



Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histo-pronostiques et thérapeutiques du cancer du rein métastatique

Expérience du service d'oncologie médicale CHU HASSAN II de FES.
(à propos de 95 cas).

Docteur Talbi Oumaima

Née le 19/08/1993 à Settat

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : ONCOLOGIE MEDICALE

Sous la direction de : Pr Karima Oualla

Pr Nawfel Mellas

Pr. Karima OUALLA
Professeure Agrégée
d'Oncologie-Médicale
CHU HASSAN II - FES
INPE: 141251603

Session Juin 2024

Dédicaces

À MES CHERS PARENTS

Papa et maman ; aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour notre instruction et notre bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour inconditionnel que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

Puisse Dieu, vous accorder santé, bonheur et longue vie et fait en sorte que jamais je ne vous déçoive.

A mon très cher époux, ami et confrère M'hammed

Mon très cher, soit fière et trouve ici le résultat de tes de ton soutien absolu, pour m'aider à avancer dans la vie. Depuis que nous nous sommes connu tu n'as cessé d'être la lumière qui éclaire mon chemin. Chaque jour à tes à tes côtés est une belle aventure. Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

A toutes ma famille

Vous êtes pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité

HOMMAGE

A MON MAITRE

MR LE PROFESSEUR Nawfal Mellas

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.

Vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.

Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

Nous vous restons à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours disciples dévoués.

Remerciements

A MON MAITRE MME.ARIFI SAMIA

De votre enseignement brillant et précieux nous gardons les meilleurs souvenirs.

*Vos qualités scientifiques et humaines ainsi que votre modestie nous ont profondément marqué
et nous servent d'exemple.*

*Nous vous remercions vivement et nous vous exprimons notre profond respect et notre sincère
gratitude.*

Veillez trouver ici, chère Maître, l'expression de nos vifs remerciements et de notre estime.

A MON MAITRE

MMe Zineb Benbrahim

Votre compétence, votre dynamisme, votre rigueur, et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect, ils demeurent à nos yeux exemplaires.

Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher maitre, de trouver le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A MON MAITRE

MME. Karima Oualla

Votre compétence, votre dynamisme, votre modestie, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect. Ils demeurent à mes yeux exemplaires. Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A MON MAITRE

MME. Lamiae Amaadour

Votre compétence, votre dynamisme, votre modestie, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect. Ils demeurent à mes yeux exemplaires. Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A NOS MAITRES

Vous avez guidé nos pas et illuminé notre chemin vers le savoir.

Vous avez prodigués avec patience et indulgence infinie, vos précieux conseils.

*Vous étiez toujours disponibles et soucieux de nous donner la meilleure
formation qui puisse être.*

*Qu'il nous soit permis de vous rendre un grand hommage et de vous formuler
notre profonde gratitude.*

*Nous vous restons à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours
disciples dévoués.*

PLAN

Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histo-pronostiques et
thérapeutiques du cancer du rein métastatique

PLAN	1
LISTE DES ABREVIATIONS	6
LISTE DES ABREVIATIONS	6
INTRODUCTION	8
PREMIERE PARTIE : RAPPELS	11
I. RAPPEL ANATOMIQUE DU REIN :.....	12
1. Morphologie :	12
1.1. Configuration extérieure du rein :.....	12
1.2. Configuration intérieure du rein :.....	14
a. La capsule rénale :	14
b. Le parenchyme rénal :	14
c. La médullaire rénale :	14
d. Le cortex rénal :	14
e. Le sinus rénal :	15
f. Le néphron :	15
g. Structure du néphron :	16
1.3. La vascularisation et l'innervation des reins : (Figure 4).....	17
a. Les artères :	17
b. Les veines :	17
II. Physiologie du rein	19
III. Histoire naturelle du cancer du rein.....	19
DEUXIEME PARTIE : MATERIELS ET METHODES	21
I. Type de l'étude :	22
II. Critères d'inclusion :	22
III. Analyse statistique :	22
IV. Recueil des données :	22
RESULTATS	24
I. Caractéristiques épidémiologiques :	25
1. Âge de découverte :	25
2. Sexe :	26
II. Caractéristiques cliniques	26

Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histo-pronostiques et thérapeutiques du cancer du rein métastatique

1. Circonstances de découverte :.....	26
2. Données cliniques :.....	27
III. Données radiologiques:	27
1. Extension locorégionale.....	27
1.1. Echographie :.....	27
1.2. Tomodensitométrie :.....	27
2. Extension à distance	28
IV. Données histo pronostiques.....	29
1. Type histologique:	29
2. Les grades nucléaires :.....	30
3. Groupes pronostiques :.....	31
V. Bilan biologique:.....	32
VI. Données thérapeutiques :	33
1. Moyens et Méthodes :.....	33
1.1. Surveillance	33
2. Traitement chirurgical	33
3. Traitement systémique :	33
3.1. Traitement de première ligne :	33
3.2. Traitement de deuxième ligne :	33
VII. Survie et facteurs pronostiques	34
DISCUSSION.....	37
I. Données épidémiologiques.....	38
1. Fréquence et incidence.....	38
2. Age et sexe des patients	39
II. Données cliniques :	39
1. Circonstances de découverte	39
2. Signes généraux :.....	40
3. L'examen physique.....	40
III. Données radiologiques.....	41
1. Imagerie	41
2. Bilan d'extension.....	42

Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histo-pronostiques et thérapeutiques du cancer du rein métastatique

2.1. Bilan d'extension locorégionale :	42
2.2. Métastases à distance	44
IV. Bilan biologique	46
1. Vitesse de sédimentation :	46
2. Numération formule sanguine(NFS)	46
3. La polyglobulie:	46
4. Le bilan hépatique	46
5. Fonction rénale :	47
6. Calcémie :	47
V. Données histologiques:	47
1. Le compte rendu histologique	47
2. Types histologique	50
VI. Classification et score pronostique	51
1. Facteurs liés au patient:	52
2. Facteurs liés à la tumeur	52
VII. LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :	58
1. La place de la néphrectomie cyto-réductrice immédiate ou différée	58
2. La chirurgie des métastases	62
3. Traitement local des métastases	62
4. Chimiothérapie :	63
5. La radiothérapie :	63
6. Traitement systémique du cancer rénal à cellules claires métastatique :	64
VIII. Thérapies ciblées :	64
1. La toxicité cardio-vasculaire et HTA :	73
2. La toxicité neurologique:	74
3. La toxicité rénale :	74
4. Retentissement sur l'état général:	75
5. La toxicité gastro-intestinale	75
6. Le syndrome main- pied	76

Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histo-pronostiques et thérapeutiques du cancer du rein métastatique

7. La toxicité muqueuse:	76
8. Toxicité hématologique:	77
9. La toxicité endocrinienne :	77
IX. Immunothérapie :	78
X. Associations :	81
1. Traitement du cancer du rein non à cellules claires métastatique .	85
2. Les carcinomes papillaires métastatiques.....	86
3. Autres nccrcc.....	87
4. Indications : (selon les dernières recommandations de la NCCN et l'ESMO).....	87
CONCLUSION	89
RESUME	92
ANNEXES	96
BIBLIOGRAPHIE.....	100

LISTE DES ABREVIATIONS

AJCC	: American Joint Committee On Cancer
CCAFU	: Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie
CCR	: Carcinome à Cellules Rénales.
CRM	: Carcinome rénal métastatique
EAU	: European Association Of Urology.
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group Performance status.
EGFR	: Epithelial Growth Factor Receptor.
EORTC	: European Organization for Research and Treatment of Cancer.
FGF	: Fibroblast Growth Factor.
MDRD	: Modification of diet in renal disease
HIF	: Hypoxia Inducible Factor
HTA	: Hypertension Arterielle.
VHL	: Von Hippel–Lindau
FISH	: Hybridation in situ par immunofluorescence
ECUS	: échographie avec produit de contraste ultrasonore
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique.
LDH	: Lactate Deshydrogénase
MSKCC	: Memorial Sloan –Kettering cancer center
Mtor	: Mammalian Target Of Rapamycin.
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network

Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histo-pronostiques et thérapeutiques du cancer du rein métastatique

VCI	: Veine cave inférieure
P	: prevalence.
PDGF	: facteur de croissance dérivé par les plaquettes.
PDGF	: Platelet-Driven Growth factor.
PIGF	: Placental Growth Factor.
CRP	: Protéine C réactive
PTHrP	: Parathyroid hormone
pVHL	: Protein VHL.
RP	: Récidive précoce
IMDC	: International Metastatic RCC Database Consortium
TDM TAP	: Tomodensitométrie Thoraco-Abdomino-Pelvienne.
TGF-alpha	: Transforming Growth factor-alpha.
TKI	: Inhibiteur de Tyrosine kinase.
TFE	: Technical and Field Engineering
TNM	: Tumor,nodes,metastasis
TNF	: Tumor necrosis factor
TSH	: Thyréostimuline Hormone.

INTRODUCTION

Le cancer du rein est une tumeur maligne primitive développée aux dépens du parenchyme rénal. Il représente 3% de l'ensemble des tumeurs malignes de l'adulte et se situe au 3^{ème} rang des cancers urologiques après le cancer de la prostate et de la vessie (1 ,2).Il est caractérisé par une prédominance masculine, le sexe ratio est d'environ deux hommes pour une femme. L'âge médian au moment du diagnostic du cancer du rein est de 67 ans chez les hommes et de 70 ans chez les femmes.

Le cancer du rein a une incidence variable selon les régions géographiques. Au Maroc le cancer du rein représentait 32,7% des cancers de l'appareil urinaire, ces derniers représentant 1,3% de l'ensemble des cancers enregistrés entre en 2020 selon l'observatoire mondial du cancer (3) .

Plusieurs facteurs de risque y sont impliqués : le tabagisme, l'obésité, l'hypertension artérielle (HTA) et l'insuffisance rénale chronique [4]. Il existe par ailleurs différentes maladies héréditaires prédisposant au cancer rénal., environ 2 à 3 % de tous les CCR sont héréditaires et plusieurs syndromes autosomiques dominants sont décrits, chacun avec une base génétique et un phénotype distincts, le plus courant étant la maladie de Von Hippel–Lindau (VHL). Les patients présentant des lésions multiples et bilatérales et/ou d'autres troubles associés doivent être testés pour ces mutations germinales car il est important qu'elles soient reconnues.

C'est une pathologie hétérogène du point de vue histologique [3,4]. De ce fait, il existe différents types histologiques .Les ccRCC représentent 80 % des tumeurs rénales malignes de l'adulte, les 20 % restant correspondant à plusieurs sous-types histologiques avec des profils histologiques,

moléculaires et cytogénétiques différents.5.]. Les CCR papillaires et chromophobes représentent 80 % des CCR non-ccRC.

Son diagnostic s'est considérablement modifié au cours des dernières décennies se faisant de plus en plus de manière fortuite dans les pays développés. Le diagnostic est généralement suggéré par l'échographie et approfondi par la tomodensitométrie, qui permet d'évaluer le caractère invasif local, une éventuelle atteinte des ganglions lymphatiques ou des métastases à distance. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut fournir des informations supplémentaires dans l'étude de l'avancement local et de l'implication veineuse du thrombus tumoral. Une biopsie de tumeur rénale fournit une confirmation histopathologique de la malignité avec une sensibilité et une spécificité élevées .

La prise en charge des carcinomes à cellules rénales (CCR) a été l'objet de changements sans précédent .Des récentes découvertes ont donné un nouvel intérêt pour la thérapie ciblée et l'immunothérapie dans les RCC métastatiques.

Le but de cette étude est d'évaluer les aspects cliniques épidémiologiques, cliniques, histo-pronostiques et thérapeutiques du cancer du rein métastatique au service d'oncologie médicale CHU HASSAN II de FES .

Pour parvenir à cet objectif , nous subdiviserons ce travail en 2 parties , une première partie dont nous ferons des rappels , et une seconde partie dont nous présenterons nos résultats avant de les discuter tout en nous appuyant sur les données de littérature .

PREMIERE PARTIE : RAPPELS

I. RAPPEL ANATOMIQUE DU REIN :

1. Morphologie :

1.1. Configuration extérieure du rein :

- ★ Les reins sont appliqués sur la paroi abdominale postérieure en arrière du péritoine, de part et d'autre de la colonne vertébrale.
- ★ Il est d'usage de comparer la forme du rein à une graine d'haricot, plus au moins allongée, plus au moins arrondie selon l'espèce y considéré.
- ★ Le rein présente extérieurement :
 - Deux faces (antérieure et postérieure),
 - Deux bords (latéral convexe et médial), le bord interne est interrompu en son centre par une forte échancrure délimitant le hilum, qui est l'orifice d'une cavité interne, le sinus rénal.
 - Deux pôles (supérieur et inférieur).
- ★ Le rein est d'une couleur rouge sombre et de consistance ferme.
- ★ Les reins sont allongés de haut en bas, aplatis d'avant en arrière et leur bord concave regarde en dedans. L'axe longitudinal de chaque rein est un peu incliné de haut en bas et de dedans en dehors, de telle sorte que les deux pôles supérieurs sont écartés l'un de l'autre de six centimètres et les deux pôles inférieurs de douze centimètres.
- ★ Leur face antérieure regarde en avant et en dehors, leur face postérieure regarde en arrière et en dedans.

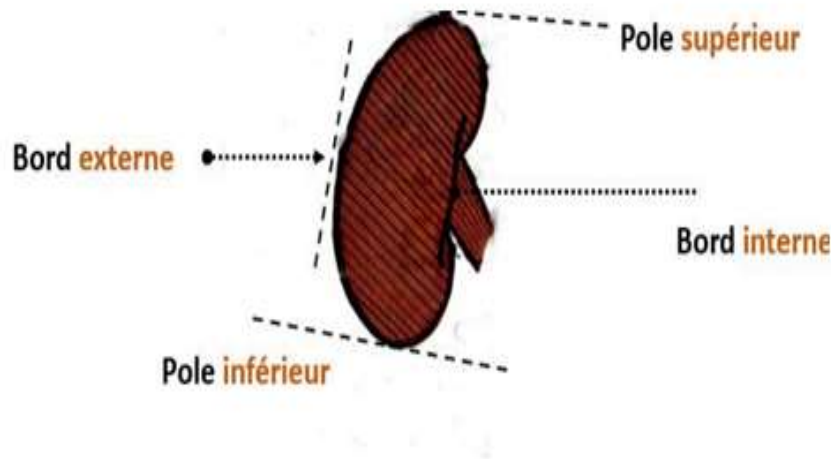


Figure 1 :Vue antérieure du rein droit

Le rein mesure :

- ★ Longueur de 12 cm
- ★ Largeur de 6cm
- ★ Epaisseur de 3 cm
- ★ Poids de 125 à 170g chez l'homme et de 115 à 150g chez la femme.
 - ⤴ Le volume du rein est en rapport avec ses obligations fonctionnelles.
 - ⤴ Le rein est recouvert d'une capsule fibreuse qui, lorsque l'organe est sain, se laisse facilement détacher.
 - ⤴ S'étale Sur une hauteur de quatre vertèbres (les deux dernières dorsales et les deux premières lombaires) le rein droit descend plus bas que le rein gauche

1.2. Configuration intérieure du rein :

Le rein est constitué d'un parenchyme rénal, entouré d'une capsule fibreuse et ménageant 1 cavité ou sinus qui contient les vaisseaux et les voies excrétrices.

a. La capsule rénale :

- ✦ Enveloppe fibreuse et résistante
- ✦ Se clive sur le parenchyme rénal.
- ✦ Se réfléchit pour tapisser les parois du sinus

b. Le parenchyme rénal :

Sur une coupe transversale du rein, on lui décrit deux zones :

c. La médullaire rénale :

- ✦ Centrale, couleur rouge foncé.
- ✦ Formée par les pyramides de Malpighi sous forme de stries à sommet interne.
- ✦ A leur sommet s'ouvre la papille qui correspond à l'extrémité des calices.
- ✦ Leur base constitue les pyramides de Ferrin.

d. Le cortex rénal :

- ✦ Externe, granuleux et de couleur brunâtre,
- ✦ Large de 1 cm, se place immédiatement sous la capsule fibreuse.
- ✦ Occupe aussi les zones comprises entre les pyramides de Ferrin.
- ✦ Il s'insinue entre les pyramides de Malpighi vers le sinus formant les colonnes de Bertin.

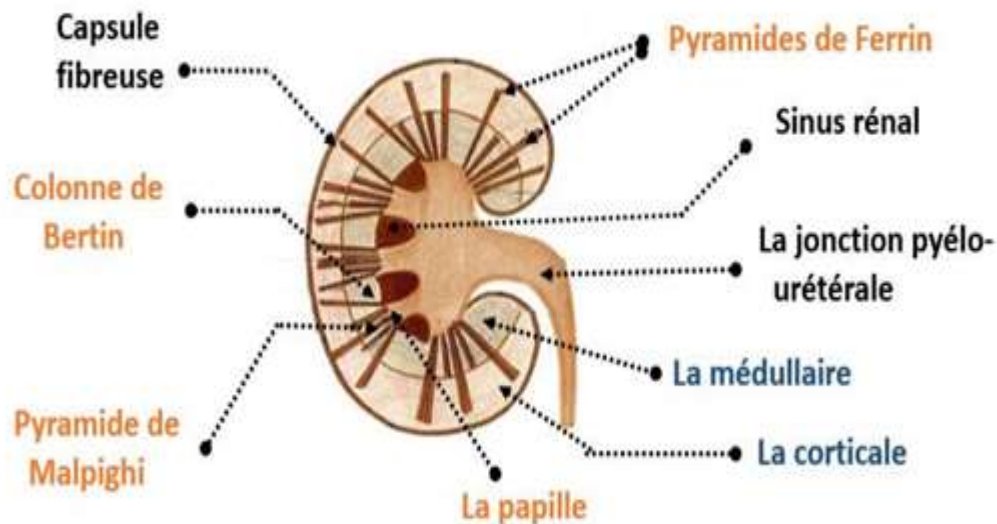


Figure 2 : Coupe sagittale du rein montrant la configuration interne

e. Le sinus rénal :

- ★ Les parois du sinus rénal correspondent à la surface intérieure du rein.
- ★ Profond de 3cm et s'ouvre au niveau du hile
- ★ Le sinus renferme :
 - ⤴ Le pédicule rénal.
 - ⤴ Les vaisseaux lymphatiques
 - ⤴ Le canal excréteur, le bassinet, la jonction pyélo urétérale.

Un lobe rénal est le territoire formé par l'ensemble des tubes collecteurs et des néphrons qui leur sont tributaires, qui confluent dans une papille.

f. Le néphron :

- ⤴ Constitue la structure principale de la pyramide de Malpighi.
- ⤴ Néphron est l'unité fonctionnelle du rein.
- ⤴ Dédié à la filtration du sang et à la création d'urine.

g. Structure du néphron :

❖ Le corpuscule rénal :

- ⤴ Est constitué du glomérule (réseau de capillaire) entouré par la capsule de Bowman.
- ⤴ Permet de filtrer les liquides et les solutés du plasma provenant du sang dans la capsule glomérulaire.
- ⤴ Formation de l'urine primaire.

