches)

(C) : temps parenchymateux

(D) : temps excréteur, la masse est hypodense par rapport au parenchyme (Flèches)

(E) : Tomodensitométrie, reformation frontale du temps artériel précoce. Elle montre la localisation de la lésion (flèches).

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

- ✂ Dans les séries de Janane (36), Peyromaure (32) la TDM a été réalisée chez tous les malades.
- ✂ Dans la série de Fekak (37), la TDM a été réalisée chez 140 cas (82%) et elle a confirmé le diagnostic dans tous les cas.
- ✂ Dans notre série, la TDM a été réalisée chez l'ensemble de nos malades (100%) objectivant :
 - Une masse de densité tissulaire, se réhaussant de façon intense après injection du PC dans 80% des cas.
 - Une tumeur rénale à composante kystique classée Bosniak 3 dans 10% des cas.
 - Une masse suspecte au milieu d'un rein multikystique dans 10% des cas.
 - Des calcifications dans un cas (10%).
 - Des foyers de nécrose dans un cas (10%).

- ✂ La taille moyenne au moment du diagnostic dans notre série était de 9,7cm, contre 6,1cm pour la série de Poisson (19), 6,7cm pour la série de Peyromaure (32), 10 cm dans la série de Janane (36), 10.6 cm dans la série de Bensaleh (17) et 12 cm pour la série de Fall (15).

Tableau VII : comparaison de la taille tumorale moyenne dans différentes séries :

Séries	Taille moyenne en cm
Poisson (19)	6,1
Peyromaure (32)	6,7
Janane (36)	10
Bensaleh (17)	10,6
Fall (15)	12
Notre série	9,7

1.3 Imagerie par résonance magnétique (50) :

Les critères sémiologiques sont voisins de ceux de la TDM, fondés sur l'analyse du signal et la cinétique de la prise de contraste. Le cancer rénal dans sa forme classique est caractérisé en T1 par un isosignal ou un signal légèrement inférieur à celui du cortex rénal, parfois discrètement hétérogène avec des zones en hypersignal au sein de la tumeur dues à une composante hémorragique. En T2, il a un signal intense, le plus souvent hétérogène, traduisant la présence de zones nécrotiques, ou plus rarement un iso- ou hyposignal par rapport au parenchyme environnant. L'injection de produit de contraste entraîne un rehaussement de signal. Elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale très sévère et à discuter en fonction du rapport risque/bénéfice. Les séquences dynamiques après injection montrent, dans les tumeurs hypervascularisées, un rehaussement de signal intense et précoce avec interruption de la différenciation corticomédullaire et plus tardivement un rehaussement de signal moins intense et hétérogène. Pour la détection des petites tumeurs, les performances de l'IRM se sont considérablement améliorées. La sensibilité, tous types de lésions confondus, varie de 91,1 % à 93,8 % pour la TDM et de 91,6 à 93,5 % pour l'IRM, mais avec de meilleures performances de l'IRM pour des lésions de petite dimension (inférieures à 3 cm). Les cancers de type papillaire habituellement de petite taille ont la particularité d'être homogènes, bien limités, en hyposignal T1 et T2, et peu vascularisés, par opposition aux

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

cancers de plus grande taille à cellules conventionnelles généralement hétérogènes et hypervascularisés. Ce caractère hypovasculaire se traduit par un rehaussement très faible ou absent en phase précoce après injection et faible en phase retardée.

Au total, l'IRM détecte les lésions de 1 cm, voire moins, et améliore la caractérisation des masses indéterminées en TDM, en particulier pour le diagnostic de kyste compliqué ou suspect.

Dans notre série l'IRM a été réalisée chez 3 patients (30%). Elle a confirmé les données de la TDM.



Figure 27 :Volumineux carcinome à cellules rénales droit avec thrombus cave. Imagerie par résonance magnétique, séquence pondérée en T₂.

A. Coupe axiale. Le volumineux thrombus s'étend de la veine rénale à la veine cave inférieure (flèches)

B, C. Coupes frontale et sagittale : le thrombus atteint l'oreillette droite et la veine cave inférieure sous-rénale est libre (flèches). Le signal du thrombus est identique à celui de la tumeur.

1.4 Artériographie :

Elle n'a plus d'indication, en dehors des exceptionnelles indications d'embolisation. Elle peut permettre une cartographie artérielle, bien que celle-ci puisse aujourd'hui être envisagée par les méthodes d'imagerie en coupe sur les appareils de dernière génération.

2. BILAN D'EXTENSION (40) :

Le bilan d'extension repose essentiellement sur la tomodensitométrie ou, sur l'IRM en cas de contre-indication.

2.1 Bilan d'extension locorégional :

a) Echographie conventionnelle et doppler, échographie de contraste :

L'échographie permet de commencer d'emblée le bilan d'extension. L'examen Doppler apparaît incontournable pour apprécier l'état du pédicule vasculaire, l'intégrité de la veine rénale et de la cave inférieure.

L'**extension cave** se traduit par une masse échogène endoluminale partiellement ou totalement occlusive avec déformation du bord antérieur de la veine cave et élargissement localisé de celle-ci. Lorsque le thrombus est partiellement occlusif, sa mobilité peut être appréciée. La présence d'une néovascularisation au sein du thrombus néoplasique est parfois visible en Doppler couleur. L'ECUS s'avère très utile en cas de thrombus tumoral, montrant une prise de contraste intense en son sein. Sa limite supérieure est bien identifiée par l'échographie abdominale, éventuellement complétée par une échographie cardiaque ou au mieux par une échographie transoesophagienne. Cette dernière permet aussi, si nécessaire, de monitorer le bourgeon en peropératoire.

Le rein controlatéral est exploré avec soin pour détecter une lésion bilatérale.

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

L'**extension ganglionnaire** est sous-évaluée par l'examen échographique. Lorsqu'elle est visible, il s'agit de masses polycycliques d'échogénicité variable, échogènes à hypoéchogènes, autour des hiles rénaux et dans le rétropéritoine.

b) TDM

L'extension extracapsulaire :

Dans l'espace périrénal est soupçonnée devant des spicules ou des nodules dans la graisse périrénale avec un épaississement des fascias périrénaux. Ces éléments ont une spécificité médiocre et une très faible sensibilité.

L'extension veineuse :

À la veine rénale et à la veine cave inférieure peut être visualisée directement sous la forme d'une masse intraluminaire, hypodense, homogène, élargissant le calibre du vaisseau. S'il s'agit d'un thrombus tumoral, il se rehausse après injection de produit de contraste de façon similaire au rehaussement du processus tumoral.

Dans notre série l'extension veineuse a été retrouvée dans 20% des cas avec un thrombus cave et rénal droit dans 1 cas et un thrombus endoluminal de la veine rénale isolé dans 1 cas.

L'extension ganglionnaire :

Recherchée dans les hiles rénaux et les chaînes lomboaortiques. Classiquement, il s'agit de nodules situés autour des gros vaisseaux rétropéritonéaux, de densité tissulaire et se rehaussant après injection de produit de contraste. Ils sont volontiers multiples formant, lorsqu'ils sont volumineux et regroupés, des masses à contours polycycliques refoulant les structures vasculaires. Un ganglion de taille supérieure à 1,5 cm de diamètre est considéré comme suspect de métastase.

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

Dans notre série l'extension ganglionnaire a été notée dans 50% des cas avec atteinte des ganglions lomboaortiques dans 5cas, périverneux dans 2cas et hilaires dans un seul cas.

L'extension aux viscères voisins :

Difficile à apprécier, la perte du liseré graisseux entre deux organes n'est pas un élément formel, d'autant plus que le phénomène de volume partiel est important.

L'analyse du rein controlatéral est fondamentale à la recherche d'une lésion bilatérale et pour apprécier l'épaisseur du parenchyme.

c) IRM :

Le seul signe fiable d'extension tumorale dans l'espace périrénal est la rupture de la pseudocapsule péritumorale bien visible en T2 sous forme d'un liseré en hyposignal. La présence de travées ou spicules péritumorales de signal faible ou intermédiaire en T1 et en T2 a comme en scanner une faible sensibilité et une spécificité médiocre.

Le rôle principal de l'IRM dans le cadre du bilan d'extension d'une tumeur rénale est l'appréciation de l'**envahissement veineux**. Le problème majeur est de localiser le pôle supérieur du thrombus (par rapport aux veines sus-hépatiques, à l'oreillette droite et en intracardiaque) et l'éventuelle extension tumorale ou surtout crurale sous-rénale. L'avantage de l'IRM est de réaliser des séquences dans le plan frontal et sagittal. Elles sont particulièrement utiles pour apprécier l'extension crurale d'un thrombus intracave, avec une bonne résolution et un excellent contraste.

L'IRM a une efficacité de 100 % pour prédire l'envahissement de la veine cave, de 80 % pour l'envahissement de la veine rénale et de 80 % pour l'atteinte de l'oreillette. Elle précise les dimensions de la lésion.

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

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

Pour l'atteinte ganglionnaire, l'IRM et la TDM ont les mêmes critères sémiologiques basés sur la taille. Les limitations sont les mêmes, c'est-à-dire un envahissement microscopique dans un ganglion de taille normale ou une hyperplasie inflammatoire dans des ganglions de plus de 1,5 cm. Leurs performances sont identiques (90 % de fiabilité globale). L'IRM est plus performante que la TDM pour distinguer une adénopathie d'une circulation collatérale.

Grâce à l'approche multiplanaire, **les rapports avec les organes de voisinage** et leur éventuel envahissement est plus précis.

Au total, l'IRM a deux principaux avantages par rapport à la TDM :

- ❖ une meilleure détection et une meilleure caractérisation des petites lésions suspectes ;
- ❖ un bilan d'extension précis, en particulier des thrombus veineux et l'envahissement des organes de voisinage.

2.2 Bilan d'extension à distance :

L'examen TDM est plus performant pour détecter des métastases pulmonaires ou la présence d'adénopathies médiastinales que le cliché standard du thorax. Il permet également une exploration hépatique et abdominale complète.

La TDM cérébrale à la recherche d'une localisation secondaire est réalisée en cas de signe d'appel clinique (51).

Les métastases hépatiques sont également recherchées par l'échographie avec une fiabilité satisfaisante.

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

La scintigraphie osseuse n'a d'intérêt qu'en cas de signes d'appel ou de lésions métastatiques associées (métastases pulmonaires, cérébrales, etc.) (52).

La tomographie par émission de positons au 18-fluorodéoxyglucose (TEP-FDG) peut être indiquée pour sa très bonne valeur prédictive positive pour la recherche de récives locales ou de métastases à distance lorsqu'il existe un point d'appel (douleurs, doute sur des anomalies non biopsiables) (53).

Dans notre série le bilan d'extension à distance a comporté initialement une TDM thoracoabdominale chez tous les malades.

Une scintigraphie osseuse dans 10% des cas devant des signes d'appel cliniques.

Une scintigraphie thyroïdienne dans 10% des cas devant l'antécédent d'hypothyroïdie associée.

Les formes d'emblée métastatiques ne sont pas rares et varient entre 10 à 40 % des cas (3).

- ❖ Dans la série d'Agouzal (9), les formes métastatiques ont été notées dans 26% des cas, et dans 23,7% des cas dans la série de Benjelloun (21).
- ❖ Dans notre série, les métastases synchrones ont été notées dans 100% des cas au moment du diagnostic, ce qui est supérieur aux données de la littérature.

Ceci témoigne donc du stade avancé des tumeurs rénales retrouvées au moment du diagnostic dans notre étude.

Par ordre décroissant, la dissémination métastatique du cancer du rein se répartit ainsi, tout type histologique confondu et quel que soit le mode de révélation (synchrone ou non) :

Poumons : 50 à 80 % ; foie : 10 à 35 % ; os : 10 à 35 % ; cerveau : 3,5 à 7 % ; surrénales : 2 à 5 % (3).

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

Les métastases thyroïdiennes passent le plus souvent inaperçues du fait de leur petite taille infra clinique. L'origine rénale représente plus de la moitié des cas décrits (54).

- ❖ Dans l'étude de Coulange (55) les sites métastatiques sont par ordre de fréquence : les poumons, les ganglions, l'os, le foie, la surrénale, le cerveau.
- ❖ Dans notre étude, la localisation métastatique la plus fréquemment retrouvée était la localisation pulmonaire (70%), suivie de la localisation hépatique (30%), puis la localisation osseuse dans 20% des cas, ce qui rejoint les données de la littérature.

La surrénale est envahie dans 30% des cas avec 20% de métastases surrénaliennes homolatérales et 10% de localisation controlatérale.

Enfin, une localisation thyroïdienne a été retrouvée chez 1 patient (10% des cas).

Dans notre série, nous n'avons noté aucun cas de métastases cérébrales.

3. Bilan biologique :

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

3.1 Vitesse de sédimentation (VS) :

Il existe une accélération de la VS dans 40 à 50% des cas (55).

La VS se normalise après néphrectomie radicale.

Dans notre série, la VS ne faisait pas partie du bilan des malades.

3.2 Numération formule sanguine (NFS) :

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

➤ 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 (55).

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

Notre étude a retrouvé une anémie dans 60 % des cas, ce qui est généralement supérieur à ce qui est décrit dans la littérature.

➤ La polyglobulie :

Cette association est rare, elle existe dans 3 à 10% des cas (56).

Elle serait en rapport avec une sécrétion importante d'érythropoïétine par la cellule tumorale ou par la cellule rénale normale en réponse à l'hypoxie. Elle est isolée sans splénomégalie et disparaît après néphrectomie. Le cancer du rein représente environ 4% des étiologies des polyglobulies.

Dans notre étude, la polyglobulie a été notée dans 10% des cas.

3.3 Bilan calcique :

L'hypercalcémie est présente dans 3 à 15% des cas (55).

Elle est due à la production par la tumeur, de parathormone -like ou de prostaglandine (57).

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

Dans notre série, l'incidence de l'hypercalcémie était de 10%.

3.4 Bilan hépatique :

➤ Phosphatases alcalines :

Les phosphatases alcalines sont parfois élevées (>100 UI/l) sans autre anomalie biologique hépatique (56).

Cette élévation existe dans 30% des formes métastatiques et est considérée comme un facteur pronostic significatif (55).

➤ Gamma-glutamyl transpeptidase (gamma-GT):

Une élévation des gamma-GT existe dans 70% des formes métastatiques. Il s'agit d'un paramètre intéressant à doser dans la mesure où toute augmentation doit faire suspecter une métastase hépatique.

Dans notre série le bilan hépatique réalisé chez tous nos malades, était sans anomalies.

3.5 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.

Dans notre série, une insuffisance rénale a été mise en évidence dans 10% des cas, et le taux de LDH était supérieur à 1,5 fois la normale dans 20% des cas.

4. Ponction biopsie rénale (1) :

Les progrès et la généralisation des techniques d'imagerie ont permis la mise en évidence de masses rénales de plus petite taille, parmi lesquelles les tumeurs bénignes sont plus fréquentes (15 % des tumeurs de moins de 3 cm au lieu de 10 % pour les tumeurs de plus de 3cm (58).

Malgré ces progrès, la capacité à distinguer les tumeurs bénignes des CCR est d'autant moins bonne que la masse rénale est petite, d'où la place de la biopsie rénale pour les masses indéterminées en imagerie.

4.1 Indications :

- Les biopsies rénales percutanées sont indiquées notamment lors d'une suspicion de lymphome rénal ou lorsque la masse rénale est découverte dans un contexte de cancer extrarénal connu et que l'imagerie ne permet pas de différencier formellement une métastase rénale du cancer extrarénal d'un CCR. Dans près de 50 % des cas, ces masses rénales sont des CCR.
- La biopsie des masses rénales qui sont traitées par les techniques mini-invasives ablatives (radiofréquence ou cryothérapie) est indispensable en pré- ou perprocédure pour pouvoir affirmer le diagnostic.
- La biopsie rénale trouve une place dans les cas de cancer rénal non extirpable (localement avancé et/ou multimétastatique) afin d'obtenir le diagnostic histologique de CCR et de pouvoir proposer au patient un traitement complémentaire (thérapeutiques ciblées, immunothérapie).
- Chez des patients qui ont de fortes comorbidités, la réalisation de biopsies peut être une alternative à la surveillance par imagerie des petites masses rénales (inférieures ou égales à 4 cm) qui sont suspectes mais nature indéterminée par l'imagerie (ce qui représente entre 7 % et 25 % des masses rénales solides).

4.2 Contre-indications :

Les meilleures conditions pour réaliser la biopsie rénale sont une tension artérielle contrôlée, des urines stériles et un bilan de coagulation normal. Les contre-indications spécifiques à la biopsie rénale sont :

- ❖ les cas où l'imagerie fait fortement suspecter le diagnostic d'angiomyolipome en raison du risque hémorragique lié à leur ponction.
- ❖ les cas où l'imagerie fait fortement suspecter le diagnostic de carcinome urothélial en raison du risque de dissémination tumorale de ces tumeurs.
- ❖ Tumeurs kystiques.

Dans notre série La PBR a été réalisée chez 60% des malades pour des indications conformes aux dernières recommandations de la ponction biopsie rénale, et a objectivé :

- Un carcinome à cellules claires du rein chez 5 malades.
- Un carcinome à cellules chromophobes chez 1 patient.

IV. Anatomo-pathologie :

Les tumeurs rénales chez l'adulte sont représentées pour près de 90 % par le CCR et par quelques tumeurs bénignes telles que l'oncocytome et l'angiomyolipome. L'examen pathologique de la pièce est essentiel dans l'identification de ces tumeurs. Cet examen, qui suit les recommandations internationales, est réalisé à partir des pièces de néphrectomie totale ou partielle. Il est basé sur une première étape macroscopique suivie de prélèvements de la tumeur et des tissus environnants (tissu rénal non tumoral, sections chirurgicales vasculaires et de l'uretère, surrénale, ganglions, etc.) qui permettront de porter un diagnostic histologique de la tumeur et de préciser les facteurs pronostiques histopathologiques (59).

Les tumeurs rénales primitives sont classées selon leur origine tissulaire. Cette classification par origine initialement proposée en 1997 à Heidelberg par les experts de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et l'American Joint Committee (AJC) a été détaillée

dans la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2004 (60) (Annexe2). La classification OMS 2004 a été revue par les membres de l'ISUP en 2012 et une nouvelle version a été publiée début 2016 (61)(Annexe3).

