

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



PRISE EN CHARGE DU CANCER RENALE
AU SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE DU CHU HASSAN II

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur NAJIB RAJAE

Née le 12 Avril 1984 à Midelt

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : ONCOLOGIE MEDICALE

Sous la direction de :
Professeur MELLAS NAWFEL

Juin 2015

HOMMAGE

A MON MAÎTRE

MR LE PROFESSEUR OMAR EL MESBAHI

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 MAÎTRE

MR LE PROFESSEUR NAWFEL MELLAS

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 nos yeux exemplaires.

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

A MON MAÎTRE

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 MAÎTRE

MME. EL MRABET FATIMA ZAHRA

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 MAÎTRE

MR LE PROFESSEUR KHALID HASSOUNI

*Votre simplicité exemplaire et votre culture scientifique sont pour nous une source
d'admiration et de profond respect.*

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et notre reconnaissance.

A NOS MAÎTRES

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.*

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	10
I- INTRODUCTION ET BACKGROUND	13
II- MATERIELS ET METHODES	15
1 – Type de l'étude	16
2 – Critères d'inclusion	16
3 – Analyse statistique	16
4 – Recueil des données	17
III- RESULTATS	18
1 – Données épidémiologiques	19
2 – Les critères diagnostiques utilisés	19
3 – Stadification et score pronostique	20
4 – Modalités thérapeutiques et réponse au traitement	22
IV- DISCUSSION	24
1 – Epidémiologie et facteurs de risque	25
2 – Présentation clinique et diagnostic du cancer rénale	29
3 – Quel bilan d'extension organiser quand le diagnostic est affirmé ?	35
4 – Classification et score pronostique	38
5 – Prise en charge thérapeutique.	42
6 – Surveillance et évolution	66
V-CONCLUSION	68
RESUME	70
ANNEXES	72
BIBLIOGRAPHIE	75

LISTE DES ABREVIATIONS

AJCC	: American Joint Committee On Cancer.
BHD	: Birt–Hogg Dubé.
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.
EPCs	: Cellules Endotheliales Progénitrices.
FISH	: Hybridation in situ par immunofluorescence
FGF	: Fibroblast Growth Factor.
HIF	: Hypoxia Inducible Factors.
HR	: Hazard Ratio.
HRE	: HIF Responsive Element.
HSCs	: cellules souches hématopoïétiques.
HTA	: Hypertension Arterielle.
HTIC	: Hyper tension intracrânienne
IL2	: interleukine–2.
IMC	: Indice de Masse Corporelle.
INF–alph	: interferon–alpha.
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique.

LOH	: Loss Of Heterozygoy.
LDH	: Lactate Deshydrogénase
MEC	: matrice extracellulaire.
Mtor	: Mammalian Target Of Rapamycine.
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NRP	: Neuropilan.
P	: prevalence.
PDGF	: facteur de croissance dérivé par les plaquettes.
PDGF	: Platelet-Driven Growth factor.
PIGF	: Placental Growth Factor.
PNAS	: Proceeding Of the National Academy Of Sciences.
PTHrP	: Parathyroid hormone
pVHL	: Protein VHL.
RP	:Récidive précoce
STB	: Sclérose Tubéreuse de Bourneville.
SIGN	: Scottish Intercollegiate Guidelines Network
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.
UCLA	: University of California, Los Angeles

UISS : University of California, Los Angeles staging system

VCI : Veine cave inférieure

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor.

VHL : Von Hippel Lindau.

INTRODUCTION :

Le cancer du rein, représente 2% à 3% des tumeurs malignes de l'adulte, c'est le 3ème cancer urologique après celui de la prostate et de la vessie. Il suscite un intérêt particulier du fait de sa symptomatologie polymorphe et son évolutivité insidieuse et déroutante.

Il existe plusieurs types histologiques de cancers du rein, le plus fréquent étant le carcinome à cellules claires (80 % des cas) ; plus rarement une tumeur papillaire ou une tumeur chromophile.

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

En effet l'avènement des techniques d'imageries modernes, notamment la tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique , a facilité le diagnostic topographique et l'appréciation de l'extension locorégionale de la tumeur.

Concernant la prise en charge thérapeutique ,Le traitement des carcinomes rénaux a aussi considérablement évolué avec le développement de la laparoscopie, des techniques mini-invasives (radiofréquence et la cryothérapie) sans oublier la récente mise sur le marché des thérapies ciblées agissant sur les mécanismes de la croissance tumorale de l'angiogénèse et grâce auxquelles la survie globale et la survie sans progression ont été allongées chez les patients atteints d'un carcinome rénal.

Nous rapportons une série rétrospective de 30 cas de cancer rénal colligés au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès durant la période étalée de janvier 2008 à décembre 2014 afin d'illustrer les aspects cliniques, biologiques et radiologiques de cette entité , de discuter les facteurs pronostiques et de rapporter les résultats thérapeutiques ainsi que les perspectives d'avenir.

MATERIELS

ET METHODES

1. Type de l'étude:

Il s'agit d'une analyse rétrospective d'une série de 30 cas des cancers du rein traités au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II, durant la période étalée entre Janvier 2008 et Décembre 2014.

Il s'agit d'une analyse essentiellement descriptive ayant porté sur les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques de cette entité, ainsi que sur les facteurs pronostiques, les résultats thérapeutiques et l'évolution des patientes atteintes du cancer rénale .

2. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus tous les patients qui présentent un cancer rénale dont le diagnostic a été confirmé histologiquement et qui sont pris en charge au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

3. Analyse statistique:

Des statistiques descriptives avec 95% intervalle de confiance (IC) ont été calculées selon la procédure standard. Une réponse complète (RC) a été définie comme la disparition complète de tous les éléments de preuve de la maladie. Une réponse partielle (PR) a été définie comme une réduction d'au moins 30% du volume de la tumeur initiale sans l'apparition de nouvelles lésions. La médiane de survie a été mesurée à partir de la date du diagnostic à la date du décès ou le dernier suivi.

4. Recueil des données:

Notre étude consiste en une analyse :

- Du profil épidémiologique: l'âge moyen, origine, niveau socio-économique.
- Les antécédents personnels et familiaux ainsi que les facteurs de risque.
- Des critères diagnostiques utilisés:
 - Cliniques : Circonstances de découverte, mode de début, notion des douleurs lombaires, notion d'hématurie ou de cachexie, période de consultation par rapport au début de la symptomatologie et données de l'examen clinique exhaustif.
 - Radiologiques : données de l'échographie et /ou de la TDM abdominale
 - Anatomo-pathologiques : le type histologique, la taille tumorale;grade de Furhman,franchissement de la capsule, envahissement veineux,de la graisse péri rénale ou de la surrénale ,composante sarcomatoide,l'invasion micro vasculaire, nécrose tumoral, l'envahissement du système collecteur et envahissement ganglionnaire
- Du bilan d'extension à distance : Radiographie pulmonaire standard, scanner thoraco-abdominal et cérébral,scintigraphie osseuse .
- Classification et score pronostique
- Du traitement instauré: Type de chirurgie et indication, immunothérapie ,thérapies ciblées.
- La réponse au traitement : elle est évaluée radiologiquement selon les critères RECIST V1.1.

RESULTATS

1–Données épidémiologiques :

Durant la période étalée entre Janvier 2008 et Décembre 2014, nous avons admis 30 cas de cancer du rein , ce qui correspond à 0,5% de l'ensemble des cancers suivis au service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II de Fès.

La population enquêtée se composait de 16 hommes et 14 femmes ; l'âge moyen de découverte était de 57,7 ans avec des extrêmes allant de 22 à 79 ans.

53% de nos patients avaient des facteurs de risque du cancer rénal type tabagisme chez 10 patients de sexe masculin et HTA chez 6 patients (4hommes et 2 femmes)

Aucune histoire d'insuffisance rénale, d'hémodialyse, de greffe rénale ou d'exposition professionnelle n'a été enregistrée.

Une seule patiente avait un ATCD de cancer familial chez une cousine dont la localisation est inconnue.

Le délai de diagnostic moyen était de 8 mois avec des extrêmes allant de 1 mois à 1 an ;et dans aucun cas de nos patients le diagnostic du cancer rénal n'a été de découverte fortuite.

2– Les critères diagnostiques utilisés :

La tumeur rénale a été découverte suite à des signes urologiques dans 100% des cas .Les douleurs lombaires restent le symptôme le plus fréquemment rencontré. (tableau 1)

Tableau 1 :prévalence des signes cliniques

Symptômes	nombre	pourcentage
Douleur lombaire	30	100%
Hématurie	5	17%
AEG	10	34%
Fièvre	6	20%
HTA	6	20%

L'échographie a été pratiquée chez tous les patients et avait mis en évidence la tumeur rénale dans 100% des cas et elle a décelée de métastases hépatiques dans 5 cas.

La tomodensitométrie pratiquée chez tous les patients,il s'agissait d'une masse de densité tissulaire souvent hétérogène se rehaussant après injection du produit de contraste dans 20 cas .elle avait objectivé, par ailleurs un envahissement de la graisse périrénale dans 12 cas ,de la veine rénale dans 4 cas, un envahissement ganglionnaire dans 10 cas.

La taille moyenne des lésions à la TDM était de 10,85cm avec des extrême de 4,5 et 16 cm.

3 – Stadification et score pronostique :

Dans le cadre du bilan d'extension ,la TDM thoraco abdomino pelvienne a été pratiquée chez les 30 patients et a révélée des métastases dans 25 cas ; avec une localisation pulmonaire dans 21 cas, hépatique dans 8 cas ,ganglionnaire et osseuse dans 10 cas .

Le scanner cérébrale a été demandé dans un seul cas vu la présence des signes neurologiques d'appel avec aux résultats des localisations secondaires cérébrales.

La scintigraphie osseuse a été faite dans 3 cas confirmant la présence des lésions secondaires osseuses.

La biopsie rénale a été faite chez 3 malades ;alors que le diagnostic a été retenu sur biopsie hépatique dans 2 cas et sur une biopsie osseuse dans un seul cas.

Sur le plan anatomopathologique, il s'agissait d'un carcinome à cellules claires dans 26 cas ,un carcinome épidermoïde dans 2 cas ; une tumeur papillaire et une tumeur chromophobe dans un seul cas pour chaque type.

La taille histologique moyenne était de 8,2 cm (6–11,5 cm).