❖ Le tubule rénal :

- ⤴ Possède 4 segments :
 - ✓ Tube contourné proximal
 - ✓ L'anse de Henlé avec sa portion ascendante et descendante.
 - ✓ Tube contourné distal
 - ✓ Tube collecteur
- Permet surtout la réabsorption des éléments hydro électrolytiques
- Formation de l'urine secondaire définitive.

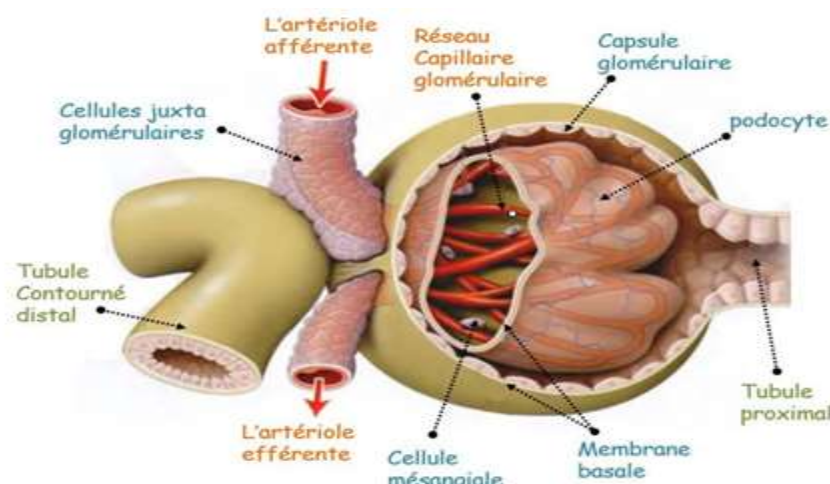


Figure 3 : Coupe longitudinale du corpuscule rénal

1.3. La vascularisation et l'innervation des reins : (Figure 4)

a. Les artères :

- Artères rénales : sont au nombre de deux naissant des faces latérales de l'aorte.

Leur diamètre est de 7mm et leur longueur varie de 3 à 4 cm à gauche et de 5 à 6 cm à droite.

- Chaque artère rénale se dirige obliquement en arrière et en bas à 45° vers le hile du rein puis se divise à environ un centimètre du hile.
- Chaque artère donnera 2 branches de division : une antérieure pré-pyélique, l'autre rétro-pyélique.
- La vascularisation artérielle rénale est de type terminal sans anastomose entre les différents territoires. Ce fait est important car l'obstruction d'une branche entraîne l'infarctus du territoire correspondant.

b. Les veines :

- La veine rénale droite : de 2 à 3 cm de long. Elle se draine directement dans la VCI.

Elle est située en avant et au dessus de l'artère homologue.

- A droite, la veine gonadique se draine directement dans la VCI.
- La veine rénale gauche : de 5 à 9 cm de long, elle reçoit la veine gonadique et la veine surrénalienne gauche.
- Les veines rénales ont un calibre d'environ 10 mm et sont le plus souvent avalvulées.

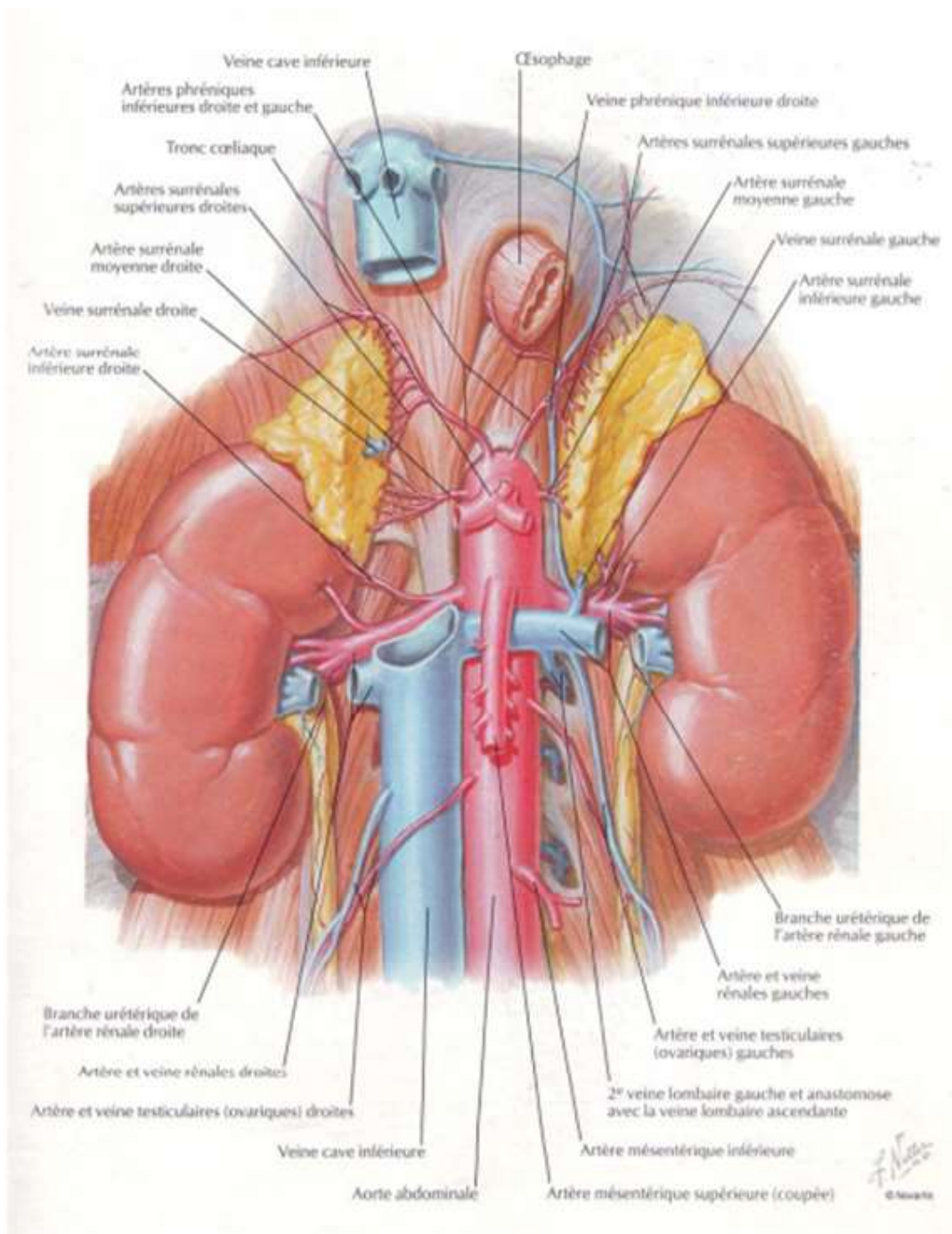


Figure 4 : Vascularisation artérielle et veineuse des deux reins

II. Physiologie du rein

Le rein assure de nombreuses fonctions. Il participe au maintien de l'équilibre hydro-électrolytique, c'est-à-dire qu'il influe sur le volume, la tonicité et la composition électrolytique des liquides de l'organisme. C'est un acteur majeur de l'élimination des déchets de l'organisme (urée, créatinine, acide urique) et des substances chimiques exogènes. Il a également une fonction endocrine car il est responsable de la production de rénine, d'érythropoïétine, de 1.25 dihydroxycholecalciferol et de prostaglandines. Enfin il participe à la néoglucogénèse à partir d'acide aminés et d'acide lactique .

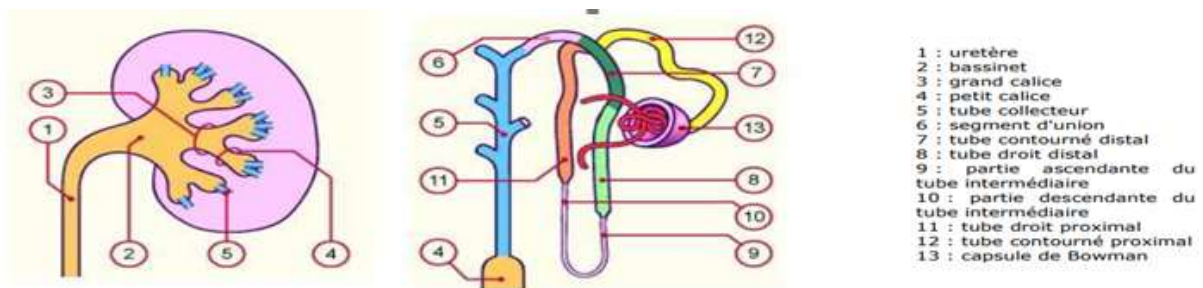


Figure 5 :Illustration schématique d'un rein et d'un néphron (Site Embriology ,[http 1](http://www.embriology.com))

III. Histoire naturelle du cancer du rein

Le cancer du rein résulte d'événements impliquant une série complexe de mutations dans les cellules tubulaires du néphron.

Ces mutations survenant sur les gènes peuvent être activatrices ou inactivatrices. En pathologie rénale ,les mutations connues sont , dans la majorité des cas , associées à une inactivation du second allèle tumoral ,le plus souvent par perte de la région chromosomique contenant le gène en

question. Les gènes cibles de ces mutations inactivatrices sont des gènes << suppresseurs de tumeurs >>.

Pour conduire à une transformation maligne, le gène suppresseur de tumeurs doit être inactivé sur ses deux allèles.

Au départ ,la cellule cancéreuse va se développer puis acquérir des caractéristiques conduisant à 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 ,puis une diffusion métastatique à distance .

DEUXIEME PARTIE :

MATERIELS ET METHODES

I. Type de l'étude :

Notre travail est une étude rétrospective concernant 95 patients porteurs de cancer du rein métastatiques colligés dans le service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès, sur une période de sept ans allant du janvier 2016 à septembre 2023.

II. Critères d'inclusion :

- ♣ Age > 18 ans.
- ♣ Tumeur maligne du rein métastatique
- ♣ Confirmée histologiquement

III. Analyse statistique :

- ♣ Analyse descriptive : mesure des fréquences, calcul de médiane, de moyenne, écart type et des intervalles de confiance à 95% (IC 95%).
- ♣ Etude Analytique: Tests statistiques de comparaison de fréquences ou de moyennes.

IV. Recueil des données :

Le recueil des données a été fait à partir des registres de consultation et des dossiers des patients, une base de données Excel a été établie comportant les paramètres étudiés :

Les aspects épidémiologiques : Age et sexe

Les aspects cliniques : état général, circonstances de découverte et données cliniques

Les aspects para cliniques : L'imagerie médicale (le stade, sites métastatiques)

Les aspects histo pronostiques : le type histologique ; grade de Furhman, le score pronostique IMDC

Les aspects thérapeutiques : chirurgie , immunothérapie , thérapie ciblée

Les facteurs pronostiques et Les données de survie

Les variables qualitatives sont présentées par des pourcentages ; Les variables quantitatives sont présentées par la moyenne +/- écart type.

L'analyse de survie de Kaplan-Meier a été utilisée pour déterminer les taux de survie globale et sans progression. Les comparaisons des paramètres des résultats ont été calculées à l'aide de l'analyse de modélisation des risques proportionnels de Cox. Nous avons utilisé un niveau de signification de $p < 0,05$ pour tous les tests. Le logiciel statistique SPSS version 22 (IBM Corporation, New York, États-Unis) a été utilisé pour toutes les analyses.

RESULTATS

I. Caractéristiques épidémiologiques :

1. Âge de découverte :

Dans notre série, L'âge des patients varie entre 40 ans et 65 ans avec une moyenne d'âge de 60 ans.

La répartition des patients selon l'âge chez les hommes et les femmes de notre série est illustrée dans la figure 1.

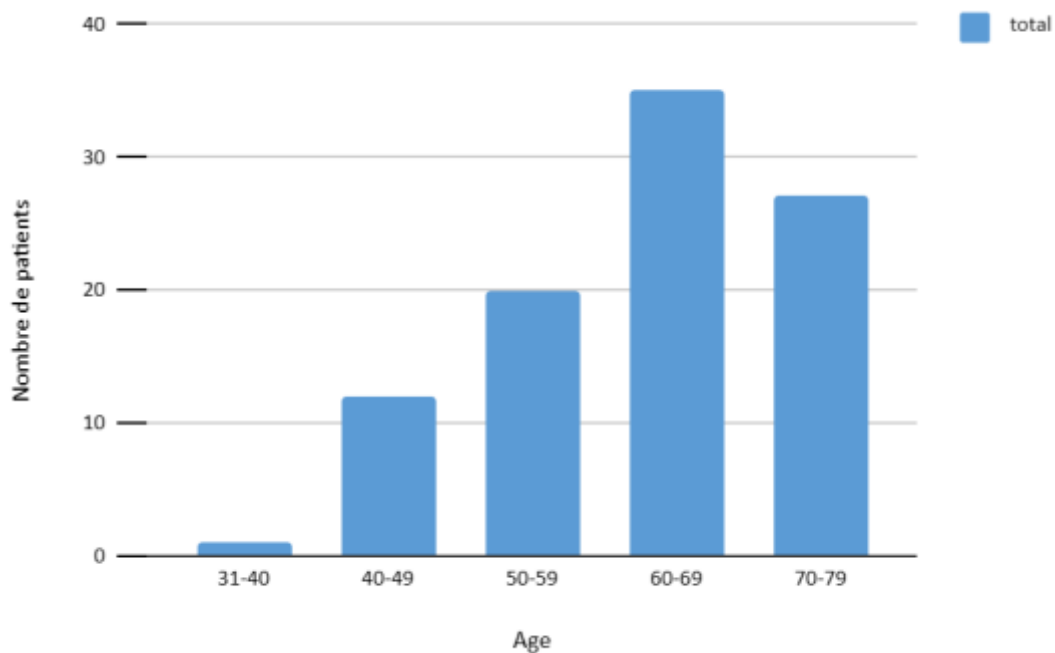


Figure 6 :Répartition des patients selon l'âge de découverte

2. Sexe :

Les malades étudiés dans notre série se répartissent en 53 hommes (56%), et 42 femmes (44%). Le sexe ratio est de 1,3.

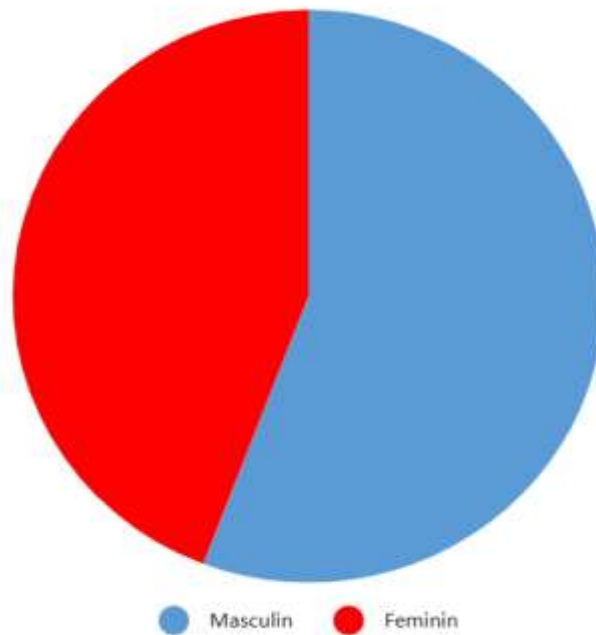


Figure 7 : Répartition des malades en fonction du sexe

II. Caractéristiques cliniques

1. Circonstances de découverte :

- ⤴ la douleur lombaire est l'expression clinique la plus fréquente , en effet la lombalgie est retrouvée chez 64 de nos patients soit dans 67% des cas.
- ⤴ 28 patients présentaient une hématurie (soit 29%), elle est totale dans tous les cas.
- ⤴ La masse palpable a été rapportée chez 3 cas soit 3,2%

En revanche la découverte fortuite n'est retrouvé que chez 4 patients

soit 4%

2. Données cliniques :

A travers l'étude de notre série, les données de l'état général, évalué selon l'échelle de l'OMS, étaient les suivantes : 65 % avaient un statut de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 à 1, 20% avaient un ECOG à 2 et 15% avaient un ECOG à 3.

La Varicocèle qui est un signe classique est devenu exceptionnel [23*]. C'est le cas dans notre série, ou aucun malade ne présentait de varicocèle.

III. Données radiologiques:

1. Extension locorégionale

1.1. Echographie :

Elle a été pratiquée chez 35 patients et avait mis en évidence la tumeur rénale dans 20 des cas soit 21 % . Chez dix de nos patients (10,5%) l'examen échographique n'était pas concluant . Il s'agissait souvent de masse d'écho structure solide chez 14 malades (15%), kystique cloisonnée chez 1 seul malade (1 ;05%) et solido-kystique chez un malade (1,05%).

1.2. Tomodensitométrie :

La TDM a été réalisée chez tous les malades (100%) de notre série , et avait permis de confirmer le diagnostic dans tous les cas.

Par ailleurs la TDM a objectivé :

- ✦ Un envahissement de la veine rénale dans 5 cas (5,3%)
- ✦ Un envahissement de la veine cave inférieure dans 3 cas (3%)
- ✦ Un envahissement de la surrenale homolatérale dans 5 cas (5,3%)

L'IRM n'a pas été réalisé chez aucun de nos patients.

2. Extension à distance

La stadification radiologique s'est faite à la base d'un bilan d'extension, réalisé chez tous les patients. Il consistait en une TDM thoraco-abdomino-pelvienne avec un complément cérébral en cas de signe d'appel neurologique. On a même complété le bilan d'extension par une scintigraphie osseuse en cas de signes d'appel clinique osseux ou taux élevé de phosphatase alcaline. Au terme de ce bilan, on a mis en évidence des localisations secondaires ganglionnaire à distance dans 46%, pulmonaires chez 23% des patients, osseux dans 20% et cérébrale dans 3% (figure n°3).