1. Carcinome à cellules rénales :

C'est la tumeur rénale de l'adulte la plus fréquente, représentant environ 80% à 85% de toutes les tumeurs rénales. Les CCR sont subdivisés selon leurs caractéristiques histologiques, cytogénétiques et évolutives (60) en quatre principaux types :

1.1 Carcinome à cellules rénales claires ou conventionnelles :

C'est le type histologique le plus fréquent, représente près de 80% de CCR, prenant son origine à partir du tube contourné proximal.

Aspect macroscopique : Cette tumeur est le plus souvent périphérique, bombant à la surface corticale. La limite entre la tumeur et le tissu rénal est en général bien définie, avec formation d'une pseudo capsule, d'aspect plutôt refoulant qu'infiltrant (figure 28, A). La pseudocapsule peut être infiltrée par la tumeur qui va poursuivre son extension. Les volumineuses tumeurs peuvent comporter des territoires de nécrose parfois pseudo kystiques, ou encore des remaniements hémorragiques, fibreux, et des calcifications des zones d'ossification.

Le tissu néoplasique est typiquement de couleur jaune d'or ou plus brune lorsqu'il existe une composante à cellules éosinophiles. L'extension de la tumeur dans la lumière de la veine rénale, de ses branches ou de la veine cave est classique.

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

Aspect microscopique : L'architecture est le plus souvent acineuse (en grappes), tubuleuse (alvéolaire), kystique ou solide avec un stroma pauvre mais grande richesse en vaisseaux fins et anastomosés. Les cellules ont un cytoplasme riche en lipides et en glycogène, expliquant la couleur la couleur jaune de la tumeur à la macroscopie. Ce contenu lipidique du cytoplasme est dissout par les techniques histologiques, donnant un aspect clair, << vide >>, au cytoplasme, surligné par une membrane cytoplasmique bien visible (figure 28, E) Le glycogène n'est pas identifiable en coloration standard (hématoxyline-éosine (HE)). Ces cellules claires sont associées à des cellules éosinophiles (apparaissant rouges en HE) en abondance variable. Le noyau est de taille et forme variable selon les tumeurs, permettant d'établir un grade nucléaire de Furhman, articulé sur quatre grades et représentant un paramètre pronostique (60).

Génétique : L'identité génétique qui caractérise les carcinomes à cellules claires est la délétion du bras court du chromosome 3 (-3q), présente dans 95 % des cas. Cette délétion constitue un évènement génétique précoce dans la tumorigenèse. Le gène suppresseur de tumeur de la maladie de Von Hippel-Lindau est situé sur le segment 3p (3p 25-26). Ce gène code pour une protéine qui intervient dans le mécanisme complexe de la transcription. Ce gène du VHL est mute dans 75 à 80 % des cas de cancers familiaux et dans 40 à 50 % des cancers sporadiques.

1.2 Carcinome à cellules rénales papillaires (tubulopapillaire) :

Il représente 10% à 15% des CCR et son diagnostic repose sur des critères macroscopiques et histologiques précis. Il se distingue par des anomalies génétiques différentes des autres CCR.

Aspect macroscopique : Il s'agit d'une tumeur mesurant au moins 0.5cm de diamètre, ce qui le différencie d'un adénome papillaire cortical dont l'aspect microscopique est

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

superposable. Cette tumeur, de situation périphérique, souvent localisée à un pôle et confinée au cortex, est limitée par une pseudocapsule épaisse,

Elle est de couleur jaune beige, de consistance souple, veloutée. Les remaniements hémorragiques ou nécrotiques sont cependant fréquents (figure 28, B). Comparé aux autres types tumoraux, le CCR papillaire est souvent multifocal (39%), voire bilatéral

(4%), et souvent associé à des adénomes papillaires corticaux.

Aspect microscopique : Le diagnostic de CCR papillaire repose sur la présence d'une architecture à prédominance papillaire ou tubulo-papillaire, sans cellules claires. Les papilles sont constituées d'axes conjonctivaux vasculaires fins souvent distendues par des amas de macrophages spumeux et des calcifications, tapissées de cellules carcinomateuses. On distingue deux types morphologiques parmi les carcinomes papillaires. Le type 1 a des papilles tapissées d'une couche unistratifiée de petites cellules au cytoplasme étroit et au noyau de petite taille. Le type 2 a des papilles tapissées de cellules plus larges, éosinophiles, pseudostratifiées, avec un noyau assez volumineux à nucléole proéminent (grade nucléaire de Fuhrman plus élevé) (figure 28 F et 28 G). Sur le plan immunohistochimique, l'expression de la cytokératine 7 est plus fréquente dans les types 1 que les types 2.

Cette distinction a un intérêt pronostique puisque, à grade et stade égal, les patients porteurs d'un CCR papillaire de type 1 présentent une survie plus longue que ceux de type 2(62).

Génétique : On ne retrouve pas la délétion du bras court du chromosome 3 associée aux carcinomes à cellules claires. Par contre, il existe une trisomie 7 et une trisomie 17 associées à une perte de l'Y (-Y) dans les adénomes tubulo-papillaires et les petites tumeurs de bas grade. De plus, les tumeurs les plus agressives comportent souvent une trisomie 16, 12 et 20 et une délétion du 14 (carcinomes tubulo-papillaires et tumeurs invasives de haut grade).

1.3 Carcinomes à cellules chromophobes :

Il représente environ 5% des CCR dans les séries. Il serait développé à partir des cellules intercalaires des tubes collecteurs. Ce type histologique peut être confondu avec les oncocytomes, tumeurs rénales bénignes. Il a un meilleur pronostic que les autres types histologiques de CCR, de stade souvent peu avancé au moment du diagnostic, mais il peut cependant évoluer de façon péjorative avec survenue de métastases et décès rapide (63).

Aspect macroscopique : Souvent unilatérale, cette tumeur est bien limitée, de couleur beige à brun clair, parfois grisâtre ou jaune, souvent homogène, sans grand remaniement nécrotique ou hémorragique, pouvant atteindre une taille tumorale considérable, de 2 à 22 cm (en moyenne 8 cm) (figure 28, C) (64).

Aspect microscopique : Le cytoplasme est caractérisé par son abondance en microvésicules en microscopie électronique. Il est le plus souvent d'architecture solide, parfois trabéculaire ou alvéolaire (64).

Les cellules ont un aspect particulier, avec une variation de teinte du cytoplasme liée au rapport entre la quantité en microvésicules et en mitochondries, avec des limites bien définies lui donnant un aspect de cellules végétales (figure 28, H).

Ces microvacuoles cytoplasmiques apparaissent colorées en bleu par la coloration au fer colloïdal de Hale. Le noyau est central ou excentré, à contours souvent discrètement irréguliers, souvent chiffons avec un nucléole à peine perceptible, cerné par un halo clair (64).

Génétique : Les pertes chromosomiques combinées touchant les chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17 et 21 ainsi qu'une hypoploïdie sont observées dans les CCR chromophobes. Des altérations génétiques du chromosome 3 sont rapportées dans près de 25 % des CCR chromophobes, mais aucune mutation du gène *VHL* n'a été décrite (64).

1.4 Carcinome des tubes collecteurs de Bellini :

Ce carcinome est rare (moins de 1%) ; il dérive de la partie distale du néphron, plus précisément du tube collecteur. Ses aspects morphologiques sont extrêmement variables, rendant son diagnostic difficile. Il se caractérise sur le plan clinique comme une tumeur agressive, souvent métastatique au moment de sa découverte et d'évolution rapide, avec une nette prédominance masculine, survenant en général plus tôt que les autres types de CCR, entre 45 et 55 ans.

Aspect macroscopique : La tumeur est généralement plus petite que les CCR conventionnelles, d'environ 5 cm en moyenne, de couleur blanche grise, ferme, avec de possibles territoires de nécrose. Elle est en général mal limitée et se situe dans la région nodulaire pour s'étendre au sein de la graisse du sinus et dans le cortex (figure 28, D).

Aspect microscopique : Le CCR des tubes collecteurs est constitué par des structures tubulaires, plus ou moins dilatées, parfois papillaires, tapissées d'une couche de cellules larges, acidophile avec un noyau proéminent en « clou de tapissier », atypique. Ces structures viennent infiltrer le tissu rénal en produisant le développement d'une stromaréaction desmoplasique, tout en laissant cependant persister quelques tubes rénaux et glomérules (figure 28, I). L'existence d'une dysplasie du revêtement des canaux collecteurs tout comme les données immunohistochimique (positivité des anticorps dirigés contre les marqueurs des tubes collecteurs : kératine de haut poids moléculaire (CK 19 et 3βE12), antigène de membrane épithéliale EMA, pectines UEA1 et PNA) (64).

Une variante de CCR des tubes collecteurs de bas grade appelée carcinome tubulo-kystique est en cours d'individualisation et n'a pas encore été intégrée à la classification des tumeurs rénales de l'OMS 2004. Cette entité est en cours de description.

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

Génétique : Les quelques études réalisées ont montré des anomalies génétiques variables dans les CCR collecteurs et une monosomie du chromosome 1 est assez fréquemment retrouvée dans les stades avancés. Cependant, compte tenu du faible nombre de cas de CCR des tubes collecteurs, aucune anomalie génétique n'apparaît caractéristique de ce type tumoral ou de sa variante médullaire (64).

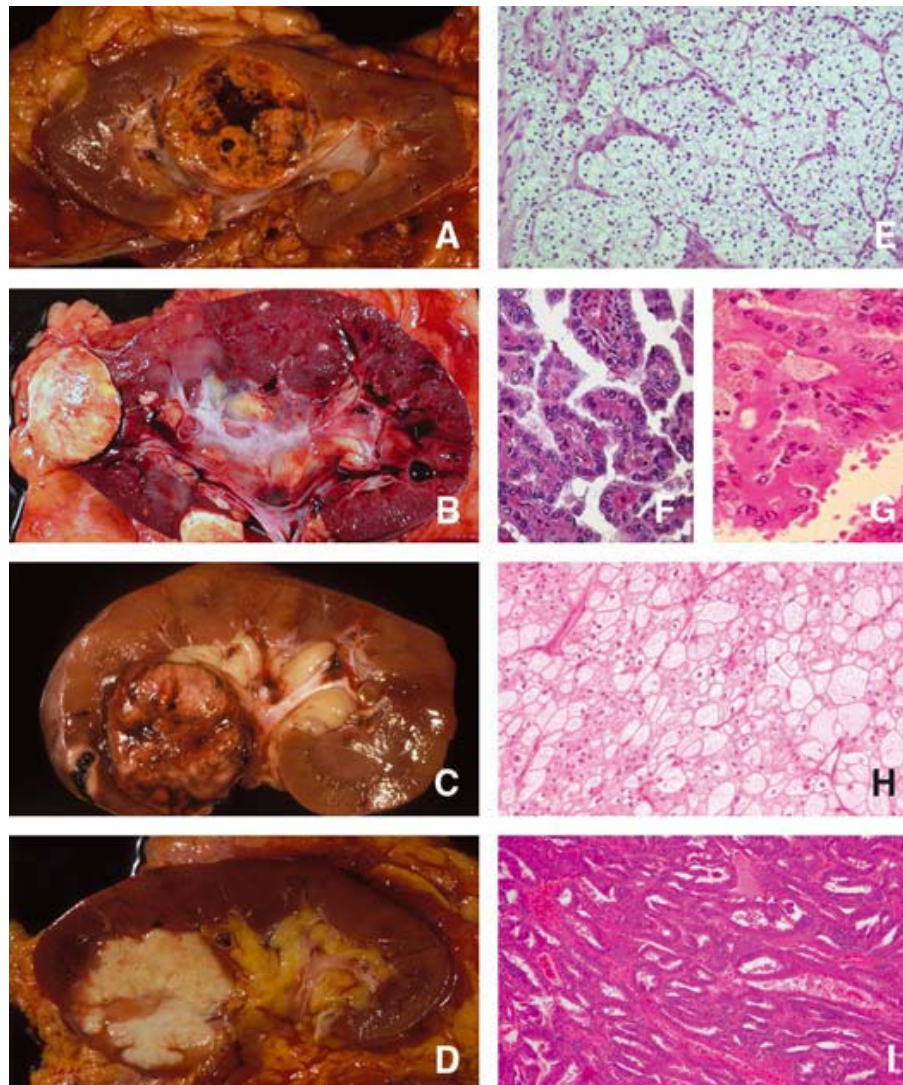


Figure 28 : Aspects macroscopiques des principaux types histologiques de carcinome à cellules rénales (CCR) (A à D). Aspects microscopiques (hématoxyline-éosine [HE]) (E à I)

- A.** CCR conventionnelles du segment moyen du rein : la tumeur, de couleur jaune d'or, est bien limitée et est le siège de remaniements hémorragiques. **B.** CCR papillaire : la tumeur est ici multifocale, de couleur plus crème, mais bien limitée, souvent de consistance molle. **C.** CCR chromophobe : la tumeur, bien limitée, est de couleur plus brune avec quelques accidents hémorragiques. **D.** CCR des tubes collecteurs de Bellini : la tumeur est de couleur blanche, mal limitée et nécrotique. **E.** CCR conventionnelles, aux cellules d'architecture acineuse (HE, $\times 20$). **F.** CCR papillaire de type 1, aux papilles bordées de cellules unistratifiées étroites peu atypiques (HE, $\times 40$). **G.** CCR papillaire de type 2, aux papilles bordées par plusieurs assises de cellules atypiques, au cytoplasme large, éosinophile (HE, $\times 40$). **H.** CCR chromophobe, dont les cellules prennent un aspect végétal (HE, $\times 20$). **I.** CCR des tubes collecteurs de Bellini, constitué de structures glanduliformes au noyau atypique et proéminent (HE, $\times 20$).

2. Autres types de carcinomes rénaux :

2.1 Carcinome kystique multiloculaire à cellules claires :

Le CCR conventionnelles peut prendre un aspect particulier à prédominance kystique, mono ou pluriloculaire (5% des CCR conventionnelles), avec des cavités bordées d'une assise de cellules claires et des septas renfermant de petits amas de ces mêmes cellules de faible grade nucléaire. Cette forme est caractérisée par un faible potentiel de malignité et doit être différenciée du néphrome kystique, tumeur à composante, à la fois épithéliale et mésenchymateuse (64).

2.2 Carcinome rénal lié à la translocation Xp11.2 avec expression de TFE3 :

Cette entité récente est définie par l'existence d'une translocation concernant XP11.22 avec expression de TFE3, correspondant à une protéine de fusion agissant comme un facteur de transcription aberrant. Ces carcinomes, rares, sont surtout observés au cours de l'enfance (deuxième décennie) et représentent au moins 30% des carcinomes rénaux de l'enfant et de l'adulte jeune.

Aspect macroscopique : Il s'agit en général de tumeurs volumineuses, hémorragiques et nécrotiques, de couleur brun clair à jaune.

Aspect microscopique : L'architecture est de type papillaire, ou en nids ou alvéoles, avec des cellules claires et des calcifications. Les noyaux vésiculeux correspondent à un grade 2 à 3 de Fuhrman. Le diagnostic repose sur la recherche immuno-histo chimique et/ou moléculaire de l'expression nucléaire de TFE3 (64).

Génétique : Les formes les plus fréquentes sont liées à deux types de translocations. La translocation t (X ;17) (p11.2 ; q25) entraînant une fusion des gènes *TFE3* et *ASPL* (*alveolar soft part sarcoma*), correspondant à des tumeurs souvent volumineuses, étendues à la veine rénale, avec des métastases ganglionnaires et viscérales au moment du diagnostic. Les formes

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

liées à la translocation t (X ;1) (p11.2 ; q21) entraînant une fusion des gènes *TFE3* et *PRCC* (*papillary renal cellcarcinoma*) seraient de meilleur pronostic, avec une croissance plus lente, mais une capacité à la récurrence.

2.3 Carcinome à cellules rénales fusiformes et tubuleux à stroma mucineux :

L'histogène n'est pas encore consensuelle. Il est plutôt observé chez les femmes, vers 50ans. Il s'agit en général d'une tumeur de bon pronostic.

Aspect macroscopique : Cette tumeur est bien limitée, de couleur beige ou grise, rarement nécrotique, de localisation médullaire.

Aspect microscopique : Son appellation est liée à la présence d'un contingent tubulaire et d'un contingent fusiforme, sous-tendus par un stroma mucineux colorable au bleu alcian. Son aspect inhabituel peut générer des erreurs diagnostiques avec d'autres types histologiques de CCR. Sa fréquence est sans doute sous-estimée car les pathologistes tendent à les classer parmi les CCR de type papillaire solide ou encore à différenciation sarcomatoïde (65).

2.4 Carcinome rénal associé au neuroblastome :

Il s'agit d'une rare associant un carcinome rénal survenant dans l'évolution d'un neuroblastome souvent traité. L'étiologie et la pathogénie ne sont pas claires et il semble exister une susceptibilité d'ordre génétique. Il n'y a pas de sex ratio. La tumeur mesure 4cm en moyenne, d'évolution péjorative, métastatique. Le pronostic de ces tumeurs rénales repose sur les critères classiques de stade et de grade (19).

2.5 Carcinome à cellules rénales non classé :

C'est un diagnostic que l'on pose lorsque la tumeur ne répond pas aux critères macroscopiques et microscopiques des autres types histologiques. Il représente environ 4 % à 5 % des carcinomes à cellules rénales et apparaît de pronostic péjoratif (66).

2.6 Différenciation sarcomatoïde :

Cette différenciation peut être présente dans n'importe quel type de CCR, raison pour laquelle elle ne représente plus un type particulier de CCR dans la nouvelle classification mais indique plutôt le caractère agressif, de mauvais pronostic, du carcinome dont elle dérive. Elle constitue des territoires blanchâtres, nécrotico-hémorragiques et mal limités. À l'échelon microscopique, les cellules néoplasiques, le plus souvent atypiques, comportent un cytoplasme fusiforme, rappelant celui des sarcomes. Ces cellules conservent cependant un caractère immuno-histochimique de type épithélial, qui permet leur diagnostic différentiel avec un sarcome. De plus, la réalisation de prélèvements multiples de la tumeur permet le plus souvent de retrouver des zones de transition avec des territoires carcinomateux. Il est important que le pathologiste évalue le pourcentage de différenciation sarcomatoïde par rapport au volume tumoral global.