Le grade de Furhman était :

- * 4chez 6 patients
- * 3 chez 10 patients
- * 2 chez 14 patients.

L'envahissement veineux , l'atteinte capsulaire ,la présence d'une composante sarcomatoïde ainsi que la nécrose ont été notés chez 5,7,4,2 cas respectivement.

La majorité des patients avaient un stade IV de la classification TNM (83%)

Sur le plan biologique :

- * La vitesse de sédimentation(VS) : n'a été réalisé chez aucun de nos patients.
- * La numération formule sanguin (NFS) : réalisée chez tous nos patients , et a objectivée :
 - une anémie chez 14 patients, soit 46,9%
 - une polyglobulie chez 5 patients, soit 17 %.

- * 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 2 patients, soit 6,7%.
- * Taux de LDH : il était normal chez 28 patients (93,3%), tandis que 2 patients avaient un taux supérieur à 1,5 fois la normale.
- * Calcémie : Un taux sérique de calcium corrigé supérieur à 10mg/dl a été retrouvé chez 2 patients.

Au terme de ces données cliniques, biologiques, histologiques et radiologiques on a pu identifier 3 groupes pronostiques :

- Le pronostic était bon chez 12 cas (40%),
- 11 cas avaient un pronostic intermédiaire (36,6%),
- 7 cas avaient un mauvais pronostic (23,3%).

4 – Modalités thérapeutiques et réponse au traitement

Sur le plan thérapeutique : Le traitement avait consisté à une néphrectomie totale élargie par voie sous costale chez 23 patients .

Le curage ganglionnaire a été réalisé chez 11 patients.

Pour tous les patients colligés dans notre étude, aucune immunothérapie n'a été instaurée.

Le traitement systémique à base des antiangiogéniques a été instauré chez 17 patients :

- * 13 cas ont reçu le Sunitinib
- * 3 cas ont reçu le sorafénib
- * un seul cas l'Everolimus.
- * Concernant la réponse thérapeutique :
- * 3 patients avaient présentés une réponse partielle

- * 8 patients étaient stables
- * 6 patients ont progressés et un traitement de 2^{ème} ligne a été instauré (2 cas administration de Sorafénib après suinitinib et dans les autres 4 cas , le suinitinib après Evorolimus ou le sorafénib).

En matière de profil de tolérance : unSyndrome main pied a été noté chez 5 cas(2 cas grade 1 et 3 cas grade 2) , Toxicité gastro-intestinale chez 2 cas,une asthénie généralisée chez 8 cas.

Seulement 3 patientes sur 10 présentant des métastases osseuses ont pu bénéficier d'un traitement à base de biphosphonates.

La radiothérapie palliative a été délivrée chez deux patients :

- * le premier patient il a présenté des métastases cérébrales avec un syndrome d'hypertension intracrânienne(HTIC).
- * *le deuxième patient il a présenté une lésion métastatique au niveau de la 4^{ème} vertèbre dorsale avec un syndrome de compression médullaire.

DISCUSSION

Le cancer du rein, représente 2% à 3% des tumeurs malignes de l'adulte(1), c'est le 3ème cancer urologique après celui de la prostate et de la vessie.(2)

Seuls 20 à 30% des cancers sont diagnostiqués à un stade métastatique d'emblée. Cependant ,30 à 40% des tumeurs non métastatiques deviennent métastatiques au cours de l'évolution.

Dans 70% des cas, il s'agit d'une tumeur à cellule claires, plus rarement d'une tumeur papillaire ou d'une tumeur chromophile.

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

1. Epidémiologie et facteurs de risque :

1.1. Epidémiologie:

L'incidence du cancer du rein est en augmentation croissante dans les pays développés. Il représente 2% de l'ensemble des cancers. Aux USA, en 2010 ,58240 nouveaux cas de cancers du rein ont été diagnostiqués entraînant 35370 décès.(1)

L'incidence du cancer du rein est jusqu'à 10 fois plus importante en Amérique du nord et en Europe qu'en Asie et en Afrique.

A l'échelle nationale, et selon le registre de la grande région de Casablanca ; le cancer du rein représentait 1,5% des principales localisations de cancers chez l'homme et 1% chez la femme(3) (Figure 1).

Dans notre série, La fréquence annuelle était de 5.8 nouveaux cas par an et une augmentation de l'incidence des tumeurs du rein a été également observée.



Figure 1 : Incidence du cancer du rein selon le registre de la grande région de Casablanca chez l'homme et la femme

Le sexe ratio est d'environ 2 hommes pour une femme .

L'âge médian au diagnostic est de 67 ans pour les hommes et 70 ans pour les femmes ;Le taux d'incidence s'élève à partir de 35 ans pour atteindre son maximum à 70 ans, après 75 ans l'incidence décroît .(4)

Dans notre série nous avons retrouvés des valeurs peu différents de ceux observés dans la littérature avec un âge moyen de découverte plus jeune (57,7 ans avec des extrêmes allant de 22 à 79 ans) et un sexe ratio de 1,14 (16 hommes/14 femmes) .

1.2. Facteurs de risque du cancer rénal:

Il existe des facteurs de risque liés au patient (acquis ou héréditaires)et des facteurs environnementaux :

❖ **Les facteurs constitutionnels :**

A. Les facteurs héréditaires :

Les formes héréditaires sont rares (2% des cancers du rein). Dans ces cas les patients développent souvent des lésions bilatérales ou multifocales à un âge plus jeune, comparées aux autres formes sporadiques.

De nombreuses maladies génétiques sont associés à une augmentation de la fréquence du cancer du rein , les principales sont les suivantes :

- * la maladie de Von Hippel–Lindau(VHL)(5) : C'est la cause la plus fréquente des formes familiales des cancers du rein. C'est une phacomatose héréditaire à transmission autosomique dominante impliquant la mutation du gène VHL sur le bras court du chromosome 3 qui aboutit à l'inactivation du gène VHL situé sur le locus p25 p26.

- *Le syndrome de Birt–Hogg Dubé (BHD)

- *La léiomyomatose familiale

- *La sclérose tubéreuse de Bourneville

Dans notre série, on n'a pas objectivée de formes familiales de cancer du rein.

B. Les facteurs non héréditaires :

***le sexe masculin :**

Les hommes ont un plus haut risque de cancer du rein que les femmes, sans que l'on sache exactement pourquoi. Cela pourrait être dû à la génétique, à des différences dans certains facteurs de style de vie, comme le tabagisme, ou à une combinaison des deux. Dans notre série le Sex–ratio était de 1,14 (avec 16 hommes et 14 femmes).

***L'âge :**

La plupart des patients ont la soixantaine ou plus lorsque le cancer du rein est découvert. L'âge médian lors du diagnostic est de 67 ans. Alors que dans notre série l'âge moyen de découverte était de 57,7 ans .

❖ **Les facteurs environnementaux :**

- **L'atrophie des reins chez les hémodialysés** : ces patients présentent un risque accru de développer un cancer de rein. Cette augmentation du risque est de l'ordre de 30 fois par rapport à la population générale. Ceci justifie une surveillance particulière.
- **–Patients transplantés** : Le risque est environ 100 fois plus élevé que dans la population générale. Aucun facteur significatif n'a pu être mis en évidence. Il semble licite de proposer systématiquement un contrôle échographique du rein natif dans la surveillance des patients transplantés.
- **– le tabagisme** : C'est l'un des facteurs de risque clairement identifié et reconnu par l'International Agency for Research on Cancer (IARC). Par rapport à une population non fumeuse, le risque de développer un cancer du rein augmente de 50% chez l'homme et de 20% chez la femme (6). Avec une relation dose/effet avec le nombre de paquets/Année.
- **Le diabète et l'hypertension artérielle**: les patients diabétiques et hypertendus ont un risque significativement augmenté de cancer du rein.
- **Le risque professionnel** : Il existe un risque augmenté chez les personnes manipulant les produits utilisés pour le nettoyage à sec ; l'exposition aux

vapeurs de peintures, à des produits chimiques (trichloréthylène), à l'amiante, au cadmium et à l'arsenic augmentent le risque de cancer du rein.(7)

Dans notre série aucun cas d'hémodialysés, de patient transplanté ou d'exposition professionnelle n'a été enregistré, le tabagisme et l'HTA a été retrouvés dans 33% et 20% des cas respectivement.

–**l'obésité** : Un excès de poids est retrouvé dans 40% des cas chez les patients atteints de CCR aux Etats-Unis, ce chiffre est de 30% pour l'Europe, le risque de survenue d'un cancer rénal augmente de 24% chez l'homme et de 34% chez la femme lors de chaque augmentation de 5kg/m² de l'Indice de Masse Corporelle (IMC)(8). Dans notre étude l'obésité a été retrouvée chez 5 patientes (16,7% des cas).

Par ailleurs ,diverses études menées ces dernières années font apparaitre d'autres facteurs pouvant jouer un rôle dans l'apparition des cancers du rein, cependant aucun lien n'est clairement établi. On peut noter les infections urinaires récurrentes, le fait d'avoir eu dans le passé un premier cancer ou l'irradiation de l'abdomen.

A l'inverse il semblerait que la pratique d'une activité physique régulière ainsi qu'un régime riche en fruits et légumes réduirait le risque de développer un cancer du rein.(9)

2. Présentation clinique et diagnostic du cancer rénal :

La découverte fortuite représente actuellement 40 à 50% des circonstances de découvertes des tumeurs rénales(10).L'amélioration et la diffusion des techniques d'imagerie en particulier l'échographie expliquent en partie l'augmentation de la découverte des cas asymptomatiques et par conséquence l'incidence du cancer du rein (11 ,12).

Dans notre série aucune cas aucune cas n'a été découvert de manière fortuite.

Les signes urologiques restent les principaux symptômes révélateurs d'un cancer rénale(13,14) dont on distingue :

- * L'hématurie est le symptôme le plus fréquent, elle est classiquement macroscopique, totale, spontanée, indolore et intermittente, observé dans 38 %.
- * Douleurs lombaires :Ce sont des lombalgies sourdes et permanentes liées à une hémorragie intratumorale, à une distension de la capsule par la tumeur, à des compressions de voisinage ou à des envahissements nerveux .

Dans notre série les douleurs lombaires restent le symptôme le plus fréquentet retrouvés dans 100% des cas.

- * Masse lombaire qui apparaît tardivement, observé dans 24 %. Ce symptôme témoigne d'une tumeur déjà évoluée.(15)

La triade classique est observée seulement dans 10 % des cas.