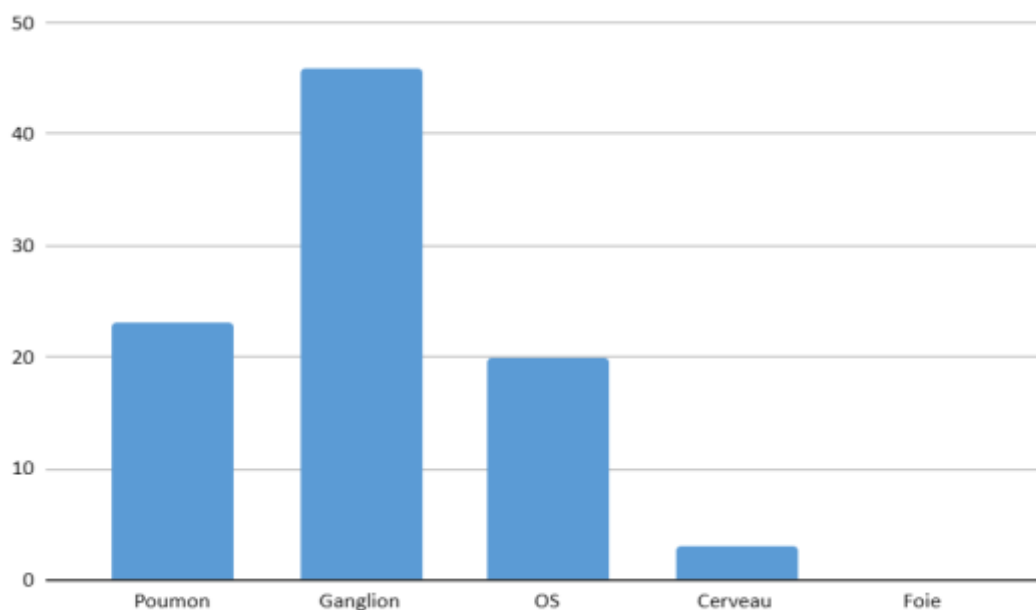


Figure 8 : sites métastatiques

IV. Données histo pronostiques

1. Type histologique:

La biopsie rénale était pratiquée chez 76 patients vu qu'ils étaient métastatiques d'emblée. 12 cas avaient bénéficié d'une néphrectomie préalable afin d'apporter la preuve histologique de leur cancer du rein, 3 ont bénéficié d'une néphrectomie élargie dans le cadre d'une urgence hémostatique ; la néphrectomie cytoréductrice a été instaurée chez 5 % des patients

L'étude anatomopathologique a objectivé une prédominance du carcinome à cellules claires rénales chez 63 patients soit 66,3%, le carcinome papillaire a été retrouvé chez 16 patient soit 16%, chromophile chez 7 patients (7%), léiomyosarcome a été retrouvé chez une seule patiente . Les différentes variétés histologiques sont répertoriées dans la figure (4) +tableau (1)

Type histologique	Nombre(n=21)	Pourcentage %
Carcinome à cellules claires	63	66,3
carcinome papillaire	16	16
carcinome chromophile	7	7
léiomyosarcome	1	1

Tableau N°1 :Répartition des patients selon le type histologique

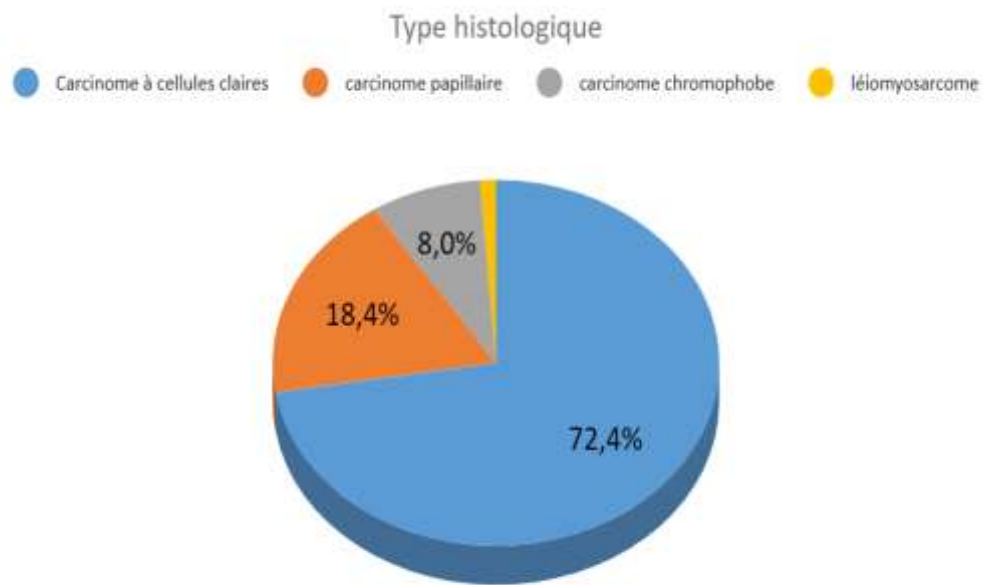


Figure 9 :Répartition des différents types histologiques

2. Les grades nucléaires :

Le grade nucléaire ou grade histo-pronostique a été précisé dans 95% des cas, réparti en grade 4 (16,8%), grade 3 (34,7%), grade 2 (38,9 %) et grade 1 (9,5%).

Grade	Nombre (n=95)	Pourcentage %
Grade I	9	9,5
Grade II	37	38 ,9
Grade III	33	34,7
Grade IV	16	16,8

Tableau 2 : Répartition des patients selon le grade nucléaire de Furhman

3. Groupes pronostiques :

Au terme des données d'examen biologiques (NFS, calcémie),OMS et l'intervalle entre le diagnostic et le traitement , on a pu définir trois groupes pronostiques. La majorité des patients étaient de pronostic intermédiaire soit 39% (37), tandis que 31% et 26% des patients étaient de mauvais et bon pronostic respectivement.

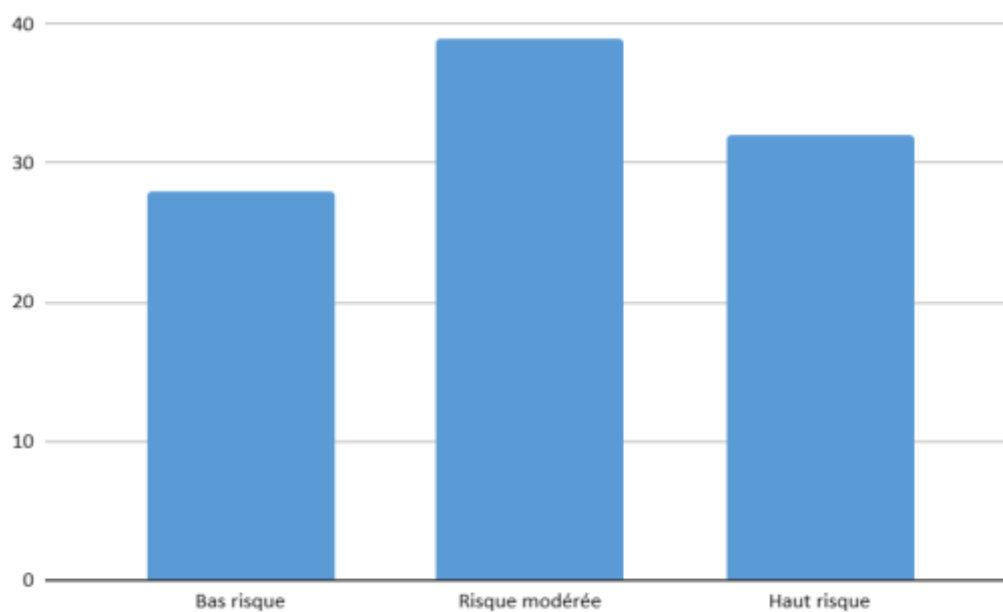


Figure 10 : Répartition des patients selon le score IMDC

V. Bilan biologique:

➤ Vitesse de sédimentation (vs)

La VS a été faite chez 3 patients (3,15%) et elle a été accélérée dans 2 cas (2,1%).

➤ La numération formule sanguin (NFS)

La NFS réalisée chez tous nos patients a objectivé

- ▲ une anémie chez 17 patients, soit 17 ;9%
- ▲ aucun cas de polyglobulie n'a été trouvé.

➤ Fonction rénale

L'évaluation de la fonction rénale par le dosage de l'urée sanguine et de la créatinine a mis en évidence une insuffisance rénale chez 10 patients, soit 10 ;5%.

➤ Bilan hépatique

Il était perturbé chez 5 patients, soit 5,2 % des cas.

➤ Taux de LDH

Il était normal chez 6 patients (6,3%), tandis que 3 patients avaient un taux supérieur à 1,5 fois la normale.

VI. Données thérapeutiques :

1. Moyens et Méthodes :

1.1. Surveillance

7,4 % soit N=7 patients asymptomatiques et naïfs de traitement ont bénéficié d'une surveillance

2. Traitement chirurgical

Au total, 20 des 95 patients atteints d'un CCRm ont subi une néphrectomie. Les patients ayant subi une néphrectomie avant le diagnostic de maladie métastatique (c'est-à-dire ceux présentant des métastases métachrones) étaient de 13%. 5 patients ont subi une néphrectomie cytoréductrice. Aucun de nos patients n'a eu de résection de métastases à distance.

3. Traitement systémique :

3.1. Traitement de première ligne :

En situation métastatique, qu'elle soit d'apparition ou de rechute après un traitement chirurgical curatif, 75 patients ont reçu une thérapie ciblée en monothérapie, 49 % d'entre eux (N =37) ont reçu du Sunitinib 28 % (N = 21) du Pazopanib et 17 % (N = 13) du Bevacizumab.

L'association pembrolizumab/axitinib a été administrée en première intention chez 4,5%(N=3),

3.2. Traitement de deuxième ligne :

Il n'y a pas eu de progression dans le bras immunothérapie, parmi les patients ayant progressé (N = 55), 54 % (N =30) ont reçu un traitement de

deuxième intention. Les traitements les plus couramment utilisés en deuxième intention étaient le sunitinib (N = 11), l'axitinib (N = 7), le pazopanib (N = 5), le bevacizumab (N = 5) et l'évérolimus (N = 2). L'utilisation de ces médicaments était en fonction de leur disponibilité au CHU Hassan II.

Les principaux effets indésirables induits par les thérapies ciblées : toxicité hématologique (n = 9), fatigue (n = 30), mucite (n = 11), syndrome main-pied (n = 17). Des vomissements et des nausées sont survenus chez 3 patients. Des diarrhées ont été rapportées chez des patients recevant du pazopanib. Une hypertension artérielle a été observée chez 5 patients sous sunitinib.

VII. Survie et facteurs pronostiques

Après un suivi médian de 12 mois, la médiane de survie sans progression était de 7,2 mois ((IC 95%, 3 à 23) (Figure 7) , et celle de survie globale de 13 mois (IC 95%, 3,33 à 6,5(Figure 8) . Afin de déterminer les facteurs pronostiques affectant la mortalité par cancer, en analyse multivariée (cox régression analyse), L'OMS du patient (3) , IMDC score(score défavorable) , l'atteinte vasculaire , le type de chirurgie (totale) et le type histologique (CCR) étaient des facteurs pronostics péjoratifs statistiquement significatif.

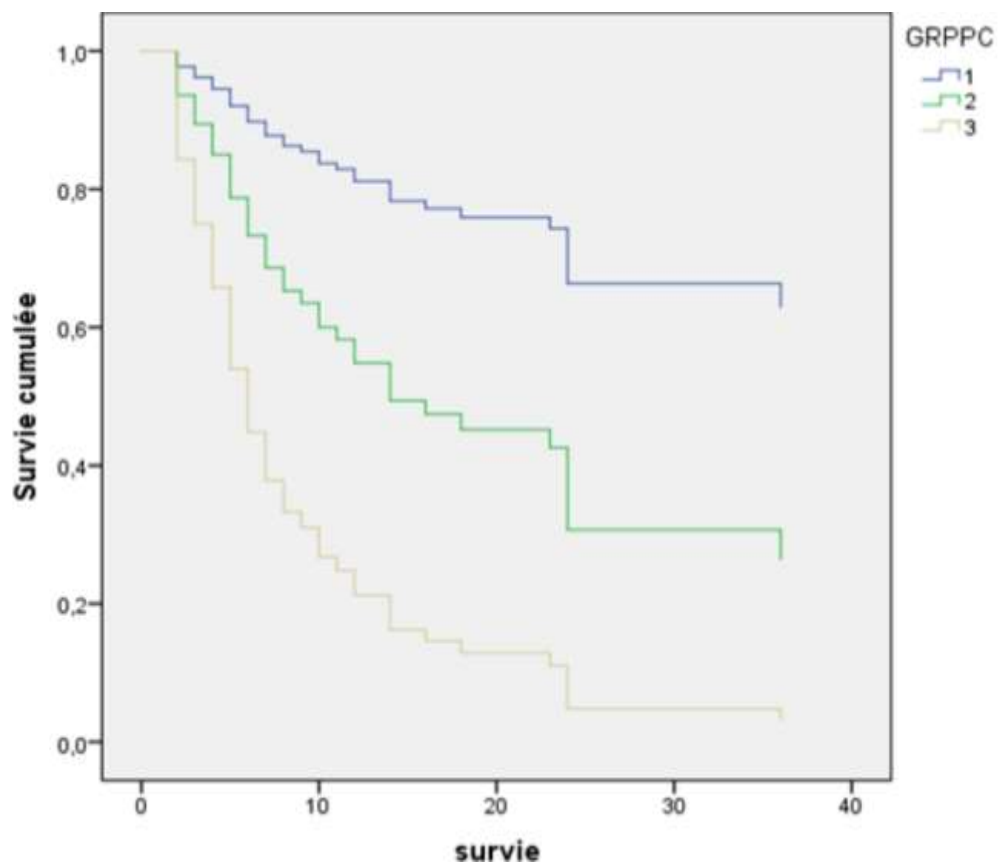


Figure 14 : La survie globale en fonction en fonction des groupes pronostic

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. Une augmentation du nombre de cas de cancer du rein a été enregistrée ces 25 dernières années, particulièrement dans les pays à forte incidence, à savoir l'Europe et l'Amérique du Nord. Cette croissance s'est toutefois infléchie depuis l'an 2000, notamment dans certains pays européens (Suède, Finlande, Pologne et Pays-Bas). Les plus faibles taux d'incidence sont observés en Afrique, Asie et les îles du Pacifique (moins de 1,5/100000 habitants).

Cette augmentation récente de l'incidence semble être associée à des stades plus précoces, liée probablement à une fréquence élevée de cancer du rein découvert fortuitement suite à une utilisation large de l'imagerie médicale.

Incidence/100 000 habitants	Hommes	Femmes
Algérie	0,9	0,5
Tunisie	2,35	1,68
Maroc	1,13	1,09
Arabie Saoudite ⁱ	1,6 ASR (2,7)	1,0 ASR (1,4)
Emirats Arabes Unis	/	/
Jordanie	1,2	0,6
Liban	4,3	1,7
Syrie	1,39	0,95
Libye	2,07	0,91

Tableau 3 : Incidence du CCR dans des pays sélectionnés de l'Afrique du Nord et Moyen Orient (Cas/100000 habitants)

2. Age et sexe des patients

Dans notre série , l'âge moyen des patients était de 60 ans , avec des extremes de 40 et 65 ans.les tranches d'ages les plus atteintes étaient celle entre 60 et 69 ans (37 %).L'âge moyen de nos patients montre que le cancer du rein est une pathologie du sujet âgé avec une présentation typique à la 6ème et la 7ème décade (6) . Le carcinome à cellules rénales est rare chez l'adulte jeune de moins de 40 ans et ne représente que 3.4 à 7.5% des cancers du rein [7-8-9].

Dans notre étude la répartition selon le sexe montre une prédominance masculine avec un sex ratio de 1,3 .La meme tendance a été rapporté dans une étude rétrospective en 2008 de tumeurs malignes du rein colligés au sein du CHU Ibn Sina Rabat avec un prédominance masculine estimée à 67,7 % . Sur une base de données établie en 2012 au CHU de Grenoble incluant 766 cas de cancer rénal sur une durée de 10 ans, l'âge moyen de découverte était de 60 ans avec une prédominance masculine estimée à 71,5% [10].

II. Données cliniques :

1. Circonstances de découverte

Le profil clinique de notre série était comparable à celle de de JANANE [11], à propos de 47 cas de cancer du rein en 2003 , dont le cortège de signes cliniques est variable, le motif de consultation le plus dominant était les lombalgies unilatérales (81 %), une hématurie (25 %), une masse lombaire (10 %).L'usage en routine de l'échographie abdominale ou de l'appareil

urinaire dans notre pratique n'a pas modifié le profil clinique des cancers du rein. Par ailleurs quatre patients avait eu une découverte fortuite du cancer dans notre série. Contrairement ,les séries rapportées dans les pays occidentaux montrent que le cancer du rein est souvent de découverte fortuite grâce à la contribution de l'imagerie médicale qui permet la détection des tumeurs de petites taille et à un stade précoce.

2. Signes généraux :

En plus des signes urologiques, des signes généraux peuvent être également notés ; type une altération de l'état général comprenant l'asthénie, l'anorexie et amaigrissement. Ce mode de découverte témoigne d'une tumeur évoluée et constitue ainsi un facteur pronostique classique.

Comprenant asthénie, anorexie, amaigrissement, ils sont aspécifiques du cancer du rein, ils sont révélateurs dans 10% des cas témoignant souvent d'un stade avancé [12]. Dans la série de JANANE [11], quatre malades présentaient une altération de l'état général (8.5%), contre 2.6% dans la série de PEYROMAURE [13].

3. L'examen physique

L'examen physique est peu contributif au diagnostic du cancer du rein. Il recherchera par ailleurs un contact lombaire difficilement appréciable chez les sujets obèses, une varicocèle gauche. Des signes de compression veineuse (œdèmes des membres inférieurs, une circulation veineuse collatérale), des signes de métastases (des adénopathies, une hépatomégalie métastatique, des douleurs osseuses), des signes en rapport avec le syndrome paranéoplasique : une hépatomégalie de stauffer .

III. Données radiologiques

1. Imagerie

L'utilisation accrue des techniques d'imagerie abdominale pour une variété d'indications a contribué à une détection plus fréquente chez les personnes asymptomatiques [14]. La caractérisation précise de ces lésions est importante pour la gestion clinique, la planification de l'intervention, et pour éviter des procédures inutiles [15]. Le CCR solide est la tumeur primitive la plus fréquente. Son aspect en imagerie peut varier considérablement d'une tumeur à l'autre, notamment en fonction de la taille et de l'architecture macro histologique de la tumeur, de sa vascularisation et de la présence de remaniements nécrotico-hémorragiques. Aussi, peut-on distinguer en imagerie une forme typique de CCR et de nombreuses formes atypiques (petit CCR, CCR hypovasculaire, CCR homogène, CCR hémorragique...) posant des problèmes de diagnostic différentiel, notamment avec certaines tumeurs bénignes (Adénome oncocytaire, angiomyolipome pauvre en graisse.. .) ou secondaires (métastases, lymphome) .Ces dans c'est formes atypiques que la biopsie peut jouer un rôle dans la caractérisation d'une tumeur rénale et en modifier la prise en charge, voire parfois éviter une chirurgie inutile. La modalité de référence pour la caractérisation d'une masse rénale solide est la TDM. L'IRM et l'échographie peuvent apporter des informations diagnostiques utiles en complément de la TDM, notamment dans la détermination du caractère solide d'une masse rénale.

La première étape du diagnostic d'une masse rénale supra-centimétrique (1cm) consiste à séparer les masses solides des masses

kystiques dont le diagnostic étiologique repose sur la classification de M. Bosniak. Cette étape repose essentiellement sur des critères de rehaussement après injection de contraste. Les masses rénales infracentimétriques restent le plus souvent indéterminées sur les seules données de l'imagerie. Dès lors qu'une masse rénale est clairement cataloguée dans le groupe des masses solides, celle-ci peut être classée dans différentes catégories de masses typiquement bénignes ou malignes ou encore indéterminées [16].

2. Bilan d'extension

2.1. Bilan d'extension locorégionale :

La TDM est l'examen de référence pour le bilan d'extension loco régionale sa sensibilité a été évaluée entre 60 et 92% et sa spécificité entre 91 et 100 % .