Dans notre série, l'étude anatomo-pathologique a confirmé la prédominance du carcinome à cellules claires du rein dans 80% des cas ce qui rejoint les données de la littérature.

Le carcinome à cellules chromophobes a été noté dans 20% des cas, résultat supérieur aux chiffres de la littérature (5%).

Tableau VIII : comparaison des types histologiques dans notre série par rapport à d'autres séries :

Série	Cellules claires (%)	Cellules tubulopapillaires (%)	Cellules Chromophobes	Autres (%)
Poisson (19)	73,1	11,4	2,6	13
Bensaleh (17)	66	NP*	NP*	NP*
Hetet (18)	52	19	0	29
Peyraumore (32)	75	10,9	12,2	2
Agouzal (9)	83	11	1,40	4,6
Notre série	80	0	20	0

* = pourcentage non précisé

Globalement nos résultats histologiques sont comparables aux résultats des séries, puisque le carcinome à cellules claires est le type majoritaire.

V. Facteurs et systèmes pronostiques :

1. Facteurs pronostiques :

Les facteurs pronostiques sont des facteurs indispensables qui permettent de prévoir l'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement. Ils témoignent de l'agressivité de la maladie et de son extension. Ils sont étudiés lors du bilan initial et les plus pertinents d'entre eux servent à adapter le traitement.

Ils sont essentiellement cliniques et histologiques. De nombreux facteurs biologiques, sériques et tissulaires ont été rapportés mais n'ont pas fait la preuve de leur utilité en pratique clinique.

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

1.1 Facteurs pronostiques cliniques :

L'altération du *performance status* (ECOG, Karnofsky) (annexe 4,5), la présence de symptômes locaux, d'une cachexie ou d'anémie sont des facteurs péjoratifs de survie (67).

1.2 Facteurs pronostique histologiques :

1.2-1 Classification TNM (tableau 9) :

L'examen anatomopathologique permet d'établir un stade p (pour *pathological*) TNM (*tumor, node, metastasis*) du CCR. L'utilisation de la classification TNM 2009 est recommandée pour la pratique clinique et scientifique (68,69).

Tableau IX : Classification pTNM 2009.

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

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

- ❖ L'étude de Coulange et Bretheau (70) a recueilli la répartition des tumeurs par stade TNM : les tumeurs pT1 :8%, pT2 :53%, pT3a :21%, et pT3b :18%. Une atteinte ganglionnaire a été retrouvée dans 12% des cas, et des métastases viscérales dans 6% des cas.
- ❖ Dans la série d'Agouzal (9), le stade TNM le plus fréquent était le stade pT3a retrouvé dans 35% des cas. L'atteinte ganglionnaire a été retrouvée dans 62 % des cas. Les métastases viscérales ont été retrouvées dans 11% des cas.
- ❖ Dans notre série, le stade pT2 est le stade majoritaire ; retrouvé dans 40% des cas, le stade pT3 a représenté 30% des cas et le stade pT1b 30% des cas. L'atteinte ganglionnaire a été notée dans 50% des cas et les métastases viscérales dans 100% des cas.

Les chiffres retrouvés dans notre étude témoignent du stade avancé du néoplasme au moment du diagnostic.

1.2-2 Grade nucléaire :

Le grade nucléaire de Fuhrman (annexe 6) (grade 1 à 4) est le plus communément utilisé. Il est basé sur les atypies nucléaires prenant en compte la taille du noyau, son contour, l'existence et la taille du nucléole, ou encore l'existence de cellules bizarres et monstrueuses. Le grade retenu correspond au grade le plus élevé, même si celui-ci n'est présent que focalement. Il représente un critère pronostique indépendant du stade clinique, en particulier dans les stades peu avancés (T1 et T2) (67).

On note néanmoins que la gradation selon Fuhrman est sujette à des variations inter et intraobservateurs, ce qui a fait proposer l'utilisation d'un système plus simple, binaire (bas grade / haut grade ; bas grade regroupant les grades 1 et 2 et grade élevé regroupant les grades 3 et 4) (71,72).

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

- ❖ Dans la série de Poisson (19) et d'Andreas (23) le grade nucléaire de Furhman était dans la majorité des cas le grade 3.
- ❖ Dans notre série, le grade nucléaire de Furhman le plus fréquent était le grade 3 (50%) suivi par le grade le grade 4 (30%), puis le grade 2 dans 20% des cas ce qui rejoint les proportions des autres séries.

1.2-3 Type cellulaire :

L'agressivité des CCR apparaît décroissante dans l'ordre suivant : canal collecteur, cellules claires (et/ou acidophiles), papillaire, chromophobe, en soulignant cependant le caractère péjoratif d'une éventuelle composante sarcomatoïde associée ainsi que la nécessité de diviser les carcinomes papillaires en types 1 et 2 (le type 2 étant associé à un pronostic plus péjoratif) (73).

Ce schéma est très vraisemblablement valable en cas de forme localisée, mais dans les stades extrarénaux le pronostic de ces différents types histologiques se rejoint et le type histologique n'apparaît plus comme un facteur pronostique indépendant (67).

1.2-4 Micro-angio-invasion :

La micro-angio-invasion apparaît liée significativement à la taille tumorale, le grade de Fuhrman, le stade, la progression métastatique ainsi qu'à la survie à travers différentes études uni et multivariées (74).

Dans notre série, les embolies vasculaires ont été notés dans 90% des cas.

1.2-5 Nécrose tumorale :

La présence de nécrose tumorale au sein de la tumeur serait un facteur prédictif de décès, particulièrement dans les CCR conventionnelles et chromophobes. La nécrose entre dans le cadre du système pronostique de la Mayo Clinic (SSIGN pour *stage, size, grade, necrosis*) (67).

2. Systèmes pronostiques (75 ,76) :

De nombreux modèles pronostiques ont été publiés pour le cancer du rein localisé ou métastatique. Ils sont surtout utilisés lors de la sélection des patients pour les études cliniques. En pratique quotidienne, les modèles du MSKCC et de l'IMDC (ou modèle de Heng) doivent être utilisés pour établir le pronostic des patients qui ont un CRM et choisir la thérapeutique adaptée.

Le modèle de Motzer (ou modèle du MSKCC), qui était utilisé pour définir les groupes pronostiques des patients métastatiques traités par immunothérapie (77), a été validé et mis à jour chez les patients traités par thérapies ciblées. En parallèle, la classification de Heng, développée par l'IMDC, a été établie (78) et régulièrement mise à jour. Elle s'impose désormais comme l'outil le plus utilisé en pratique clinique (79). La classification de l'IMDC a aussi été validée en deuxième ligne (80) et dans les carcinomes non à cellules claires (81). Les médianes de survie globale sont respectivement de 43, 23 et 8 mois dans ces trois groupes (79).

Tableau X : Classification de Motzer ou du MSKCC.

Classification MSKCC	
Index de Karnofsky (performance status)	Inférieur à 80 %
Intervalle libre entre le diagnostic et le traitement systémique	Inférieur à 1 an
Hémoglobininémie	Inférieure à la normale
Calcémie corrigée	Supérieure à la normale
LDH	Supérieure à 1,5 fois la normale

Tableau XI : La classification de Heng.

Classification de HENG	
Index de Karnofsky (performance status)	Inférieur à 80 %
Intervalle libre entre le diagnostic et le traitement Systémique	Inférieur à 1 an
Hémoglobininémie	Inférieure à la normale
Calcémie corrigée	Supérieure à la normale
Thrombocytémie	Supérieure à la normale
Neutrophilie	Supérieure à la normale

Selon ces critères les patients sont classés en 3 catégories :

- Bon pronostic (0 critère présent).
- Pronostic intermédiaire (1 ou 2 critères présents).
- Mauvais pronostic (3, a 5 critères présents).

Lors de notre étude et selon la classification de **de Motzer** (TableauX) :

80% des cas avaient un pronostic intermédiaire.

20% avaient un mauvais pronostic.

VI. Prise en charge du cancer du rein métastatique :

1. Place de la néphrectomie cytoréductrice :

1.1 Bases de la néphrectomie cytoréductrice :

En 1978, Dekernion évaluait déjà la place de la néphrectomie en situation métastatique. Comme seule modalité thérapeutique, elle n'avait que peu d'effet sur la survie globale (82).

Avec l'avènement de l'immunothérapie, le rôle de la néphrectomie cytoréductrice a été réévalué et plusieurs arguments sont apparus en sa faveur. Le premier d'entre eux a été la disparition des symptômes liés à la tumeur primitive : douleurs, hématurie, syndromes paranéoplasiques. Dans certains cas, une amélioration du performans status a pu être constatée chez les patients néphrectomisés (83). Ensuite, une théorie immunologique a été évoquée. En effet, quelques cas de régression métastatique spontanée après néphrectomie ont été publiés. Même si ces cas restent anecdotiques (< 1 %), le lien entre cancer du rein et immunité a été posé. Pour certains auteurs, la tumeur se comporte comme un « piège immunologique », séquestrant anticorps et lymphocytes et la rendant ainsi responsable d'une diminution de l'immunité (84,85,86). Une théorie angiogénique a aussi été évoquée par le biais d'une augmentation des facteurs de croissance vasculaires (VEGF) qui a été constatée chez les patients porteurs d'une tumeur rénale (87,88,89).

Selon ces deux théories, une néphrectomie cytoréductrice permettrait d'augmenter l'immunité (et donc l'effet d'une éventuelle immunothérapie) et de diminuer la croissance des localisations secondaires. De plus, elle permettrait une réduction de la masse tumorale, source de dissémination et de nouvelles localisations métastatiques (90).

1.2 Avènement de l'immunothérapie

C'est en 2001 qu'ont été publiés les résultats de deux essais prospectifs randomisés de phase III conduits par le South West Oncology Group (SWOG 8949) et l'European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC 30947).

Ces deux essais, réalisés selon le même protocole, ont randomisé les patients d'emblée métastatiques en deux groupes : Interféron seul versus néphrectomie plus interféron.

Les patients avaient tous un Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) *performans status* de 0 ou 1.

Le but des deux études étant d'évaluer l'intérêt de la néphrectomie chez des patients présentant un cancer du rein métastatique traité par interféron alfa (91,92).

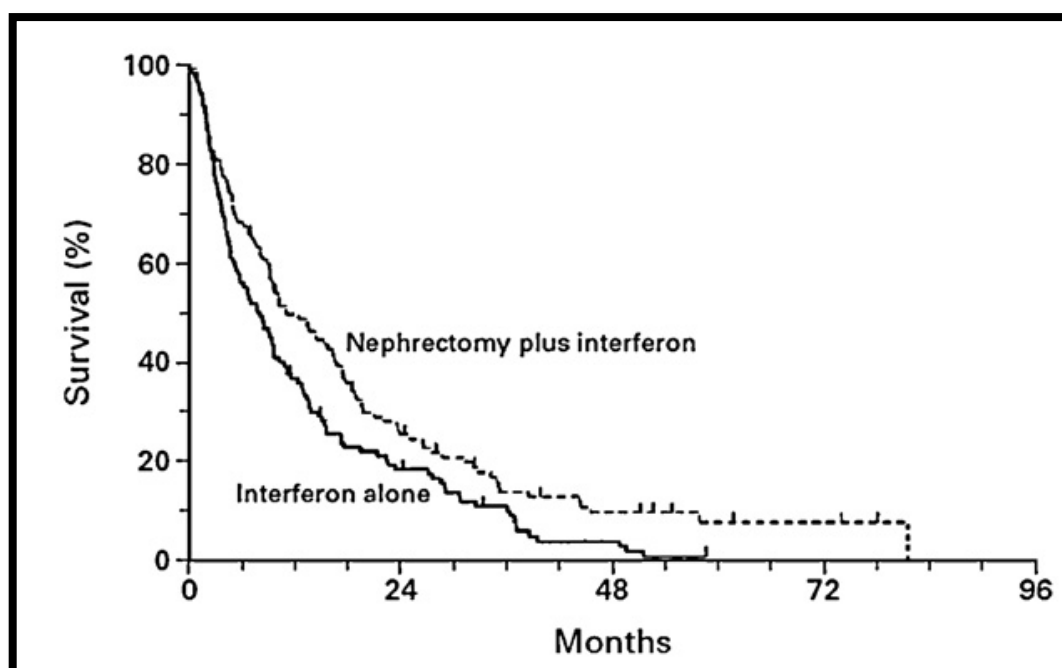


Figure 29 : Survie des patients métastatiques sous interféron avec et sans néphrectomie première (étude du SWOG).

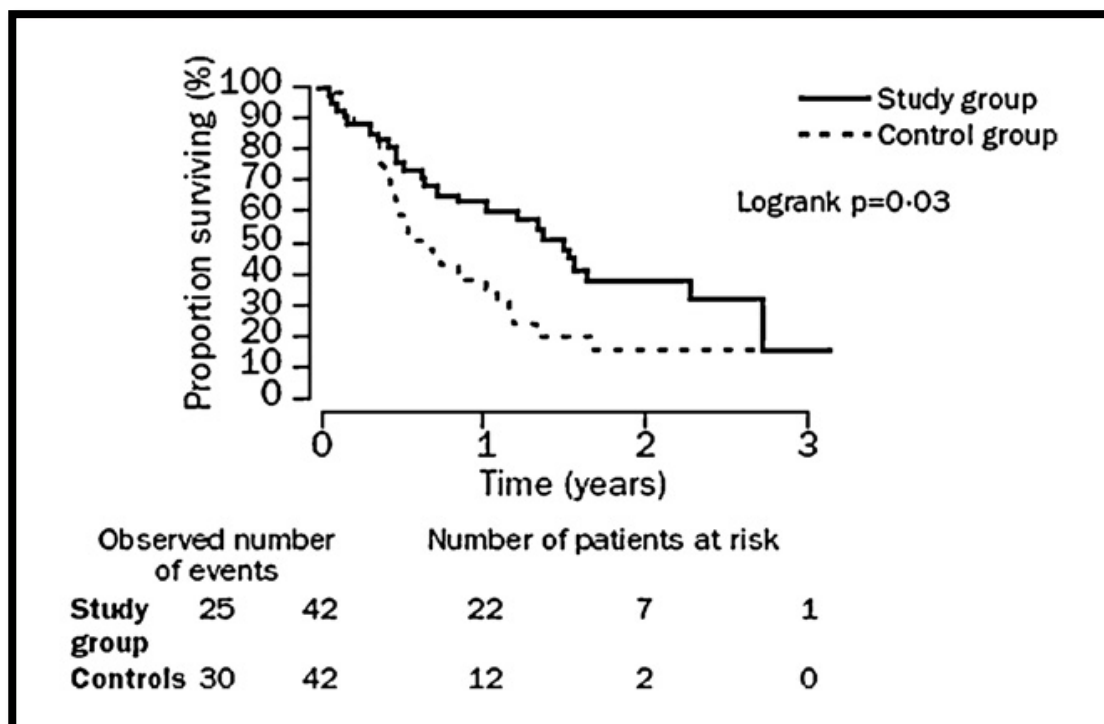


Figure 30 : Survie des patients métastatiques sous interféron avec et sans néphrectomie première (étude EORTC).

- ❖ Dans l'étude de l'EORTC (European Organization for Research and Treatment Of Cancer), Mickisch et al. montrent, sur une série de 85 patients randomisés, un bénéfice en termes de survie sans progression ($p = 0,04$) et de survie globale ($p = 0,03$) en faveur de la néphrectomie première (92).
- ❖ Dans l'étude du SWOG (SouthWest Oncology Group) parue la même année, Flanigan et al. montrent le même bénéfice en survie en faveur de la néphrectomie première ($p = 0,012$) (91).
- ❖ En 2004, dans une analyse combinée de ces essais, la médiane de survie globale était de 13,6 mois dans le bras néphrectomie + interféron alpha versus 7,8 mois dans le bras interféron seul, soit un bénéfice de presque 6 mois et un gain de survie globale

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

de l'ordre de 31 % ($p = 0,002$) (93). Le même bénéfice sera secondairement montré avec l'interleukine-2 (IL2) (94).

TableauXII :Taux de survie globale chez les patients traités d'un cancer du rein métastatique par néphrectomie + IFN vs IFN seul.

Série	Néphrectomie + IFN(mois)	IFN (mois)
SWOG (n = 246)	11,1	8,1
EORTC (n = 85)	17	7
Combinée (n = 331)	13,6	7,8

L'amélioration de la survie globale a permis de recommander la néphrectomie avant de débiter l'immunothérapie chez les patients en général.

1.3 Avènement des thérapies ciblées :

Avec l'avènement des thérapies ciblées, la réalisation d'une néphrectomie cytoréductrice a été remise en question. En effet, et à la différence de l'immunothérapie, on assiste à une réelle augmentation des taux de réponse objective sur les métastases ainsi que sur la tumeur primitive avec l'utilisation des anti-angiogéniques.

Cet engouement pour les thérapies ciblées s'est accompagné d'une chute de la fréquence des NCR comme le montre ces data de la SEER aux Etats Unis. Cette régression est restée constante de l'ordre de 0,6 par an (95).