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

En plus des signes urologiques, des signes généraux peuvent être également notés type 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.

Par ailleurs, on peut avoir des signes paranéoplasiques qui sont réversibles et disparaissent après néphrectomie en l'absence de métastases(16)type :

- * L'hypercalcémie : associée au cancer du rein dans 3 à 15% des cas. Elle est liée à une hyperproduction de la PTHrP par la tumeur primitive, ou éventuellement par un des sites métastatiques. En dehors du syndrome paranéoplasique, l'hypercalcémie peut être la conséquence de l'activité ostéolytique de métastases osseuses(17).
- * L'hypertension est associée au cancer du rein dans 14 à 40 % des cas. Elle est liée à une élévation du taux de rénine plasmatique chez les patients présentant un cancer du rein à un stade avancé. Par ailleurs, elle peut être secondaire à une fistule artério-veineuse au sein de la tumeur, à une hypercalcémie, à une obstruction urétérale, à une métastase cérébrale ou à une polyglobulie.(18).
- * La polyglobulie est liée à la production accrue d'érythropoïétine, soit par la tumeur, soit par le tissu rénal sain en réponse à l'hypoxie induite par la tumeur.
- * Le syndrome de Stauffer se caractérise par une atteinte de la fonction hépatique (élévation des phosphatases alcalines, transaminases et de l'alpha-2globuline) associée à des plages de nécrose intra-hépatiques non métastatiques, de la fièvre, une leucopénie. Sa présence signe un pronostic très défavorable.

D'autres manifestations paranéoplasiques ont été décrites, comme la fièvre au long cours (sécrétion de substances pyrogènes par la tumeur ou réponse immune par libération de cytokines), une anémie (sécrétion par la tumeur, soit d'une substance toxique entraînant une sidération médullaire, soit d'anticorps antiérythrocytaires), un syndrome inflammatoire, un syndrome de cushing (sécrétion d'adrenocorticotrophic hormone : ACTH like), une galactorrhée (hyperprolactinémie) , une amylose et une neuromyopathie.(19)

Tableau 2 : Syndromes paranéoplasiques et cancer du rein (47).

Syndromes paranéoplasiques	Incidence (%)
Cachexie	33
Hypercalcémie	3 à 15
Hypertension	14 à 40
Fièvre	7 à 20
Polyglobulie	3 à 10
Syndrome de Stauffer	12
Amylose	3 à 5

Les syndromes paranéoplasiques n'ont pas constitué un mode de découverte dans notre étude.

Les métastases représentent 3 % des circonstances de découverte(1). Elles sont asynchrones dans 20% des cas et métachrones dans 30 à 40 % des cas.

Dans notre étude ;2 cas ont été révélés par des métastases hépatiques dont l'étude anatomopathologique de la biopsie est revenue en faveur d'une métastase d'un carcinome à cellules claires.

Dans la majorité des cas, le cancer rénal est diagnostiquée à l'échographie qui retrouve un parenchyme désorganisé avec une formation arrondie d'échogénicité variable mais différente de celle du parenchyme rénal normal.

La TDM avec acquisition spiralée et injection de produit de contraste reste la méthode idéale, à la fois pour confirmer l'existence d'une tumeur(typiquement une masse tissulaire prenant le contraste de façon hétérogène, fréquemment nécrotique ou nécrotico-hémorragique en cas de lésions volumineuses), et d'autre part pour faire un bilan d'extension locorégional.

Pour l'RM ,elle est indiquée en cas d'insuffisance rénale, d'allergie à l'iode et également en cas de contre indication à l'utilisation des radiations ionisantes.Le cancer rénal dans sa forme classique est caractérisé en T1 par

l'isosignal ou un signal légèrement inférieur à celui du cortex rénal. En T2, il a un signal intense, le plus souvent hétérogène, traduisant la présence de zones nécrotiques ou plus rarement un iso- ou hyposignal par rapport au parenchyme environnant.

L'urographie intraveineuse et l'artériographie n'ont plus d'indication pour le diagnostic positif.

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

- * un contexte de cancer extra rénal connu afin de distinguer entre cancer du rein primitif et métastase
- * apporter la preuve histologique devant un cancer rénale non extirpable ou métastatique d'emblée
- * tumeurs pour lesquelles un traitement ablatif est envisagé
- * patients avec comorbidités notables ou une tumeur rénale sur rein unique.

Recommandations de la biopsie des tumeurs rénales du CCAFU

INDICATIONS	Contre-indications
Avant tout traitement systémique (tumeur non extirpable ou situation métastatique quand une néphrectomie n'est pas envisagée).	▪ Suspicion de carcinome urothélial
En cas de suspicion de métastases ou de lymphome rénal.	▪ Risque hémorragique élevé (présence de Vx anévrysmaux intra tumoraux)
Avant tout traitement ablatif (radiofréquence ou cryoablation).	▪ Masses kystiques
Avant inclusion dans un protocole de surveillance active.	
Dans tous les cas où une néphrectomie partielle est à haut risque (sujet âgé, fonction rénale compromise, tumeur endophytique, comorbidités importantes) afin d'éliminer une tumeur bénigne.	

Dans notre série la biopsie rénale était pratiquée chez 3 cas vu qu'ils étaient métastatiques d'emblée afin d'apporter la preuve histologique nécessaire à l'instauration d'un traitement oncologique.

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.

Le carcinome à cellules claires reste le type histologique le plus fréquent (80% des cas). Elle se développe à partir des cellules du tube contourné proximal. C'est une tumeur très hétérogène, classiquement jaune chamois, très hémorragique avec dans un tiers des cas des embolies dans la veine rénale et qui envahit facilement la graisse périrénale ou la graisse hilaire.(20)

Compte tenu de l'hétérogénéité des carcinomes à cellules claires, la détection d'un nombre croissant de tumeurs rénales de petite taille, ainsi que l'apparition de traitements complémentaires, il semble important d'effectuer un histopronostic pour permettre une meilleure évaluation de la tumeur.

Le grade nucléaire de Fuhrman, proposé en 1982, est actuellement le critère pronostique retenu. Il s'agit d'un grade purement nucléaire, qui est simple et reproductible et il tient compte uniquement de l'aspect des noyaux, sans intégrer l'architecture tumorale, le type cellulaire ou le contenu cytoplasmique.

Il permet principalement de reconnaître parmi les patients dont la tumeur est localisée, ceux dont l'évolution à moyen terme risque d'être péjorative.

Certaines séries ont montré que le grade nucléaire était corrélé statistiquement avec la survie, sans cependant de différence significative entre les grades 1 et 2.

On peut ainsi définir les carcinomes à cellules rénales de bas grade (grades 1 et 2) et ceux de haut grade (grades 3 et 4).

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

3. Quel bilan d'extension organiser quand le diagnostic de cancer rénal est affirmé ?

La TDM reste l'examen de référence pour le bilan d'extension loco-régional et à distance et qui est susceptible de se prononcer sur le stade TNM. L'IRM peut aussi être utile chez des patients présentant une insuffisance rénale ou pour évaluer l'envahissement veineux.

Pour la NCCN (national comprehensive Cancer Network) le bilan d'extension à distance comprend un scanner thoracique qui a une plus grande sensibilité que la radiographie standard pour la détection des métastases pulmonaires ; On réalise également un scanner abdominal à la recherche de métastases hépatiques ; une imagerie cérébrale ainsi qu'une scintigraphie osseuses ne sont demandés que si on a des signes d'appel. (figure 3)

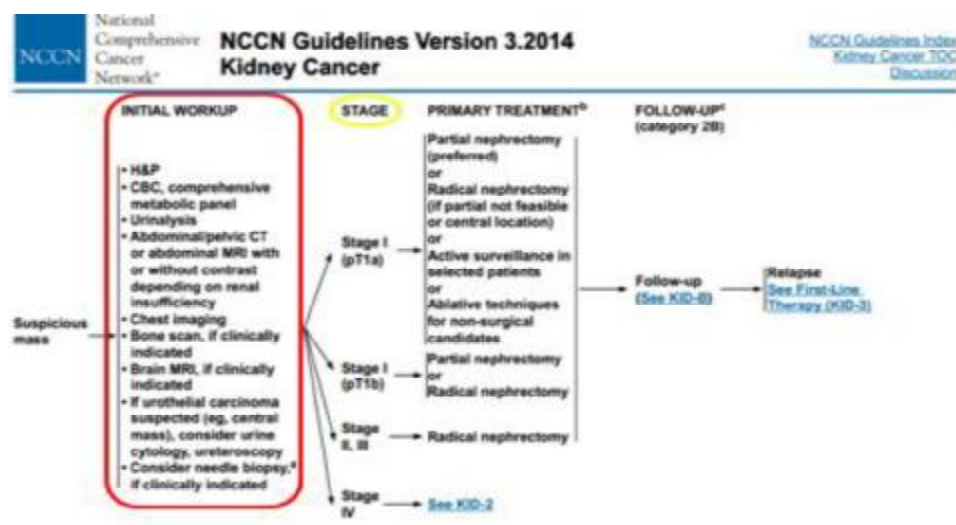


Figure 3 : Bilan d'extension selon la NCCN

Dans notre série ; le scanner thoraco–abdomino–pelvienne a été effectué dans 100% des cas ;alors que le scanner cérébrale(1 cas) et la scintigraphie osseuse (3 cas) n'ont été demandés qu'à la présence des signes d'appel .

Lors de notre étude, 25 patients soit 83 % des cas étaient métastatiques lors du diagnostic de la tumeur rénale. Ceci témoigne donc du stade avancé des tumeurs rénales retrouvées au moment du diagnostic dans notre série.

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 à30 %), 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 %) (15,22).

Dans notre étude la localisation métastatique la plus fréquemment retrouvée est la localisation pulmonaire , suivie de la localisation ganglionnaire et osseuse puis la localisation hépatique et enfin la localisation cérébrale qui est retrouvée chez 1 seul patient.

Sur le plan biologique , Il n'existe pas de marqueurs sériques du carcinome à cellules rénales. Cependant certains paramètres sont intéressants à doser à savoir :

*la Vitesse de sédimentation (VS) : Il existe une accélération de la VS dans 40 à 50% des cas (15). La VS se normalise après néphrectomie radicale. Cet examen biologique n'a été réalisé chez aucun de nos patients.

