

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



FACULTÉ DE MÉDECINE DE SÉTIF

THÈSE

Pour l'obtention du Doctorat en Sciences Médicales

**CLASSIFICATION DE MOTZER DU CARCINOME RÉNAL
MÉTASTATIQUE. ÉTUDE ET IMPACT SUR LES MALADES COLLIGÉS
AU NIVEAU DU CAC DE SÉTIF**

Présentée et soutenue publiquement par le

Dr SERRAR Nada

Maître Assistante en Oncologie Médicale

Composition du Jury :

Pr. BENAHSENE Karima	Président	Faculté de médecine de Constantine
Pr. FILALI Taha	Directeur	Faculté de médecine de Constantine
Pr. MAHFOUF Hassen	Membre	Faculté de médecine d'Alger
Pr. BOUNEDJAR Adda	Membre	Faculté de médecine de Blida
Pr. GUEMACHE Souad	Membre	Faculté de médecine de Sétif

Année 2019

DEDICACES

A mes parents : Merci d'être présents chaque jour à mes côtés, votre soutien de chaque instant et l'amour que vous me portez rendent tout bien plus facile, rien n'aurait été possible sans vous. Puissiez-vous y trouver le fruit de votre patience, et de vos sacrifices. Je vous dédie cette thèse en témoignage de mon profond amour.

A mon mari : Pour ton soutien et ta patience.

A mes deux lumières et ma joie de vivre : Nihed et Abderrezak.

A mes chères sœurs : L'affection et l'amour fraternels que vous me portez m'ont soutenu durant mon parcours. Puissions nous rester unies dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue.

A mes adorables nièces et neveux : Ikbal, Soulef, Meriem, Taha, Assia, Mustapha.

A la mémoire de mes grands-parents.

REMERCIEMENTS

À notre Maitre et directeur de thèse,

Monsieur le Professeur FILALI Taha

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de nous encadrer dans ce travail. Nous vous remercions de votre écoute, votre aide et votre disponibilité. Vous nous avez toujours réservé un accueil bienveillant en toutes circonstances. Qu'il nous soit permis, ici, de vous exprimer toute notre admiration, notre affection et nos sentiments les plus respectueux.

A madame la Présidente du Jury,

Madame le Professeur BENAHSENE Karima

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury de thèse. Nous rendons hommage à votre sérieux, humanisme et à votre haute compétence. Veuillez accepter ici, maître, le témoignage de notre grande estime.

À nos Maitres et Juges les membres du jury,

Monsieur le Professeur MAHFOUF Hassen

Permettez-nous de vous remercier pour avoir si gentiment accepté de faire partie de nos juges. En dehors de vos connaissances claires et précises, dont nous avons bénéficié, vos remarquables qualités humaines et professionnelles méritent toute admiration et tout respect. Veuillez trouver ici le témoignage respectueux de notre reconnaissance et admiration.

Monsieur le Professeur BOUNEDJAR Adda

Nous avons eu la chance de vous avoir parmi les membres de notre jury, et nous vous remercions d'avoir bien voulu en toute simplicité, nous faire l'honneur de juger ce travail. Nous avons toujours été marqués par vos qualités humaines et l'étendue de vos connaissances. Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer notre grande estime et notre profonde reconnaissance.

Madame le Professeur GUEMACHE Souad

Nous vous somme infiniment reconnaissant d'avoir accepté aimablement de juger ce travail. Nous avons été particulièrement touchés par la simplicité, la gentillesse et la rigueur de travail qui vous caractérise. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et notre profond respect.

Aux collègues et amis. A tout le personnel médical et paramédical du service d'Oncologie Médicale du Centre de lutte contre le cancer de Sétif. Qu'ils soient tous vivement remerciés à travers cette thèse.

A tous ceux qui m'ont aidé à réaliser ce travail.

TABLES DES MATIÈRES

CHAPITRES	PAGES
LISTE DES ABRÉVIATIONS	
LISTE DES ILLUSTRATIONS	
LISTE DES ANNEXES	
INTRODUCTION	I
PARTIE THÉORIQUE : État de la question et revue de la littérature	1
I. RAPPEL ANATOMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE	2
1. Rappel anatomique	3
1.1 Situation	3
1.2 Configuration	4
1.2.1 Configuration externe	4
1.2.2 Configuration interne	4
1.3. Vascularisation et innervation	5
1.3.1 Les artères rénales	5
1.3.2 Les veines rénales	5
1.3.3 Les nerfs	5
1.3.4 Les lymphatiques rénaux	5
1.4. Rapports	5
2. Rappel physiologique	6
II. ÉPIDÉMIOLOGIE	7
1. Épidémiologie descriptive	8
1.1 Fréquence	8
1.2 Incidence	8