❖ L'extension locale

Est apprécié de façon identique par la TDM et par l'IRM (17 ,18) qui permet la recherche d'une infiltration néoplasique de la loge rénale , de la surrénale , de la graisse du sinus rénal .L'état de la graisse du sinus et de la loge rénale est facilement analysé .

❖ L'extension Lymphatique

Elle est évoquée avec une sensibilité comparable en TDM et en IRM par la mise en évidence d'images ganglionnaires siégeant par ordre de fréquence dans la région du hile , puis sur les chaines latéro et inter aortico caves .Ces adénopathies sont considérées comme significatives quand leur diamètre atteint ou dépasse 10 mm .Il n'existe pas de critères morphologiques ou

structural spécifiques d'un envahissement métastatique et l'on retrouve 42% des ganglions métastatiques et 58% sont inflammatoires ou hyperplasiques pour des adénopathies comprises entre 10 et 20 mm (19) .

En conséquence, des adénomégalies visibles ne sont pas un critère d'envahissement. Par contre les ganglions régionaux dont le diamètre est supérieur à 20 mm en TDM sont presque toujours métastatiques .(20,21)

❖ L'extension veineuse

L'extension veineuse est plus fréquente dans les tumeurs du rein droit, car la veine rénale droite est courte justifiant ainsi sa recherche en cas de tumeurs volumineuses (sup à 5 cm) .L'IRM est l'examen de choix pour préciser la limite supérieure d'un thrombus cave , par rapport aux veines hépatiques et à l'oreillette droite .L'absence de prise de contraste ou un rehaussement hétérogène évoque la présence d'un thrombus .L'extension veineuse se traduit par une augmentation du diamètre ou une modification de forme de la veine rénale et de la veine cave inférieure (22)

❖ Surrénale

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

❖ Organes de voisinage

L'atteinte des organes de voisinage par contiguïté est parfois difficilement appréciable par la TDM. Cependant grâce aux coupes multi planaires, L'IRM permet une étude plus précise à la recherche de signes d'extension directe . (23)

Dans notre série ; le scanner thoraco-abdomino-pelvienne a été effectué dans 100% des cas ; alors que le scanner cérébrale (3 cas) et la scintigraphie osseuse (30 cas) n'ont été demandés qu'à la présence des signes d'appel.

2.2. Métastases à distance

Le bilan d'extension a été fait avec la TDM thoraco abdomino pelvienne chez tous les patients (95/95), il est connu que la TDM est l'examen de référence en l'absence de contre indications aux produits de contraste iodés.

Par ailleurs 90% des métastases pulmonaires ou hépatiques sont asymptomatiques d'où la nécessité de réaliser ce bilan d'extension (7) .A l'inverse les métastases osseuses ou cérébrales sont le plus souvent symptomatiques ou associées à une altération de l'état général .Dans notre étude l'IRM n'a été réalisée chez aucun de nos patients .Cet examen doit être réalisé de principe chez les patients insuffisants rénaux (clairance MDRD < 60 ml/min) , ou présentant une CI prouvée aux produits de contraste iodés, tout en respectant les CI habituelles. L'IRM apparait également particulièrement intéressante dans l'exploration des tumeurs kystiques et de petites tumeurs mal caractérisées par les autres examens d'imagerie (24) .

Selon les données de la littérature ,les sites métastatiques du cancer rénale sont par ordre de fréquence : le poumon (50 à 60 % des cas), les ganglions lymphatiques (15 à 30 %), les os (30 à 40 %), le foie (28 %), la surrénale (les métastases surrénaliennes homolatérales et controlatérales surviennent respectivement dans 17% et 11% à partir d'un adénocarcinome rénal), le cerveau (10 à 13 %) (25,24, 26).

Dans notre série ; le scanner thoraco-abdomino-pelvienne a été effectué dans 100% des cas ; alors que le scanner cérébrale (3 cas) et la scintigraphie osseuse (30 cas) et n'ont été demandés qu'à la présence des signes d'appel. La localisation métastatique la plus fréquemment retrouvée est la localisation ganglionnaire (46%) , suivie de la localisation pulmonaire (23%) et osseuse (20%) enfin la localisation cérébrale qui est retrouvée chez 3 patients.

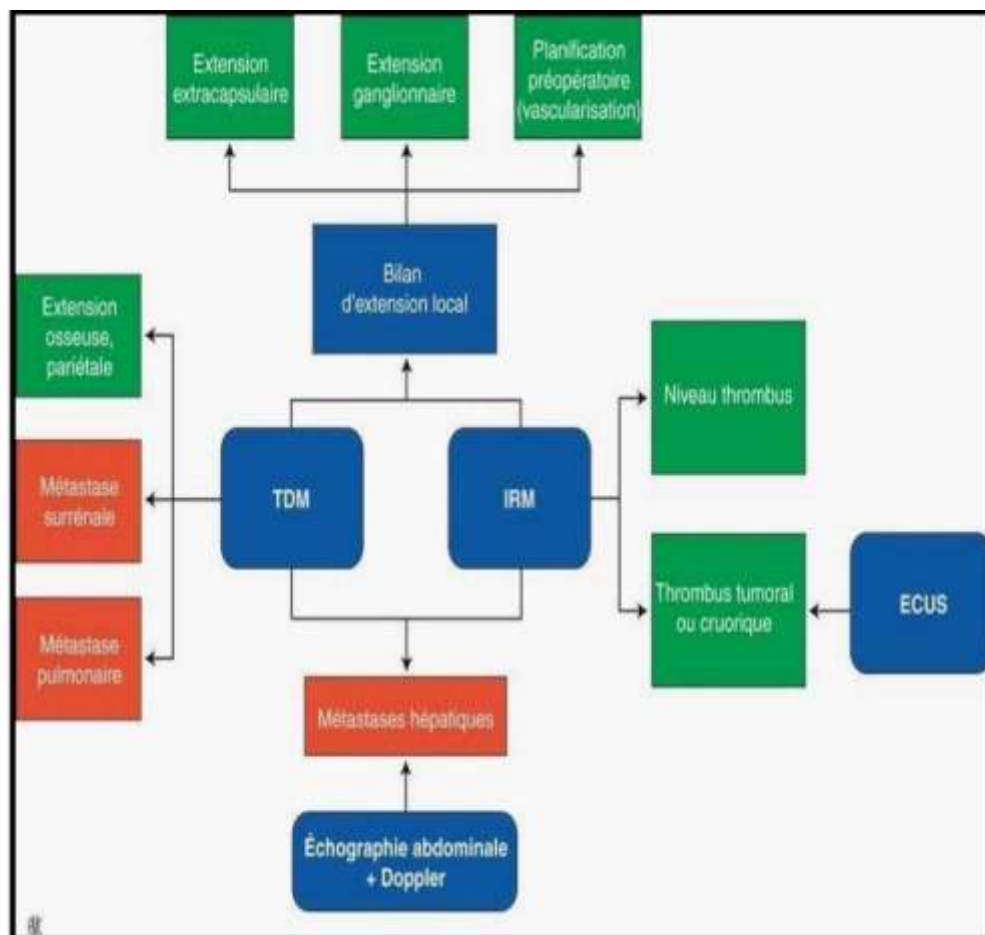


Figure 15 : apports des différents examens d'imagerie dans le bilan d'extension du cancer du rein .[27]

ECUS : échographie avec produit de contraste ultrasonore ; IRM: imagerie par résonance magnétique ; TDM : tomodensitométrie

IV. Bilan biologique

Les constantes biologiques sériques sont importantes à doser en présence d'un cancer du rein car elles peuvent avoir une signification pronostique.

1. Vitesse de sédimentation :

L'accélération de la vitesse de sédimentation accompagne 40 à 50% des cancers du rein. L'accélération de la Vs supérieure à 70mm à la deuxième heure est un facteur de mauvais pronostic [73]. Dans notre série la VS était accélérée chez 2 patients.

2. Numération formule sanguine(NFS)

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 [24] ,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 18% des cas.

3. La polyglobulie:

Cette association est rare, elle existe dans 3 à 10% des cas [28]. Le cancer du rein représente environ 4% des étiologies des polyglobulies. Dans notre étude aucun cas de polyglobulie n'a été trouvé.

4. Le bilan hépatique

Dans notre série, le bilan hépatique était perturbée chez 5 patients et le dosage du taux de prothrombine était normal chez tous nos malades.

5. Fonction rénale :

La créatinine est le plus souvent normale en l'absence de néphropathie. Dans notre série 10,5 % des patients avaient une fonction rénale perturbée.

6. Calcémie :

L'hypercalcémie est rapportée dans 10 à 20% des cas de cancer du rein, avec une incidence élevée pour les stades avancés [29], surtout la calcémie corrigée qui lorsqu'elle est supérieure à la normale (10 g/l) est un facteur de mauvais pronostique.

V. Données histologiques:

1. Le compte rendu histologique

Le compte rendu histologique établi par le pathologiste, quel que soit le prélèvement chirurgical, doit comporter les données nécessaires à la prise en charge thérapeutique optimale du patient, données établies selon les recommandations de l'INCa (Institut national du cancer) [30]. Ces données histopathologiques vont permettre d'établir le sous-type histologique, les critères Hist pronostiques et le stade pTNM 2009 [31].

En cas de néphrectomie totale : le sous-type histologique de la tumeur rénale selon la classification OMS 2004 (annexe3) [32], la taille tumorale, le grade nucléaire de Fuhrman [33], la composante sarcomatoïde estimée en %, la nécrose tumorale, les embolies vasculaires, l'envahissement locorégional au niveau de la graisse hilaire, de la graisse péri-rénale et/ou un dépassement du fascia de Gerota, présence d'un embolus tumoral dans la veine rénale ou l'une de ses branches, ganglions envahis, l'envahissement de

la surrénale, lésions associées, la classification pTMN 2009 vont être évalués.

En cas de néphrectomie partielle, le pathologiste appréciera la qualité des marges d'exérèse chirurgicale. En cas de marge chirurgicale positive, il faut préciser la longueur en mm de la marge chirurgicale et le grade de Fuhrman au niveau de la marge [30]. En cas de biopsie tumorale rénale, le pathologiste pourra apprécier le sous-type histologique, le grade de Fuhrman, la présence d'une composante sarcomatoïde. En cas de nécrose tumorale, le pathologiste doit faire apparaître cet élément dans son compte rendu car la présence d'une nécrose tumorale associée à un bas grade de Fuhrman (grade 1 ou 2) peut laisser présager d'un grade de Fuhrman plus élevé (grade 3 ou 4) non présent sur la biopsie .

Pour la biopsie rénale percutanée, elle n'est utile que si elle permet d'optimiser la prise en charge thérapeutique d'une tumeur rénale et elle trouve son indication dans certains cas particuliers (CCAFU) (figure n°9) (34) :

- ✦ Avant la décision de surveillance active d'une petite tumeur rénale (faible) ; avant de réaliser un traitement ablatif percutané ;
- ✦ Avant tout traitement systémique s'il n'y a pas de preuve histologique (tumeur non extirpable ou situation métastatique pour laquelle une néphrectomie n'est pas envisagée) ;
- ✦ Dans le cas d'une néphrectomie partielle techniquement difficile pour éliminer une tumeur bénigne ;
- ✦ En cas d'incertitude diagnostique sur l'imagerie : lymphome, sarcome, « pseudotumeur » du rein, métastase rénale d'une autre tumeur.

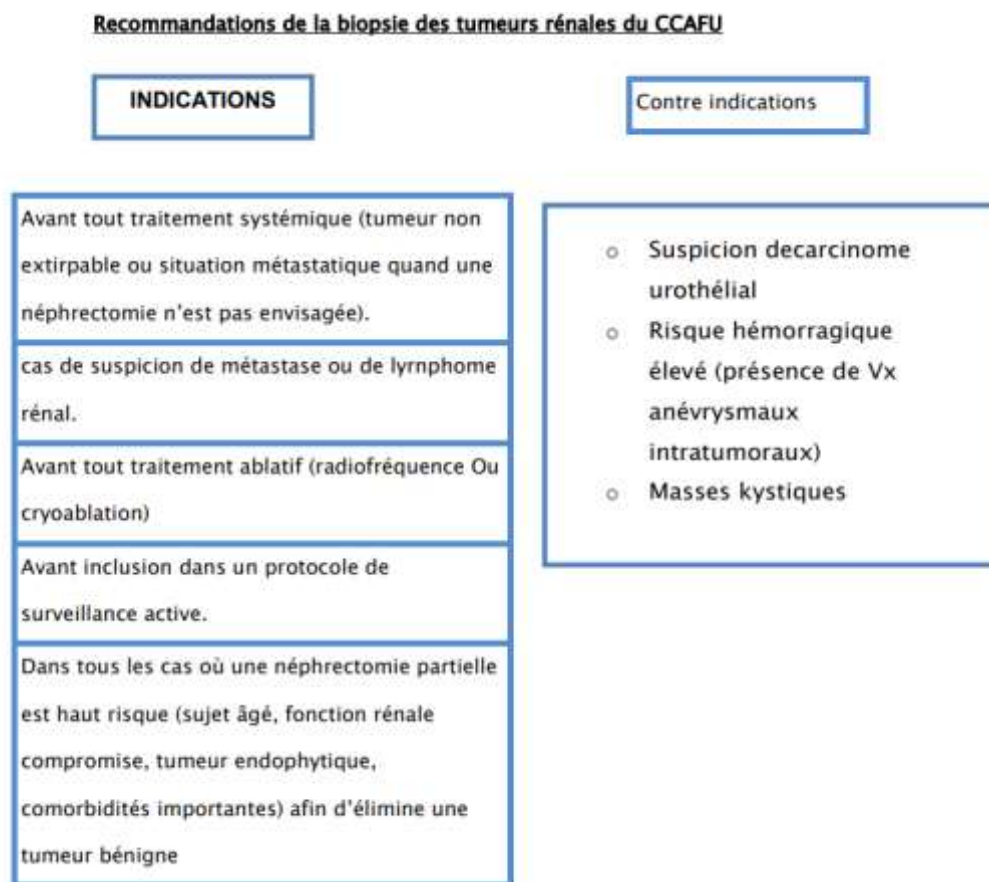


Figure 16 : Recommandations de la biopsie des tumeurs rénales du CCAFU

Dans notre série la biopsie rénale était pratiquée chez 76 patients vu qu'ils étaient métastatiques d'emblée. 12 cas avaient bénéficié d'une néphrectomie préalable afin d'apporter la preuve histologique de leur cancer du rein, 3 ont bénéficié d'une néphrectomie élargie dans le cadre d'une urgence hémostatique ; la néphrectomie cytoréductrice a été instaurée chez 5 % des patients .

Histologiquement, le diagnostic est souvent porté sur une pièce de néphrectomie. L'examen anatomopathologique permet de confirmer le diagnostic de cancer du rein d'identifier le type histologique et de définir le grade tumoral (35).

Dans notre série, tous les éléments diagnostiques cliniques, radiologiques et anatomopathologiques concordaient avec les données de la littérature.

2. Types histologique

Les tumeurs du rein sont représentées à près de 90% par le carcinome à cellules rénales et quelques tumeurs bénignes comme l'oncocytome et l'angiomyolipome. L'examen anatomopathologique prend une place prédominante dans la reconnaissance de ces tumeurs. Cet examen, est réalisé sur la pièce de néphrectomie totale ou partielle. Il repose sur un examen macroscopique minutieux associé à des prélèvements dirigés sur une pièce opératoire permettant le diagnostic histologique et l'établissement d'un certain nombre de facteurs pronostiques [12–36–37].

Dans notre cas, l'étude anatomopathologique porte sur 20 pièces opératoires de néphrectomie. Grâce à l'émergence des marqueurs issus de la biologie moléculaire et de la cytogénétique, de nouvelles entités malignes ont été individualisées au sein de la classification OMS 2004 des tumeurs rénales (tableau XVIII) : le carcinome kystique multiloculaire à cellules claires, carcinomes avec translocation Xp 11, le carcinome tubulo-mucineux à cellules fusiformes [36]

Le carcinome à cellules claires (CCR) reste le type histologique le plus fréquent (80% des cas) (38, 39). Il se développe aux dépens des cellules épithéliales du tube contourné proximal. Ces tumeurs sont souvent périphériques et volumineuses (jusqu'à 8 cm). La limite entre la tumeur et le tissu rénal est en général bien définie grâce à une pseudo capsule .

Lors de la croissance tumorale ,cette pseudo capsule va être envahie à son tour par extension directe ou par des nodules satellites . Le tissu tumoral est de couleur caractéristique jaune safran .Les tumeurs volumineuses sont parsemés de territoires de nécrose parfois pseudokystique, d'hémorragie rouge sombre , de travées de fibrose et de calcifications.

Il existe fréquemment des nodules tumoraux satellites bien visibles à l'examen macroscopique en contiguité avec la tumeur ou à distance .Les carcinomes à cellules rénales conventionnels à cellules clairs , peuvent prendre une forme particulière à prédominance kystique ,uni ou multikystique à contenu clair ou hémorragique .D'un point de vue histologique , ces tumeurs sont constituées d'une prolifération de cellules à cytoplasme acidophile et des cellules fusiformes en proportion variable .Par ailleurs la taille et la forme des noyaux cellulaires ont permis de donner une cotation pronostic à quatre degrés de Furhman.

VI. Classification et score pronostique

Les facteurs pronostiques sont essentiellement cliniques, biologiques et histologiques. Ces facteurs sont liés au patient et à la tumeur. 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.

Dans notre pratique quotidienne on évalue le pronostic des patients selon classification de HENG ou critères pronostiques de HENG.

1. Facteurs liés au patient:

L'âge est un facteur pronostique important avec meilleurs résultats chez les patients de moins de 60 ans. L'état général est un critère pronostique rigoureux. Son altération est un facteur de mauvais pronostic (40). Cet état général est apprécié par l'échelle de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) qui comprend 6 classes :

- **classe 0** : Entièrement actif, capable de poursuivre toutes les performances d'avant la maladie sans restriction
- **classe 1** : Limité dans les activités physiques intenses mais ambulateur et capable d'effectuer des travaux de nature légère ou sédentaire, par exemple, des travaux ménagers légers, des travaux de bureau
- **classe 2** : Ambulateur et capable de prendre soin de lui-même mais incapable d'effectuer des activités professionnelles ; debout et environ plus de 50% des heures d'éveil
- **Classe 3** : capable de prendre soin de lui de manière limitée ; confiné au lit ou au fauteuil plus de 50% des heures d'éveil
- **Classe 4** : complètement désactivé ; ne peut pas prendre soin de lui-même ; totalement confiné au lit ou à la chaise
- **Classe 5** : Morte

Dans notre série 65 % avaient un statut de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 à 1, 20% avaient un ECOG à 2 et 15% avaient un ECOG à 3.

2. Facteurs liés à la tumeur

❖ Stade tumoral :

C'est le facteur le plus ancien et le plus important. Le pronostic est d'autant plus péjoratif que la taille tumorale augmente et que l'extension progresse. Cette stadification de la tumeur se base sur la classification TNM.