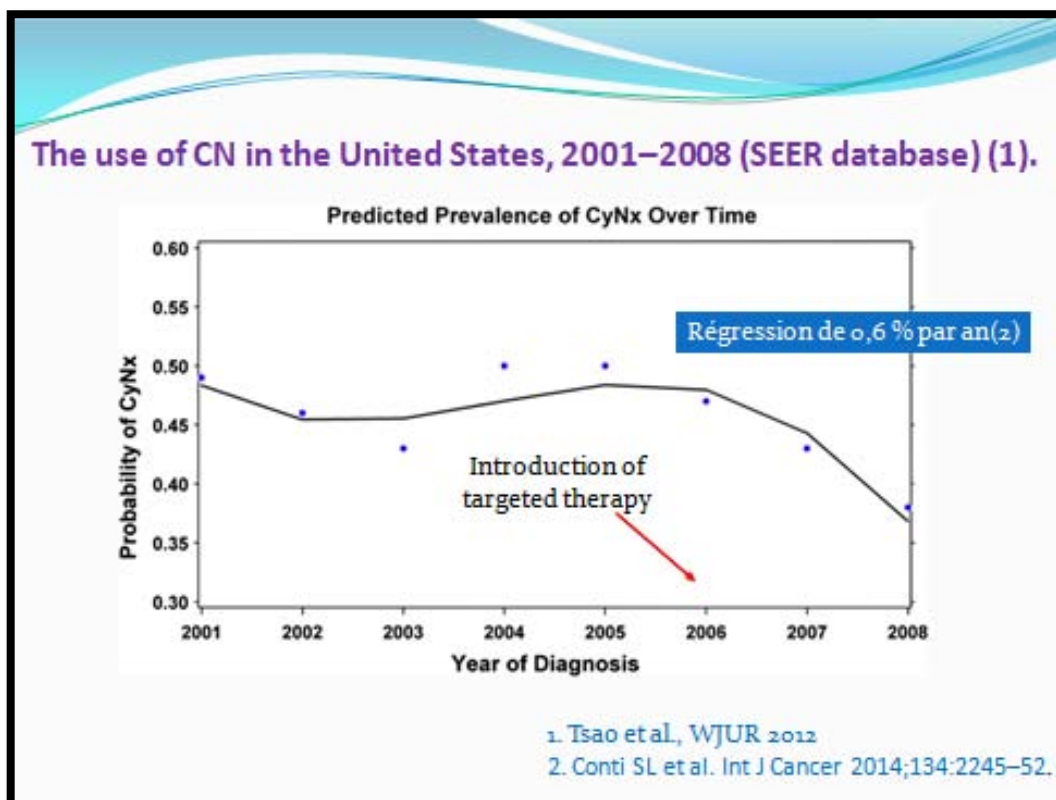


Figure 31 : Baisse du recours à la NCR à l'émergence des thérapies ciblées (95).

Pour le moment et depuis l'utilisation des AAG, aucune étude prospective de haut niveau de preuve n'a évalué la place de la chirurgie dans le CRM. Les premières études publiées sont rétrospectives.

- ❖ La plus importante est celle de T.K. Choueiri et al. (96), qui ont évalué de façon rétrospective la survie de patients atteints d'un CRM et traités par néphrectomie puis AAG ou AAG seuls. Dans cette étude, la SG était significativement supérieure chez les patients ayant eu une néphrectomie (19,8 mois versus 9,4 mois [$p < 0,01$]). La réalisation d'une néphrectomie était un facteur pronostique qui persistait en analyse multivariée après ajustement en fonction des facteurs pronostiques connus. En revanche, la néphrectomie n'était plus un facteur pronostique significatif dans le groupe MSKCC de mauvais pronostic.

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

- ❖ Des résultats similaires issus d'une cohorte multicentrique européenne avaient été présentés en 2011 lors du congrès de l'Association européenne d'urologie (European Association of Urology [EAU] (97).
- ❖ Des résultats contradictoires ont cependant été publiés dans l'étude de D. You et al. (98). Néanmoins, une tendance importante à une survie prolongée dans le groupe traité par néphrectomie (SG : 21,6 mois versus 13,9 mois [$p = 0,128$]) était observée.
- ❖ Warren et al., dans une étude rétrospective monocentrique récente portant sur 134 patients métastatiques traités par anti-angiogéniques, ont rapporté un allongement de la survie globale chez les patients ayant subi une néphrectomie cytoréductrice (99).

S'il n'existe à ce jour aucune preuve évidente de l'intérêt d'une néphrectomie cytoréductrice avant ou après un traitement par thérapie ciblée, la plupart des auteurs préconisent quand même sa réalisation par extrapolation des résultats rapportés lors des essais de phase III à l'ère de l'immunothérapie (100,101).

- ❖ Parmi les études réalisées, nous citerons cette grande étude rétrospective qui rapporte la base de données du consortium international du cancer à cellules rénales métastatique. L'objectif étant de déterminer le bénéfice de survie de la néphrectomie cytoréductrice chez des patients présentant des métasynchrones et traités par thérapie ciblée (102). Les données ont été collectées dans 20 centres internationaux de cancer.

Il s'agit de mCCR de tout type histologique même les cancers non à cellules claires. On remarquera que plus de la moitié des patients sont de mauvais pronostic d'après les critères IMDC établis par le consortium. Et que l'ensemble des thérapies ciblées sont concernées avec dans 79% des cas un traitement par sunitinib (traitement de première intention).

La médiane de survie globale était de 20,6 mois pour les patients néphrectomisés VS 9,5 mois sans néphrectomie $p < 0.001$. Les patients ayant bénéficié d'une NC ont un meilleur index pronostic que ceux non opérés.

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

Après ajustement en fonction des facteurs de risque qui étaient différents entre les deux populations, un important gain en survie globale a été observé chez les patients néphrectomisés. Mais de façon non significative chez le sujet âgé, de mauvais état général et en cas de métastases cérébrales. (HR: 0.60; 95% CI, 0.52–0.69; $p < 0.001$).

La néphrectomie de cytoréduction était également associée à une amélioration de la survie sans progression.

A ce jour, cette étude est la plus large analyse démontrant que la néphrectomie de cytoréduction permet un gain en survie globale chez des patients traités par des thérapies ciblées, surtout après ajustement avec les facteurs pronostics.

Le Hazard Ratio est similaire à celui de l'étude de l'EORTC réalisée à l'ère de l'immunothérapie. (HR: 0.54; 95% CI, 0.31–0.94).

Une des limites de cette étude est qu'elle soit rétrospective en plus des biais de sélection des patients.

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

Tableau XIII : Taux de survie globale chez les patients traités d'un cancer du rein métastatique par néphrectomie + AAG vs AAG seuls rapporté dans les différentes études rétrospectives publiées.

Série	n	Néphrectomie+ AAG (Mois)	AAG Seuls (Mois)	P
T.K. Choueiri et al (2011)	314	19,8	9,4	p <0,01
D. You et al (2011)	78	21,6	13,9	p =0,128
Warren et al (2009)	134	Allongement de la SG	ND	ND
Heng (2014)	1658	20,6	9,5	p<0.001

AAG : antiangiogéniques

ND : non déterminé

Sur ce concept, dans notre série 90% des patients ont bénéficié d'une néphrectomie totale élargie avant le traitement systémique, alors que chez 10% (1 patient) la néphrectomie de cytoréduction a été pratiquée après thérapie ciblée.

Le très faible effectif de notre série d'une part, et la courte période d'observation d'autre part ne nous autorisent pas le calcul de courbes actuarielles de survie.

1.4 Essais en cours :

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, dans le modèle de l'IMDC, la NCR semble être un facteur de survie prolongée chez les patients de pronostic bon et intermédiaire. En effet, seuls les patients atteints d'un CRM qui avaient plus de 12 mois de survie et ayant moins de 4 points selon le score de l'IMDC semblaient bénéficier de la NCR (102).

- ❖ L'essai CARMENA (NCT00930033), essai randomisé de phase III, évalue l'utilité de la NCR chez les patients atteints de CRM et traités par un anti angiogénique.

Les patients ayant un cancer du rein d'emblée métastatique y sont randomisés en deux groupes : néphrectomie puis sunitinib ou sunitinib seul.

L'objectif principal de cette étude est de montrer la non infériorité du sunitinib seul comparé à la néphrectomie plus sunitinib en termes de survie globale (4).

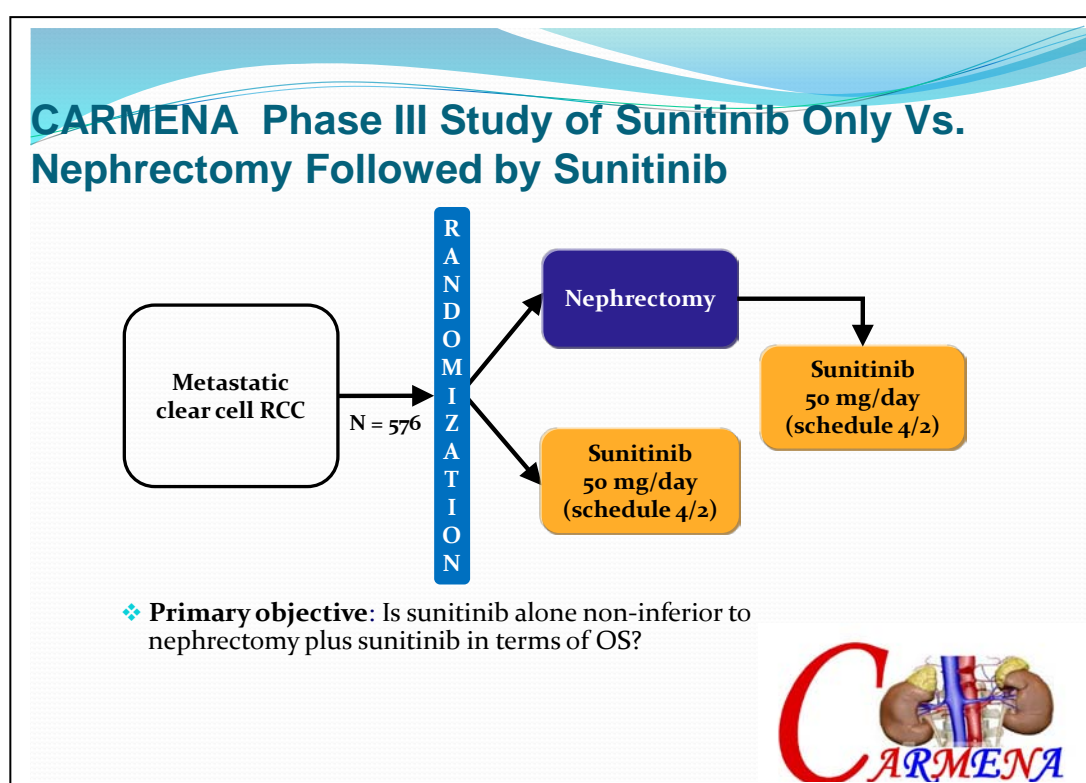


Figure 32 : Design de l'essai CARMENA.

En effet, cette étude CARMENA, quoique ses résultats sont très attendus, n'apportera pas toutes les réponses puisqu'elle n'inclut pas les patients atteints de métastases cérébrales.

Un des problèmes majeurs supplémentaires rencontrés par cette étude est la difficulté de recrutement.

- ❖ L'essai SURTIME (NCT01099423)(EORTC 30073) est un essai de phase III qui évalue le début de la thérapie ciblée par rapport à la NCR.

Cet essai qui devrait définir le timing de la néphrectomie par rapport à la thérapie ciblée doit inclure 458 patients. Son objectif principal est de déterminer la survie sans progression (4).

Cet essai SURTIME présente à son tour des limites. En effet, il n'inclut pas les patients présentant des métastases osseuses seulement, qui représentent cependant une population importante.

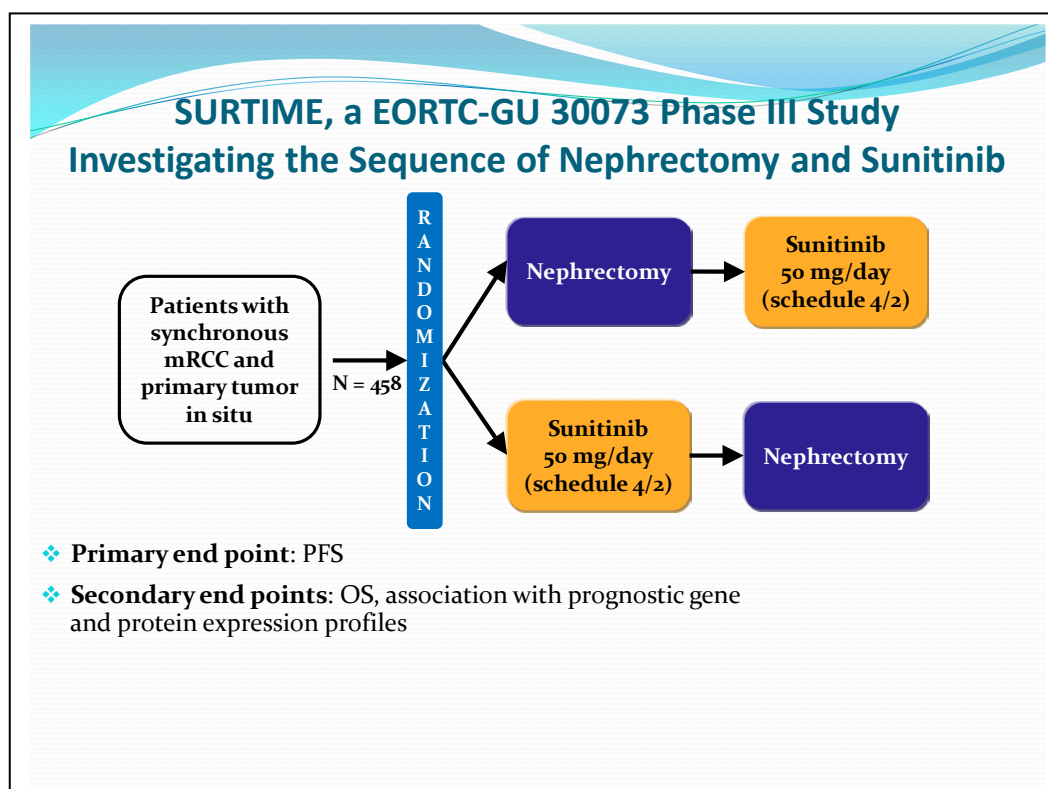


Figure 33 : Design de l'essai SURTIME.

En dehors d'un essai clinique, il est recommandé de faire une NCR chez les patients en bon état général, et avec une masse tumorale rénale 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 (61).

1.5 Morbidité de la néphrectomie de cytoréduction :

La néphrectomie n'est pas un geste chirurgical anodin : sa mortalité postopératoire immédiate peut être élevée et a été estimée à 4,2 % chez les patients souffrant d'un CRM. Chez les patients métastatiques âgés de plus de 80 ans, une mortalité particulièrement accrue atteignant 10,5 % a même été rapporté (103).

La morbidité de la néphrectomie est également importante et les complications postopératoires ont été évaluées à 57 % chez les patients métastatiques, dont 29,7 % de complications significatives (score de Clavien supérieur à 3).

Bien que la néphrectomie de réduction tumorale semble profitable à la plupart des patients métastatiques, ce n'est pas un traitement curatif. Les inconvénients sont liés à la morbidité péri-opératoire qui risque de retarder l'initiation du traitement systémique.

- ❖ Dans l'étude de Mickisch et al. (92), 6 des 42 patients du bras chirurgie + IFN- α (14,3 %) n'ont pas reçu de traitement systémique dans les délais convenus en raison de la survenue de complications péri-opératoires.
- ❖ Dans l'étude de Flanigan et al. (91), le taux de complications péri-opératoires était de 23 %.
- ❖ De même, Bennett et al. (104), reporte, sur une série de 30 patients ayant eu une néphrectomie de réduction tumorale avant immunothérapie, un taux de 77 % de non-administration du traitement par IL2 en raison d'une progression trop importante de la

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

maladie dans l'intervalle de temps ou en raison d'une morbidité liée à l'acte chirurgical.

Ces résultats sont probablement liés à la population incluse : en effet, dans cette série, presque un tiers des patients avaient des métastases cérébrales, 43 % avaient des localisations secondaires osseuses et 37 % des métastases hépatiques. De même seuls 2 des 30 patients étaient ECOG 0.

Ces études ont conduit à une réévaluation des critères de sélection et d'éligibilité avant réalisation d'une néphrectomie. Une évaluation pré opératoire correcte doit être réalisée.

L'état général (105-107) et le site des métastases (108,109) constituent les facteurs pronostiques les plus significatifs. La valeur pronostique du nombre de sites métastatiques demeure controversée (110).

La chirurgie de réduction tumorale semble donc bénéfique chez des patients préalablement sélectionnés :

- Carcinome à cellules claires.
- Bon performance status (ECOG 0 ou 1) avec une fonction cardiaque et pulmonaire adéquate (patient opérable).
- Localisation métastatique pulmonaire unique sans localisation cérébrale, osseuse ou hépatique (108).

Dans notre série, nous avons établi le performance status pour chaque patient et procédé à le placer dans un groupe de risque selon les critères de Motzer.

La néphrectomie en tant qu'acte chirurgical ne différait guère de celle entreprise en situation non métastatique avec une morbidité immédiate, précoce et tardive équivalente.

L'exérèse de la pièce opératoire a respecté les règles d'une chirurgie carcinologique avec contrôle pédiculaire premier, artère rénale puis la veine.

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

Les suites opératoires ont été similaires avec en particulier le retrait du drain de Redon au 2^{ème} jour, un premier lever au 2^{ème} jour, un transit intestinal rétabli en moyenne au 3^{ème} jour.

1.6 Chirurgie ouverte ou laparoscopique ?

La laparoscopie est une voie d'abord adaptée à la néphrectomie dans le CCR métastatique.

Même si le taux de conversion en chirurgie ouverte peut être supérieur que dans la néphrectomie pour maladie localisée, les patients se rétabliront plus rapidement et pourront de ce fait recevoir leur traitement systémique sans retard comme dans la chirurgie ouverte.

Avec l'expérience laparoscopique grandissante des urologues, les indications de la chirurgie d'exérèse laparoscopique continuent à s'élargir.

Certes, la tumeur rénale primitive est de plus grande taille en situation métastatique et souvent associée à des adénopathies peri-hilaires, une invasion locale et souvent de néovaisseaux très hémorragiques.

Des patients bien sélectionnés peuvent bénéficier de l'abord laparoscopique, réduisant ainsi la durée de convalescence.

Un des arguments évoqués contre la réalisation d'une néphrectomie cytoréductrice a été le risque de progression durant la période postopératoire pendant laquelle le patient ne reçoit pas de traitement systémique. C'est pourquoi plusieurs équipes ont étudié l'intérêt de la néphrectomie cytoréductrice laparoscopique.

- ❖ Dès 1999, Walther et al., ont rapporté un avantage de la technique laparoscopique avec morcellation en termes de douleur postopératoire, de réalimentation précoce, de délai moyen d'instauration du traitement systémique (37 jours) (111).
- ❖ En 2004, Rabets et al., dans une étude rétrospective portant sur 64 patients (22 laparoscopie et 42 open), ont rapporté là aussi un délai plus précoce d'instauration du traitement systémique (36 jours versus 61 jours), une diminution du saignement et de la durée d'hospitalisation chez les patients opérés en laparoscopie (112).
- ❖ En 2006, Eisenberg et al., dans une étude rétrospective portant sur 27 patients (16 laparoscopie et 11 open), ont rapporté une diminution du saignement, des transfusions, de la durée d'hospitalisation et une réhabilitation plus précoce dans le groupe laparoscopie sans qu'il y ait de différence en termes de morbidité ou de capacité à recevoir un traitement systémique (113).