* 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(15). 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 46,6% des cas.

- La polyglobulie: Cette association est rare, elle existe dans 3 à 10% des cas(23). Le cancer du rein représente environ 4% des étiologies des polyglobulies. Dans notre étude elle a été notée chez 5 cas.

*L'hypercalcémie est présente dans 3 à 15 % des cas(15). Il s'agit d'un facteur pronostic significatif du cancer du rein métastatique. Son incidence dans notre étude était 6,7%.

*Le bilan hépatique :les phosphatases alcalines sont parfois élevées (>100 UI/l) sans autre anomalie biologique hépatique (23). Cette élévation existe dans 30% des formes métastatiques et considérée comme un facteur pronostic significatif(15).

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

Dans notre étude, un bilan hépatique perturbé a été noté chez 26% des cas

*La fonction rénale est le plus souvent normale en absence de néphropathie. Une insuffisance rénale n'a été observée que chez 2 patients dans notre série.

*La LDH : La lactico-déshydrogénase est un paramètre pronostic significatif au stade métastatique, c'est un marqueur non spécifique des tumeurs du rein. Elle témoigne du remaniement cellulaire et peut être augmentée pour beaucoup d'autres causes, en particulier, hépatopathie ou pathologie cardiaque. 2 patients dans notre étude avaient un taux supérieur à 1,5 fois la normale.

4. Classification et score pronostique :

A l'issue du bilan d'extension, il est possible de donner un stade d'extension du cancer.

La classification la plus utilisée est la classification TNM, T pour tumeur, N pour ganglion (node en anglais), et M pour métastases. Cette stadification est régulièrement révisée et une édition vient d'être proposée fin 2009 – début 2010 par l'AJCC (American joint Committee On Cancer) et l'UICC (Union For International Cancer Control) :

CLASSIFICATION TNM ET pTNM DES CARCINOMES à CELLULES CLAIRES RENALES (7ème édition 2009) :

T – Tumeur primitive:

Tx : La tumeur primitive ne peut être évaluée.

T0 : Aucune preuve de tumeur primitive.

T1 : Tumeur limitée au rein ≤ 7 cm de grand axe :

T1a : Tumeur limitée au rein ≤ 4 cm de grand axe.

T1b : Tumeur limitée au rein > 4 cm mais ≤ 7 cm de grand axe.

T2 : Tumeur limitée au rein > 7 cm de grand axe :

T2a : Tumeur limitée au rein > 7 cm mais ≤ 10 cm de grand axe.

T2b : Tumeur limitée au rein > 10 cm.

T3 : Tumeur intéressant les veines principales ou envahissant la graisse périrénale ou du sinus rénal mais sans atteindre le fascia de Gerota :

T3a : Tumeur envahissant la veine rénale ou ses branches de division segmentaires, la graisse du sinus rénal ou péri-rénale mais n'atteignant pas la surrénale et ne dépassant pas le fascia de Gerota.

T3b : Tumeur envahissant la veine cave sous forme d'un thrombus sous diaphragmatique.

T3c : Tumeur envahissant la paroi de la veine cave inférieure ou thrombus s'étendant au-dessus du diaphragme.

T4 : Tumeur s'étendant au-delà du fascia de Gerota, incluant l'envahissement de contiguïté de la surrénale homolatérale.

N – Envahissement des ganglions régionaux :

Nx : Les adénopathies ne peuvent être évaluées.

N0 : Pas de métastase ganglionnaire.

N1 : Métastase ganglionnaire unique.

N2 : Plus de 1 métastase ganglionnaire.

M – Métastase à distance :

Mx : Les métastases à distance ne peuvent pas être évaluées.

M0 : Pas de métastase à distance.

M1 : Métastase à distance

En fonction des trois critères TNM, 4 stades tumoraux sont définis. Le pronostic de la tumeur est essentiellement lié à ce stade, le stade IV étant celui de moins bon pronostic.

Stade de la tumeur	Critères TNM
Stade I	T1, N0, M0
Stade II	T2, N0, M0
Stade III	T3, N0, M0 T1-T3, N1, M0
Stade IV	T4, N0-N1, M0 Tous les T, N2, M0 Tous les T, N, M1

Dans notre étude, 52,6% des cas sont classés pT2b, l'atteinte ganglionnaire est retrouvée chez 17,4% et 83% des patients étaient d'emblée métastatique.

Les chiffres retrouvés dans notre étude témoignent du stade avancé de la maladie au moment du diagnostic

En plus du stade TNM ,le pronostic du cancer rénale dépend d'autres facteurs cliniques,biologiques, anatomiques et histologiquesvalidées ;sans oublier les facteurs moléculaires qui restent toujours en cours d'investigation et ne sont pas encore d'usage commun.

Le tableau suivant résume les principaux facteurs pronostiques utilisés :

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

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

***cancers localisés :**

- Les tumeurs à faible risque correspondent au T1 ; grade 1–2 ;PS 0 ;N0.
- Les tumeurs à haut risque correspondent au T3 ;grade>1 ;PS>0 et à tous T4.

- Les autres tumeurs sont à risque intermédiaire

*cancers métastatiques:Le modèle de Motzer ou modèle MSKCC, qui était utilisé pour définir les groupes pronostiques des patients métastatiques traités par immunothérapie, a été validé et mis à jour pour son utilisation chez les patients traités par thérapies ciblées. La classification de Heng est donc devenue le standard [24].

Variables des scores de risque selon Motzer [6] et Heng [8]. Chaque critère obtient 1 point pour le score.	
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/l)	Calcium corrigé >10 mg/dl (>2,5 mmol/l)
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

Chaque critère obtient un point pour le score ; et on distingue 3 groupement pronostique :

- Pronostic bon : 0 facteurs
- Pronostic intermédiaire : 1–2 facteurs
- Mauvais pronostic : 3 à 5 facteurs

Cette classification est fortement corrélée avec la survie des patients :

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Prognostic Score. Valable pour cancer du rein à cellules claires, papillaire et chromophile. Une modification de ce score a inclus le critère «métastases dans deux ou plusieurs organes» [23]. Le score de Heng provient de l'analyse de données de patients ayant reçu des traitements ciblés.

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).

Dans notre série le pronostic était bon chez 12 cas (40%), 11 cas avaient un pronostic intermédiaire (36,6%) et 7 cas avaient un mauvais pronostic (23,3%).

5. Prise en charge thérapeutique du cancer rénal :

Type de description : cancer rénal à cellules claires

Le but de la prise en charge thérapeutique diffère selon le stade de la maladie :

*pour les stades opérables : on vise un traitement curatif tout en diminuant la morbi-mortalité thérapeutique

*pour les stades non opérables : on vise à traiter les symptômes et améliorer la qualité de vie ainsi que la survie des patients.

1- CANCER DU REIN LOCALISE :

Selon le comité de cancérologie de l'AFU les indications chirurgicales des cancers du rein au stade localisé sont fonction de la taille de la tumeur, de la localisation de la tumeur, et de l'état du patient.

❖ Les petites tumeurs de moins de 4cm

- patient ≤ 75 ans sans comorbidité avec une bonne espérance de vie et un faible risque chirurgicale
 - ✓ néphrectomie partielle si elle est techniquement simple.
 - ✓ néphrectomie partielle techniquement difficile: néphrectomie partielle dans centre expert ou néphrectomie totale ou thérapie ablativ.
- patient > 75 ans avec comorbidités notables avec une faible espérance de vie, un risque chirurgical et fonction rénale altérée: surveillance active après réalisation d'une biopsie percutanée, en cas de croissance tumorale: thérapie ablativ ou néphrectomie partielle en fonction du risque chirurgical.

❖ les tumeurs localisées de plus de 4cm (T1b,T2)

a-néphrectomie partielle

Elle est indiquée en cas de faisabilité évaluée par scores morphométriques (R.E.N.A.L. score, PADUA score, C-index)[\[25\]](#), à condition d'obtention de marges négatives [\[26,27\]](#), .

Elle n'est pas indiquée chez les patients en mauvais état général, à espérance de vie très limitée ou lorsque la tumeur rend impossible la chirurgie partielle [\[28\]](#)

b-néphrectomie radicale

- les tumeurs localisées du rein (stades T1-T2 N0NxM0) pour lesquelles une chirurgie partielle n'est pas réalisable.

Selon les recommandations de l'ESMO :

La néphrectomie partielle est indiquée dans les situations suivantes

- Rein anatomiquement ou fonctionnellement unique (Absolues).
- Maladie pouvant altérer la fonction rénale (HTA, diabète, insuffisance rénale, formes héréditaires) (Relatives)
- Recommandée pour les tumeurs < 4 cm (T1a)

- Mais au-delà, l'extension des indications de la NP est aujourd'hui posée pour les tumeurs > 4 cm en fonction de faisabilité technique, expérience du chirurgien, de l'obtention de marges saines et d'une morbidité prévisible acceptable.

La localisation de la tumeur demeure un paramètre important pour décider de la faisabilité d'une chirurgie conservatrice ; en effet la NP est plus évidente en cas de tumeur exophytique qu'en cas de tumeur centrale.

La néphrectomie totale élargie est le traitement de référence pour les tumeurs de plus de 7 cm et pour les tumeurs du rein de moins de 7 cm qui sont difficilement accessibles à une chirurgie partielle du rein.

Notre étude a colligé 2 cas de cancers du rein à un stade localisé, ayant bénéficié d'une néphrectomie totale élargie avec une bonne évolution au cours du suivi sans aucune récurrence locale ou à distance. .

2- CANCER DU REIN AU STADE LOCALEMENT AVANCÉ :

Le cancer du rein localement avancé regroupe l'ensemble des cancers qui ne sont ni localisés intra capsulaires (pT1, pT2), ni métastatiques (M+).

* Le traitement chirurgical

Le traitement de référence du cancer du rein localement avancé est la chirurgie.

Deux situations à distinguer, celle où la chirurgie est réalisée dans un but curatif (T3a, b, c N0M0) et celle où la notion de traitement curatif est aléatoire, voir impossible (T4, N+). Le but est donc de proposer l'exérèse la plus large possible afin de retirer l'ensemble de la masse tumorale. Schématiquement on distingue :

- Les stades pT3N0 pour lesquels on réalise une NTE par voie ouverte. la chirurgie conservatrice doit être limitée pour les indications absolues (IRC, rein unique, tumeur bilatérale)
- Les stades pT4 dont les cas sont rares avec un suivi court, mais pour lesquels la thérapie ciblée est un atout ;
- Pour les tumeurs N+, il est parfois utile, en cas de volumineuse tumeur hypervascularisée ou en cas de thrombose dans la veine cave inférieure, afin de réduire le risque hémorragique veineux lié à la vascularisation collatérale, de pratiquer une embolisation sélective préopératoire de l'artère rénale.