Dans les dernières publications, la survie à 5 ans est de 90 à 100% pour le stade I, 75 à 95% pour le stade II, 60 à 70% pour le stade III, et 15 à 30% pour le stade IV [41–42–43]. Il faut noter que les facteurs pronostiques liés au cancer du rein métastatique retrouvés dans la littérature doivent être pris avec beaucoup de précautions, du fait que le traitement doit être pris en considération, et que l'immunothérapie n'est apparue qu'en 1990.

Tableau 4 : Classification TNM et PTNM des carcinomes à cellules claires rénales (7^{ème} édition)

Tumeur primitive (T)	
TX	Impossible d'évaluer la tumeur primitive.
T0	Aucun signe de tumeur primitive.
T1a	Tumeur limitée au rein ≤ 7 cm de grand axe.
T1b	Tumeur limitée au rein ≤ 4 cm de grand axe.
	Tumeur limitée au rein > 4 cm mais ≤ 7 cm de grand axe.
	Tumeur limitée au rein > 7 cm de grand axe.
T2a	Tumeur limitée au rein > 7 cm mais ≤ 10 cm de grand axe.
T2b	Tumeur limitée au rein > 10 cm de grand axe.
T3a	Tumeur intéressant les veines principales ou envahissant la graisse péri-rénale ou du sinus rénal mais pas la surrénale homolatérale et sans atteindre le fascia de Gerota.
T3b	Tumeur envahissant la veine rénale ou ses branches de division segmentaires, la graisse du sinus rénal ou péri-rénale mais ne dépassant pas le fascia de Gerota.
T3c	Tumeur envahissant la veine cave sous forme d'un thrombus sous-diaphragmatique.
	Tumeur envahissant la paroi de la veine cave inférieure ou thrombus s'étendant au-dessus du diaphragme.
T4	Tumeur s'étendant au-delà du fascia de Gerota, incluant l'envahissement de contigüité de la surrénale homolatérale.
Ganglions lymphatiques régionaux (N)	
NX	Impossible d'évaluer les ganglions lymphatiques régionaux.
N0	Pas de métastases ganglionnaires régionales.
N1	Métastases ganglionnaires régionales.
Métastases à distance (M)	
M0	Aucun signe de métastases à distance.
M1	Métastases à distance.

❖ **Le grade :**

Le grade nucléaire est identifié comme un facteur indépendant dans la plupart des séries [44–45]. C'est le grade nucléaire de Fuhrman qui est le plus communément utilisé. Il existe actuellement une tendance à subdiviser ce grade en 2 groupes : les bas grades (I et II), et les hauts grades (III et IV), cette subdivision semble avoir une bonne corrélation pronostic [45].

	Taille	Aspect	Nucléoles
Grade 1	10 µm	Uniformes	Absents
Grade 2	15 µm	Irréguliers	Présents mais petits
Grade 3	20 µm	Très irréguliers	Proéminents
Grade 4	20µm	Bizarres	Proéminents

Tableau 5 : Classification de Furhman

❖ **Types histologiques :**

Les tumeurs tubulées papillaires et à cellules chromophobes sont de meilleurs pronostics que le carcinome à cellules claires .A l'inverse , les tumeurs sarcomatoides et les carcinomes des tubes collecteurs (Bellini) ont un pronostic péjoratif .

❖ **L'infiltration vasculaire microscopique**

Ce critère anatopathologique est plus performant que la notion d'embolies vasculaires .L'infiltration vasculaire microscopique est le facteur le plus discriminant sur la survie sans récive .

❖ **L'extension ganglionnaire et métastatique**

★ **L'atteinte ganglionnaire**

- Elle existe dans 6 à 18% des cas au moment du diagnostic.

Généralement ,il s'y associe une extension métastatique viscérale .La survie à 5 ans est de 5 à 30% ; et de 0 à 5% à 10 ans .En cas d'engorgement microscopique la survie à 5 ans est de 37% et n'est que de 2% dans les envahissements macroscopiques .Dans notre série l'atteinte ganglionnaire est retrouvée chez 46% cas.

★ **L'extension métastatique**

Il existe dans 15 à 20% des cas au moment du diagnostic .Le pronostic dépend du moment d'apparition des métastases , de leur siège et du nombre de sites métastatiques .

Le pronostic est globalement péjoratif :survie à 5 ans de 5 à 10%.Les métastases asynchrones ont un meilleur pronostic .Le pronostic est meilleur en cas de métastases pulmonaires unique .En dehors du poumon ,l'atteinte métastatique d'un seul organe à la meme valeur pronostic que l'atteinte de plusieurs organes .Dans notre série tous les patients étaient métastatiques .

★ **Facteurs pronostics biomoléculaires:**

Le cancer du rein est l'objet de très nombreux travaux à la recherche de marqueurs biomoléculaires la plupart de ces marqueurs ne sont pas utilisés en routine et ne sont pas statistiquement indépendant en termes pronostiques.

Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histo-pronostiques et thérapeutiques du cancer du rein métastatique

Facteurs cliniques	Performans Statuts, symptômes locaux, symptômes systémiques, cachexie
Facteurs biologiques	Hémoglobine, calcémie corrigée, LDH, CRP, plaquette
Facteurs anatomiques	Taille tumorale, Franchissement de la capsule rénale, envahissement veineux, envahissement de la graisse du sinus ou péri-rénal, envahissement surrénalien , envahissement ganglionnaire ou métastase a distance
Facteurs histologiques	Grade de fuhrman, sous-type histologique, composante sarcomatoïde, invasion microvasculaire, nécrose tumorale et envahissement du système collecteur
Facteurs moléculaires	Anhydrase carbonique IX (caIX), les facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), les facteurs induits par l'hypoxie(HIF) ,p53,PTEN, cadhérine E, CD44 .

Tableau 6 :Principaux facteurs pronostiques dans le cancer du rein

A la lumière de ces éléments, des systèmes pronostiques combinant des facteurs pronostiques indépendants ont été développés en situation métastatique :

Le modèle de Motzer ou modèle MSKCC, qui était utilisé pour définir les groupes pronostiques des patients métastatiques traités par immunothérapie, a été validé et mis à jour pour son utilisation chez les patients traités par thérapies ciblées (34, 47).

La classification de l'International Metastatic RCC Database Consortium (34, 48) (IMDC) (Heng) est désormais la plus utilisée en pratique clinique vu qu'elle est plus adaptée aux anti-angiogénique . Elle a également été validée en deuxième ligne (48) et dans les carcinomes non à cellules claires (34). Les médianes de survie globale sont respectivement de 43, 23 et 8 mois dans les groupes de pronostic bon (0 facteur), intermédiaire (1 ou 2 facteur) ou

mauvais (≥ 3 facteurs) .

La classification de Heng est donc devenue le standard, étant plus adaptée aux anti- angiogéniques (48).

Critères de Motzer	Critères de Heng
• Index de Karnofsky < 80%	Index de Karnofsky < 80%
• Hb< norme en fonction du sexe	Hb< norme en fonction du sexe
• Calcium corrigé > 10 mg/dl (>2,5 mmol)	Calcium corrigé > 10 mg/dl(>2,5 mmol)
• Temps entre diagnostic et traitement <12 mois	Temps entre diagnostic et traitement <12 mois
• LDH>1,5 de sa norme supérieure	Granulocytes neutrophiles>norme ○ Thrombocytes>norme

Tableau 7 : Variables des scores de risque selon Motzer et Heng .Chaque critère obtient 1 point pour le score

Ces facteurs pronostiques ne concernent que les maladies métastatiques.

- ▲ Bon pronostic = patient présentant 0 facteur de risque
- ▲ Pronostic intermédiaire = patient présentant 1 à 2 facteurs de risque
- ▲ Mauvais pronostic = patient présentant 3 à 5 facteurs de risque

Nombre de facteurs de risque	pronostic	OS médiane Critères de Motzer	OS médiane critères de Heng
0	Bon	29,6 mois	37 mois
1 ou 2	Intermédiaire	13,8 mois	28,5 mois
3 à 5	Mauvais	4,9 mois	9,4 mois

OS: Overall survival (survie globale)

Tableau 8 : Données de survie globale des groupes pronostiques MSKCC selon les nouveaux critères de Heng

Dans notre série le pronostic était bon chez 26 des cas, 39 cas avaient un pronostic intermédiaire et 31% des cas avaient un mauvais pronostic selon le modèle de Heng. Ce qui peut expliquer la survie globale qui était de 13 mois.

Selon l'IMDC score, la survie globale était meilleure dans les groupes à risque intermédiaire patients (25 %) versus patients à faible risque (2 %) avec $p = 0,004$. La durée moyenne de survie globale au stade intermédiaire le groupe à risque était de 27 mois avec un intervalle de confiance de 95 % alors que la survie globale moyenne dans le groupe à faible risque était de 07 mois avec un taux de 95 % intervalle de confiance ($p = 0,002$).

VII. LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

1. La place de la néphrectomie cyto-réductrice immédiate ou différée

Dans notre série 5 patients atteints de cancer du rein d'emblée métastatique ont bénéficié d'une néphrectomie cytoréductrice ,le reste des patients n'ont pas pu être opéré pour différentes raisons : stade avancé du néoplasme au moment du diagnostique, volume tumoral et l'importance de l'extension lymphatique en particulière au niveau du pédicule rénale. La néphrectomie cyto réductrice est une question difficile dont l'indication doit être discutée au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire .

L'efficacité des thérapies ciblées sur la masse tumorale contraint à reconsidérer l'intérêt de la néphrectomie systématique dans le cadre du cancer du rein métastatique.

❖ À l'ère des TKI en 1^{re} ligne

Deux études prospectives randomisées anciennes (EORTC et SWOG), ont montré une amélioration significative de la survie après néphrectomie cytoréductrice (NCR) avant traitement par IFN- α chez les patients en bon état général atteints d'un cancer du rein métastatique (CRM) (49)

À l'ère des traitements antiangiogéniques, deux études prospectives randomisées ont évalué l'intérêt de la NCR dans le CRM: CARMENA et SURTIME. L'essai CARMENA a évalué l'intérêt de la NCR en plus du sunitinib alors que l'essai SURTIME s'est intéressé au bénéfice d'une NCR immédiate versus une NCR différée après un traitement par sunitinib. L'essai CARMENA a rapporté une non-infériorité du sunitinib seul versus la NCR suivie du sunitinib (survie globale médiane : 18,4 versus 13,9 mois ; HR : 0,89 ; IC95 % : 0,71-1,10 ; limite de non-infériorité : $\leq 1,20$) chez des patients avec un CRM de pronostic intermédiaire ou mauvais selon le modèle du MSKCC (50].

Ces données ont été actualisées et confirment la non-infériorité du sunitinib seul chez les patients avec un CRM de pronostic intermédiaire ou mauvais en utilisant les critères pronostiques de l'IMDC (survie globale médiane : 19,8 vs 15,6 mois ; HR : 0,97 ; IC95 % : 0,79-1,19 ; $p = 0,8$). Dans les analyses de sous-groupes, les patients opérés qui présentaient plus d'un facteur de risque IMDC ou plus d'un site métastatique avaient une survie inférieure aux patients traités par sunitinib seul. Les patients répondant au sunitinib et qui ont eu une néphrectomie secondaire avait une survie supérieure aux autres patients.

L'essai SURTIME n'a pas montré de bénéfice sur la survie sans progression à 28 semaines (critère de jugement principal amendé) chez les patients avec un CRM traités par une NCR immédiate versus une NCR différée en association avec le sunitinib (42 % versus 43 %, $p = 0,61$). En revanche, il y avait un signal en faveur d'une prolongation de la survie globale (critère de jugement secondaire) dans le groupe NCR différée (32,4 [14,5–65,3] mois versus 15 [9,3–29,5] mois ; [HR : 0,57, IC95 % : 0,34–0,95, $p = 0,032$]). Cependant, l'essai n'a recruté qu'un faible nombre de patients et manque de puissance (51).

❖ À l'ère des immunothérapies et combinaisons immunothérapie-TKI en 1^{re} ligne

Une étude rétrospective de la National Cancer Database (NCDB) ayant inclus 391 patients pris en charge par néphrectomie (immédiate ou différée)+immunothérapie ($n = 221$) ou immunothérapie seule ($n = 170$), rapportait au contraire un bénéfice en survie globale en faveur du groupe néphrectomie (survie globale médiane : NA vs 11,6 mois, HR : 0,23 [IC95 % : 0,15–0,37] [$p < 0,001$]). En analyse multivariée, la réalisation de la néphrectomie de cytoréduction restait le seul facteur significativement associé à la survie globale. L'étude présentait cependant les biais d'une analyse rétrospective, avec des patients sélectionnés dans le groupe néphrectomie [52].

La morbidité de la néphrectomie différée après immunothérapie reste sous-évaluée de par le peu de recul et le nombre de cas rapportés dans la littérature. Cependant, deux études rapportent la faisabilité de la

néphrectomie totale ou partielle après immunothérapie, avec comme complexité chirurgicale principale la présence de tissus inflammatoires réactionnels rendant la dissection possiblement plus difficile [53, 54].

En l'absence d'étude randomisée sur la place de la néphrectomie à l'ère des immunothérapies, le traitement systémique premier reste recommandé en première intention dans les groupes de risque intermédiaire et mauvais. La place de la néphrectomie différée est à déterminer chez les patients bons répondeurs.

Recommandations	Grade
La néphrectomie cytoréductrice n'est pas recommandée chez les patients avec un cancer du rein métastatique de mauvais pronostic	Fort
Il est recommandé de débiter un traitement systémique premier chez les patients de risque intermédiaire	Fort
La néphrectomie cytoréductrice différée peut être discutée chez les patients qui ont bien répondu au traitement systémique	Faible
La néphrectomie cytoréductrice immédiate peut être proposée à un patient métastatique en bon état général qui ne nécessite pas de traitement systémique	Faible
La néphrectomie cytoréductrice immédiate peut être proposée chez les patients oligométastatiques en association avec le traitement local des métastases si ce dernier peut être total	Faible
La néphrectomie cytoréductrice immédiate n'est pas recommandée chez les patients de risque intermédiaire qui nécessitent un traitement systémique	Faible
La néphrectomie cytoréductrice immédiate peut être discutée chez les patients de risque intermédiaire qui n'ont qu'un seul facteur de risque pronostique et un seul site métastatique	Faible

Tableau 9 :Recommandations concernant la néphrectomie de cytoréduction .

2. La chirurgie des métastases

En 2014, une revue systématique sur la chirurgie des métastases de cancer du rein, incluant 16 études soit un total de 2235 patients, a conclu qu'un traitement complet des métastases était associé à une survie spécifique de 41 mois vs 15 mois en l'absence de traitement et/ou de traitement incomplet. Le gain en survie apporté par un traitement complet concernait tous les sites métastatiques (poumons, foie, os, pancréas) et atteignait en particulier 142 vs 27 mois pour les métastases hépatiques ($p = 0,003$) [55].

La chirurgie des métastases ne peut s'envisager que lorsqu'on estime qu'elle sera complète, chez un patient en bon état général, avec un nombre limité de sites métastatiques et une maladie lentement progressive [56, 57, 58]. Une exérèse chirurgicale complète est le principal facteur pronostique de survie : dans une série de 586 patients, la survie à 2 ans était de 84 % en cas de résection complète vs 54 % en cas de résection incomplète ($p < 0,001$) [59].

Dans notre série aucune métastasectomie n'a été réalisée.

3. Traitement local des métastases

La littérature sur le traitement chirurgical des métastases du cancer du rein ne comprend que des séries rétrospectives avec des patients très sélectionnés. Les recommandations doivent donc être prises avec la réserve d'un très faible niveau de preuve.

Le traitement local des métastases peut être justifié dans plusieurs situations :

- ▲ à visée symptomatique ;
- ▲ pour prévenir l'apparition de complications locales ;
- ▲ pour obtenir une rémission complète et envisager une pause thérapeutique ;
- ▲ pour différer l'instauration d'un traitement systémique.

4. Chimiothérapie :

Le cancer du rein est hautement résistant à la chimiothérapie (CTH) systémique, et aucun agent ne peut être considéré comme standard. Aucune étude randomisée n'a montré de bénéfice en terme de survie suite à la chimiothérapie ; toute fois, quelques réponses significatives à la vinblastine ont incités à utiliser cet agent [60]. Une étude réalisée par Stadler et coll, a montré que l'association gemcitabine-fluorouracil a donné de bons résultats avec un taux de réponse à 17% et survie globale à 12.5 mois [61]. La résistance à la chimiothérapie pourrait être expliquée par l'expression du gène MDR1 (multi drug resistant 1) par les cellules tumorales [62]

5. La radiothérapie :

L'adénocarcinome rénal est très radio-résistant. Kjaer et al ont rapporté la seule étude randomisée sur l'intérêt de la radiothérapie adjuvante, 72 patients ont été inclus mais l'absence de bénéfice et l'importance de la toxicité ont conduit à l'abandon de ce traitement adjuvant [63]. Le but de la radiothérapie dans le cancer du rein est essentiellement palliatif en cas de métastases cérébrales ou osseuses a visée antalgique ou décompressive [64,65]. Dans notre série, 6 malades ont été irradiés, un

patient présentait des métastases cérébrales avec un syndrome d'hypertension intracrânienne et Les autres présentaient des lésions métastatiques osseuses.

6. Traitement systémique du cancer rénal à cellules claires métastatique :

A- **BUTS** : ralentir l'évolution de maladie tout en préservant la qualité de vie, augmenter la SSP et la SG.

B- **Moyens** :

VIII. Thérapies ciblées :

❖ 1 ère ligne :

✓ **Le sunitinib (Sutent®) :**

- ⤴ est un inhibiteur de tyrosines kinases multicible, VEGF-R, PDGF-R, stem cell growth factor (c-KIT) et Fms-like tyrosine kinase-3 (Flt-3).
- ⤴ Le schéma d'administration du sunitinib est de 50 mg/j, per os, sept jours sur sept durant quatre semaines avec une pause de 14 jours.
- ⤴ Il a démontré son efficacité dans le traitement du cancer du rein non prétraité en première ligne dans le cadre d'un essai de phase III [66] randomisé et comparé au traitement de référence de l'époque : l'IFN. L'IFN était administré à la posologie de neuf millions d'unités internationales (UI) en sous-cutanée trois fois par semaine. L'effectif a compris 750 patients au total et 375 patients par bras de traitement. L'objectif principal de l'étude portait sur l'allongement

de la SSP, statistiquement significatif de cinq à onze mois ($p < 0,001$).