1.2.1 Afrique du nord	9
1.2.2 Algérie	9
1.2.3 Sétif	10
1.3 Mortalité	11
1.4 Sexe	12
1.5 Âge	12
1.6 Répartition géographique	12
2. Épidémiologie analytique	13
2.1 Facteurs endogènes	13
2.1.1 Âge	13
2.1.2 Sexe	13
2.1.3 Facteurs génétiques	13
2.1.4 Maladie de Von Hippel-Lindau	13
2.1.5 Autres maladies génétiques associées aux tumeurs du rein	13
2.1.6 Insuffisance rénale et dialyse	14
2.1.7 Transplantation rénale	14
2.1.8 Hypertension artérielle	14
2.1.9 Obésité	15
2.1.10 Diabète	15
2.1.11 Facteurs hormonaux	15
2.2 Facteurs exogènes	15
2.2.1 Tabac	15
2.2.2 Exposition professionnelle	16
2.2.3 Alimentation	16
2.2.4 Alcoolisme	16
2.2.5 Facteurs iatrogènes	16
III) PRÉVENTION ET DÉPISTAGE	17
1. Prévention	18
1.1 Lutte anti-tabac	18
1.2 Lutter contre l'obésité	18
1.3 Alimentation	18
1.4 Activité physique	18

2. Dépistage	19
2.1 Population générale	19
2.2 Sujets à risques	19
2.2.1 Risques génétiques	19
2.2.2 Risques acquis	20
 IV) ANATOMIE-PATHOLOGIQUE	 21
1. La classification de l'organisation mondiale de la santé 2016 des tumeurs rénales	22
2. Types histologiques préexistants	23
2.1 Carcinome rénal à cellules claires	23
2.2 Carcinome rénal papillaire	25
2.3 Carcinome rénal à cellules chromophobes	26
2.4 Carcinome rénal des tubes collecteurs	27
2.5 Carcinome rénal tubuleux et mucineux à cellules fusiformes	27
3. Nouveaux types histologiques	28
3.1 Néoplasie kystique multiloculaire rénale de faible potentiel de malignité	28
3.2 Carcinome rénal tubulo-kystique	29
3.3 Carcinome rénal papillaire à cellules claires	30
3.4 Carcinome rénal associé à la maladie kystique acquise	30
3.5 Carcinome rénal lié à un déficit en succinate déshydrogénase	31
3.6 Carcinome rénal associé à la Leiomyomatose héréditaire	31
3.7 Carcinome rénal associé aux translocations microphthalmia transcription	32
factor (MiTF)	
4. Grades histologiques du cancer du rein	33
4.1 Grade de Fuhrman	33
4.2 Le système de grading international society of urological pathology 2012	34
 V) DIAGNOSTIC	 35
1. Circonstances de découverte	36
1.1 Formes asymptomatiques	36
1.2 Formes symptomatiques	36
2. Examen clinique	36
2.1 Interrogatoire	36
2.2 Examen physique	36

3. Examens radiologiques	37
3.1 Echographie abdominale	37
3.2 Tomodensitométrie	37
3.3 Imagerie par résonance magnétique	37
3.4 Angiographie des reins	38
3.5 Caractérisations des masses rénales	38
4. Examens biologiques	39
5. Diagnostic histologique	40
5.1 Techniques de biopsie	40
5.2 Résultats et morbidité	41
6. Bilan d'extension	41
6.1 Recherche de métastases pulmonaires et hépatiques	41
6.2 Recherche de métastases osseuses	41
6.3 Recherche de métastases cérébrales	41
6.4 Tomographie par émission de positons au 18 fluoro deoxy glucose	41
VI) CLASSIFICATION TNM	42
VII) FACTEURS ET SCORES PRONOSTIQUES	44
1. Facteurs pronostiques	45
1.1 Facteurs anatomiques	45
1.2 Facteurs histologiques	45
1.3 Facteurs cliniques	46
1.4 Facteurs biologiques	46
1.5 Facteurs moléculaires	46
2. Scores pronostiques	46
2.1 Cancer du rein localisé	46
2.2 Cancer du rein métastatique	47
2.2.1 Classification pronostique du groupe français d'immunothérapie	47
2.2.2 Classification pronostique de Motzer 1999	48
2.2.3 Classification pronostique de Motzer 2002	49
2.2.4 Classification pronostique de Motzer 2004	50
2.2.5 Classification pronostique de HENG 2009	52