En cas d'extension tumorale à la veine cave inférieure, il convient de retirer le thrombus en totalité quel que soit sa limite supérieure ou son degré d'envahissement pariétal [28].

En cas de thrombus cave remontant au-delà du diaphragme (jusque dans l'oreillette droite) il convient alors de réaliser une voie thoracique associée afin de contrôler l'extrémité sup du thrombus, voire d'utiliser les techniques de circulation extracorporelle.

En cas d'atteinte ganglionnaire, l'étude randomisée de l'Organisation Européenne de Recherche sur le traitement des cancers (EORTC) sur les curages lymphatiques lors des néphrectomies a permis de démontrer l'absence d'augmentation de la morbidité de la lymphadenectomie étendue au cours de la néphrectomie totale élargie, et la faible incidence de curage positifs (4%) chez les patients non suspects en préopératoire.

L'absence d'amélioration en terme de survie globale apportée par le curage étendu plaide en faveur d'une lymphadenectomie réservée aux patients ayant une suspicion d'envahissement ganglionnaire en préopératoire [29].

La surrénalectomie dans le cadre de la néphrectomie élargie se limitent à des tumeurs de stade > T2 et aux cas d'anomalies de la glande lors de la tomодensitométrie de stadification ou de découverte peropératoire (30,31).

❖ Le traitement médical

Le traitement néo-adjuvant ou adjuvant du cancer du rein localement avancé doit être réalisé dans le cadre d'un essai thérapeutique puisqu'il n'est actuellement pas recommandé du fait de l'absence de preuve.

a-Traitement néo-adjuvant :

Le concept de traitement néo-adjuvant dans le cancer du rein s'adresse d'abord à certaines tumeurs localement avancées, avec un objectif d'améliorer leur résécabilité, voire la survie des patients. Pour l'instant, seule l'amélioration de la résécabilité a été étudiée. [32]

Un traitement néoadjuvant peut paraître particulièrement judicieux si :

- La tumeur est difficilement résécable, auquel cas un traitement néo-adjuvant pourrait entraîner une fonte tumorale et la possibilité d'un traitement chirurgical ultérieur sans morbidité accrue.
- Le patient présente une volumineuse tumeur du rein sur rein unique ; une chirurgie conservatrice pourrait être proposée en cas de réponse objective au traitement néo-adjuvant.
- Dans le cas d'un cancer du rein bilatéral sur maladie héréditaire, une stratégie néo-adjuvante pourrait entraîner une réponse complète sur certaines masses tumorales rénales et autoriser une surveillance rapprochée de ces lésions en alternative à la néphrectomie partielle.
- Enfin, dans le cas d'un cancer du rein à haut risque de récurrence, il aurait l'avantage de préciser la sensibilité à l'agent antiangiogénique et guider ainsi le choix d'un traitement adjuvant éventuel.

On peut également supposer qu'en détruisant le réseau vasculaire tumoral, un traitement néoadjuvant va potentiellement diminuer les saignements peropératoires et donc faciliter le geste d'exérèse. Les études sur les stratégies néoadjuvantes dans le cancer du rein se sont ainsi multipliées ces dernières années, que ce soit dans les formes localement avancées ou métastatiques. [32]

Les principales séries de traitement néoadjuvant sont présentées dans le tableau suivant :

Série	Nombre de patients	Molécule utilisée	Proportion de patients avec involution tumorale (%)	Involution moyenne de la tumeur primitive(%)
Van des Veldt et al, Clin Cancer Res, 2008	17	Sunitinib	76	10
Thomas et al, J Urol, 2009	19	Sunitinib	42	10
Wood et al, J Clin Oncol, 2009	19	Sunitinib	72	19
Jonash et al, J Clin Oncol, 2009	50	Bevacizumab+/- Erlotinib	52	12
Cowey et al, J Clin Oncol, 2010	30	Sorafenib	77	9,6
Silberstein et al, BJU int, 2010	12	sorafenib	100	21

Les résultats sont concordants et apparaissent jusqu'ici relativement décevants, en ce sens que même si 50 à 70% des tumeurs primitives ont un certain degré de réduction tumorale après traitement, la réduction tumorale moyenne n'est que de 10 à 20 %. [32]

Huang et al suggèrent que le sunitinib agit principalement sur les cellules endothéliales plutôt que par ciblage direct des cellules tumorales, ce qui peut expliquer le faible taux de réduction tumorale [33].

Il semblerait que l'effet cytoréducteur d'un traitement néoadjuvant sur la tumeur primaire soit maximal dans la période allant du deuxième troisième mois de traitement, suggérant que trois cycles de sunitinib avant la néphrectomie seraient suffisants.

Guix et al, quant à eux, démontraient que quelques jours de traitement par ITK suffisaient à induire de façon maximale une inhibition de la prolifération cellulaire et de l'apoptose [34].

b-Traitement adjuvant :

Le traitement adjuvant du cancer du rein a pour but théorique :

- la destruction de micro-métastases
- la prévention de survenue de récidives
- Et l'obtention de la guérison des patients.

Il est admis que 30 à 40 % des patients opérés d'une tumeur rénale progresseront à distance après même s'il n'y avait pas de métastase décelable au moment du diagnostic [32].

Des facteurs pronostiques plus précis que la classification TNM ont donc été développés afin de mieux sélectionner les patients à risque de récurrence :

* l'UISS (UCLA Integrated Staging System), combinant stade TNM, Grade de Fuhrman et statut ECOG

* le SSIGN : S pour « Stage », S « Tumor Size », G « Fuhrman Grade » et N « Tumor Necrosis »

La validation d'un traitement adjuvant nécessite au moins une étude de phase III, démontrant un gain significatif de survie par rapport à l'attitude standard.

Pour l'instant, aucun traitement n'a été validé en situation adjuvante dans le cancer du rein. La négativité des études peut suggérer certes l'inefficacité du traitement mais également la sélection insuffisamment appropriée des populations à risque, le nombre insuffisant de patients inclus ou d'évènements dans la période analysée, ou un objectif de gain de survie peu réaliste.

Toutefois, l'utilisation de certains antiangiogéniques peut s'avérer néfaste en induisant une altération du microenvironnement de l'hôte et en facilitant le développement de métastases très résistantes.

C'est pour cette raison que, chez les patients non métastatiques, seuls ceux considérés comme à haut risque de récurrence ne devraient recevoir des thérapies ciblées en adjuvant que dans le cadre d'un essai clinique.

Certaines équipes ont rapporté les résultats de l'utilisation des traitements antiangiogéniques en adjuvant [35]. Plusieurs essais de phase III, actuellement en cours d'inclusion, ont pour but d'étudier l'efficacité et la tolérance des ITK en traitement adjuvant chez les patients non métastatiques à haut risque et sans traitement préalable autre que la néphrectomie. L'ensemble de ces essais de phase III est rapporté dans ce tableau :

Essai	Contexte clinique	protocole	N	Fin d'inclusion
ASSURE	CRL à risque intermédiaire et élevé	<i>Sorafenib vs Sunitinib vs Placebo 1 an</i>	1923	2015
EVEREST	CRL à risque intermédiaire et élevé	Everolimus vs Placebo 1 an	1218	2021
SORCE	CRL à risque intermédiaire et élevé (SSIGN)	Sorafenib 3 ans Vs Sorafenib 1 an puis Placebo 2 ans Vs Placebo 3 ans	1656	2012
S-TRAC	CRL à haut risque (UISS)	Sunitinib vs Placebo 1 an	600	2011
PROTECT	CRL (cellules claires uniquement) à risque intermédiaire et élevé	Pazopanib vs Placebo 1 an	1500	2017

Les résultats de ces essais ne seront connus que dans quelques années et pourraient révolutionner la prise en charge des formes localement avancées.

3– PEC des tumeurs rénales au stade métastatiques :

3. 1– La place de la néphrectomie

Le comité de cancérologie de l'AFU recommande une néphrectomie élargie si la tumeur est extirpable suivi d'un traitement médical en cas de métastases multiples.

Pour les sujets ayant une maladie métastatique d'emblée, la place de la néphrectomie dans la prise en charge a été étudiée dans plusieurs essais de phase III comparant l'utilisation de l'IFN alpha seul à une stratégie comprenant une néphrectomie + IFN alpha.

Dans le premier essai, les patients ayant été opérés, avaient une survie médiane plus longue en comparaison des malades n'ayant eu qu'une immunothérapie (11.1 mois contre 8.1 mois ($p=0,05$)).

La différence était indépendante du performansstatus, du site métastatique et de l'existence ou non d'une maladie mesurable [36,37].

Le 2^{ème} essai a montré une amélioration de la survie sans progression (5 mois contre 3 mois, hazard ratio 0,60, IC 95% 0,36–0,97) et de la survie globale chez les patients ayant un bon état général (17 mois contre 7 mois, hazard ratio 0,54, IC 95% 0,31–0,94).

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.

Dans cette optique, l'essai CARMENA, va comparer en phase III les résultats du sunitinib seul ou d'une néphrectomie élargie suivie d'un traitement à base de

sunitinib chez 576 patients atteints d'un cancer du rein métastatique d'emblée. Les résultats n'ont pas encore été communiqués.

La chirurgie systématique de réduction du volume tumoral en situation métastatique n'est désormais plus un standard, la place de la néphrectomie élargie dans la séquence thérapeutique est remise en cause. La néphrectomie pourrait avoir un intérêt au cours de l'évolution de la maladie après administration d'un anti-angiogénique en néo-adjuvant. Les résultats des essais cliniques pourraient modifier le rôle de la néphrectomie à l'ère des thérapies ciblées.

3.2– La chirurgie des métastases

Le cancer du rein est l'un des rares cancers dont la chirurgie des métastases à un intérêt curatif.(37).