- ▲ Le taux de réponses était également significativement augmenté : 47 versus 12 % ($p < 0,001$). Il n'y a pas eu de différence significative en SG, respectivement de 26,4 mois et 21,8 mois dans les bras sunitinib et interféron ($p = 0,051$), avec un cross-over très fréquent des patients de chaque bras (31-32 %). Avec ces résultats, le sunitinib a été approuvé en 2006 et est devenu un standard de première ligne de traitement du cancer du rein. Les principaux effets indésirables, tous grades confondus ont compris : fatigue (51 % dont 7 % de grade 3), diarrhées (53 % dont 5 % de grade 3), vomissements (24 % dont 4 % de grade 3), HTA (24 % dont 8 % de grade 3) et syndrome palmoplantaire (20 % dont 5 % de grade 3). Le recours au sunitinib chez les personnes âgées de 70 ans et plus était associé à une bonne tolérance, avec cependant 80,9 % d'asthénie tous grades confondus, 61,8 % de mucites, et 58,8 % d'HTA.
- ▲ Le Sutent® est également une option valide dans le traitement de première intention chez les patients de groupe pronostique défavorable, au vu des résultats d'analyse en sous-groupes de l'essai princeps de phase III. La SSP dans le sous-groupe défavorable a été de quatre mois versus un mois dans le bras IFN.
- ▲ La majorité de nos patients ont reçu le sunitinib en première ligne métastatique, soit 49% des cas.

✓ **Le pazopanib (Votrient®) :**

- ▲ Est un inhibiteur de tyrosine kinase (TKI) du VEGF-R, ayant une moindre affinité pour le PDGF-R. Cette spécificité est à l'origine d'un profil de toxicité qui diffère partiellement du sunitinib.
- ▲ Son administration est de 800 mg/j en continu à distance des repas.
- ▲ Comparé initialement à un placebo chez 232 patients, le pazopanib a permis un allongement significatif de la SSP de 11,1 mois comparé à 2,8 mois ($p < 0,001$).
- ▲ Plus récemment, le pazopanib a été comparé au TKI de référence en première ligne stricte, le sunitinib. L'objectif de l'essai COMPARZ [67] portait sur la démonstration d'une non-infériorité. Mille cent dix patients ont été randomisés ; selon les critères statistiques prédéfinis, le pazopanib s'est révélé non inférieur au sunitinib, sur le plan de la SSP : 8,4 mois versus 9,5 mois respectivement (HR : 1,047; IC 95 % : 0,898-1,220).
- ▲ Le profil de tolérance a été similaire d'un essai à l'autre, avec notamment une toxicité hépatique, par augmentation de la bilirubine (36 % tous grades confondus) ou par une cytolyse parfois sévère (60% tous grades confondus), une HTA fréquente (46 % tous grades confondus, dont 15 % de grade 3), des diarrhées (63 % tous grades confondus, 9 % de grade 3), et 30 % de dépigmentation.
- ▲ Dans notre série le pazopanib a été instauré chez 21 patients soit 28% des patients.

✓ **Bévacizumab (Avastin®) plus interféron :**

- ▲ Le bévacizumab est un anticorps monoclonal ciblant le VEGF.
- ▲ Dans ce cas , Avastin® est administré par perfusion intraveineuse de 10 mg/kg toutes les deux semaines, combiné à l'IFN- (trois millions d'UI × trois/semaine).

Le premier essai AVOREN [68] randomisé de phase III a comparé l'IFN combiné à un placebo ou au bévacizumab chez 649 patients naïfs de tout traitement. La SSP a été significativement augmentée 5,4 mois dans le bras IFN-placebo versus 10,2 mois dans le bras expérimental ($p < 0,0001$). Le taux de réponse a atteint 31 %, comparé à 13 % dans le bras contrôle ($p < 0,0001$). En analyse par sous-groupes, seuls les patients du groupe pronostics bon et intermédiaire profitaient du bévacizumab. Secondairement, il a été montré que le bénéfice en taux de réponse et en SSP était conservé malgré les réductions de doses d'IFN, fréquentes et nécessaires compte tenu du profil de tolérance.

- ▲ Le second essai, CALGB 90206 [69], a inclus 732 patients, randomisés entre bras combiné et IFN en monothérapie. La SSP a été significativement allongée par l'adjonction du bévacizumab, de 5,2 mois à 8,5 mois (hazard ratio [HR] : 0,71) ($p < 0,0001$). Les taux de réponse objective ont été significativement augmentés par l'adjonction du bévacizumab, de 13,1 % pour le bras monothérapie à 25,5 % pour le bras combinaison ($p < 0,0001$). La SG n'a pas été significativement allongée : 18,3 mois versus 17,4 mois. ($p = 0,069$ après ajustement selon les facteurs de stratification). L'adjonction du

bévacizumab s'est accompagnée d'une incidence accrue d'HTA (9 % de grade 3), d'anorexie (17 versus 8 % pour l'IFN seul), d'asthénie (35 versus 28 % pour l'IFN seul) et de protéinurie de grade 3-4 (13 % de grade 3).

- ✦ Dans notre série le bevacizumab a été instauré chez 13 patients soit 17 % des patients.

✓ **Cabozantinib (Cabometyx ®):**

- ✦ Cabozantinib est un TKI ciblant préférentiellement le VEGFR, MET et AXL.
- ✦ L'essai clinique randomisé de phase II CABOSUN [70] a comparé le cabozantinib (60 mg/j) au sunitinib (50 mg/j) dans le traitement de première ligne de 157 patients atteints d'un carcinome rénal métastatique de pronostic intermédiaire ou mauvais selon la classification IDMC. Elle a conclu à une survie sans progression médiane (critère primaire) de 8,6 mois pour le groupe cabozantinib, versus 5,3 mois dans le groupe sunitinib (HR 0,48), et à un taux de réponse objective (critère secondaire) de 20% versus 9% respectivement. Par ailleurs, le suivi prolongé des patients a permis aux investigateurs de conclure à une survie globale médiane de 26,6 mois avec le cabozantinib, versus 21,2 mois avec le sunitinib (HR 0,80). L'incidence des effets secondaires de grade 3 et 4 était de 68% pour le cabozantinib et 65% pour le sunitinib.

✓ **Le temsirolimus (Torisel®) :**

- ▲ Est un inhibiteur de mTor.
- ▲ Développé en première ligne chez les patients de groupe pronostique défavorable.
- ▲ Son administration est intraveineuse par perfusion hebdomadaire, ambulatoire de 25 mg/j, sur une durée de 30 à 60 minutes.
- ▲ Son efficacité a été démontrée dans un essai de phase III, [71] comprenant initialement trois bras de traitement temsirolimus seul, IFN seul, et IFN plus temsirolimus. Il s'agit de la seule molécule pour laquelle un bénéfice a été rapporté en SG (10,9 versus 7,3 versus 8,4 mois respectivement; HR : 0,73 ; p = 0,008) en plus de la SSP (5,5 versus 3,1 versus 4,7 mois). Le taux de réponse reste faible, de 8,6%. Le profil de toxicité a compris : mucite, éruptions cutanées à type de rash (47 % tous grades confondus, dont 4 % de grade 3-4), asthénie (51 %, dont 11 % de grade 3-4), anorexie (32 % tous grades confondus). Sur le plan biologique, la toxicité a été hématologique avec anémie (20 % de grade 3-4) et thrombopénie (14 %), ainsi que métabolique avec hyperglycémie (26 %) et hyperlipidémie (27 %). La survenue d'une toxicité spécifique pulmonaire de type pneumopathie interstitielle, plus rare mais parfois sévère, doit être dépistée, avec souvent une traduction seulement radiologique .

❖ En 2^{ème} ligne :

✓ Cabozantinib (Cabometyx[®])::

- ⤴ L'étude de phase III METEOR [72] avec répartition aléatoire a comparé le cabozantinib par voie orale à l'évérolimus chez des patients ayant déjà reçu un ou plusieurs TKI ciblant le VEGF. Une petite minorité de patients avait également reçu un inhibiteur de point de contrôle en plus d'un ou deux ITK.
- ⤴ Le cabozantinib a montré une amélioration significative de la SSP (critère d'évaluation principal), du TRO et de la SG dans l'ensemble de la population. Environ 30 % des patients avaient déjà reçu au moins deux ITK ciblant le VEGF; même dans ce sous-groupe de patients, on a observé un bienfait notable sur le plan de la SSP et de la SG chez les patients traités par cabozantinib comparativement à ceux traités par évérolimus. Le recours à un autre traitement antérieur par inhibiteur de point de contrôle n'a pas semblé avoir d'effet sur le bienfait clinique, et des améliorations significatives des résultats ont été maintenues dans cette petite population de patients.

✓ évérolimus (Afinitor[®]) :

- ⤴ Agent de la famille des inhibiteurs de mTor.
- ⤴ Il s'administre à la posologie de 10 mg/j, en continu par voie orale.
- ⤴ Dans l'étude de phase III RECORD-1,[73] il a été comparé, en situation de seconde ligne et plus, à un placebo chez 410 patients ayant progressé après au moins une ligne d'antiangiogénique. La SSP

a été significativement allongée de 4,1 mois versus 1,9 mois ($p < 0,0001$). Le taux de réponse objective était faible (1 %), mais 63 % de stabilisation étaient rapportés. Il n'y a pas eu de bénéfice rapporté en SG, mais une fois encore le cross-over était autorisé à la progression. Les toxicités les plus fréquemment rapportées étaient: mucites-stomatites (40 % tous grades confondus), rashes cutanés (25 % tous grades confondus) et asthénie (22 %). Plus rare (8 %) mais parfois sévère (3 % de grade 3), la survenue d'une pneumopathie interstitielle non infectieuse est un effet de classe, souvent diagnostiquée à un stade asymptomatique sur les contrôles radiologiques, qui justifie d'une prise en charge selon les recommandations nationales. L'analyse par sous-groupes a montré un bénéfice thérapeutique dans l'ensemble des sous-groupes pronostiques.

▲ Dans notre série, l'Everolimus a été instauré chez deux patients.

✓ **L'axitinib (Inlyta®) :**

- ▲ TKI de nouvelle génération, ayant une affinité beaucoup plus importante pour le récepteur, et puissant inhibiteur.
- ▲ Son schéma d'administration, par voie orale, comprend une prise d'un comprimé de 5 mg, deux fois par jour, à heures fixes et à distance des repas.
- ▲ Une des particularités de cet agent réside dans la possibilité d'une escalade de dose intra patient par titration, guidée par la tolérance. Ainsi, les patients ne présentant pas d'effet indésirable de grade

supérieur à 2, ni HTA durant la première période de 15 jours, peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie à 7 mg deux fois par jour, ainsi qu'ultérieurement dans les mêmes conditions (10 mg deux fois par jour).

- ✦ L'axitinib a démontré son efficacité en situation de seconde ligne après progression sous sunitinib, dans l'essai AXIS [74] de phase III ayant inclus 723 patients randomisés entre axitinib et sorafénib. La SSP a été significativement allongée chez les patients traités par axitinib, de 6,7 versus 4,7 mois pour le sorafénib ($p < 0,0001$). Le profil de toxicité comprend chez plus de 30 % des patients traités par axitinib : HTA (40 % tous grades confondus), diarrhées (55 % tous grades confondus), fatigue (39 %), baisse d'appétit (34 %), nausées (32 %) et dysphonie (31 %).

✓ **sorafénib (Nexavar®) :**

- ✦ Il s'agit d'un inhibiteur de l'activité kinase de plusieurs cibles moléculaires : VEGF-R, PDGF-R, c-KIT, Flt-3 et RAF-1.
- ✦ Son administration est orale et continue, à la dose de 400 mg (deux comprimés de 200 mg) deux fois par jour, prises espacées de 12 heures.
- ✦ Son efficacité a été testée dans le cadre d'un essai de phase III [75] ayant porté sur 903 patients ayant reçu une première ligne de traitement par cytokines, et comparé à un placebo. La SSP a été significativement doublée dans le bras expérimental, de 5,5 mois versus 2,8 mois dans le bras placebo (HR : 0,44 ; $p < 0,01$). La SG a

été supérieure : 17,8 mois versus 15,2 mois, sans atteindre la significativité, objectif primaire de l'étude.

- ✦ L'étude TARGETs a néanmoins permis au sorafénib d'être approuvé en deuxième ligne dans le traitement du cancer du rein après échec d'un traitement par immunothérapie.
- ✦ Sur le plan des effets indésirables, ont été rapportés fréquemment: une toxicité cutanée, de type rash-desquamation et/ou syndrome mains-pieds (30 %, dont 6 % de grade 3-4), les diarrhées (43 %, dont 2 % de grade 3-4), les diarrhées (43 % tous grades confondus, dont 2% de grade 3-4).

✓ **Tivozanib:**

- ✦ TKI hautement sélectif des VEGFR 1-2-3. FDA non accordée.
- ✦ Ph III (TIVO1): vs Sorafenib pts naïfs ou prétraités par cytokines :Tivo >Sora en SSP.

B- Les complications des anti angiogéniques

1. La toxicité cardio-vasculaire et HTA :

- ✦ S'il existe une HTA préexistante et mal contrôlée, le Bévacicumab 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 microangiopathie thrombotique [76*].

- ✦ Dans notre série l' HTA a été retrouvé chez 7%.

2. 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 hématoencéphalique 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.

3. La toxicité rénale :

- ✦ La protéinurie est peu fréquente avec le Sunitinib ou la Sorafenib (plus fréquente avec le Bévacicumab). Elle est souvent associée à une HTA. Il faut arrêter le Bévacicumab si la protéinurie est supérieure à 2g/24h et /ou si l'HTA n'est pas contrôlée et/ou en cas de syndrome néphrotique. Le Sunitinib peut donner des micro-angiopathies nécessitant l'arrêt du traitement.
- ✦ L'aggravation de la fonction rénale est probablement d'origine multifactorielle (toxicité liée aux injections des scanners, rein unique, âge, 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 Bévacicumab ou les inhibiteurs de mTOR.

4. Retentissement sur l'état général:

- ✧ L'asthénie est la principale cause de réduction de la dose par le patient ou son médecin. L'asthénie (liée à une 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 40% des complications notées dans notre étude avec un recours à la réduction de la dose chez un patient.

5. La toxicité gastro-intestinale

- ✧ Les diarrhées (d'une fréquence de l'ordre de 38% avec le Sunitinib et le Sorafenib) sont invalidantes car répétées et impérieuses (4 à 8 selles par jour). Il faut se méfier du risque de déshydratation qui survient 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. 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. 17,40% de nos patients ont présentés des diarrhées, c'est un pourcentage qui reste faible par rapport aux données de la littérature .

6. 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 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 chez 22% avec de faible grade, une prescription d'émollients a été faite en consultation avec une bonne évolution.

7. La toxicité muqueuse:

- ▲ Il s'agit le plus souvent de mucites, atteignant la muqueuse buccale. La toxicité est différente de celle liée à la chimiothérapie. On les retrouve avec le Sunitinib et le Sorafenib, généralement après 3 semaines de traitement. Cette toxicité est dose dépendante et est responsable d'une anorexie parfois très invalidante. Les autres muqueuses peuvent être également atteintes. Dans notre série les mucites représentent 14% des complications.

8. Toxicité hématologique:

- ✦ Il peut s'agir d'une thrombopénie, d'une neutropénie et/ou d'une lymphopénie. Ces anomalies hématologiques disparaissent rapidement durant la période de pause du traitement. Une numération-formule sanguine doit être réalisée avant chaque début de cycle. Une lymphopénie et une anémie sévère (grade III ou IV) ne requièrent en principe pas de diminution de dose ou d'arrêt du traitement. Les antiagrégants plaquettaires, les anticoagulants et les anti-inflammatoires non stéroïdiens majorent le risque hémorragique lorsque survient une thrombopénie.

9. 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 [77,78]. 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, myxoédème, intolérance au froid .
- ✦ Une hormonothérapie substitutive est parfois nécessaire, elle permet la disparition des symptômes liés à l'hypothyroïdie dans 50 % des cas. Dans notre série, un patient avait présenté une hypothyroïdie

sous sunitinib, sont bien équilibrés sous traitement substitutif, et tolère bien la dose réduite de sunitinib qui a été jugé efficace selon les essais.

IX. Immunothérapie :

❖ 1^{ère} ligne :

✓ nivolumab plus ipilimumab :

- ▲ Nivolumab (anticorps anti PD1) plus ipilimumab (anticorps anti CTLA4).
- ▲ Nivolumab est administré par perfusion intraveineuse à une dose de 3mg/kg plus ipilimumab à une dose de 1mg/kg toutes les 3 semaines pendant 4 cycles puis une maintenance par Nivolumab seul 3mg/kg toutes les 2 semaines.
- ▲ L'étude Checkmate 214 [79] est une étude prospective randomisée de phase 3 qui a évalué l'efficacité de l'association ipilimumab–nivolumab versus sunitinib en première ligne dans la prise en charge des cancers du rein à cellules claires métastatiques. Les résultats de cette étude ont été publiés en avril 2018 et actualisés en octobre 2019. Les dernières analyses confirment avec un suivi médian de 32,4 mois chez les patients des groupes à risque intermédiaire et mauvais , la supériorité de l'association d'immunothérapie sur la survie globale (non atteinte vs 26,6 mois ; $p < 0.0001$) et le taux de réponse objective (42% vs 29% ; $p = 0,0001$). Il faut noter également un taux de réponse complète de 11,3% dans la population

des patients de risque intermédiaire et mauvais pour l'association d'immunothérapie versus 1,8% pour le sunitinib.

❖ 2^{ème} ligne :

✓ Nivolumab seul:

- Nivolumab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G4, qui se lie au récepteur PD-1 et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2.
- Dans une étude de phase III, CheckMate 025 [80], 821 patients atteints d'un CRCC et progressant après une ou deux thérapies anti-angiogéniques ont été randomisés entre le nivolumab 3mg/kg en IV toutes les 2 semaines et l'évérolimus 10mg/jour par voie orale :
- L'essai a atteint son critère de jugement principal en améliorant significativement la médiane de survie, celle-ci passant de 19,6 mois (IC 95 % : 17,6 à 23,1) dans le groupe évérolimus à 25 mois dans le groupe nivolumab (IC 95 % : 21,8 à SG non atteinte) (HR 0,73, IC 98,5 % : 0,57 à 0,93, $p = 0,002$).
- L'avantage en médiane de survie a été observé indépendamment du groupe MSKCC et du nombre de traitements anti-angiogéniques antérieurs.
- Le taux de réponse objective (RO) était également significativement plus important avec le nivolumab qu'avec l'évérolimus (25 % vs. 5 % ; OR 5,98 ; IC 95 % : 3,68 à 9,72 ; $p < 0,001$).
- Il n'existait pas de différence en survie sans progression (SSP) : 4,6 mois (IC 95 % : 3,7 à 5,4) avec le nivolumab et 4,4 mois (IC 95 % :

3,7 à 5,5) avec l'évérolimus (HR 0,88 ; IC 95 % : 0,75 à 1,03; $p = 0,11$).

- ▲ Le bénéfice observé avec le nivolumab était retrouvé aussi bien chez les patients présentant une tumeur exprimant PD-L1 que chez ceux PD-L1 négatifs.
- ▲ Il y a eu moins d'évènements indésirables de grade 3/4 avec le nivolumab comparé à l'évérolimus (19 % et 37 % respectivement) : les plus fréquents avec le nivolumab étaient la fatigue (33 %), les nausées (14 %) et le prurit (14 %).
- ▲ Les données de qualité de vie mesurée par le FKSI-DRS, ont été recueillies chez 88 % des patients traités par nivolumab et 84 % des patients traités par évérolimus. La qualité de vie a été significativement améliorée avec le nivolumab par rapport à l'évérolimus ($p < 0,001$). La durée médiane de l'amélioration de la qualité de vie était plus courte chez les patients traités par nivolumab que chez ceux traités par évérolimus. Une corrélation positive entre la survie globale et la qualité de vie FKSI-DRS) a été observée.