Au vu de ces études, et même s'il n'existe pas d'étude prospective randomisée, il semble que chez des patients sélectionnés, la néphrectomie cytoréductrice laparoscopique est sûre et permet d'instaurer un traitement systémique chez une majorité de patients dans des délais souvent plus précoces qu'en chirurgie ouverte.

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'une néphrectomie de cytoréduction par voie ouverte (incision sous costale).

2. Place de la néphrectomie partielle :

Que ce soit dans des indications électives ou de nécessité, la néphrectomie partielle est devenue le traitement standard des tumeurs inférieures ou égales à 4 cm.

Cependant, peu d'études ont été publiées sur le sujet en situation métastatique.

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

- ❖ En 2006, Krambeck et al. ont publié une étude portant sur 16 patients ayant subi une néphrectomie partielle cytoréductrice pour une indication de nécessité ($n = 15$) ou élective ($n=1$) (114). Comparés à une cohorte de patients traités par néphrectomie totale, la survie spécifique était équivalente, mais le taux de complications précoces et tardives était plus important.
- ❖ Cependant, quand ces patients étaient comparés à une cohorte de patients pM0 traités par néphrectomie partielle, le taux de complication était comparable (114).
- ❖ Dans une étude multicentrique, Hutterer et al. ont comparé 38 patients métastatiques ayant eu une néphrectomie partielle et 99, une néphrectomie totale. Sans que cela soit statistiquement significatif, le groupe néphrectomie partielle avait une mortalité spécifique 1,5 fois moins importante que le groupe néphrectomie totale (115).
- ❖ En 2008, Capitanio et al. ont étudié les données du Surveillance, Epidemiology and End Results (Seer) relatives aux patients métastatiques ayant subi une néphrectomie partielle. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative en termes de survie spécifique entre les 46 patients ayant eu une néphrectomie partielle et les 1997 patients ayant eu une néphrectomie totale (116).

Malgré quelques biais (faible effectif, différence de taille tumorale dans les différents groupes, absence de curage ganglionnaire), la chirurgie conservatrice en situation métastatique ne semble pas altérer le contrôle carcinologique ainsi que la survie spécifique des patients.

3. Le curage ganglionnaire :

L'intérêt carcinologique du curage ganglionnaire associé à la néphrectomie de réduction demeure incertain.

En situation non métastatique, un essai randomisé n'a révélé aucune différence de survie avec le curage ganglionnaire chez des patients à faible risque de métastases ganglionnaires, tandis que des études rétrospectives avaient montré un potentiel bénéfique de survie chez des patients de haut risque (117,118).

Dans le CCR métastatique, les données de la littérature sont plus limitées.

- ❖ Vasseli rapporte une survie comparable de la néphrectomie avec et sans lymphadénectomie (119).
- ❖ Pantuck rapporte une nette amélioration de la survie globale après lymphadénectomie (120).
- ❖ Cependant, une analyse plus récente n'a révélé aucun bénéfice à réaliser cette lymphadénectomie (121).

Le fondement théorique du bénéfice de la lymphadénectomie dans le CCR métastatique est basé sur la cytoréduction et le potentiel d'amélioration de la réponse au traitement systémique postopératoire, puisque la diffusion hématogène a déjà été établie.

En effet, la résection des sites métastatiques à distance a été associée à une amélioration de la survie chez les patients atteints de CCR métastatique. Cependant, la présence de lymphadénopathie, même chez les patients atteints d'une maladie métastatique coexistante, est une caractéristique pronostique défavorable et a été associée à une mauvaise réponse à l'immunothérapie.

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

En conséquence, l'atteinte ganglionnaire serait prédictive d'une maladie agressive même en situation métastatique et il n'est pas établi que la lymphadénectomie offre un quelconque avantage en survie pour ces patients.

- ❖ Dans leur étude toute récente, Gershman et al. rapportent que la lymphadénectomie n'améliore pas le devenir carcinologique des patients présentant un CCR métastatique ayant bénéficié d'une néphrectomie de cytoréduction ou parmi les sous-groupes à haut risque (122).

De façon assez importante, la présence d'adénopathies était associée à une maladie plus agressive et une faible survie.

Les auteurs soulignent la nécessité de revoir le paradigme du traitement multimodal du CCR métastatique en intégrant dans ce cadre la participation des ganglions lymphatiques.

Dans notre série, le curage ganglionnaire a été réalisé dans 50% des cas.

4. Place de la chirurgie des métastases :

En cas de localisation unique et si cela est techniquement possible, il est recommandé de proposer une exérèse chirurgicale.

Comme il a été écrit précédemment, le nombre de sites ainsi que la localisation métastatique représentent des facteurs pronostiques importants du cancer du rein (123).

On retiendra dans ce contexte comme facteurs pronostiques favorables : un bon état général, une première métastase, un site métastatique unique, une résection chirurgicale complète, un délai d'apparition de la métastase supérieur à 12 mois et le caractère asynchrone de la métastase (124).

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

- ❖ Kavolius et al. ont rapporté un taux de survie globale de 54 % à cinq ans chez des patients ayant pu avoir une résection complète d'une métastase pulmonaire (124).
- ❖ Chez des patients d'emblée métastatiques, Russo et al. ont comparé deux groupes de patients selon leur traitement chirurgical : néphrectomie et métastasectomie versus néphrectomie seule (125). La survie médiane était respectivement de 30 mois versus 12 mois avec une morbidité périopératoire acceptable. La réalisation d'une métastasectomie permettait en outre une consolidation de la réponse tumorale pour les patients de pronostic favorable.

La réalisation d'une métastasectomie trouve aussi un intérêt chez des patients qui n'ont pas progressé sous traitement systémique.

- ❖ Dans une étude prospective, Daliani et al. ont rapporté un bénéfice en termes de survie globale chez des patients ne progressant pas sous traitement systémique et ayant pu avoir une exérèse complète (médiane de survie : 5,6 ans versus 1,4 ans) (126).
- ❖ Plus récemment, Alt et al. ont étudié sur une série de 887 patients, le rôle de l'exérèse de métastases multiples. Chez les patients ayant pu subir une exérèse complète, on notait une amélioration significative de la survie globale et spécifique, comparés aux patients n'ayant eu qu'une résection incomplète ou aucune métastasectomie (127).

Au vu des données de la littérature, il semble que la métastasectomie, lorsqu'elle est possible, joue un rôle non négligeable dans la prise en charge multimodale du cancer du rein métastatique (128). De plus, ce rôle devrait prendre de l'importance dans l'avenir, avec l'avènement des antiangiogéniques qui, par leur effet de réduction tumorale, permettront de rendre certaines lésions initialement non opérables, accessibles à un geste chirurgical.

Dans notre étude, tous les patients présentaient des métastases synchrones avec plusieurs localisations différentes associées.

La métastasectomie a été réalisée chez 2 patients multimétastatiques. Cette chirurgie de métastases a intéressé des localisations pulmonaires qui étaient accessibles.

5. Traitement local des métastases (61) :

Il y a très peu de données sur l'efficacité des traitements locaux des métastases (radiothérapie, radiothérapie stéréotaxique, radiofréquence). La radiothérapie des métastases peut améliorer le contrôle local et soulager la douleur.

Pour les métastases osseuses, une dose unique de radiothérapie (≥ 24 Gy) semble apporter un meilleur contrôle local que la radiothérapie hypofractionnée.

Pour les métastases osseuses rachidiennes, il n'y a pas de différence entre une dose unique de radiothérapie stéréotaxique et la radiothérapie conventionnelle.

Pour les métastases cérébrales, la chirurgie stéréotaxique ou la radiothérapie stéréotaxique donnent de meilleurs résultats que la radiothérapie pan-encéphalique qui doit être réservée aux patients avec de nombreuses lésions ou aux patients de mauvais pronostic.

La radiothérapie concomitante à un traitement antiangiogénique ne semble pas augmenter leur toxicité.

L'embolisation des métastases peut être proposée pour réduire le saignement avant chirurgie ou réduire les symptômes de métastases osseuses ou paravertébrales.

Peu de données sont disponibles concernant l'utilisation des traitements ablatifs des métastases. Les premières études rétrospectives évoquent l'obtention possible de rémissions prolongées après le traitement de métastases pulmonaires.

Ils peuvent être envisagés en cas de métastases uniques ou peu nombreuses, non accessibles à la chirurgie chez des patients de pronostic bon ou intermédiaire.

6. Traitement médical : anti-angiogéniques :

Jusqu'en 2005, le traitement médical du CRM était l'immunothérapie. De 2005 à 2015, les thérapies ciblées ont transformé les pratiques thérapeutiques. Ces molécules peuvent agir sur l'une des deux voies de l'angiogenèse : inhibition directe de l'action du *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) sur son récepteur, ou inhibition de la voie PI3K/AKT/mTOR dans la cellule tumorale. À l'heure actuelle, sept molécules sont disponibles dans le CRM :

- quatre inhibiteurs des tyrosines kinases (TKIs) (le sunitinib, le sorafenib, le pazopanib et l'axitinib) ;
- un inhibiteur du VEGF : le bevacizumab associé à l'interféron (IFN).
- deux inhibiteurs de mTOR (le temsirolimus et l'everolimus).

Leur efficacité a été principalement évaluée dans les carcinomes à cellules claires. (61)

6.1 Les différentes molécules :

a) Les inhibiteurs de la tyrosine kinase : TKI

✚ Le Sunitinib :

C'est une molécule qui inhibe de multiples récepteurs de tyrosine kinase (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR, KIT récepteurs et FLT3 récepteurs (129). Ainsi, le Sunitinib inhibe les acteurs importants qui contribuent à l'évolution de cancer du rein et notamment VEGFA et PDGF. Sa prise est orale à 50 mg/j, 4 semaines de traitement et 2 semaines off. Les doses peuvent être réduites à 37,5 mg/j voire 25 mg/jour en cas de toxicité importante.

Les effets du Sunitinib sur la masse tumorale semblent associés à une réduction de la taille tumorale.

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

La modification de la masse tumorale peut influencer la prise en charge chirurgicale du cancer du rein localement avancé.

- ❖ Karakiewicz et al (130), ont montré que le traitement antiangiogénique a rendu possible l'exérèse de la masse tumorale en diminuant sa taille, la taille des adénopathies, ce qui a permis l'abord facile du pédicule rénal ainsi que sa ligature.
- ❖ D'autre part, deux études de phase II ont montré dans le cancer du rein métastatique des taux de réponses partielles de 40 et 34 % avec des tolérances très acceptables (131,132).
- ❖ Une étude de phase III randomisée multicentrique a alors comparé Sunitinib (50 mg/j, 4/6 semaines) à l'IFN (9 millions UI 3x/semaines) en 1re ligne de cancer du rein métastatique incluant 750 patients. Les médianes de survie sans progression étaient respectivement 11 mois (sunitinib) vs 5 mois (IFN) ($p < 0,001$) et les taux de réponses de 31 % vs 6 % ($p < 0,001$) (133).

Les résultats de cette étude ont permis l'obtention d'une AMM pour le Sunitinib en 1re ligne du cancer du rein métastatique.

- ❖ Dans notre série, le traitement de première ligne était le sunitinib (accessibilité et disponibilité du sunitinib chez nous) chez tous les patients avec :
 - ✓ 9 patients (90%) ont été mis sous sunitinib en adjuvant.
 - ✓ 1 patient (10%) a été mis sous sunitinib en néoadjuvant chez qui la réponse au traitement a été marquée par une réduction de la masse tumorale de 30% et du thrombus cave.

Sorafenib :

Également un inhibiteur de kinases en l'occurrence la sérine/thréonine RAF-1 kinase. Elle inhibe également d'autres récepteurs de tyrosine kinase notamment VEGFR2, VEGFR 3 et PDGFR (134).

- ❖ Dans une étude de phase II randomisée incluant plus 500 patients de différentes tumeurs, était isolé un groupe de 202 patients ayant un cancer du rein métastatique (135). Après 12 semaines de traitement, 65 patients n'avaient pas de progression de la maladie. Ces patients étaient alors randomisés entre un bras placebo et un bras Sorafenib. La survie sans progression était significativement plus importante dans le bras Sorafenib (24 semaines) vs placebo (6 semaines).
- ❖ Une étude de phase III (TARGET pour Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial) était alors initiée incluant 903 patients atteints de cancer du rein métastatique après échec d'une 1^{re} ligne de cytokines, selon un bras Sorafenib (400 mg 2 x/j) et un bras placebo (136). L'objectif principal était la survie globale mais l'analyse intermédiaire ne mettait pas en évidence de différence statistiquement significative même si le risque de décès était moindre dans le bras sorafenib. La survie médiane sans progression était 5,5 mois (sorafenib) vs 2,8 mois (placebo) ($p < 0,01$).

Pazopanib :

C'est un inhibiteur de tyrosine kinase qui s'administre par voie orale tous les jours à la dose de 800mg par jour. Non encore commercialisé au Maroc.

Il inhibe les récepteurs du VEGF (VEGFR1, 2 et 3), les récepteurs du PDGF et ckit.

- ❖ Dans un essai de phase III, le Pazopanib a été comparé à un placebo chez 435 patients ayant un cancer du rein métastatique ou localement avancé, dont 47% environ avaient été traités par cytokines, l'objectif principal était la survie sans progression.

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

Les patients dans le bras placebo pouvaient recevoir le Pazopanib à la progression. De ce fait 48% des patients dans le bras placebo ont reçu du Pazopanib. Le taux de réponse objectif est significativement supérieur dans le bras Pazopanib par rapport au bras placebo (30% contre 3%, $p < 0,001$). La survie sans progression est plus longue dans le bras Pazopanib que dans le bras placebo (9,2 contre 4,2 mois, $p < 0,001$) (137).

Axitinib :

Inhibiteur de la tyrosine kinase de deuxième génération, inhibe de façon plus sélective le VEGFR 1, 2, 3 que les autres TKI, il n'a pas d'action sur les autres voies de signalisation ce qu'il lui confère une toxicité moindre.

b) Bevacizumab associé à l'interféron (IFN) :

Le Bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui cible le VEGF. Il empêche la liaison du VEGF sur le récepteur et de ce fait l'activation de la voie VEGFR.

Le bevacizumab est administré à la dose de 10 mg/kg tous les 15 jours en perfusion (138), en association avec l'IFN alpha en sous cutané (9 millions UI 3x/semaines).

- ❖ Dans une étude de phase III le Bevacizumab associé à l'IFN alpha a été comparé à l'IFN alpha seul chez des patients ayant des cancers de rein a cellules claires métastatiques qui n'avaient jamais été traité (139,133).

Le taux de réponse objective est de 31% et dans les bras bevacizumab +IFN alpha contre 13% dans les bras IFN alpha seul.

La survie sans progression est de 10,2 mois dans le bras Bevacizumab-IFN alpha contre 5,4 mois dans le bras IFN alpha seul ($p = 0,001$). La survie globale médiane est de 23,3 mois dans le bras combinaison contre 21,3 mois dans le bras IFN alpha seul. ($p = 0,336$).

c) LES ANTI m-TOR :

✚ **Temsirolimus :**

C'est un inhibiteur de m-TOR (mammalian – Target Of Rapamycin) qui s'administre par voie intraveineuse a la dose de 25 mg toutes les semaines.

- ❖ Dans un essai de phase chez des malades atteints de cancer de rein métastatique de mauvais pronostic selon la classification du MSKCC(Motzer), le Temsirolimus a été comparé à l'IFN alpha seul et à la combinaison Temsirolimus-IFN alpha (140). L'objectif principal était la survie globale.

Les taux de réponse observées, sont de 4,8% dans le bras IFN alpha versus 8,6% dans le bras Temsirolimus et 8,1 % dans le bras IFN alpha plus Temsirolimus (p non significatif). La médiane de survie sans progression est de 1,9 mois dans le bras IFN alpha, 3,8 mois dans le bras Temsirolimus et 3,7 mois dans le bras IFN alpha plus Temsirolimus.

La survie globale médiane est de 7,3 mois dans le bras IFN alpha, de 10,9 mois dans le bras Temsirolimus et de 8,1 mois dans le bras IFN alpha plus Temsirolimus (Hazard Ratio 0,73 ; p = 0.008).

✚ **Everolimus (141) :**

L'Everolimus est un inhibiteur de mTOR par voie orale qui se prend une fois par jour à la dose de 10mg.

- Une étude de phase III compare l'Everolimus, associée aux meilleurs soins de soutien (BSC) versus placebo chez des patients en échec d'une première ligne de traitement par un anti-VEGF-R, la médiane survie sans progression était de 4 mois avec l'Everolimus contre 1,8 mois avec le placebo (p <0,001).

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

6.2 Les indications :

Les recommandations de traitement varient en fonction de l'histologie tumorale et des groupes pronostiques (142).

Tableau XIV : Recommandations des traitements systémiques dans le CRM(61).

Histologie	Groupes pronostiques	Standard	Option
Carcinome rénal à cellules claires	Bon et Intermédiaire	Sunitinib Bevacizumab + IFN Pazopanib	IL2 haute dose Sorafenib Bevacizumab + faible dose IFN
	Mauvais	Temsirolimus	Sunitinib Sorafenib Pazopanib
Carcinome à cellules claires Deuxième ligne	Post cytokines	Axitinib Sorafenib Pazopanib	Sunitinib
	Post-TKI anti VEGFRs	Nivolumab* Cabozantinib**	Axitinib Everolimus Sorafenib
Carcinome à cellules claires Troisième ligne	Post-deux TKI anti VEGFRs	Nivolumab Cabozantinib	Everolimus
	Post-TKI anti-VEGFR et mTOR	Sorafenib Nivolumab Cabozantinib	Autre TKI anti-VEGFR Rechallenge (TKI qui a été prescrit au début)
	Post-TKI VEGFR / Nivolumab	Cabozantinib	Axitinib Everolimus
	Post-TKI anti-VEGFR/Cabozantinib	Nivolumab	Everolimus Axitinib
Carcinomes non à cellules claires		Sunitinib	Temsirolimus Sorafenib Pazopanib Everolimus

*Nouvelles molécules

Tableau XV : Recommandation (61).