La survie globale des patients ayant bénéficié de l'exérèse d'une métastase unique varie de 35 à 60% à 5 ans(38)

Le rôle curatif de la chirurgie est établi si la métastase est unique et survient 12 mois après le traitement du site primitif(à condition d'une néphrectomie radicale avec un curage ganglionnaire étendu), une bonne état générale, un âge inférieur à 60 ans et le caractère asynchrone de la métastase et une bonne probabilité de résection complète(39 ,40,41). En revanche, la présence d'un grade plus élevé au niveau de la métastase comparé à la tumeur primaire est un critère défavorable(42). Peu de données sont disponibles en cas de métastases multiples, la résection chirurgicale pourrait permettre une amélioration de la survie notamment chez les patients en bonne état générale.(42)

En cas de métastase unique le comité de cancérologie de l'AFU recommande la chirurgie en première intention : néphrectomie élargie et exérèse chirurgicale de la métastase(42).

Dans notre étude tous les patients métastatiques avaient des métastases multiples avec plusieurs localisations différentes associées.

3.3– 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(43).

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 .

Dans notre série, 2 malades ont été irradiés, le premier il présentait des métastases cérébrales avec un syndrome d'hypertension intracrânienne et le deuxième il a présenté une lésion métastatique au niveau de la 4 ème vertèbre dorsale avec un syndrome de compression médullaire.

3.4–La chimiothérapie

La chimiothérapie classique n'est pas efficace dans le cancer du rein selon Plusieurs essais phase II et revus de littérature (YAGODA et al 1993, Amato 2000, Motzer and Russo 2000, George and Stadler 2003).(44)

La vinblastine, le 5FU, les taxanes, les inhibiteurs de topo-isomérase ont été testés mais sont inefficaces, des taux de RO < 10%.

Associatiiongemcitabine + doxorubicine dans le carcinome avec composante sarcomatoidea montré 15% de réponse partielle , 23% de stabilisation.

Cette chimiorésistance est expliquée par l'expression du gène MDR 1 par les cellules tumorales dont la surexpression aboutit à la production de la P-glycoprotein (prot membranaire) : pompe entraînant l'efflux des drogues de CMT.

3.5– Immunothérapie

Avant l'introduction des thérapeutiques ciblées, le traitement du cancer du rein métastatique reposait sur l'immunothérapie, notamment l'interféron alpha (IFN alpha) et l'interleukine 2 (IL2).

Cependant les taux de réponse avec ces traitements étaient assez faibles, moins de 10% en monothérapie. L'association IL2 et IFN alpha améliorait le taux de réponse (13,6%) ainsi que la survie sans évènement.

Seulement, la médiane de survie globale était semblable (17 mois pour la combinaison, 12 mois pour l'IL 2 seule et 13 mois pour l'IFN alpha) et la toxicité plus importante [45].

Dans notre étude ,aucun cas n'a été traité par immunothérapie.

3.6– Biphosphonates(46)

Utilisés dans le traitement des métastases osseuses des tumeurs solides et l'hypercalcémie maligne avec des signes cliniques.

Nécessite un bilan préthérapeutique comportant Créatininémie + clairance rénale, calcémie, dosage de la 25-hydroxy vitamine D3 (25(OH) D3) et des soins dentaires.

En cas de cancer du rein, il est recommandé d'administrer le zoledronate mensuel pendant 2 ans avec une dose de 4 mg dans 100 ml de NaCl a 0,9% ou de glucose 5% pendant au moins 15 minutes.

Une adaptation posologique est nécessaire en cas d'insuffisance rénale :

Molécules utilisées	Dose adaptée à la clairance de la créatinine (mL/min)				
	> 60	50-60	40-49	30-39	< 30
Zoledronate ZOMETA®	4 mg	3,5 mg	3,3 mg	3,0 mg	Non recommandé

3.7– Les antiangiogéniques :

La prise en charge des carcinomes rénaux à cellules claires métastatiques a été transformée ces dernières années par l'arrivée de nouvelles thérapeutiques ciblées : les antiangiogéniques.

Les cancers du rein sont des tumeurs hypervasculaires qui surexpriment le VEGF en raison de mutations du gène de Von Hippel Lindau (VHL) dans plus de 70% des cas. Ces tumeurs ne sont pas sensibles à la chimiothérapie et l'immunothérapie ne permet pas d'obtenir plus de 10–15% de réponse chez des sujets de bon pronostic.

❖ LES INHIBITEURS DE LA TYROSINE KINASE : TKI

a. Le SUNITINIB

C'est un inhibiteur de tyrosine kinase qui s'administre par voie orale à la dose de 50mg par jour, 4 semaines sur 6. Il inhibe les récepteurs du VEGF (VEGFR 1,2 et 3), les récepteurs du PDGF, du FLT3, C-kit et les kinases RET.

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

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

Le Sunitinib a été comparé à l'interféron-alpha dans un essai de phase III. Il a inclus 750 patients ayant un cancer du rein métastatique n'ayant jamais été traité par cytokines. L'objectif principal était la survie sans progression.

Après analyse intermédiaire les patients ayant reçu l'IFN alpha pouvaient recevoir le Sunitinib.

Le taux de réponse objectif est significativement supérieur dans le bras Sunitinib que dans le bras IFN alpha (31 contre 6%, $p < 0,001$). La survie sans progression est également plus longue sous Sunitinib que sous IFN alpha (11 contre

5 mois, $p < 0,001$). La différence en terme de survie globale est à la limite de la significativité (26,4 contre 21,8 mois, $p = 0,051$) [47,48].

b. SORAFENIB :

Le Sorafenib est un inhibiteur oral multikinase. Il inhibe le VEGFR 1, 2 et 3, le PDGFR β , Flt-3, c-Kit, RET et a une activité anti Raf kinase . C'est un médicament commercialisé au Maroc.

Dans une étude de phase III internationale, le Sorafenib a été comparé à un placebo chez les sujets atteints d'un cancer du rein métastatique en échec après traitement par cytokines.

De novembre 2003 à mars 2005, 903 patients ont été randomisés dans cette étude, parmi ces malades 451 ont reçu le Sorafenib à la dose de 400 mg per os matin et soir tous les jours. L'objectif principal de cette étude était la survie globale.

En janvier 2005, l'analyse intermédiaire ayant montré une augmentation significative de la survie sans progression dans le bras Sorafenib 5,5 mois versus 2,8 mois dans le bras placebo (hazard ratio 0,44 ; $p < 0,01$), les malades ont pu bénéficier du cross over à partir de mai 2005.

L'analyse finale publiée en 2009 n'a pas montré de différence significative en intention de traiter, en ce qui concerne la survie globale chez les patients recevant le Sorafenib par rapport à ceux traités par placebo : 17,8 mois versus 15,2 mois (hazard ratio = 0,88, $p = 0,146$). Par contre, après exclusion des patients ayant reçu le cross-over, les résultats montrent une différence significative avec une survie globale médiane qui passe dans le bras placebo de 14,3 mois à 17,8 mois dans le bras Sorafenib (hazard ratio=0,78 ; $p = 0,029$).

c. Pazopanib :

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

Il inhibe les récepteurs du VEGF (VEGFR1, 2 et 3), les récepteurs du PDGF et c-kit. Dans un essai de phase III, le Pazopanib a été comparé à un placebo chez 435 patients ayant un cancer du rein métastatique ou localement avancé, dont 47% environ avaient été traités par cytokines. L'objectif principal de l'essai était la survie sans progression.

Les patients dans le bras placebo pouvaient recevoir le Pazopanib à la progression. De ce fait 48% des patients dans le bras placebo ont reçu du Pazopanib. Le taux de réponse objectif est significativement supérieur dans le bras Pazopanib par rapport au bras placebo (30% contre 3%, $p < 0,001$) (49.)

La survie sans progression est plus longue dans le bras Pazopanib que dans le bras placebo (9,2 contre 4,2 mois, $p < 0,001$).

d. AXITINIB :

C'est un inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération.

Il inhibe de façon plus sélective le VEGFR 1, 2, 3 que les autres TKI, il n'a pas d'action sur les autres voies de signalisation, ce qui lui confère une toxicité moindre.

L'Axitinib a été comparé au Sorafenib dans une étude de phase III internationale chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique échappant après une première ligne de traitement par Sunitinib ou bevacizumab plus IFN alpha ou Temsirolimus ou cytokines [50].

723 patients ont été inclus dans l'étude, 323 patients ont été randomisés dans le bras Axitinib. L'objectif primaire de cette étude était la survie sans progression.

La médiane de survie sans progression est augmentée de façon significative dans le bras Axitinib de 2 mois : 6,7 mois versus 4,7 mois dans le bras Sorafenib (hazard ratio 0,665 ; $p < 0,0001$). En analyse de sous groupe, Il a été observé chez Les patients n'ayant reçu que des cytokines que la survie sans Progression était de

12,1 mois dans le bras Axitinib versus 6,1 mois dans le bras Sorafenib (hazard ratio 0,464 ; $p < 0,0001$).

Par contre après l'utilisation du Sunitinib la survie sans progression médiane est de 4,8 mois dans le bras Axitinib Versus 3,4 mois dans le bras Sorafenib (hazard Ratio 0,741; $p < 0,0107$).

❖ LES ANTICORPS MONOCLONAUX HUMANISES : BEVACIZUMAB :

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

Il s'administre par voie intraveineuse tous les 15 jours à la dose de 10 mg/kg, en association à l'IFN alpha en sous-cutanée (9 millions d'unités 3 fois/semaine).

Dans 2 études de phase III, le bevacizumab associé à l'IFN alpha a été comparé à l'IFN alpha seul chez des patients ayant des cancers du rein à cellules claires métastatiques, qui n'avaient jamais été traités [51,52]. L'objectif principal dans les 2 essais était la survie globale. Les taux de réponse objective sont de 31% et de 25,5% dans les bras bevacizumab +IFN alpha contre 13% et 13,1 % dans les bras IFN alpha seul.

Dans la 1 ère étude, la survie sans progression est de 10,2 mois dans le bras Bevacizumab-IFN alpha contre 5,4 mois dans le bras IFN alpha seul ($p=0,001$).

La survie globale médiane est de 23,3 mois dans le bras combinaison contre 21,3 mois dans le bras IFN alpha seul. ($p=0,336$).

Dans cette étude, les patients n'ayant pas progressé sous placebo ont pu recevoir le bevacizumab après l'analyse intermédiaire.

Les résultats de la 2ème étude sont comparables avec une différence significative en terme de survie sans progression (8,5 contre 5,2 mois, $p < 0,001$) et non en terme de survie globale (18,3 vs 17,4 mois, $p = 0,069$).