X. Associations :

✓ Pembrolizumab plus axitinib :

- ▲ L'étude keynote-426 [81] est une étude prospective randomisée de phase 3 qui a évalué l'efficacité de l'association pembrolizumab-axitinib versus sunitinib en première ligne dans la prise en charge des cancers du rein à cellules claires métastatiques. Les résultats de cette étude ont été publiés en mars 2019. Il a été rapporté, avec un suivi médian de 12,8 mois, un bénéfice de l'association sur la survie sans progression (15,1 vs 11,1 mois ; $p < 0,001$) et le taux de réponse objective (59,3% vs 35,7% ; $p < 0,001$). Les résultats sur la survie globale ne sont pas matures mais la survie à 12 mois est favorable à l'association (89,9% vs 78,3% ; $p < 0,0001$). Le taux de réponse complète était également plus important dans le groupe traité par association pembrolizumab-axitinib (5,8 vs 1,9%).
- ▲ En ce qui concerne l'analyse des sous-groupes, tous les sous-groupes de risque selon l'IMDC ont présenté une amélioration de la SG avec l'association pembrolizumab + axitinib (faible risque : RRI de 0,64; IC à 95 % : 0,24–1,68; risque intermédiaire : RRI de 0,53; IC à 95 % : 0,35–0,83; risque élevé : RRI de 0,43; IC à 95 % : 0,23–0,81), ainsi qu'une amélioration de la SSP.
- ▲ Cette association a été instaurée chez 3 patients

✓ **Cabozantinib plus nivolumab :**

- ▲ Cabozantinib est un inhibiteur du c-Met et du VEGFR2 et un anti-PD-1 plus nivolumab
- ▲ L'étude CheckMate 9ER [82] est une étude ouverte, randomisée, multinationale de phase III qui évalue les patients atteints de RCC avancé ou métastatique non précédemment traité. Au total, 651 patients (23 % de risque faible, 58 % de risque intermédiaire, 20 % de risque élevé ; 25 % PD-L1 $\geq$ 1 %) ont été randomisés pour recevoir Cabozantinib plus nivolumab (n = 323) par rapport au sunitinib (n = 328).
- ▲ Dans l'ensemble de la population de l'étude, le traitement combiné a permis de doubler la SSP médiane (17,0 mois vs. 8,3 mois respectivement ; HR = 0,52 ; IC 95% : 0,43 à 0,64), le critère d'évaluation principal de l'étude, par rapport au sunitinib. L'ORR a révélé que près de deux fois plus de patients ont réagi au cabozantinib en association avec nivolumab par rapport au sunitinib (54,8 % vs. 28,4 %) et le traitement combiné a permis une amélioration soutenue de la SG, démontrant une réduction de 34 % du risque de décès par rapport au sunitinib (HR : 0,66 ; IC 95 % : 0,50 à 0,87).
- ▲ Dans une analyse exploratoire, le traitement combiné a enregistré un taux de contrôle de la maladie (réponse complète, réponse partielle et maladie stable) de 88,2 % vs. 69,9 % avec le sunitinib, et un taux de réponse complète de 9,3 % contre 4,3 % avec le sunitinib. Parmi

les patients traités par Cabozantinib en association avec nivolumab, 6,6 % ont arrêté le traitement associant les deux agents en raison d'EI, 9,7 % ont arrêté nivolumab uniquement et 7,2 % ont arrêté seulement Cabozantinib.

- ▲ Dans une seconde analyse de l'étude CheckMate-9ER menée sur une période de suivi médiane de 18,1 mois, les patients traités par Cabozantinib en association avec nivolumab ont rapporté des bénéfices statistiquement significatifs en termes de qualité de vie liée à la santé. L'association a démontré une réduction de la charge de traitement, une diminution du risque de détérioration de la qualité de vie liée à la santé ainsi qu'une réduction des symptômes liés à la maladie par rapport au sunitinib.

✓ **Lenvatinib + Pembrolizumab :**

- ▲ Le LENVA est un TKI multicible dirigé contre le VEGFR mais aussi FGFR, PDGFR, RET et KIT
- ▲ L'étude CLEAR est une étude prospective randomisée de phase 3 qui a évalué l'efficacité de l'association Pembrolizumab-lenvatinib versus sunitinib versus l'association everolimus-lenvatinib en première ligne dans la prise en charge des cancers du rein à cellules claires métastatiques.
- ▲ Les résultats de cette étude ont été publiés en mars 2021(83). Une actualisation a été rapportée avec 33.4 mois de suivi médian. La combinaison pembrolizumab-lenvatinib améliore la survie globale (HR=0.72 ; $p<0.005$), la survie sans progression (22.1 vs 9.5 mois ;

HR=0.47 ; $p<0,001$) et le taux de réponse objective (68.7% vs 34.5%). La combinaison everolimus–lenvatinib améliore la survie sans progression (14.7 mois versus 9.5mois) par rapport au bras sunitinib. La survie globale n'est cependant pas améliorée par la combinaison everolimus–lenvatinib (HR=1.15 ; $p=0.30$)

✓ ***Avelumab plus axitinib :***

✧ L'étude JAVELIN–Renal 101 [84] est une étude prospective randomisée de phase 3 qui a évalué l'efficacité de l'association avelumab–axitinib versus sunitinib en première ligne dans la prise en charge des cancers du rein à cellules claires métastatiques. Les critères de jugements principaux de l'étude étaient la survie globale et la survie sans progression dans la population de patients avec une tumeur PD–L1 positive. Les résultats de cette étude ont été publiés en mars 2019. Parmi les patients avec des tumeurs exprimant le PD–L1 la survie sans progression était plus importante dans le groupe traité par l'association avelumab–axitinib (13,8 vs 11,1 mois ; $p<0,001$).

✧ Les données de survie globale ne sont pas matures. Dans la population globale, les taux de réponse objective et de réponse complète étaient respectivement de 55,2 % et 4,4% pour le groupe association versus 25,5% et 1,8% pour le groupe sunitinib.

✓ **Lenvatinib + everolimus :**

✧ Le LENVA est un TKI multicible dirigé contre le VEGFR mais aussi FGFR, PDGFR, RET et KIT

- ▲ L'essai de phase II randomisé HOPE 205 [85] a inclus des patients avec un CRM, en progression après au moins une ligne de traitement antiangiogénique, entre 3 bras : LENVA + EVE (n = 51) vs LENVA seul (n = 52) vs EVE seul (n = 50). L'objectif principal était la SSP. L'association LENVA + EVE a amélioré significativement la SSP par rapport à l'EVE seul, mais pas par rapport au LENVA seul : 14,6 vs 5,5 mois (HR = 0,40 ; IC 95 % : 0,24–0,68 ; p = 0,0005) vs 7,4 mois (HR = 0,66 ; IC 95 % : 0,30–1,10 ; p = 0,12). La première analyse de SG n'a pas montré de différence alors que l'analyse finale (réalisée a posteriori) a montré une amélioration significative avec l'association par rapport à l'EVE seul mais pas par rapport au LENVA seul, sous réserve du faible nombre de patients et de l'absence de calculs statistiques spécifiques pour la SG, rendant difficile toute conclusion définitive : 25,5 vs 15,4 mois (HR = 0,51 ; IC 95 % : 0,30–0,88 ; p = 0,024) vs 19,1 mois (HR = 0,75 ; IC 95 % : 0,43–1,30 ; p = 0,32). Les EI de grade 3–4 ont été fréquents avec l'association (79 %), avec notamment une diarrhée, une fatigue, une asthénie et une HTA.

1. Traitement du cancer du rein non à cellules claires métastatique

- ▲ Le groupe des carcinomes non à cellules claires (nccRCC) est un groupe de tumeurs extrêmement hétérogènes, toujours en cours de démembrement, représentant selon les publications 15 à 30 % des tumeurs rénales. Jusqu'à récemment, les recommandations étaient

basées sur des études incluant tous types de nccRCC avec un niveau de preuve faible (86,87).

2. Les carcinomes papillaires métastatiques

- ▲ Les carcinomes papillaires (pRCC) représentent 15 à 20 % des cancers du rein et constituent la forme la plus fréquente des carcinomes non à cellules claires du rein. Ils représentent une entité hétérogène, avec des pronostics différents. Les antiangiogéniques ont été les traitements recommandés à partir des résultats des études ASPEN, ESPN ainsi que des études de phase 2 monobras (SUPAP, AXIPAP,
- ▲ Panorama) (86–88). Des résultats issus d'études récentes viennent modifier ces recommandations. L'étude de phase 2 randomisée du SWOG, étude PAPMET, a évalué le cabozantinib (N=44) versus sunitinib (N=28) versus savolitinib (N=29) et crizotinib (N=28) dans les cancers papillaires du rein métastatique. Les bras évaluant le savolitinib, un inhibiteur de MET spécifique, et le crizotinib ont été interrompu pour futilité. L'objectif principal de SSP a été amélioré de manière significative par le cabozantinib (9mois, vs 5.6mois, HR=0.60 (95% CI 0.37–0.97), p=0.02). Le cabozantinib est associé à un taux de réponse plus important (23% vs 4%) que le sunitinib. La survie globale n'est pas significativement améliorée par manque de puissance (20 mois vs 16mois)(88).
- ▲ Le pembrolizumab a été évalué dans une étude de phase 2 incluant 118 pts avec un carcinome papillaire. Le taux de réponse rapporté

est de 29%, SSP de 5.5 mois et une survie globale de 31 mois. Plusieurs études évaluant les combinaisons TKI – Immunothérapie sont en cours (89).

3. Autres nccrcc

- ✦ Compte tenu des difficultés de diagnostic et de prise en charge des nccRCC, il est recommandé de s'adresser au réseau CARARE pour la relecture anatomopathologique. Concernant la prise en charge systémique, il est proposé de présenter les dossiers à la RCP nationale CARARE et de privilégier l'inclusion des patients dans les essais cliniques.

4. Indications : (selon les dernières recommandations de la NCCN et l'ESMO)

1 – En 1 ère ligne :

- ✦ Chez les patients de bon pronostic, il est recommandé avec le niveau de preuve fort : l'association pembrolizumab–axitinib ou l'association Cabozantinib plus nivolumab ou l'association Lenvatinib –pembrolizumab .
- ✦ Chez les patients présentant une contre-indication aux immunothérapies, le pazopanib ou le sunitinib sont recommandés.
- ✦ Chez les patients de pronostic intermédiaire ou mauvais, il est recommandé avec le même niveau de preuve fort : l'association pembrolizumab–axitinib ou nivolumab–ipilimumab.
- ✦ Cabozantinib plus nivolumab ou cabozantinib seul sont aussi des régimes préférés.

- ⤴ L'association avelumab-axitinib n'ayant pas encore de donnée mature en survie globale sera proposée en option.
- ⤴ Chez les patients présentant une contre-indication aux immunothérapies, le pazopanib et le sunitinib sont recommandés.

2- En 2^{ème} ligne :

En cas d'échec d'un traitement anti-VEGFR, les traitements qui sont recommandées: le nivolumab et le cabozantinib. l'association Pembrolizumab -axitinib , cabozantinib-Nivolumab ,nivolumab-ipilimumab ou Lenvatinib-Pembrolizumab.

Après une double immunothérapie ou une association immunothérapie-Tki, il n'existe pas de donnée randomisée permettant de définir la meilleure séquence thérapeutique. Les options reposent sur l'utilisation séquentielle de thérapie ciblée anti-VEGFR type Axitinib,Cabozantinib ,Tivozanib ou Lenvatinib-Everolimus .

CONCLUSION

Le cancer rénal est un cancer rare, il représente 2 à 3% des cancers de l'adulte, cependant son incidence absolue est en perpétuelle augmentation du fait de l'amélioration des moyens diagnostiques ; en effet l'utilisation répandue de l'imagerie notamment de l'échographie et la tomodensitométrie, a multiplié la découverte des petites tumeurs permettant ainsi une meilleure prise en charge.

Jusqu'en 2005, le traitement médical du cancer du rein métastatique reposait sur les cytokines (Interferon et Interleukine-2).

De 2005 à 2015, les thérapies ciblées ont transformé les pratiques thérapeutiques. Ces molécules peuvent agir soit sur l'inhibition directe de l'action du vascular endothelial growth factor (VEGF) sur son récepteur (VEGFR), soit sur l'inhibition de la voie PI3K/AKT/mTOR dans la cellule tumorale.

En 2015, l'immunothérapie par inhibiteur de checkpoint immunitaire (*anti PD 1, anti PDL1 et anti CTLA 4*) est venue agrandir l'arsenal thérapeutique.

Depuis 2017 à ce jour, grâce aux associations thérapeutiques (double immunothérapie ou immunothérapie-TKI), le cancer du rein métastatique a connu un grand essor avec des améliorations très significatives en terme de SG, SSP et taux de réponses.

L'efficacité de ces nouvelles thérapies a été principalement évaluée dans les carcinomes à cellules claires. Les recommandations de traitement varient en fonction de l'histologie tumorale et des groupes pronostiques.

La mortalité du cancer du rein élevée malgré les progrès cependant la réforme du système de santé nationale et généralisation de la couverture médicale a permis plus d'accessibilité aux nouvelles thérapies .

RESUME

Le cancer du rein est une tumeur maligne primitive du parenchyme rénal dont le type histologique le plus

Frequent est le carcinome à cellules claires .Au moment du diagnostic jusqu'à 30% des patients sont atteints d'une maladie métastatique. Le cancer du rein est chimio résistant et radio résistant mais avec l'avènement de l'immunothérapie et des thérapies ciblées (anti angiogénique) , le pronostic du carcinome rénal métastatique (mRCC) s' est nettement amélioré .

Le but de notre travail est d'analyser les différents aspects épidémiologiques, cliniques, histo pronostiques et thérapeutiques du cancer du rein dans notre contexte à travers une étude rétrospective concernant 95 patients porteurs de cancer du rein métastatique colligés dans le service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès du janvier 2016 à septembre 2023.

L'âge moyen de nos patient était 60 ans des extrêmes allant de 40 à 65 ans ,il existait une prédominance masculine avec un sex ratio à 1,3 .La découverte était fortuite chez quatre malades (4%), et symptomatique dans 91 % des cas.Les métastases étaient présentes chez tous nos patients , les localisations privilégiées de ces métastases étaient ganglionnaire(46%) et pulmonaire (23%).

Au total, 20 des 95 patients atteints d'un CCRm ont subi une néphrectomie. Les patients ayant subi une néphrectomie avant le diagnostic de maladie métastatique (c'est-à-dire ceux présentant des métastases métachrones) étaient de 13%. 5 patients ont subi une néphrectomie cytoréductrice .Aucun de nos patients n'a eu de réséction de métastases à

distance . Le grade de Furhman a été précisé dans 95% des cas, réparti en grade 4 (16,8%), grade 3 (34,7%), grade 2 (38,9 %) et grade 1 (9,5%).36% (34)des patients étaient de risque défavorable ,35% (33) de risque intermédiaire et 26%(25) de risque favorable selon la classification IMDC du cancer du rein métastatique .

En première ligne , 3 (4,5%) patients ont reçu un traitement systémique à base d'une association immunothérapie type Pembrolizumab et un anti VEGFR type axitinib , 34 (49,77%) ont reçu du Sunitinib seul , 14 (22,8%) du Pazopanib ,9 (13,4%) Bevacizumab et 7 (10 ,4%) ont été mis sous surveillance .

Il n'y a pas eu de progression dans le bras immunothérapie ,parmi les patients ayant progressé (N = 55), 54 % (N =30) ont reçu un traitement de deuxième intention. Les traitements les plus couramment utilisés en deuxième intention étaient le sunitinib (N = 11), l'axitinib (N = 7), le pazopanib (N = 5), le bevacizumab (N = 5) et l'évérolimus (N = 2). L'utilisation de ces médicaments était en fonction de leur disponibilité au CHU Hassan II.

L'OMS du patient (3) , IMDC score(score défavorable) , l'atteinte vasculaire , le type de chirurgie (totale) et le type histologique (CCR) étaient des facteurs pronostics péjoratifs et étaient associés à une diminution de la survie globale.

Selon la classification IMDC , La médiane de survie globale était de 20 mois dans le groupe favorable , 13 mois dans le groupe intermédiaire et 4,9 mois dans le groupe défavorable .

La mortalité du cancer du rein reste élevée malgré les progrès cependant la réforme du système de santé national et généralisation de la couverture médicale a permis plus d'accessibilité aux nouvelles thérapies.