Recommandations
Les anti-angiogéniques sont le traitement de référence recommandé en première ligne dans le carcinome à cellules claires métastatique
Ce qui a changé par rapport à 2013 : en 2e et 3e ligne, le nivolumab et le cabozantinib sont maintenant les molécules recommandées

6.3 Les complications des antiangiogéniques :

a) La toxicité cardio-vasculaire et l'HTA :

S'il existe une HTA préexistante et mal contrôlée, le Bevacizumab est contre-indiqué. Un traitement de l'HTA doit être envisagé en cas d'augmentation de la pression systolique de plus de 2 points. Si la TA n'est pas contrôlée, il faut envisager un arrêt temporaire du traitement.

Sur le plan cardiaque, le Sunitinib doit être arrêté si la fraction d'éjection ventriculaire gauche est inférieure à 40 % ou si elle diminue de plus de 20 % par rapport à la valeur de base, s'il existe des signes d'insuffisance cardiaque gauche ou s'il apparaît une micro-angiopathie thrombotique.

Dans notre série, l'HTA a été notée dans 10%. Il s'agit d'un cas d'HTA préexistante sous antihypertenseurs aggravée par le sunitinib (143).

b) La toxicité neurologique :

Il existe de rares cas d'encéphalopathie postérieure réversible (céphalées, altération des fonctions mentales, troubles visuels...), liée à une rupture de la barrière hémato-encéphalique et à un œdème vasogénique de la substance blanche. La responsabilité de l'HTA est mise en cause. Les symptômes disparaissent à l'arrêt du traitement.

c) La toxicité rénale :

La protéinurie est peu fréquente avec le Sunitinib ou la Sorafenib (plus fréquente avec le Bévacizumab). Elle est souvent associée à une HTA. Il faut arrêter le Bevacizumab si la protéinurie est supérieure à 2 g/24 h et/ou si l'HTA n'est pas contrôlée et/ou en cas de syndrome néphrotique. Le Sunitinib peut donner des microangiopathies nécessitant l'arrêt du traitement.

L'aggravation de la fonction rénale est probablement d'origine multifactorielle (toxicité liée aux injections scanner, rein unique, Age, déshydratation...) ; avec le Sorafenib, on a la possibilité de poursuivre le traitement en diminuant la dose, alors qu'il s'agit de contre-indication formelle pour le Bevacizumab ou les inhibiteurs de mTOR.

d) Retentissement sur l'état général :

L'asthénie est la principale cause de réduction de dose par le patient ou son médecin. L'anorexie (liée à la dysgueusie ou à une mucite) et l'amaigrissement (lié à l'asthénie, l'anorexie, la dysgueusie, la mucite ou les diarrhées) peuvent justifier un arrêt temporaire ou une réduction des doses jusqu'à récupération ou stabilisation.

L'asthénie représente 90% des complications notées dans notre étude avec un arrêt transitoire du traitement puis reprise chez un patient.

e) La toxicité gastro-intestinale :

Les diarrhées (d'une fréquence de l'ordre de 38 % avec le Sunitinib et le Sorafenib) (144) sont invalidantes car répétées et impérieuses (4 à 8 selles par jour, diurnes et nocturnes). Elles sont généralement inférieures à 1 litre par 24h, mais il faut toujours se méfier du risque de déshydratation elles surviennent surtout après la troisième semaine et à n'importe quel moment du traitement. Les diarrhées diminuent avec la diminution du traitement, mais ne réapparaissent pas toujours à sa reprise.

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

En cas de survenue de diarrhées de grade 3, on peut proposer une interruption du traitement pendant 7 jours pour permettre la résolution des symptômes, suivie d'une réintroduction avec réduction de la dose pendant 28 jours puis une reprise à dose pleine par la suite en l'absence de perte de poids.

40% des patients de notre étude ont présenté des diarrhées, un pourcentage relativement similaire aux données de la littérature.

f) Le syndrome main-pied :

Il est extrêmement fréquent, avec 3 grades :

- Grade 1 : engourdissement, dysesthésie, paresthésie, fourmillement et érythème, avec un inconfort n'empêchant pas les activités normales. La prise en charge repose sur des mesures de prévention.
- Grade 2 : érythème douloureux et œdème, avec un inconfort limitant les activités normales. La prise en charge repose sur des mesures de prévention et de conseils dermatologiques.
- Grade 3 : desquamation humide, ulcération, phlyctène, douleurs importantes, avec un inconfort sévère qui empêche toutes activités normales.

Les rashes cutanés nécessitent une diminution de dose, plus rarement un arrêt temporaire du traitement.

Cette toxicité a été retrouvée dans 20% des cas dans notre série.

g) La toxicité muqueuse :

Il s'agit le plus souvent de mucites, atteignant la muqueuse buccale. La toxicité est différente de celles liées à la chimiothérapie. On les retrouve avec le Sorafenib ou le Sunitinib, généralement après 3 semaines de traitement. Cette toxicité est dose dépendante et est responsable d'une anorexie parfois très invalidante. En cas de grade ≥ 3 , une diminution de dose est nécessaire.

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

Les autres muqueuses peuvent également être atteintes : muqueuse nasale (épistaxis), muqueuse gastrique (épigastalgies), muqueuse anale (avec poussées hémorroïdaires).

h) La toxicité hématologique :

Il peut s'agir d'une thrombopénie, d'une neutropénie et/ou d'une lymphopénie. En cas de grade 3 ou 4 (5 à 10 % des cas) une réduction de dose, voire un arrêt temporaire, est nécessaire. Une numération-formule sanguine doit être réalisée avant chaque début de cycle.

Les toxicités hématologiques grade 3-4 par neutropénies et thrombopénies ont été retrouvées concernant respectivement 12 % (sunitinib) vs 7 % (IFN) et 8 % vs 0 %.

Deux types d'anomalies hématologiques ont été notées dans notre série avec le sunitinib : une anémie dans 20% des cas et une neutropénie dans 10% des cas. Ce dernier taux est proche des données de la littérature (12%).

i) La toxicité endocrinienne :

Des anomalies hormonales sont présentes chez 85 % des patients : augmentation de la TSH, diminution de la T3 et de la T4. Ces anomalies biologiques peuvent apparaître très précocement. L'incidence de l'hypothyroïdie semble augmenter de façon proportionnelle à la durée du traitement par sunitinib (145,146).

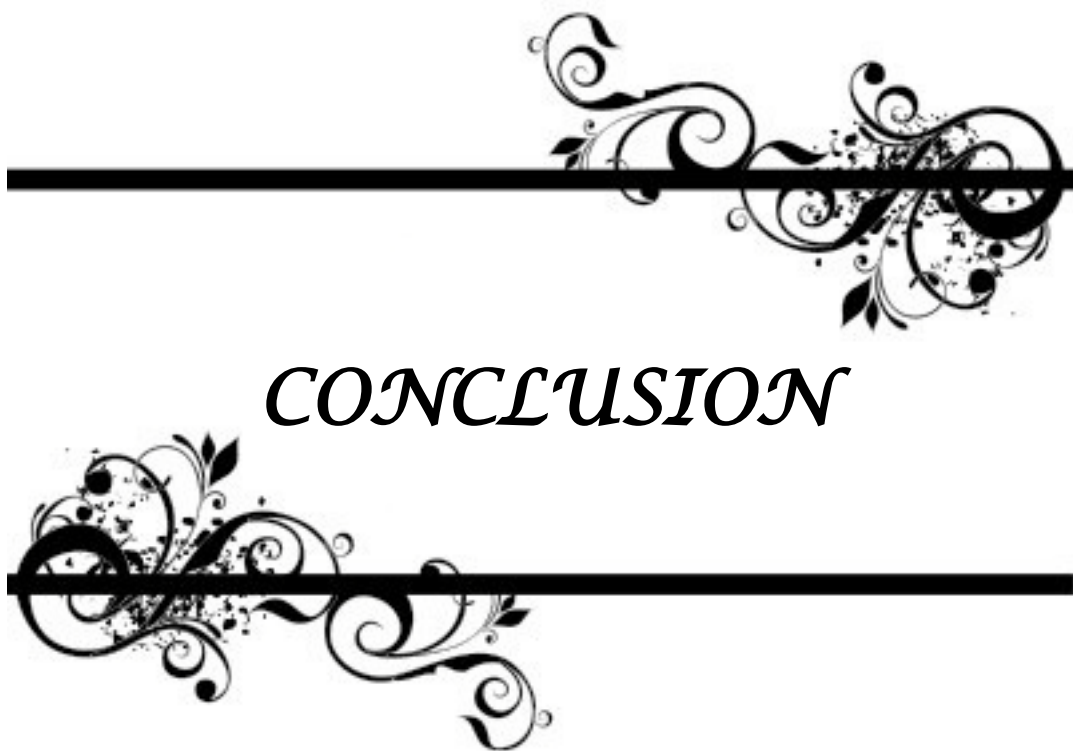
La thyroïdostimuline (TSH) doit être dosée avant le début du traitement puis tous les trois mois. La majorité des patients présentant une anomalie du bilan hormonal présenteront des symptômes d'hypothyroïdie : asthénie, anorexie, myxœdème, intolérance au froid.

Une hormonothérapie substitutive est parfois nécessaire, elle permet la disparition des symptômes liés à l'hypothyroïdie dans 50% des cas.

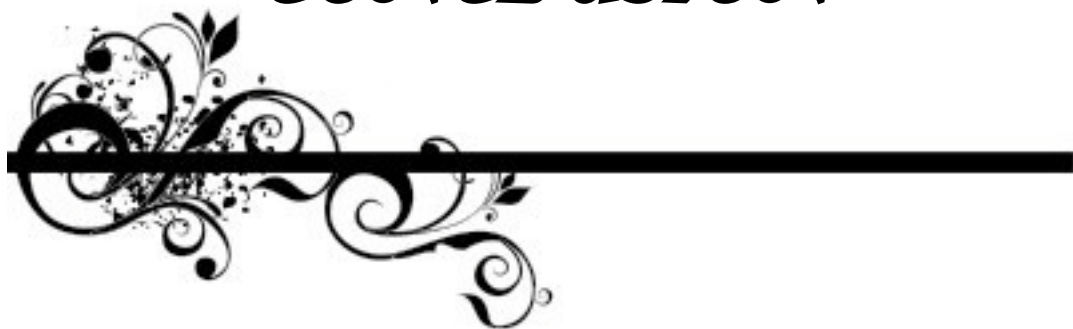
Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

Dans notre étude l'hypothyroïdie a été retrouvé dans 10 % des cas, il s'agit d'un patient ayant déjà un antécédent d'hypothyroïdie sous traitement substitutif.

D'une manière générale, l'avènement des traitements anti-angiogéniques a suscité un immense espoir dans nos pays même si leur utilisation en néoadjuvant n'a pas encore été bien validée par des études randomisées (147) et que leur coût les rend pour le moment inaccessible à la majorité de nos populations. Du fait de leur profil clinique nos patients peuvent bien intégrer les études multicentriques en cours sur l'utilisation de ces thérapies ciblées (en adjuvant, en néoadjuvant). Dans notre contexte, l'apport de ces nouvelles molécules serait immense si elles parvenaient à réduire significativement la taille d'une tumeur primitive ou d'un thrombus cave permettant ainsi de réséquer une tumeur initialement inextirpable ou si elles parvenaient à éradiquer des micrométastases à la suite d'une néphrectomie élargie.



CONCLUSION



Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

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 cellules claires.

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

Le traitement des carcinomes rénaux à cellules claires métastatiques 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 traitements antiangiogéniques.

Grâce à ces nouvelles molécules, la survie globale et la survie sans progression ont été allongées chez les patients atteints d'un carcinome rénal métastatique.

Même s'il n'existe pas encore de preuve évidente de la nécessité d'une néphrectomie cytoréductrice avant ou après thérapie ciblée, il semble qu'elle conserve une place importante dans le traitement du cancer du rein métastatique.

En outre, chez des patients bien sélectionnés, la néphrectomie partielle ou laparoscopique ainsi que la métastasectomie jouent aussi un rôle non négligeable dans cette prise en charge multimodale. Les critères pronostiques permettant de prévoir un bénéfice ou pas de cette chirurgie s'affinent.

Enfin, les réponses quant à la nécessité ainsi que la chronologie d'une néphrectomie cytoréductrice à l'ère des anti-angiogéniques seront peut-être apportées par deux essais prospectifs randomisés actuellement en cours (CARMENA, EORTC 30073).



RESUMES



Résumé

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. Le cancer du rein métastatique représente 15 à 25 % de l'ensemble des cancers du rein, sa prise en charge a connu une véritable révolution depuis l'avènement des thérapeutiques ciblées néanmoins la chirurgie reste le traitement curatif par excellence surtout en cas de métastase unique. Les sièges les plus fréquents de métastases sont le poumon, le foie, l'os et le cerveau. La finalité de notre étude est d'éclairer la place et la faisabilité de la chirurgie dans la prise en charge du cancer du rein métastatique. C'est une étude rétrospective avec analyse des paramètres épidémiologiques, cliniques, paracliniques, anatomopathologiques et thérapeutiques d'une série de 10 cas de cancer du rein métastatique colligés au service d'urologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech sur une période de 2ans. L'âge moyen dans notre série était de 65,5ans (53 à 80 ans). Le sexe masculin prédominait avec un sex ratio de 1,5. L'HTA, l'obésité et le tabagisme étaient les facteurs de risque prédominants. Quatre cas (40%) des patients étaient symptomatiques, les motifs de consultation les plus fréquents étaient La douleur lombaire et l'hématurie retrouvés associés dans 40% des cas, une masse lombaire (30%), une triade classique (30%). Six patients (60%) ont été découverts fortuitement. Le diagnostic a été retenu sur des arguments cliniques, radiologiques et anatomopathologiques. L'échographie a permis le diagnostic du néoplasme chez la plupart des patients et la TDM a été utilisée comme moyen diagnostic, et dans le bilan d'extension de la tumeur chez tous nos malades. Tous les patients ont été diagnostiqués au stade de métastases synchrones. Le nombre de sites métastatiques était variable, 20% des patients avaient un site métastatique unique, 40% : 2 sites, et 40% : ≥ 3 métastases ; le poumon était le premier site métastatique impliqué dans 70% des cas , suivi de la plèvre (30%), du foie (30%), surrénale (30%), os (20%) et la thyroïde (10%). Le traitement a consisté en une néphrectomie totale élargie chez tous les malades, un curage ganglionnaire (50%), une métastasectomie (20%) et le traitement

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

antiangiogénique en complément chez tous les malades. L'étude anatomo-pathologique a retrouvé un carcinome à cellules claires du rein dans 80% des cas. Notre série a été marquée par 4 décès. Même s'il n'existe pas encore de preuve évidente de la nécessité d'une néphrectomie cytoréductrice avant ou après thérapie ciblée, il semble qu'elle conserve une place importante dans le traitement du cancer du rein métastatique, particulièrement en termes de survie globale.

MOTS Clés : Cancer du rein métastatique, Néphrectomiecytoréductrice, Métastasectomie, Thérapie ciblée

Abstract

Renal cell carcinoma represents 3% of adult cancers. It ranks third among urological cancers after prostate and bladder cancer. Metastatic renal cell carcinoma accounts for 15 to 25% of all kidney cancers, its management has undergone a real revolution since the advent of targeted therapies, nevertheless surgery remains the best treatment option, especially in cases of single metastasis. The most common sites of metastasis are the lung, liver, bone and brain. The aim of our study is to determine the Role of surgery in the management of metastatic renal cell carcinoma. This is a retrospective study Involves the analysis of epidemiologic, clinical, pathological and therapeutic parameters of 10 cases of metastatic renal cell carcinoma Collected over a period of 2 yeras, in the urology department of the Military Hospital Avicenna of marrakech. The mean age at diagnosis was 65,5 years (53 to 80 years). The male gender is predominant with a ratio of 1,5. Arterial hypertension, obesity and smoking were the predominant risk factors. 4 patients were symptomatic.the most frequent reasons for consultation were lumbar pain and haematuria associated in 40% of cases, lumbar mass (30%), a classic triad (30%). Six cases (60%) were accidentally discovered. The diagnosis was based on clinical, radiological presentations as well asHistologic findings. Ultrasonography suggested the diagnosis of neoplasm in most of our patients ; CT was used as a means of diagnosis, and in tumor extension assessment. All patients were diagnosed at the stage of synchronous metastases. The number of metastatic sites was variable, 20% of the patients had only one metastatic site ,40% had 2 sites and 40% had more than 3 sites. The lung was the first metastatic site involved in 70%, followed by pleura (30%), liver (30%), adrenal (30%), bone (20%) and thyroid (10%).The treatment consisted of radical nephrectomy for all the patients,lymph node dissection for 50%of cases, metastasectomy for20% of cases, and the antiangiogenic treatment supplement for all the patients. Histological study found a clear cell adenocarcinoma for 8 patients (80%).4 deaths have been declared in our series. Although there is not yet a clear evidence of the need for cytoreductive nephrectomy before or after

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

targeted therapy, it appears to remain important in the treatment of metastatic renal cell carcinoma especially in terms of overall survival.