❖ LES INHIBITEURS DE LA VOIE M-TOR :

a. TEMSIROLIMUS:

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

La voie de signalisation m-TOR est une voie clé intracellulaire qui régule la prolifération, la croissance, la survie cellulaire et l'angiogénèse. Elle joue un rôle important dans les cancers du rein.

Dans un essai de phase III, chez des malades atteints d'un cancer du rein métastatique de mauvais pronostic selon la classification du MSKCC(Motzer), le Temsirolimus a été comparé à l'IFN alpha seul et à la combinaison Temsirolimus-IFN alpha [53]. L'objectif principal était la survie globale.

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

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

b. L'Everolimus:

Il inhibe aussi la protéine m-TOR. L'Everolimus est un traitement oral qui se prend une fois par jour à la dose de 10mg.

Il a été comparé à un placebo dans une étude de phase III internationale, chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique ayant progressé après Sunitinib et/ou Sorafenib.(54)

272 malades ont reçu l'Everolimus contre 138 dans le bras placebo. L'objectif principal de cette étude était la survie sans progression.

La seconde analyse intermédiaire ayant montré une différence significative en terme de survie sans progression de 1,8 mois dans le bras placebo versus 4 mois dans le bras Everolimus (hazard ratio 0,30 ; $p=0.0001$).

Les premiers résultats de la survie médiane globale ne montraient pas de différence significative entre les deux groupes de patients (hazard ratio 0,83, $p=0,23$) .

Dans notre série ,l'Everolimus a été instauré chez un seul patient, avec bon contrôle de sa maladie pendant 10 mois cde traitement .

LES INDICATIONS :

En première ligne : Le traitement à initier dépend du groupe pronostic auquel appartient le patient.(46,55,56)

Histologie	Groupe pronostic	NCCN 2014	ESMO 2012
Cancer du rein à cellules claires	Pc bon ou intermédiaire	Sunitinib Beva + INFα Pazopanib Option: Sorafenib/ HD IL2 (patients sélectionnés)	Sunitinib Beva + INFα Pazopanib Option: Sorafenib/ HD IL2 (patients sélectionnés)
	Pc mauvais	Temsirolimus	Temsirolimus Option: Sunitinib / Sorafenib
Non à cellules claires		Clinical trial Temsirolimus (mauvais pc) Sorafenib Sunitinib Pazopanib Axitinib Everolimus Bevacizumab Erlotinib	Clinical trial Temsirolimus (mauvais pc) Sunitinib Sorafenib

En deuxième ligne, le traitement recommandé dépend du traitement reçu en première ligne ;

Traitement antérieur	NCCN 2014	ESMO 2012
Après Cytokines	Axitinib Sorafenib Sunitinib Pazopanib Temsirolimus Bevacizumab	Sorafenib Pazopanib Axitinib sunitinib
Après VEGFRi	Everolimus Axitinib Sorafenib Sunitinib Temsirolimus Bevacizumab pazopanib	Everolimus Axitinib Essai clinique Autres TKI

En troisième ligne :

- après une séquence thérapeutique utilisant 2 TKIs, l'everolimus constitue le standard .
- après une séquence thérapeutique utilisant un anti-VEGF et l'everolimus, un nouveau TKI ou le rechallenge avec le premier TKI constitue une option possible et recommandée.

LES COMPLICATIONS DES ANTIANGIOGENIQUES : (57,58)

A. La toxicité cardio-vasculaire et l'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 micro-angiopathie thrombotique [56].

B. La toxicité neurologique :

Il existe de rares cas d'encéphalopathie postérieure réversible (céphalées, altération des fonctions mentales, troubles visuels...), liée à une rupture de la barrière hémato-encéphalique et à un œdème vasogénique de la substance blanche.

La responsabilité de l'HTA est mise en cause. Les symptômes disparaissent à l'arrêt du traitement.

C. La toxicité rénale :

La protéinurie est peu fréquente avec le Sunitinib ou la Sorafenib (plus fréquente avec le 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.

D. 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.

E. 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.

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.

F. Le syndrome main-pieds :

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

G. 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.

H. 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.

I. La toxicité endocrinienne :

Des anomalies hormonales sont présentes chez 85 % des patients : augmentation de la TSH, diminution de la T3 et de la T4.

Ces anomalies biologiques peuvent apparaître très précocement. L'incidence de l'hypothyroïdie semble augmenter de façon proportionnelle à la durée du traitement par sunitinib .

La thyroestimuline (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, myxoedème, 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 Syndrome main pied a été noté chez 5 cas(2 cas grade 1 et 3 cas grade 2) , une toxicité gastro-intestinale type diarrhée chez 2 cas et une asthénie généralisée chez 8 cas.

6-La surveillance :

Le suivi du traitement chirurgical du cancer du rein a pour buts principaux de détecter les événements carcinologiques (récidive locale et à distance) et de suivre l'évolution de la fonction rénale.

6.1- Les moyens

La surveillance est identique après néphrectomie élargie ou partielle(59).

Le sous-comité du CCAFU propose l'utilisation de protocole UISS.

Ainsi la surveillance est essentiellement basée sur : l'examen clinique, la créatinémie, le scanner thoraco abdominal.

Algorithme UISS ^(13, 14)

A- Tumeurs localisées

Stade TNM	T1				T2	T3				T4		
Grade de Fuhrman	1-2		3-4		↓	1		> 1		↓		
ECOG PS	0	≥ 1	0	≥ 1		0	≥ 1	0	≥ 1			
Risque	Faible		Inter						Élevé			
Survie à 5 ans	92 %		67 %						44 %			

B- Tumeurs métastatiques

Stade TNM	N1M0	N2M0/M1							
Grade de Fuhrman	↓	1		2		3		4	
ECOG PS		0	≥ 1	0	≥ 1	0	≥ 1	0	≥ 1
Risque	Faible		Inter	Faible	Inter				Élevé
Survie à 3 ans	37 %		23 %	37 %	23 %				12 %

Figure 28 : Risque de récurrence tumorale selon l'algorithme UISS

6.2–Le rythme

- Recommandations de l'AFU

Proposition de protocole de surveillance fondé sur le système UISS [57] à distance de la chirurgie pour cancer du rein

Examen physique, TDM thoraco-abdominal, créatininémie (+ clairance estimée selon MDRD)	
Faible risque	À 6 mois puis tous les ans pendant 5 ans, puis tous les 2 ans
Risque intermédiaire	Tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans pendant 2 ans, puis tous les 2 ans
Haut risque	Tous les 6 mois pendant 5 ans puis tous les ans pendant 5 ans, puis tous les 2 ans

- Recommandations NCCN

IL consiste en un suivi tous les 6 mois pendant 2 ans puis tous les ans.

Il a été constaté dans notre étude que le suivi des patients opérés suit une codification rigoureuse.

CONCLUSION

Le cancer rénal est un cancer rare ,il représente 2à 3% des cancers de l'adulte ,cependant son incidence absolue est en 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 meilleur prise en charge

La prise en charge thérapeutique a été révolutionnée grâce à l'avènement des thérapies ciblées agissant sur les mécanismes de la croissance tumorale de l'angiogénèse et grâce auxquelles la survie globale et la survie sans progression ont été allongées chez les patients atteints d'un carcinome rénal au stade métastatique.

Les thérapies ciblées qui connaissent actuellement un large succès dans le traitement du cancer rénal avancé et /ou métastatique ont d'abord suscité de réels espoirs pour les patients. Cependant ces traitements n'offrent que dans certains rares cas une rémission complète de la maladie

La recherche doit encore progresser pour permettre une meilleure compréhension des mécanismes complexes mis en jeu dans le développement des tumeurs et dans leur survie. La caractérisation précise de la tumeur et de son environnement devrait permettre une optimisation de la stratégie thérapeutique dans les années à venir, en améliorant la sélection des patients pour un traitement.

Le développement de nouvelles thérapies ciblées ,l'élaboration de nouveaux schémas d'administration ou encore l'usage des thérapies ciblées combinées sont autant de perspectives de progrès pour les années à venir.

RESUME

RESUME

Le cancer du rein, représente 2% à 3% des tumeurs malignes de l'adulte, c'est le 3ème cancer urologique après celui de la prostate et de la vessie. Il suscite un intérêt particulier du fait de sa symptomatologie polymorphe et son évolutivité insidieuse et déroutante avec une résistance à la thérapie systémique.

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

En effet la prise en charge thérapeutique a considérablement évoluée avec le développement de la laparoscopie, des techniques mini-invasives (radiofréquence et la cryothérapie) sans oublier la récente mise sur le marché des thérapies ciblées agissant sur les mécanismes de la croissance tumorale de l'angiogénèse et grâce auxquelles la survie globale et la survie sans progression ont été allongées chez les patients atteints d'un carcinome rénal.

Nous rapportons une série rétrospective analytique de 30 cas de cancer rénale colligés au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès durant la période étalée de janvier 2008 à décembre 2014 afin d'illustrer les aspects cliniques, biologiques et radiologiques de cette entité , de discuter les facteurs pronostiques et de rapporter les résultats thérapeutiques ainsi que les perspectives d'avenir.