ANNEXES

Annexe 1:

Réponse globale:

Lésions cibles	Lésions non cibles	Nouvelle lésion	Réponse globale
RC	RC	Non	RC
RC	Non RC/non PD	Non	RP
RC	Non évalué	Non	RP
RP	Non PD ou pas tous évalués	Non	RP
SD	Non PD ou pas tous évalués	non	SD
Pas tous évalués	Non PD	Non	Non évaluable
PD	Indifférent	Oui ou non	PD
Indifférent	PD	Oui ou non	PD
Indifférent	Indifférent	Oui	PD

RC ; réponse complète, RP : réponse partielle, SD : stabilité de la maladie, PD : progression de la maladie

Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histo-pronostiques et thérapeutiques du cancer du rein métastatique

Annexe 2:

12 Tumeurs épithéliales	
CA	Carcinome à cellules claires 75%
%	Carcinome papillaire 10-15%
CA	Carcinome chromophile 3-5%
R	Carcinome à translocations Xp11< 1%
C	Carcinome kystique multiloculaire
I	Carcinome des tubes collecteurs de Bellini
N	Carcinome médullaire rénal
O	Carcinome fusiforme et tubulo- mucineux
u	Carcinome associé au neuroblastome
E	Carcinomes inclassables 3-5%
	Oncocytomes 4%
	Adénomes papillaires (<0.5cm)
17 Tumeurs non épithéliales/ mites/ tissus mous	

Classification OMS 2004 des tumeurs des reins

Tumeurs à cellules rénales (METS, 90%) Tumeurs néphrologiques Adénome métanéphrique Adénocarcinome, métanéphrique Tumeur stromale métanéphrique Tumeurs mésoenchymateuses Prédominant chez l'enfant Sarcome à cellules claires Tumeur rhabdoïde Néphrome mésoblastique congénital Tumeur rénal osseuse de l'enfant Prédominant chez l'adulte Léiomyosarcome (reins rénales rares) Angiosarcome Rhabdomyosarcome Myoblastosarcome rénal Hémangiopericytome Ostéosarcome Angiosarcome Angiosarcome épithélioïde Léiomyome Hémangiome Lymphangiome Tumeurs cellulaires juxtaglomérulaires Tumeurs cellulaires interstitielles réno-médullaires Schwannome Tumeur fibreuse solitaire	Tumeurs néphrologiques Rares néphrologiques Néphroblastome Néphroblastome kystique partiellement différencié Tumeurs mixtes mésoenchymateuses et épithéliales Néphrome kystique Tumeur mixte épithélioïde et stromale Sarcome synovial Tumeurs neurales neuroendocrines Carcinome Carcinome neuroendocrinien Tumeur neuroectodermique primitive Neuroblastome Phéochromocytome Tumeurs hématopoïétiques et lymphoïdes Léucémie Plasmocytome Tumeurs germinales Tératome Choriocarcinome Tumeurs mélanocytiques À part : Tumeurs du tractus urinaire
---	--

Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histo-pronostiques et thérapeutiques du cancer du rein métastatique

12 Tumeurs épithéliales	
95	Carcinome à cellules claires 75%
5	Carcinome papillaire 10-15%
CA	Carcinome chromophile 3-5%
R	Carcinome à translocations Xp11< 1%
C	Carcinome kystique multiloculaire
I	Carcinome des tubes collecteurs de Bellini
N	Carcinome médullaire rénal
O	Carcinome fusiforme et tubulo- mucineux
12	Carcinome associé au neuroblastome
E	Carcinomes inclassables 3-5%
	Oncocytomes 4%
	Adénomes papillaires (<0.5cm)
17 Tumeurs non épithéliales/ mixtes/ tissus mous	

Classification OMS 2004 des tumeurs des reins

Tumeurs à cellules rénales >80%, adulte	Tumeurs néphroblastiques
Tumeurs néphroblastiques	Adénome néphroblastique
Adénome néphroblastique	Adénocarcinome, métanéphrique
Adénocarcinome, métanéphrique	Tumeur stromale néphroblastique
Tumeur stromale néphroblastique	
Tumeurs mésoenchymateuses	
Prédominant chez l'enfant	
Carcinome à cellules claires	
Tumeur rhabdoïde	
Néphrome mésoblastique congénital	
Tumeur rénal ossifère de l'enfant	
Prédominant chez l'adulte	
Léiomyosarcome (vaine rénale incluse)	
Angiosarcome	
Rhabdomyosarcome	
Mélanosarcome rénal	
Hémangiopericytome	
Ostéosarcome	
Angiosarcome	
Angiosarcome épithéliale	
Léiomyome	
Hémangiome	
Lymphangiome	
Tumeurs cellulaires juxtaglomérulaire	
Tumeurs cellulaires interstitielles	
renocorticales	
Schwannome	
Tumeur fibreuse rénales	
	Tumeurs néphroblastiques
	Restes néphroblastiques
	Néphroblastome
	Néphroblastome kystique partiellement différencié
	Tumeurs mixtes mésoenchymateuses et épithéliales
	Néphrome kystique
	Tumeur mixte épithéliale et stromale
	Sarcome synovial
	Tumeurs neuroblastiques
	Carcinome
	Carcinome neuroendocrine
	Tumeur neuroectodermique primitive
	Neuroblastome
	Phéochromocytome
	Tumeurs hématopoïétiques et lymphoïdes
	Léiomyosarcome
	Leucémie
	Plasmocytome
	Tumeurs germinales
	Téatome
	Choriocarcinome
	Tumeurs mésothéliales
	À part : Tumeurs du tractus urinaire

BIBLIOGRAPHIE

- 1-Jemal A ,Ward E, Hao Y,Xu J , et al .Cancer statistic ,2008 .CA Cancer J Clin 2008 .58.71–96 .
- 2 –Parkin CM , Whelan SL , Ferlay J , Teppo L , Thomas D .Cancer Incidence in five continents .IARC Scientific publications No 155 ,vol VIII.Lyon , France :International Agency for Research on Cancer 2002.
- 3-GLOBOCAN. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Morocco in 2020. 2020. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/504-morocco-fact-sheets.pdf>
- 4- Kernion JB , Belldgrun A.Renal tumors .In :Campbell’s Urology .Edited b P.C .Walsh , A.B.Retick ,T.A Stamey ,and E.D .Vaughan .Philadelphia :W.B .Saunders Company . 1992 :27 :1053–1093 .
- 5-Hsieh J.J. Purdue M.P. Signoretti S. et al. **Renal cell carcinoma.** *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 3: 17009.
- 6- ZIYA KIRKALIA, CAN OBEK. Clinical Aspects of Renal Cell Carcinoma Eau update series 1(2003)189–196
- 7- XAVIER TACCOEN, ANTOINE VALERI, JEAN-LUC DESCOTES, VINCENT MORIN, ERIC STIGLER, LAURENT DOUCET, VINCENT JOULIN, FREDERIC BOCQUERAZ, CHRISTIAN COULANGE, JEAN-JACQUES RAMBEAUD, GEORGES FOURNIER, ARNAUD MEJEAN. Renal Cell Carcinoma in Adults 40 Years Old or Less: Young Age is an Independent Prognostic Factor for Cancer-Specific Survival European urology 51 (2007) 980–987
- 8- RODRIGUEZ A, TAZI H, PATARD JJ, LOBEL B. Renal cell carcinoma in adults less than 40 years of age: a particular cancer? Incidence, outcome and

- review of the literature. Ann Urol (Paris) 2003; 37:155.
- 9- EGGNER SE, RUBENSTEIN JN, SMITH ND, ET AL. Renal tumors in young adults. J Urol 2004; 171:106-10.
- 10- Valentin ARNOUX , Création et exploitation d'une base de données sur les tumeurs du rein. 2012 ,UNIVERSITE JOSEPH FOURIER FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE.
- 11 – A. JANANE, H. HACHI, F. TIJAMI, A. JALIL, M. OTHMANI, A. BOUGHTAB, S. BENJELLOUN, F. AHYOUD, A. SOUADKA. Cancer du rein : à propos de 47 cas Annales d'urologie 37 (2003) 57-60
- 12.LANG H, LINDER V, ROY C ET JACQMIN D. Cancer du rein Encyclopédie médicale (éditions scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris) néphrologie-urologie, 18-096-A-10, 2002, 16 p.
13. MICHAËL PEYROMAURE, NICOLAS BARRY DELONGCHAMPS, FABIO ROFFI, BERNARD DEBRÉ, MARC ZERBIB. Résultats de la néphrectomie élargie à ciel ouvert : à propos d'une série de 230 patients. Progrès en Urologie (2005), 15, 18-22.
14. Forman HP, Middleton WD, Melson CL, et al. Hyperechoic renal cell carcinoma increase in detection at US. Radiology 1993 ; 188:431-4.
15. De Carli P, Vidiri A, Lamanna L, et al. Renal oncocytoma :—image diagnostic and therapeutic aspects. J Exp Cancer Res 2000; 19:287-90.
16. Roy C, El Chah S, Buy X, Lindner V, Lang H, Saussine C, et al. Significance of the pseudocapsule on MRI of renal neoplasms and its potential application for local staging:a retrospective study. AjR ,2005; 184:113-20.

- 17 . Schwartz LH , Panicek DM ,Koutcher JA , Brown KT , Getrajdman GI , Heelan RT , et al. Adrenal masses in patients with malignancy :prospective comparison of echo-planar , fast spin-echo,and chemical shift MR imaging .Radiology .1995 ;197 :421 –425 .
18. Crow J ,Slavin G , Kreel L.Pulmonary metastases : a pathologic and radiologic study .Cancer .1981 ; 47 :2595–2602
- 19–Benchekrone A , Lachkar.A , Benslimane .L ,Souman A.A., Farih M.H , Belahnech ,Marzouk M , Faik M.Cancer du rein de l'adulte .Ann Urol 1998 ;32 :119–27
- 20 . Studer UE , Scherz S, Scheidegger J , Kraft R, Sonntag R , Ackermann D, et al.Enlargement of regional lymph nodes in renal cell carcinoma is often not due to metastases .J Urol .1990 ; 144 :2435
21. Institut National du cancer .Haute autorité de santé .Tumeur maligne , affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoétique.Cancer du rein de l'adulte .Juin 2010.
- 22– Gohji K , Yamashita C , Ueno K , Shimogaki H, Kamidono S . Preoperative computerized tomography detection of extensive invasion of the inferior vena cava by renal cell carcinoma :possible indication for resection with partial cardiopulmonary bypass and patch grafting .J Urol .1994 ;152 :1993 –1997.
23. Lee CT ,Katz J, Fearn PA , Russo P .Mode of presentatio, of renal cell carcinoma provides prognostic information .urol Oncol 2002 ;7 :135 – 40 .

- 24- COULANGE C .RAMBEAU JJ.Cancer du rein de l'adulte : clinique .Rapport du 97^e Congrès de l'association française d'urologie .Prog Urol 1997 ;7 :807-12
25. – Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2015;373:1803-13.
26. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2002;20:289-96.
27. Jinzaki M, Ohkuma K, Tanimoto A, et al. Small solid renal lesions : usefulness of power Doppler US. Radiology 1998; 209:543-50.
28. RAID ABO-KAMIL AND RIZK EL-GALLEY. Imaging of Kidney Cancer : Laparoscopic Partial Nephrectomy. Ali Guermazi (Ed.)p 416-426. Springer Verlag Berlin Heidelberg 2006
- 30 . Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. Nat Rev Urol 2010;7:277-85.
31. Lonser RR, Glenn GM, Waither M, Chew EY, Libutti SK, Linehan W, et al. Von Hippel – Lindau disease. Lancet 2003;361 :2059-67. 48
32. . Maher ER, Neumann HPH, Richard S. Von Hippel – Lindau disease: a clinical and scientific review. Eur J Hum Genet 2011 ;19:617-23
33. . Grubb RL 3rd, Franks ME, Toroj, Middleton L, Choyke L, Fowler S, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a syndrome associated with an aggressive form of inherited renal cancer. J Urol 2007;177:2074-9.

34. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology, kidney cancer. Version 2.2019. <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf> .
35. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27:v58-68
36. ÉVA COMPERAT, VIOREL VASILIU, SOPHIE FERLICOT, PHILIPPE CAMPARO, MATHILDE SIBONY, ANNICK VIEILLEFOND. Tumeurs du rein : les nouvelles entités. *Ann Pathol.* 2005 ; 25 : 117-33
- 37 . SHIGEKI TOMITA, YOSHIHIKO UEDA AND TAKAHIRO FUJIMORI. Imaging of Kidney Cancer : Histopathological Classification. Ali Guermazi (Ed.)1-12 Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2006.
38. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27:v58-68.
39. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma; 2018. <<http://uroweb.org/guideline/renal-cellcarcinoma/>>[accessed March 19, 2018].
40. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982 ;5 :649 -55 .
41. MEJEAN A, HOPIRTEAN V, BAZIN J.P, LAROUSSE F, HUBERT B, CHRETIEN Y, ET AL. Prognostic factors for the survival of patients with papillary

- renal cell carcinoma. Meaning of histological typing and multifocality. J Urol 2003 ; 170(3) : 764–767
42. ALGABA F, TRIAS I, SCARPELLI M, BOCCON-GIBOD L, KIRLALI Z, VAN POPPEL H. Handling and Pathology Reporting of Renal Tumor Specimens. European Urology 45 (2004) ; 437–443.
43. KARIM BENSALAH, FRANÇOIS GUILLÉ, SEBASTIEN VINCENDEAU, NATHALIE RIOUX- LECLERCQ, 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.
44. ARNAUD MÉJEAN, MARC ANDRÉ, JEAN DOMINIQUE DOUBLET, JEAN-PHILIPPE FENDLER, MARC DE FROMONT, OLIVIER HÉLÉNON, HERVE LANG, SYLVIE NÉGRIER, JEAN-JACQUES PATARD, THIERRY PIÉCHA. TUMEURS DU REIN. Progrès en Urologie (2004), 14, 997–1035
45. TERRONE C, DE LUCA S, CASTELLI E ET AL. Can lymphadenectomy affect the prognosis of renal cell carcinoma. Eur Urol 2002 ; 39 (suppl. 5) : A 101.46/134 :
- 47 : Bjoern J, Lyngaa R, Andersen R, Rosenkrantz LH, Hadrup SR, Donia M, et al. Influence of ipilimumab on expanded tumour derived T cells from patients with metastatic melanoma. Oncotarget 2017;8:27062–74.
48. –Hannani D, Vetizou M, Enot D, Rusakiewicz S, Chaput N, Klatzmann D, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade: obligatory contribution of IL-2 receptors and negative prognostic impact of soluble CD25. Cell Res 2015;25:208–24.

49. Flanigan R.C., Mickisch G., Sylvester R., Tangen C., Van Poppel H., Crawford E.D. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis J Urol 2004 ; 171 (3) : 1071–1076
50. Méjean A., Ravaud A., Thezenas S., Colas S., Beauval J.B., Bensalah K., et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma N Engl J Med [Internet] 2018 ; 10.1056/NEJMoa1803675[cité 18 juin 2018].
51. Bex A., Mulders P., Jewett M., Wagstaff J., van Thienen J.V., Blank C.U., et al. Comparison of immediate vs. deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: the SURTIME randomized clinical trial JAMA Oncol 2019 ; 5 (2) : 164–170
52. Singla N., Hutchinson R.C., Ghandour R.A., Freifeld Y., Fang D., Sagalowsky A.I., et al. Improved survival after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the contemporary immunotherapy era: an analysis of the National Cancer Database Urol Oncol 2020 ; 38 (6) : [604.e9–604.e17].
53. Pignot G., Thiery-Vuillemin A., Walz J., Lang H., Bigot P., Werle P., et al. Nephrectomy after complete response to immune checkpoint inhibitors for metastatic renal cell carcinoma: a new surgical challenge? Eur Urol 2020 ; 77 (6) : 761–763
54. Singla N., Elias R., Ghandour R.A., Freifeld Y., Bowman I.A., Rapoport L., et al. Pathologic response and surgical outcomes in patients undergoing nephrectomy following receipt of immune checkpoint inhibitors for renal

- cell carcinoma Urol Oncol 2019 ; 37 (12) : 924–931
55. Garisto J., Bertolo R., Dagenais J., Sagalovich D., Fareed K., Fergany A., et al. Robotic versus open partial nephrectomy for highly complex renal masses: comparison of perioperative, functional, and oncological outcomes Urol Oncol 2018 ; 36 (10) : [471.e1–471.e9].
56. Dabestani S., Marconi L., Hofmann F., Stewart F., Lam T.B.L., Canfield S.E., et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review Lancet Oncol 2014 ; 15 (12) : e549–e561
57. Ouzaid I., Capitanio U., Staehler M., Wood C.G., Leibovich B.C., Ljungberg B., et al. Surgical metastasectomy in renal cell carcinoma: a systematic review Eur Urol Oncol 2019 ; 2 (2) : 141–149
58. Jakubowski C.D., Vertosick E.A., Untch B.R., Sjoberg D., Wei E., Palmer F.L., et al. Complete metastasectomy for renal cell carcinoma: comparison of five solid organ sites J Surg Oncol 2016 ; 114 (3) : 375–379
59. Lyon T.D., Thompson R.H., Shah P.H., Lohse C.M., Boorjian S.A., Costello B.A., et al. Complete surgical metastasectomy of renal cell carcinoma in the post-cytokine era J Urol 2020 ; 203 (2) : 275–282
- 60 . ARNAUD MÉJEAN, MARC ANDRÉ, JEAN DOMINIQUE DOUBLET, JEAN-PHILIPPE FENDLER, MARC DE FROMONT, OLIVIER HÉLÉNON, HERVE LANG, SYLVIE NÉGRIER, JEAN-JACQUES PATARD, THIERRY PIÉCHA. TUMEURS DU REIN. Progrès en Urologie (2004), 14, 997–1035
- 61 . ANDREA MANCUSO and CORA N. STERNBERG. What's new in the treatment of metastatic kidney cancer. BJU INTERNATIONAL 200595, 1171–1180.

- 62 . LANG H, LINDER V, ROY C ET JACQMIN D. Cancer du rein Encyclopédie med chi (éditions scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris) néphrologie–urologie, 18-096-A-10, 2002, 16 p
63. A randomized trial of postoperative radiotherapy versus observation in stage II and III RCCA study by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. Scand J Urol Nephrol. 1987
64. Khoo VS PL. Radiotherapy and supportive care. Oxford: Informa UK Ltd; 2007.
65. Pouessel D, Culine S. High frequency of intracerebral hemorrhage in metastatic renal carcinoma patients with brain metastases treated with tyrosine kinase inhibitors targeting the vascular endothelial growth factor receptor. Eur Urol 2008;53:376–81.
66. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal–cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115–24.
67. Motzer RJ, Hutson TE, Reeves J. Randomized open–label phase III trial of pazopanib versus sunitinib in first–line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC): results of the COMPARZ trial. In: ESMO. [abstract LBA8; 2012].
68. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczyluk C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa–2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double–blind phase III trial. Lancet 2007;370:2103–11.

- 69– Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. J Clin Oncol 2010;28:2137–43.
70. Toni K Choueiri, Susan Halabi, Ben L Sanford. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial.
71. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:2271–81.
72. Toni K. choueiri, Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal–Cell Carcinoma, N Engl J Med 2015; 373:1814–1823, DOI: 10.1056/NEJMoa1510016
73. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet 2008;372:449–56.
74. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczyluk C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet 2011;378:1931–9.
- 75 . Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczyluk C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:125–34.

- 76*. Votrient® [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation. May 2017.
- 77*. 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
- 78*. Faris JE, Moore AF, Daniels GH. Sunitinib (sutent)–induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a case report. *Thyroid* 2007; 17:1147–9.
79. Robert J MOTZER. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal–Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 378:1277–1290
80. Robert J MOTZER. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal–Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1803–1813
81. Brian I. Rini, M.D., Elizabeth R. Plimack. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal–Cell Carcinoma ; *N Engl J Med* 2019; 380:1116–1127
82. Choueiri TK Powles T, Burotto M, Boursion MT, Zurawski B, Oyervides Juárez VM, Hsieh JJ, Basso U, et al. Nivolumab + cabozantinib vs sunitinib in first–line treatment for advanced renal cell carcinoma: first results from the randomized phase 3 CheckMate 9ER trial. Presented by Toni K. Choueiri during the Presidential Symposium I on Saturday, 19 September, 18:30 – 20:10 CEST. *Annals of Oncology*, Volume 31 Supplement 4, September 2020 Abstract 696O_PR
83. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, Porta C, Eto M, Powles T, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 8 avr 2021;384(14):1289–300.

84. Robert J. Motzer, M.D., Konstantin Penkov. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma . N Engl J Med 2019; 380:1103–1115
- 85–Thomas E. Hutson, M Dror Michaelson, A phase II study of lenvatinib plus everolimus in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC). ClinicalTrials: NCT02915783.
- 86–Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 5 nov 2015;373:1803–13.
- 87–Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 3 juin 2016.
88. Tannir NM, Jonasch E, Albiges L, Altinmakas E, Ng CS, Matin SF, et al. Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial. Eur Urol. mai 2016;69(5):866–74.
89. Buti S, Bersanelli M, Maines F, Facchini G, Gelsomino F, Zustovich F, et al. First-Line PAzopanib in NOn-clear-cell Renal cArcinoMA: The Italian Retrospective Multicenter PANORAMA Study. Clin Genitourin Cancer. août 2017;15(4):e609–14.