VIII) TRAITEMENT	54
1. Traitement du cancer du rein localisé	55
1.1 Petite tumeur du rein (< 4 cm)	55
1.1.1 Place de la néphrectomie partielle	55
1.1.2 Place de la néphrectomie totale	55
1.1.3 Place des traitements ablatifs	55
1.1.4 Place de la surveillance	56
1.2 Tumeurs localisées de plus de 4 cm (T1b et T2)	56
1.2.1 Place de la néphrectomie partielle	56
1.2.2 Place de la néphrectomie totale	56
1.2.3 Place des autres traitements	56
2. Traitement d'un cancer du rein localement avancé	57
2.1 Définition du cancer du rein localement avancé	57
2.2 Les principes de la néphrectomie élargie	57
2.3 Intérêt et indications du curage ganglionnaire	57
2.4 En cas d'envahissement des organes de voisinage	57
2.5 En cas de thrombus tumoral de la veine cave	57
2.6 Traitements adjuvants et néo-adjuvants	58
3. Traitement chirurgical des tumeurs rénales familiales	58
4. Traitement du cancer rénal métastatique	59
4.1 Traitement chirurgical et thérapie focale	59
4.1.1 Place de la néphrectomie cyto-réductrice	59
4.1.2 Chirurgie des métastases	59
4.1.3 Traitement local des métastases	59
4.2 Traitement médical	60
4.2.1 La chimiothérapie	60
4.2.2 Les cytokines	60
4.2.3 La thérapie ciblée	60
4.2.3.1 Les voies de signalisations impliquées dans le traitement	60
du carcinome à cellule rénale	
4.2.3.1.1 La voie VHL-HIF-VEGF dans le carcinome à	60
cellule rénale à cellule claire	

4.2.3.1.2 La voie PI3K/Akt/mTOR dans le carcinome à cellule rénale à cellule claire	61
4.2.3.1.3 Les voies de l'EGF et des MAPKinases dans le carcinome à cellule rénale à cellule claire	62
4.2.3.1.4 Biologie du carcinome à cellule rénale de type tubulo-papillaire	63
4.2.3.1.5 Maladie de Birt-Hogg-Dubé	63
4.2.3.2 Implications cliniques	64
4.2.3.2.1 Thérapies ciblées anti-VEGF et anti VEGFR	64
4.2.3.2.1.1 Bevacizumab	64
4.2.3.2.1.2 Sunitinib	66
4.2.3.2.1.3 Pazopanib	68
4.2.3.2.1.4 Sorafénib	70
4.2.3.2.1.5 Axitinib	71
4.2.3.2.1.6 Cabozantinib	72
4.2.3.2.2 Thérapies ciblant mTOR	73
4.2.3.2.2.1 Everolimus	73
4.2.3.2.2.2 Temsirolimus	74
4.2.3.3 Problématiques liées aux thérapies ciblées	75
4.2.3.3.1 Positionnement respectif des différentes molécules	75
4.2.3.3.2 L'apparition de résistance	75
4.2.3.3.3 Associations de thérapies ciblées	76
4.2.3.3.4 Critères biologiques pronostiques et prédictifs de réponse au traitement	76
4.2.3.4 Autres cibles	77
4.2.4 Immunothérapie	78
4.2.4.1 Nivolumab	78
4.2.4.2 Ipilimumab	79
4.2.5 Effets indésirables des traitements systémiques	80
4.2.5.1 Effets secondaires du sunitinib	80
4.2.5.2 Effets secondaires du pazopanib	81
4.2.5.3 Effets secondaires des autres traitements systémiques	81
4.2.6 Gestion des effets indésirables des traitements systémiques	82

4.2.7 Indications des traitements systémiques	83
4.2.7.1 Carcinome rénal à cellules claires	83
4.2.7.2 Carcinome rénal non à cellules claires	83
4.3 Traitements des métastases osseuses	84
4.4 Traitements symptomatiques	84
IX SUIVI	85
1. Suivi après traitement chirurgical des tumeurs localisées ou localement avancées	86
1.1 Récidive locale	86
1.2 Récidive sur le rein controlatéral	87
1.3 Métastases	87
1.4 Fonction rénale	87
2. Suivi après traitement ablatif d'un cancer du rein localisé	87
3. Suivi en cas de tumeur du rein métastatique	88
4. Traitement des récurrences	88
4.1 Récurrence locale ou métastase unique	88
4.1.1 Modalités	88
4.1.2 Indications	88
4.2 Récurrence multiple	88
PARTIE PRATIQUE : Présentation de l'étude	89
I. PROTOCOLE DE L'ÉTUDE	90
1. Objectifs de l'étude	91
1.1 Objectif principal	91
1.2 Objectifs secondaires	91
2. Matériels et méthodes	92
2.1 Type et durée de l'étude	92
2.2 Lieu de l'étude	92
2.3 Population de l'étude	92
2.4 Population cible	92
2.5 Critère de jugement	93