ANNEXES

ANNEXE 1

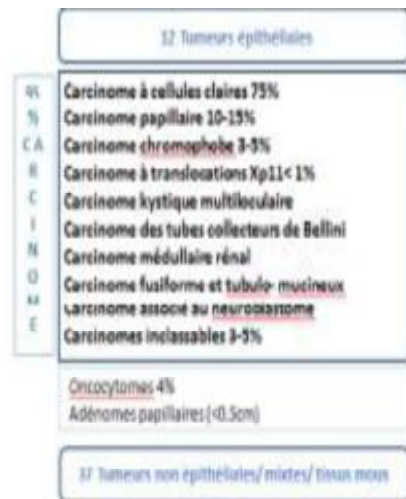
Les critères de réponse RECIST V1.1 :

Type de réponse	Critères
Réponse complète	• Disparition de toutes les lésions cibles • Petit axe de tous les ganglions (cibles ou non) < 10 mm
Réponse partielle	Diminution $\geq 30\%$ de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles), en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres
Progression	Augmentation $\geq 20\%$ de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles) avec une différence absolue $\geq 5\text{mm}$, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement
Stabilité	Diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement



ANNEXE 2

CLASSIFICATION OMS 2004 DES TUMEURS DES REINS



Classification OMS 2004 des tumeurs des reins

Tumeurs à cellules rénales >90% adulte Tumeurs métaplasiques Adénome métaplasique Adénofibrome, métaplasique Tumeur stromale métaplasique Tumeurs neuroendocrines Prédominant chez l'enfant Sarcome à cellules claires Tumeur réticulaire Néphrome neuroblastique congénital Tumeur rénal ossifère de l'enfant Prédominant chez l'adulte Léiomyosarcome (sarcome rénal isolé) Angiosarcome Rhodomyosarcome Rhabdomyosarcome malin Hémangiopéricytome Oligosarcome Angiosarcome Angiosarcome épithélioïde Léiomyome Hémangiome Lymphangiome Tumeurs cellulaires juxtaglomérulaire Tumeurs cellulaires interstitielles réno-médullaires Schwannome Tumeur fibreuse solitaire	Tumeurs néphroblastiques Restes néphrogéniques Néphroblastome Néphroblastome kystique partiellement différencié Tumeurs mixtes mésoenchymateuses et épithéliales Néphrome kystique Tumeur mixte épithéliale et stromale Sarcome synovial Tumeurs neurovasculaires neuroendocrines Carcinome Carcinome neuroendocrine Tumeur neuroendocrine primitive Neuroblastome Pheochromocytome Tumeurs hématoépithéliales et lymphoïdes Léiomyosarcome Léiomyome Plasmocytome Tumeurs germinales Tératome Choriocarcinome Tumeurs mésoenchymateuses À part : Tumeurs du tractus urinaire
--	---

BIBLIOGRAPHIE

1. COULANGE C. Enquête épidémiologique sur les tumeurs du rein, Synthèse et recommandations en onco-urologie, monographie. Prog. Urol. 1993;3:200 2.
2. MEJEAN.A,COULANGE C,DOUBLET JD,FENDLER J.P,DE FROMONT., HELENONO,LANG H,NEGRIER S PIECHAUD T,SKOWRON A,VALERI A. Tumeur du rein. Prog. Urol.,12,num 5 supp 2,2002.
3. Registre de cancer de casablanca
4. MEJEAN.A. Epidémiologie des tumeurs du rein. Prog. Urol. 13 :1193,2003.
5. COUGHLIN SS., NEATON JD., RANDALL B., SENGUPTA A. Predictors of mortality from kidney cancer in 332,547 men screening for the multiple risk factor intervention trial. Cancer, 1997, 79,11, 2171–2177.
6. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. Int. J. Cancer. 2005 mars 10;114(1):101 8.
7. LONGUEMAUX S.,RODRIGUES-LIMA F.,DUPRTE J-M. Carcinome à cellules rénales et facteurs environnementaux. Prog Urol.13 ,1194–1196,2003.
8. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. Nat. Rev. Cancer. 2004 août;4(8):579–91.
9. CANFIELD SE,KAMAT AM,SANCHEZ-ORTIZ RF,DETRY M,SWANSON DA,WOOD CG. Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease(clinical stage TxN1M0):the impact of aggressive surgical resection on patient outcome. J .Urol. 2006;175:864–9
10. KOVACS G, FUZESI L, EMANUAL A, KUNG HF. Cytogenetics of papillary renal cell tumors. Genes Chromosomes Cancer 1991 ; 3 : 249–55.
11. MEARINI L, ZUCCHI A, PIZZIRUSSO G, COSTANTINI E, MEARINI E. Renal papillary adenocarcinoma with unusual metastases:case report and review of the literature. Arch. Ital. Urol. Androl .2004;76:88 90.
12. BRETHERAU D.,LE CHEVALLIER E.,EGHAZARIAN C.,GRISONI V.,COULANGE C. Pronostic significance of incidental renal cell carcinoma. Eur.Urol.,27,319,1995.

13. WINGO PA. Bolden cancer statistics 1995. CA cancer, J Clin 1995;5:529-39.
14. Moudouni S. cancer du rein de l'adulte. Ann Urol 1993 ;33 :395-69
15. COULANGE C. RAMBEAU JJ. Cancer du rein de l'adulte : clinique. Rapport du 97 congrès de l'association française d'urologie ; Prog Urol 1997 ;7 :807-12
16. PRIN ET J.M., CHAUVEAU E., DUVA L D. Dysfonction hépatique avec dilatation sinusoidale, anémie et thrombocytemie réversibles associées à un adénocarcinome rénal non métastatique (syndrome de Stauffer) . Sem. Hop. Paris., 1994 ; 70 : 26 -30 .
17. HELENON O., DENYS A., MELKI P., LEVY P., CORREAS J.M., CORNUD F., MOREAU J.F. Diagnostic radiologique du cancer du rein de l'adulte. Feuil. Radiol., 1993, 33, 339-359
18. NEGRIER S: Rôle de l'hypertension artérielle dans le cancer du rein ; Prog Urol, 13, 1197-1198, 2003
19. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan W, et al. Von Hippel Lindau disease. Lancet 2003;361:2059-67.
20. MOLINIE V, COCHAND-PRIOLLET B, STAROZ F, VIEILLEFOND A. Classification des tumeurs primitives du rein de l'adulte Ann Pathol, 1998, 18 : 29-47
21. Schmidt LS, Nickerson ML, Angeloni D, Glenn GM, Walther MM, Albert PS, et al. Early onset hereditary papillary renal carcinoma: germline missense mutations in the tyrosine kinase domain of the Met proto-oncogene. J Urol 2004;172:1256-61
22. GIRAUD-RIBIERE S Les ponctions biopsies des petites tumeurs rénales sous contrôle tomodensitométrique. Thèse ,Marseille 2000.
23. DOMEZ T., KALE M., OZYUREK Y., ATALAY H. Erythrocyte sedimentation rates in patients with renal cell carcinoma. Eur. Urol., 1992, 21(suppl 1):51-52.
24. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU: Cancer du rein
25. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. J Urol 2009;182:844-53.

26. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, Pantuck AJ, Kim HL, Ficarra V, et al. Safety and
27. Efficacy of Partial Nephrectomy for All T1 Tumors Based on an International Multicenter Experience. J Urol 2004;171:2181– Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. J Urol 2004;171:1066–70.
28. Patard JJ, Pantuck AJ, Crepel M, Lam JS, Bellec L, Albouy B, et al. Morbidity and clinical outcome of nephron-sparing surgery in relation to tumour size and indication. Eur Urol 2007;52:148–54.
29. Blom JH. Van poppel H, Marchal JM, Jacqmin D, Schroder FH, DE Prijck, et al. radical nephrectomy with and without lymph. Node dissection: final results of EORTC Randomized phase 3 trial 30881 Editorial by Urs E. Studer and Frederic D. Birkhauser on pp. X–Y of this issue. Eur Urol 2009;55:28–34.
30. The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review. J Urol 2009
31. VALERI A. Apport de la néphrectomie élargie dans le cancer du rein. Prog Urol 2005 ;15 :1043–4 .
32. N°53 – Tome 9 – mai/juin 2012 – Réflexions en Médecine Oncologique
33. Huang D, Ding Y, Li Y, et coll. Sunitinib acts primarily on tumor endothelium rather than tumor cells to inhibit the growth of renal cell carcinoma. Cancer Res 70:1053–62.
34. Guix M, Granja N de M, Meszoely I, et coll. Short preoperative treatment with erlotinib inhibits tumor cell proliferation in hormone receptor-positive breast cancers. J Clin Oncol 2008;26:897–906.
35. Haas NB, Uzzo R. Adjuvant therapy for renal cell carcinoma. Curr Oncol Rep 2008;10:245–52.

36. INSTITUT NATIONAL DU CANCER (2012): CARMENA : Essai de phase 3 randomisé comparant un traitement anti-angiogénique (sunitinib) à une néphrectomie suivie d'un traitement antiangiogénique chez des patients ayant un cancer du rein métastatique d'emblé
37. FENDLER JP. Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique. Prog Urol.2005;15:1053-5.
38. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, North S, Knox JJ, Lam-pard JG, et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. J Urol 2011;185:60-6.
39. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Pop-pel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. J Urol 2004;171:1071-6.
40. Soga N, Yamakado K, Gohara H, Takaki H, Hiraki T, Yamada T, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for unresectable pulmonary metastases from renal cell carcinoma. BJU Int 2009;104:790-4
41. Shu Yan Huo A, Lawson Morris D, King J, Glenn D. Use of per-cutaneous radiofrequency ablation in pulmonary metastases from renal cell carcinoma. Ann Surg Oncol 2009;16:3169-75.
42. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, Leibovich BC, Blute ML. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. Cancer 2011;117:2873-82.
43. 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. 1997
44. George and Stadler 2003 ;Phase II trial of doxorubicin and gemcitabine in metastatic RCC with sarcomatoid features J Clin Oncol 2003;26:897-906

45. Negrier S, Escudier B, Lasset C et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Français d'Immunothérapie. N Engl J Med. 1998;338:1272-8.
46. Escudier, T. Eisen, C. Porta, J. J. Patard, V. Khoo, F. Algaba, P. Mulders, V. Kataja Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines Published in 2012 Ann Oncol 2012; 23 (Suppl 7): vii65-vii71.B.
47. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009;27:3584-90.
48. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2010;28:1061-8.
49. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. J Clin Oncol. 2009;27:3312-8.
50. Campbell SC, Novick AC, Bukowski RM. Treatment of locally advanced renal cell carcinoma. In Campbell-walsh. Urology (vol2) Philadelphia: Saunders Elsevier 2007p:1619-22.
51. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. J Clin Oncol. 2008;26:5422-8.
52. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356:115-24.
53. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet. 2008;372:449-56.

54. Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al . Axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results of phase III AXIS trial. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl; abstr 4503).
55. Escudier B, Albiges L, Sonpavde G. Optimal management of metastatic renal cell carcinoma: current status. *Drugs* 2013;73:427–38.
56. Escudier B, Eisen T, Porta C, Patard JJ, Khoo V, Algaba F, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23:vii65–71.
57. 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.
58. Faris JE, Moore AF, Daniels GH. Sunitinib (sutent)–induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a case report. *Thyroid* 2007; 17:1147–9.
59. LAM J.S., LEPPERT J.T., FIGLIN R.A., BELLDEGRUN A.S. Surveillance following radical or partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *Curr. Urol. Rep.*, 2005 ; 6 : 7–18