KEYWORDS : Metastatic renal cell carcinoma; Cytoreductive nephrectomy; Metastasectomy; Targeted therapy

ملخص

سرطان الكلى يمثل 3 ٪ من السرطانات. وهو يحتل المرتبة الثالثة بعد سرطان البروستات او المثانة. سرطان الكلى المنتشر يمثل 15 إلى 25٪ من جميع سرطان الكلى، وقد عرفت إدارته ثورة حقيقية منذ ظهور العلاجات المستهدفة. مع ذلك تعد الجراحة وسيلة العلاج الانجع خاصة في حالات الانتشار في موقع واحد. المواقع الأكثر شيوعا للانتشار الورم هي: الرئة، الكبد، العظام والدماغ. الغرض من دراستنا هو تسليط الضوء على مكانة وجدوى الجراحة في علاج سرطان الكلى المنتشر. وهي دراسة رجعية مع تحليل المعلومات السريرية والمرضية والعلاجية لسلسلة من 10 حالات سرطان الكلى المنتشر التي تم جمعها في قسم امراض المسالك البولية في مستشفى ابن سينا العسكري في مراكش على مدى فترة سنتين. في هذه السلسلة كان متوسط عمر المرضى 65.5 سنة (53 إلى 80 سنة) مع غلبة الذكور بمعدل 6 حالات مقابل 4 حالات من الإناث. وكانت السمنة والتدخين عوامل الخطر السائدة. تواجدت الاعراض السريرية لدى اربع حالات (40%). اغلب الاستشارات كانت بسبب الام في جانب الظهر وبيلة دموية (40%)، وجود كتلة في التجويف البطني (30%) والثالوث الكلاسيكي (30%)، بينما كان اكتشاف المرض عن طريق الصدفة لدى (60%) من الحالات. تم التشخيص عن طريق الفحص السريري، التصوير بالأشعة والفحص التشريحي. سمح التصوير بالموجات فوق الصوتية بتشخيص الأورام لدى معظم المرضى واستخدم التصوير المقطعي كوسيلة للتشخيص، وفي تقييم تمديد الورم لدى جميع مرضانا. تمت شخيص جميع المرضى في مرحلة الانتشار المتزامن للورم. وكان عدد مواقع الانتشار متغير، حيث أن في 20 ٪ من الحالات كان الانتشار في موقع وحيد، وفي 40 ٪ من الحالات كان الانتشار في موقعين، وفي 40 ٪ من الحالات 3 مواقع او اكثر. وكانت الرئة أول موقع للانتشار (70%)، يليها غشاء الجنب (30%)، الكبد (30%)، الغدة الكظرية (30%)، العظام (20%) والغدة الدرقية (10%) وقد تمثل العلاج في الاستئصال الكلي الموسع للكلى لدى جميعا المرضى، تشريح العقد الليمفاوية لدى (50%) من الحالات واستئصال الورم في مواقع الانتشار لدى (20%) من الحالات. بالإضافة الى العلاجات المستهدفة التي استفاد منها جميع المرضى. أكدت الفحوص التشريحية وجود سرطان كلوي دوخلايا صافية لدى 80% من الحالات. عرفت سلسلتنا تسجيل 4 وفيات. على الرغم من عدم وجود دليل واضح حتى الآن على الحاجة إلى استئصال الكلى قبل أو بعد العلاج المستهدف، يبدو أنه يكتسب أهمية كبيرة في علاج سرطان الكلى المنتشر خاصة من حيث احتمالية البقاء على قيد الحياة بشكل عام.

الكلمات الأساسية: سرطان الكلى المنتشر، استئصال الكلى، استئصال ورم مواقع الانتشار، العلاجات المستهدفة



ANNEXES



ANNEXE 1 :

Fiche d'exploitation

Identité

Nom, Prénom :

Sexe :

Age :

ATCDS

Personnels médicaux :

Chirurgicaux :

Familiaux :

Facteurs de risque :

Tabagisme
Hérédité
Obésité
Dialyse
Transplantation
HTA

Délai diagnostique :

Circonstances de découverte :

-Fortuite oui non

-Symptomatique oui non

Si oui lesquels :

-manifestations liés à une localisation secondaire oui non

Si oui :

Unique 2 métastases ≥ 3

-syndrome paranéoplasique oui non

Clinique :

Signes cliniques :

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

- Hématurie macroscopique oui non
- Douleur lombaire oui non
- AEG oui non

Examen physique :

- TA :
- T° :
- Masse lombaire oui non
- Signes de compression veineuse (OMI, CC) oui non
- Signes de métastases oui non

Si oui : ADP HPM douleur euse

- Autres :

Examens paracliniques :

Radiologie :

- Echographie :

-TDM : localisation :

Taille :

Envahissement locorégional :

Métastases : -GG lomboaortiques :

-Atteinte veineuse : Veine rénale
VCI

-IRM :

AUTRES :

Biologie :

-NFS :

-Fonction rénale :

-Calcémie :

-LDH :

-Bilan hépatique

-Autres :

PBR *oui* *non*

Si oui résultats :

Traitement :

 Néphrectomie cytoreductrice :

 Curage ganglionnaire :

 Metastasectomie :

Anatomopathologie :

 Type histologique :

 Stades pTNM :

 Grade nucléaire :

 Composante sarcomatoïde :

 Embols vasculaires :

Thérapie ciblée

-Délai d'initiation :

-Molécule :

-Protocole :

-Complications du traitement :

-Réponse au traitement :

Evolution :

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

Annexe 2 :

Classification de l'Organisation mondiale de la santé 2004 des tumeurs du rein (60)	
Tumeurs à cellules Rénales	Carcinome à cellules rénales claires (ou conventionnelles) Carcinome kystique multiloculaire à cellules claires Carcinome à cellules rénales papillaires Carcinome à cellules rénales chromophobe Carcinome des tubes collecteurs de bellini Carcinome rénal médullaire Carcinome avec translocation X p11,2 avec expression TFE3 Carcinome associé au neuroblastome Carcinome fusiforme et tubuleux à stroma mucineux Carcinome à cellules rénales non classé Adénome papillaire cortical Oncocytome rénal
Tumeurs Métanéphriques	Adénome et adénofibrome métanéphrique Tumeurs stromale métanéphrique
Tumeurs néphroblastiques	Néphroblastome Néphroblastome kystique partiellement différencié
Tumeurs neuroendocrines	Carcinoïde Carcinome endocrine Tumeur neuroectodermique primitive Neuroblastome Pheochromocytome
Tumeurs Germinales	Tératome Choriocarcinome
Tumeurs mésenchymateuses	survenant principalement chez les enfants : Sarcome à cellules claires, Tumeurs Rhabdoïdes, Nephrome mésoblastique congénital, Tumeur rénale ossifiante des enfants Survenant principalement chez les adultes : Léiomyosarcome, Angiosarcome, Rhabdomyosarcome, Histiocytome fibreux, Ostéosarcome, Angiomyolipome dont la variété épithéloïde, Léimyome, Hémangiome, Lymphangiome, Tumeur à cellules juxtaglomérulaires, Tumeur cellulaire interstitielle rénomédullaire, Schwanome, Tumeur fibreuse solitaire.
Tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses	Néphrome kystique Tumeur mixte épithéliale et stromale Sarcome synovial
Tumeurs hématopoïétiques et lymphoïdes	Lymphome Leucémie Plasmocytome
Tumeurs Métastatiques	

Annexe 3 :

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique

Classification OMS 2016.(nouvelle) (61)	
<p>Tumeurs malignes à cellules rénales Carcinome à cellules claires du rein Néoplasie kystique multiloculaire rénale de faible potentiel de malignité Carcinome rénal papillaire Carcinome rénal associé à la HLRCC Carcinome à cellules chromophores Carcinome des tubes collecteurs Carcinome du rein médullaire Carcinome associé aux translocations MITF Carcinome lié un déficit en succinate déshydrogénase (SDHB) Carcinome tubuleux et mucineux à cellules fusiformes Carcinome tubulo-kystique Carcinome associé à la maladie kystique acquise Carcinome rénal papillaire à cellules claires Carcinome inclassé</p> <p>Tumeurs métanéphriques Adénome métanéphrique Adénofibrome métanéphrique Tumeur stromale métanéphrique</p> <p>Tumeurs néphroblastiques Restes néphrogéniques Néphroblastome</p> <p>Tumeurs mésenchymateuses de l'enfant Sarcome à cellules claires Tumeur rhabdoïde Néphrome mésoblastique congénital Tumeur rénale ossifiante de l'enfant</p>	<p>Tumeurs mésenchymateuses de l'adulte Léiomyosarcome (incluant ceux de la veine rénale) Angiosarcome Rhabdomyosarcome Histiocytofibrome malin Hémangiopéricytome Ostéosarcome Angiomyolipome Angiomyolipome épithélioïde Léiomyome Hémangiome Lymphangiome Tumeur à cellules juxtaglomérulaires Tumeur interstitielle rénale médullaire Schwannome Tumeur fibreuse solitaire</p> <p>Tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses Néphrome kystique Tumeur mixte épithéliale et stromale Synovialosarcome</p> <p>Tumeurs neuroendocrines Tumeur carcinoïde Carcinome neuroendocrine Tumeur primitive de neuroectodermiques Neuroblastome Phéochromocytome</p> <p>Tumeurs lymphoïdes et hématopoïétiques Lymphome Leucémie Plasmocytome</p> <p>Tumeurs germinales Tératome Choriocarcinome</p> <p>Tumeurs métastatiques</p>

Annexe 4 : Performancestatus (148)

Grade	Correspondance clinique
0	Activité normale
1	Patient restreint dans son activité physique, mais restant ambulateur
2	Patient alité moins de 50% du temps
3	Patient complètement alité

Annexe 5 : indice de karnofsky (148)

Définition	%	Critères
Capable de mener une activité normale et de travailler ; pas besoin de soins particuliers	100	Normal ; pas de plaintes ; pas d'évidence de maladie
	90	Capable d'une activité normale ; signes ou symptômes mineurs en relation avec la maladie
	80	Activité normale avec effort ; signes ou symptômes de la maladie
Incapable de travailler ; capable de vivre à domicile et de subvenir à la plupart de ses besoins	70	Capacité de subvenir à ses besoins ; incapable d'avoir une activité normale et professionnelle active
	60	Requiert une assistance occasionnelle mais est capable de subvenir à la plupart de ses besoins
	50	Requiert une assistance et des soins médicaux fréquents
Incapable de subvenir à ses besoins ; requiert un équivalent de soins institutionnels ou hospitaliers	40	Invalide ; requiert des soins et une assistance importante
	30	Sévèrement invalide ; hospitalisation indiquée bien que le décès ne soit pas imminent
	20	Extrêmement malade ; hospitalisation nécessaire ; traitement actif de soutien nécessaire
	10	Mourant ; mort imminente
	0	0 Décédé

Annexe 6 :

Classification de Fuhrman (71)

Grade 1	Noyaux ronds, d'environ 10 μm , avec nucléole mal visible ou absent
Grade 2	Noyaux ronds, un peu irréguliers, d'environ 15 μm , avec nucléole visible mais petit
Grade 3	Noyaux très irréguliers, d'environ 20 μm , avec nucléole large et proéminent
Grade 4	Noyaux bizarres ou multi-lobés de plus de 20 μm , avec un nucléole proéminent et une chromatine irrégulière



BIBLIOGRAPHIE



1. **Charles T., Lindner V., Matau A., Roy C., Lang H.**
Cancer du rein EMC (Elsevier Masson, SAS, Paris)
Urologie 2010;18-096-A-10.
2. **Fiatte P.**
Urologie des Docteurs Fiatte et Cuvillier : Cancer du rein. www.urologiefiatte.com. 2012
3. **Mejean A, Lebret T.**
Prise en charge du cancer rénal métastatique.
Prog Urol 2008;18(suppl. 7):S298—308
4. **F. Arroua, C. Maurin, A.Carcenac, E. Ragni, D. Rossi, C. Bastide.**
Place de la chirurgie (néphrectomie cytoréductrice et métastasectomie) dans la prise en charge du cancer du rein métastatique.
Progrès en urologie 2010;20:1175—1183
5. **Singer EA, Gupta GN, Srinivasan R.**
Targeted therapeutic strategies for the management of renal cell carcinoma.
Curr Opin Oncol 2012.
6. **Coulange C, Rambeau JJ.**
Cancer du rein de l'adulte. Chapitre 2 historiques.
Prog urol, 1997;7: 751-762.
7. **A. Qarro, A. Ammani, K. Bazine, M. Asseban, M. Najoui, S. Jamaledine, A. Beddouch, M. Lezrek, M. Alami**
La chirurgie conservatrice dans le cancer du rein
African Journal Of Urology 2013;19:205-210
8. **Ferlay J et al.**
International Agency for Research on Cancer (IARC). Globocan 2002 : Cancer IncidenceMortality and Prevalence Worldwide.
Lyon, France : IARCPress ; 2004
9. **Agouzal K.**
Cancer du rein de l'adulte (à propos de 141 cas). Université Mohamed V - Souissi Faculté de médecine et de pharmacie-Rabat année : 2009

10. Département de médecine.

Unité d'anatomie université de Fribourg.

M.Adé-Damilano : 2005-2006

11. Henry N, Sèbe P.

Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure.

EMC (Elsevier Masson SAS, Paris),Néphrologie,18-001-C-10

12. Sampaio FJ

Renal anatomy.

UrolClin Nam 2000;27:585-607

13. Mejean. A, Leuret. T.

Angiogenèse : l'exemple du cancer renal.

Prog Urol 2008;7:S309-S314.

14. Jemal A, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ.

Cancer statistics.

CA Cancer J Clin 2008;58:71-96

15. B.Fall,B.Diao,Y.Sow,A.Sarr, A.Thiam, PA.Fall , AK.Ndoye, C.Sylla, M.Ba, V.Mendes,BA.Diagne.

Le cancer du rein de l'adulte au Sénégal : aspects épidémiologiques et cliniques actuels et évolution du profil sur les deux dernières décennies.

Prog Urol 2011;21(8):521-526.

16. Registre des cancers.

Centre hospitalier d'oncologie de Marrakech ;2007

17. Karim Bensalah, François Guillé, Sebastien Vincendeaul, Nathalie Riouxleclercq, Andrea Manunta, Bernard Lobel, Jean-Jacques Patard.

Facteurs pronostiques cliniques et anatomopathologiques des cancers du rein avec thrombus cave.

Progrès en Urologie (2004),14,160-166

18. Hetet. JF, Rigaud. J, Renaudin. K, Battisti. S, Braud. G, Bouchot. O, et al.

Etude retrospective des nephrectomies elargies par laparoscopie retroperitoneale.

Progres en Urologie (2005), 15, 10-17.

19. JEAN-FRANCOIS POISSON, ARNAUD MEJEAN, VINCENT HUPERTAN, YVES CHRETIEN, BERTRAND DUFOUR, NICOLAS THIOUNN

Tumeurs du rein : etude monocentrique de 810 patients : evolution sur 15 ans
Progres en Urologie 2005;15:1056-1061

20. Valentin Arnoux,

Base de données sur les tumeurs du rein.
2012 Université Joseph Fourier faculté de médecine de GRENOBLE.

21. M. Benjelloun, A. Nouri, Y. Ghannam, T. Karmouni, K. El Khader, A. Koutani, A.Ibn Attya et M. Hachim,

Le cancer du rein chez l'adulte. Etude rétrospective à propos de 155 cas
African Journal of Urology, vol 15, N.O 4, 2009

22. Mejean. A. Mejean. A.

Epidémiologie des tumeurs du rein.
Prog Urol 2003;13:1193

23. Andreas Thorstenson, Martin Bergman Ann-Helen Schermanplogell, Soheila Hosseinnia, Borje Ljungberg, Jan Adolfsso Et Sven Lundstam.

Tumour characteristics and surgical treatment of renal cell carcinoma in Sweden 2005-2010 : a population-based study from the National Swedish Kidney Cancer Register.
Scandinavian Journal of Urology. 2014

24. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjonneland A, 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

25. Culine S, Patard JJ.

Le cancer du rein. Oncologie pratique.
Paris: Springer; 2008 (211 p)

26. Villeneuve PJ, Schaubel DE, Fenton SS, Shepherd FA, Jiang Y, Mao Y.

Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients.
Am J Transplant 2007;7:941-8

27. Pavlovich CP, Schmidt LS.

Searching for the hereditary causes of renal cell carcinoma.
Nat Rev Cancer 2004;4:381-93

- 28. Edeline J, Vigneau C, Patard J-J, Rioux-Leclercq N.**
Signalling pathways in, renal-cell carcinoma : from the molecular biology to the future therapy.
Bull Cancer. 2010;97:5 15
- 29. Lee JE, Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Albanes D, Bernstein L, et al.**
Alcohol intake and renal cell cancer in a pooled analysis of 12 prospective studies.
J Natl Cancer Inst 2007;99:801-10
- 30. Chow WH, Devesa SS.**
Contemporary epidemiology of renal cell cancer.
Cancer J 2008;14:288-301
- 31. Cooperberg MR, Mallin K, Ritchey J, Villalta JD, Carroll PR, Kane CJ.**
Decreasing size at diagnosis of stage 1 renal cell carcinoma: analysis from the National Cancer Data Base, 1993 to 2004.
J Urol 2008;179:2131-5
- 32. Peyromaure. M, Delongchamps. N.B, Roffi. F, Debre.B, Zerbib.M.**
Resultats de la nephrectomie elargie a ciel ouvert : a propos d'une serie de 230 patients.
Prog Urol, 2005;15 18-22.
- 33. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P.**
Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information.
Urol Oncol 2002;7:135-40
- 34. Patard JJ, Leray E, Cindolo L, Ficarra V, Rodriguez A, De La Taille A, et al.**
Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma.
J Urol 2004;172:858-62
- 35. K.H. Tijani, C.C. Anunobi, E.V. Ezenwa, A. Lawal, M.Y.M. Habeebu, E.A. Jeje, M.A. Ogunjimi, M.O. Afolayan**
Adult renal cell carcinoma in Lagos : Experience and challenges at the Lagos University Teaching Hospital
African Journal of Urology (2012)
- 36. Janane. A, Hachi. H, Tijami. F, Jalil. A, Othmani. M, Boughtab. A, et al.**
Cancer du rein : a propos de 47 cas.
Prog Urol 2003;37(2):57-60.

- 37. Fekak. H, Bennani. S, Taha. A, Rabii. R, Joual. A, Sarf. S, et al.**
Le cancer du rein. A propos de 170 cas.
Ann Urol 2001;35:249–56.
- 38. Zhang JQ, Fielding JR, Zou KH.**
Etiology of spontaneous perirenal hemorrhage: a meta-analysis.
J Urol 2002;167:1593–6
- 39. Gold PJ, FeferA, Thompson JA.**
Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma.
Semin Urol Oncol 1996;14:216–222
- 40. Ng CS, Wood CG, Silverman PM, Tannir NM, Tamboli P, Sandler CM.**
Renal cell carcinoma: diagnosis, staging, and surveillance.
AJR Am J Roentgenol 2008;191:1220–32
- 41. Robbin ML, Lockhart ME, Barr RG.**
Renal imaging with ultrasound contrast: current status.
Radiol Clin North Am 2003;41:963–78
- 42. 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
- 43. Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, Corl FM, Fishman EK.**
Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three-dimensional CT.
Radiographics 2001; 21(suppl):S237–S254
- 44. Israel GM, Bosniak MA.**
How I do it: evaluating renal masses.
Radiology 2005;236:441–50.
- 45. Bosniak MA.**
The current radiological approach to renal cysts.
Radiology 1986;158:1–10.