3. Déroulement de l'étude	94
3.1 Recrutement des patients	94
3.2 Collecte des données	94
3.2.1 Base des données	94
3.2.2 Paramètres de l'étude	94
3.2.3 Eléments de base	95
3.2.4 Matériel	95
3.3. Bilan d'inclusion et prétraitement	95
3.3.1 Bilan clinique	95
3.3.2 Bilan biologique	95
3.3.3 Bilan lésionnel	95
3.3.4 Bilan cardiovasculaire	95
3.4. Classification pronostique	96
3.5. Traitement systémique	97
3.5.1 Sunitinib	97
3.5.2 Pazopanib	98
3.6. Bilan durant le traitement	99
3.6.1 Bilan avant chaque cycle	99
3.6.1.1 Examen clinique complet	99
3.6.1.2 Bilan biologique	99
3.6.2 Bilan intermédiaire	99
3.7. Surveillance et gestion des effets secondaires	99
3.7.1 Examens à réaliser	100
3.7.2 Gestion des effets secondaires du sunitinib	100
3.7.3 Gestion des effets secondaires du pazopanib	100
3.8 Durée du traitement	101
3.9 Évaluation de la réponse tumorale	101
4. Variables étudiées	102
5. Analyse statistique	108

II. RÉSULTATS DE L'ÉTUDE	109
1. Profil épidémiologique des cas étudiés	110
1.1 Année de recrutement des patients	110
1.2 Secteurs de la population étudiée	110
1.3 Sexe des patients	111
1.4 Âge au diagnostic de la population étudiée	111
1.5 Exposition professionnelle des patients	112
1.6 Indice de masse corporelle de la population d'étude	113
1.7 Antécédents personnels et familiaux des patients	113
1.8 Habitudes toxiques de la population d'étude	114
2. Caractéristiques cliniques, radiologiques et histopathologiques de la population d'étude	115
2.1 Circonstances de découverte de la maladie et le délai du diagnostic	115
2.2 Caractéristiques scannographiques de la tumeur primitive	117
2.3 Caractéristiques histopathologiques de la biopsie, ou de la pièce opératoire	121
2.4 Aspects et stades histo-pathologiques dans la population d'étude	123
2.5 Métastases dans la population d'étude	125
2.5.1 Métastases abdominales dans la population d'étude	126
2.5.2 Métastases thoraciques dans la population d'étude	128
2.5.3 Métastases osseuses dans les cas étudiés	131
2.5.4 Métastases cérébrales dans les cas étudiés	132
2.5.5 Délai d'apparition et circonstance de découverte d'une métastase métachrone	133
2.5.6 Récidive locale de la tumeur dans la population d'étude	133
3. Examen clinique, biologique et scores pronostiques des cas étudiés à l'admission	134
3.1 Symptomatologie à l'admission	134
3.2 Caractéristiques biologiques des patients	135
3.3 Facteurs et classifications pronostiques des patients	135
3.3.1 Classification Memorial Sloane Kettering Cancer Centre (MSKCC)	135
3.3.2 Classification International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)	136

4. Caractéristiques globales de la population d'étude	138
5. Traitement systémique des patients	140
5.1 Bilan pré thérapeutique	140
5.2 Délai entre le diagnostic histopathologique et la première cure	140
5.3 Répartition des malades en fonction du médicament utilisé	141
5.4 Administration du traitement	141
5.4.1 Nombre de cures	141
5.4.2 La durée totale de traitement	141
6. Évaluation de la tolérance des traitements et gestion des effets secondaires	142
6.1 Évaluation de la tolérance des traitements	142
6.2 Gestion des effets secondaires	148
7. Évaluation de la réponse tumorale	150
8. La survie sans progression	153
8.1 Analyse de la survie sans progression selon la méthode de Kaplan-Meier	153
8.2 La survie sans progression selon l'âge	154
8.3 La survie sans progression selon le sexe	155
8.4 La survie sans progression selon l'indice de Karnofsky	156
8.5 La survie sans progression selon le délai entre diagnostic et traitement	157
8.6 La survie sans progression selon la néphrectomie	158
8.7 La survie sans progression selon le nombre de sites métastatiques	159
8.8 La survie sans progression selon la présence de métastases pulmonaires	160
8.9 La survie sans progression selon la présence de métastases ganglionnaires	161
8.10 La survie sans progression selon la présence de métastases hépatiques	162
8.11 La survie sans progression selon la présence de métastases osseuses	163
8.12 La survie sans progression selon la présence de métastases cérébrales	164
8.13 La survie sans progression selon le type histologique	165
8.14 La survie sans progression selon l'hémoglobine	166
8.15 La survie sans progression selon la calcémie	167
8.16 La survie sans progression selon les lactates déshydrogénases (LDH)	168
8.17 La survie sans progression selon le taux de neutrophiles	169
8.18 La survie sans progression selon le taux de plaquettes	170
8.19 La survie sans progression selon la classification MSKCC	171
8.20 La survie sans progression selon la classification IMDC	172