46. Curry NS, Cochran ST, Bissada NK.

Cystic renal masses: accurate Bosniak classification requires adequate renal CT
Am J Roentgenol 2000;175:339–342

47. Jinzaki M, Tanimoto A, Narimatsu Y, Ohkuma K, Kurata T, Shinmoto H, Hiramatsu K, Mukai M, Murai M.

Angiomyolipoma : imaging findings in lesions with minimal fat.
Radiology 1997;205: 497–502.

48. Lemaitre L, Caudon M, Dubrulle F, Mazeman E.

Imaging of angiomyolipomas.
Semin Ultrasound CT MR. 1997;18:100–14

49. Hubert J, Descotes J–L, Helenon O.

Association Française d’Urologie.
L’urologie par ses images : Partie C. Chapitre II.
Cancer du rein, 2003, 885–894

50. Choyke PL, Walther MM, Wagner JR, Rayford W, Lyne JC, Linehan WM.

Renal cancer: preoperative evaluation with dual–phase three–dimensional MR angiography.
Radiology 1997;205:767–71

51. O Rouviere, L Brunereau, D Lyonnet, P Rouleau.

Bilan d’extension et surveillance des tumeurs malignes du rein
J Radiol 2002; 83: 805–822

52. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al.

Bevacizumab plus interferon alpha– 2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a double–blind phase III trial.
Lancet 2007

53. Griffin N, Gore ME, Sohaib SA.

Imaging in metastatic renal cell carcinoma.
AJR Am J Roentgenol 2007;189:360–70

54. A. Atmani, D. Valleix, S. Blaise, F. Labrousse, B. Pech De La Clause, F. Lachachi, S. Durant Fontanier, B. Descottes.

Métastases intra thyroïdiennes des cancers du rein : à propos de deux cas
Annales de Chirurgie 127 (2002) 532–534.

55. COULANGEC., RAMBEAU JJ.

Cancer du rein de l'adulte : Clinique. Rapport du 97^e congrès de l'Association Française d'Urologie.

Prog Uro / 1997

56. Domez T., Kale M., Ozyurek Y., Atalay H.

Erythrocyte sedimentation rates in patients with renal cell carcinoma.

Eur.Urol.1992;21(suppl 1):51-52.

57. COULANGE.C, Hardwigsen.J, Le Treut.P.

Cancer du rein.

Annales d'urologie40 (2006)

58. 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

59. Eble JN.

Recommendations for examining and reporting tumor-bearing kidney specimens from adults.

Semin Diagn Pathol 1998;**15**:77-82

60. Eble JN, World Health O, International Agency for Research on C, International Academy of P.

Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs.

Lyon; Oxford: IARC Press; Oxford University Press;2004.

61. K. Bensalah, L. Albiges, J.-C. Bernhard, P. Bigot, T. Bodin, R. Boissier, J.-M. Corr as, P. Gimel, J.-A. Long, F.-X. Nouhaud, I. Ouzaid, P. Paparel, N. Rioux-Leclercq, A. M jean

Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer du rein

Progrès en Urologie (2016) ;27,Suppl.1:S27-S52

62. Pignot G, Elie C, Conquy S, Vieillefond A, Flam T, Zerbib M, 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

63. Klatte T, Han KR, Said JW, Bohm M, Allhoff EP, Kabbinavar FF, et al.

Pathobiology and prognosis of chromophobe renal cell carcinoma.

UrolOncol 2008;**26**:604

64. Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ.

Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures.
Washington, DC:Armed Forces Inst. Of Pathology; 2004)

65. Shen SS, RoJY, TamboliP, Truong LD, Zhai Q, Jung SJ, et al.

Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of kidney is probably a variant of papillary renal cell carcinoma with spindle cell features.
Ann DiagnPathol 2007;11:13-21.

66. Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh QD, Pantuck AJ, Klatte T, Lam JS, et al.

Unclassified renal cell carcinoma: an analysis of 85 cases.
*BJU Int*2007;100:802-8.

67. Ficarra V, Galfano A, Novara G, Iafrate M, Brunelli M, Secco S, et al.

Risk stratification and prognostication of renal cell carcinoma.
WorldJ Urol 2008;26:115-25

68. Sobin L, Gospodarowicz M & Wittenkind C.

TNM Classification of malignant tumors.
UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009:255-7.

69. Moch H, Cubilla A L, Humphrey PA, Reuter VE & Ulbright TM.

The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours.
Eur. Urol 2016;70:93-105

70. Gnarr JR, Tory K, Weng Y, Schmidt L, Wei MH, Li H, et al.

Mutations of the VHL tumor suppressor gene in renal carcinoma.
Nat. Genet. 1994;7:85-90.

71. Lang H, Lindner V, De Fromont M, Molinie V, Letourneux H, Meyer N et al.

Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma : Assessment of 241 patients with > 15-year follow-up.
Cancer, 2005;103: 625-629.

72. Rious-Leclercq N, Karakiewicz P-I, Trinh Q-D, Ficarra V, Cindolo L, De La Taille A et al.

Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma.
Cancer, 2007; 109:868-874.

73. Comperat E, Camparo P, Vieillefond A.

Classification anatomopathologique des tumeurs du rein.
J Radiol 2006;**87**:1015–24

74. Dall'Oglio MF, Antunes AA, Sarkis AS, Crippa A, Leite KR, Lucon AM, et al.

Microvascular tumour invasion in renal cell carcinoma: the most important prognostic factor.
BJU Int 2007;**100**:552–5

75. Sorbellini M, et al.

A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma.
J. Urol 2005;**173**:48–51.

76. Zigeuner R, 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

77. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M.

Interferon- α as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma.
J Clin Oncol 2002;**20**:289–96.

78. Heng DYC, 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.

79. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al.

External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study.
Lancet Oncol 2013;**14**:141–8.

80. Ko JJ, Choueiri TK, Rini BI, Lee J-L, Kroeger N, Srinivas S, et al.

First-, second-, third-line therapy for mRCC: benchmarks for trial design from the IMDC.
Br J Cancer 2014;**110**:1917–22

- 81. Kroeger N, Xie W, Lee J-L, Bjarnason GA, Knox JJ, Mackenzie MJ, et al.**
Metastatic non-clear cell renal cell carcinoma treated with targeted therapy agents: Characterization of survival outcome and application of the International mRCC Database Consortium criteria.
Cancer 2013;119:2999-3006.
- 82. Dekernion JB, Ramming KP, Smith RB.**
The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis.
J Urol 1978;120(2):148-52
- 83. Mosharafa A, Koch M, Shalhav A, Gardner T, Logan T, Bihrlé R, et al.**
Nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: Indiana university experience.
Urology 2003;62(4):636-40.
- 84. Freed SZ.**
Nephrectomy for renal cell carcinoma with metastases.
Urology 1977;9(6):613-6.
- 85. Spencer WF, Linehan WM, Walther MM, Haas GP, Lotze MT, Topalian SL, et al.**
Immunotherapy with interleukin-2 and alpha-interferon in patients with metastatic renal cell cancer with in situ primary cancers: a pilot study.
J Urol 1992;147(1):24-30.
- 86. Robertson CN, Linehan WM, Pass HI, Gomella LG, Haas GP, Berman A, et al.**
Preparative cytoreductive surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with adoptive immunotherapy with interleukin-2 or interleukin-2 plus lymphokine-activated killer cells.
J Urol 1990;144(3):614-7
- 87. Dosquet C, Coudert MC, Lepage E, Cabane J, Richard F.**
Angiogenic factors, cytokines, and soluble adhesion molecules prognostic factors in patients with renal cell carcinoma?
Clin Cancer Res 1997;3(12 Pt 1):2451-8.
- 88. Edgren M, Lennernas B, Larsson A, Nilsson S.**
Serum concentrations of VEGF and b-FGF in renal cell, prostate and urinary bladder carcinomas.
Anticancer Res 1999;19(1B):869-73.

89. Sato K, Tsuchiya N, Sasaki R, Shimoda N, Satoh S, Ogawa O, et al.

Increased serum levels of vascular endothelial growthfactor in patients with renal cell carcinoma.

Jpn J Cancer Res 1999;90(8):874—9.

90. Wood CG.

The role of cytoreductive nephrectomy in the management of metastatic renal cell carcinoma.

Urol Clin North Am 2003;30(3):581—8.

91. 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(23):1655—9.

92. 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.

93. Flanigan RC, Mickisch GH, Sylvester R, Tangen CM, Van Poppel H, Crawford ED.

Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis.

J Urol 2004;171:1071–6.

94. Pantuck AJ, Belldegrun AS, Figlin RA.

Nephrectomy and interleukin-2 for metastatic renal-cell carcinoma.

N Engl J Med 2001;345:1711–2.

95. Tsao et al.

Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy in the United States : a SEER analysis

World J Urol 2012

96. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C 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(1):60–6.

97. Crepel M, Bigot P, Bernhard JC et al.

Nephrectomy improves overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma in cases of favourable MSKCC or ECOG prognostic features.

Eur Urol 2011 (Suppl.).

98. You D, Jeong IG, Ahn JH et al.

The value of cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy.

J Urol 2011;185(1):54–9.

99. Warren M, Venner PM, North S, Cheng T, Venner C, Ghosh S, et al.

A population-based study examining the effect of tyrosinekinase inhibitors on survival in metastatic renal cell carcinoma in Alberta and the role of nephrectomy prior to treatment.

CanUrol Assoc J 2009;3(4):281—9.

100. Pantuck AJ, Belldegrun AS, Figlin RA.

Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: is it still imperative in the era of targeted therapy?

Clin Cancer Res 2007;13(2 Pt2):693s—6s.

101. Kassouf W.

Impact of tyrosine kinase inhibitors and cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma.

Can Urol Assoc J 2009;3(4):292.

102. Heng D, Wells JC, Rini BI, Beuselinck B, Lee JL et al.

Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: Results from the international metastatic renal cell carcinoma database consortium.

European Urology 2014;66:704–710

103. Cloutier V, Capitanio U, Zini L et al.

Thirty-day mortality after nephrectomy: clinical implications for informed consent.

Eur Urol 2009;56(6):998–1003.

104. Bennett RT, Lerner SE, Taub HC, Dutcher JP, Fleischmann J.

Cytoreductive surgery for stage IV renal cell carcinoma.

J Urol 1995;154:32–4.

105. Mani S, Todd MB, Katz K, Poo WJ.

Prognostic factors for survival in patients with metastatic renal cancer treated with biological response modifiers.

J Urol 1995;154:35–40.

106. Levy DA, Swanson DA, Slaton JW, Ellerhorst J, Dinney CP.

Timely delivery of biological therapy after cytoreductive nephrectomy in carefully selected patients with metastatic renal cell carcinoma.

J Urol 1998;159:1168–73.

107. Russo P.

Surgical intervention in patients with metastatic renal cancer: current status of metastasectomy and cytoreductive nephrectomy.

Nat Clin Pract Urol 2004;1:26–30.

108. Fallick ml, McDermott DF, LaRock D, Long JP, Atkins MB.

Nephrectomy before interleukin-2 therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma.

J Urol 1997;158:1691–5.

109. Slaton JW, Perrotte P, Balbay MD.

Reassessment of the selection criteria for cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma.

J Urol 2000;163:79.

110. Han KR, Pantuck AJ, Bui MH, Shvarts O, Freitas DG, Zisman A, et al.

Number of metastatic sites rather than location dictates overall survival of patients with node-negative metastatic renal cell carcinoma.

Urology 2003;61:314–9.

111. Walther MM, Lyne JC, Libutti SK, Linehan WM.

Laparoscopic cytoreductive nephrectomy as preparation for administration of systemic interleukin-2 in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a pilot study.

Urology 1999;53(3):496–501.

112. Rabets JC, Kaouk J, Fergany A, Finelli A, Gill IS, Novick AC.

Laparoscopic versus open cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma.

Urology 2004;64(5):930–4.

- 113. Eisenberg MS, Meng MV, Master VA, Stoller ML, Rini BI, Carroll PR, et al.**
Laparoscopic versus open cytoreductive nephrectomy in advanced renal-cell carcinoma.
J Endo urol 2006;20(7):504—8.
- 114. Krambeck AE, Leibovich BC, Lohse CM, Kwon ED, Zincke H, Blute ML.**
The role of nephron sparing surgery for metastatic (pM1) renal cell carcinoma.
J Urol 2006;176(5):1990—5
- 115. Hutterer GC, Patard JJ, Colombel M, Belldegrun AS, Pfister C, Guille F, et al.**
Cytoreductive nephron-sparing surgery does not appear to undermine disease-specific survival in patients with metastatic renal cell carcinoma.
Cancer 2007;110(11):2428—33.
- 116. Capitanio U, Zini L, Perrotte P, Shariat SF, Jeldres C, Arjane P, et al.**
Cytoreductive partial nephrectomy does not undermine cancer control in metastatic renal cell carcinoma: a population-based study.
Urology 2008;72(5):1090—5.
- 117. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM et al**
Radical nephrectomy with and without lymphnode dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881.
Eur Urol 2009;55: 28.
- 118. . Herrlinger A, Schrott KM, Schott G et al**
What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma.
J Urol 1991;146:1224.
- 119. . Vasselli JR, Yang JC, Linehan WM et al**
Lack of retroperitoneal lymphadenopathy predicts survival of patients with metastatic renal cell carcinoma.
J Urol 2001;166: 68.
- 120. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F et al**
Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection.
J Urol 2003;169: 2076

121. Feuerstein MA, Kent M, Bernstein M et al

Lymph node dissection during cytoreductive nephrectomy: a retrospective analysis.
Int J Urol 2014;21: 874.

122. Gershman B, Thompson RH, Moreira DM, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, Cheville JC, Leibovich BC.

Lymph Node Dissection is Not Associated with Improved Survival among Patients Undergoing Cytoreductive Nephrectomy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Propensity Score Based Analysis.
The Journal of Urology 2017;197:574–579.

123. Motzer RJ, Bukowski RM, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Kim ST, et al.

Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma.
Cancer 2008;113(7):1552—8.

124. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS.

Resection of metastatic renal cell carcinoma.
J Clin Oncol 1998;16(6):2261—6.

125. Russo P, Synder M, Vickers A, Kondagunta V, Motzer R.

Cytoreductive nephrectomy and nephrectomy/complete metastasectomy for metastatic renal cancer.
Sci World J 2007;7:768—78.

126. Daliani DD, Tannir NM, Papandreou CN, Wang X, Swisher S, Wood CG, et al.

Prospective assessment of systemic therapy followed by surgical removal of metastases in selected patients with renal cell carcinoma.
BJU Int 2009;104(4):456—60.

127. Alt ALBSA, Lohse CM, Leibovich B, Blute ML.

Metastasectomy for patients with multiple metastases of renal cell carcinoma : a comparison of complete verse incomplete resection.
J Urol Suppl 2009;181(28):497.

128. Steehler MDKJ, Haseke N, Stadler TC, Bruns C, Graeb C, Hatz R, et al.

Metastasectomy significantly prolongs survival in patients with metastatic renal cell cancer.
J Urol Suppl 2009;181(28):498.

129. Mendel DB, Laird AD, Xin X, Louie SG, Christensen JG, Li G, et al.

In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosinekinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors : determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship.

Clin Cancer Res 2003;9:327-37.

130. Karakiewicz PI, Suardi N, Jeldres C, Audet P, Ghosn P, Patard JJ, et al.

Neoadjuvant Sunitinib Induction Therapy May Effectively Down-Stage Renal Cell Carcinoma Atrial Thrombi.

Eur Urol 2007;53:845-8.

131. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al.

Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma.

J Clin Oncol. 2006;24:16-24.

132. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al.

Sunitinib in patient with metastatic renal cell carcinoma.

JAMA 2006;295:2516-24.

133. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al.

Sunitinib versus interferon- α in metastatic renal-cell carcinoma.

N Engl J Med 2007;356:115-24.

134. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al.

BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis.

Cancer Res 2004;64:7099-109.

135. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et al.

Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma.

J Clin Oncol 2006;24:2505-12.

136. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al

TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma.

N Engl J Med 2007;356:125-34.

137. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al.

Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial.

J Clin Oncol. 2009;27:3312–8.

138. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et al.

Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma.

J Clin Oncol 2006 ; 24 : 2505–12.

139. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE et al.

Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206.

J Clin Oncol. 2008;26:5422–8.

140. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al.

Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised placebo-controlled phase III trial.

Lancet. 2008;372:449–56.

141. Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al

Axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results of phase III AXIS trial.

J Clin Oncol 2011;29(suppl; abstr 4503).

142. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Algaba F, Patard JJ, Khoo V, et al.

Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.

Ann Oncol. 2014 Sep;25 Suppl 3:49–56.

143. Levy BI.

Microvascular plasticity and experimental heart failure.

Hypertension 2006;47:827–9.

144. Vandeput F, Perpete S, Coulonval K, Lamy F, Dumont JE.

Role of the different mitogen-activated protein kinase subfamilies in the stimulation of dog and human thyroid epithelial cell proliferation by cyclic adenosine 3' monophosphate and growth factors.

Endocrinology 2003;144:1341–9.

145. Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P, et al.

Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib.
J Natl Cancer Inst 2007; 99:81–3.

146. Faris JE, Moore AF, Daniels GH.

Sunitinib (sutent)-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a case report.
Thyroid 2007; 17:1147–9.

147. Reijke TM, Bellmunt J, Poppel HV, Marreud S, Aapro M.

EORTC– GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer.
Eur J Cancer 2009.

148. Crooks V, Waller S, and Smith T et al:

The use of the Karnofsky Performance Scale in determining outcomes and risk in geriatric out patients.
J Gerontol 1991;46:139–144

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

أطروحة رقم 044

سنة 2018

مكانة الجراحة في علاج سرطان الكلي المنتشر

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/03/22

من طرف

الآنسة : وئام ايت ادريس

المزودة في 15 فبراير 1992 بمراكش.

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

سرطان الكلي المنتشر-استئصال الكلية -استئصال ورم مواقع الانتشار-العلاجات المستهدفة

اللجنة

الرئيس

السيد د.التويتي

أستاذ مبرز في جراحة المسالك البولية.

المشرف

السيد ع.غندال

أستاذ مبرز في جراحة المسالك البولية.

السيد م.زياني

أستاذ مبرز في الطب الباطني.

الحكام

السيد م.أ.لقميشي

أستاذ مبرز في جراحة المسالك البولية.