9. Autres traitements des métastases	173
10. Suivi	173
III. DISCUSSION	174
1. Les caractéristiques des patients	177
1.1 Profil épidémiologique	177
1.1.1 Année d'admission	177
1.1.2 Secteurs	177
1.1.3 Sexe	177
1.1.4 Âge	177
1.1.5 Exposition professionnelle	178
1.1.6 Indice de masse corporelle	178
1.1.7 Antécédents personnels	178
1.1.8 Antécédents familiaux	178
1.1.9 Habitudes toxiques	178
1.2 Caractéristiques cliniques et paracliniques	179
1.2.1 Circonstances de découverte et symptomatologie à l'admission	179
1.2.2 Localisation	179
1.2.3 Stade au diagnostic	179
1.2.4 Récidives locales	179
1.2.5 Délai d'apparition des métastases métachrones	180
1.2.6 Sites métastatiques	180
1.2.7 Caractéristiques histologiques	180
1.2.8 Facteurs et groupes pronostiques	181
2. Administration du traitement	183
2.1 Nombre de cures et durée totale du traitement	183
3. Tolérance des traitements	183
3.1 Effets secondaires du sunitinib	184
3.2 Effets secondaires du pazopanib	185
3.3 Comparaison des effets secondaires du sunitinib et du pazopanib	186
3.4 Gestion des effets secondaires	188
4. Réponse tumorale	188
5. Survie sans progression	189

RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES	191
CONCLUSION	195
BIBLIOGRAPHIE	199
ANNEXES	222
RÉSUMÉ	

ABRÉVIATION

AJCC : American Joint Comitte on Cancer
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
APS : Annual Percent Change
ATCDP : Antécédents Personnels
ATCDF : Antécédents Familiaux
BHD : Birt-Hogg-Dubé
CAC : Centre Anti Cancer
CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer
CCR : Carcinome à Cellule Rénale
CCRCC : Carcinome à Cellule Rénale à Cellule Claire
CCRCh : Carcinome à Cellule Rénale Chromophile
CCRM : Carcinome à Cellule Rénale Métastatique
CCRP : Carcinome à Cellule Rénale Papillaire
CDD : Circonstances De Découverte
Cmax : Concentration plasmatique maximale
CRP : C-Reactive Protein
CRPCC : Carcinome Rénal Papillaire à Cellule Claire
CTP : Carcinome Tubulo-Papillaire
ECBU : Étude Cytobactériologique des Urines
ECG : Electrocardiogramme
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group
EGF : Epidermal Growth Factor
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
FDA : Food and Drug Administration
FEGV : Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche
FGF : Fibroblast Growth Factor
FGFR : Fibroblasts Growth Factor Receptor
FLT3: Fms-Like Tyrosine kinase-3
Hb : Hémoglobine
HGF : Hépatocyte Growth Factor
HIF : Hypoxia Inducible Factor
HLRCC : Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma
HTA : Hypertension Arterielle
IARC : International Agency for Research on Cancer
IC : Intervalle de Confiance
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IFN : Interféron
IK : Indice de Karnofsky
IL2 : Interleukine 2

IMC : Indice de Masse Corporelle
IMDC : International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
ISUP : International Society of Urological Pathology
ITK : Inhibiteur des Tyrosines Kinases
IV : Intra-Veineuse
LDH : Lactate Déshydrogénase
LLN : Lower Limit Normal
MAPKinases : Mitogene Activated Protein Kinases
MDR : Multi Drugs Resistance
MSKCC : Memorial Sloane Kettering Cancer Centre
MiTF : Microphthalmia Transcription Factor
mTOR : Mammalian Target Of Rapamycin
NCR : Néphrectomie de Cytoréduction
NK : Natural Killer
NP : Néphrectomie Partielle
NS : Non Significatif
NT : Néphrectomie Totale
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PD-1 : Programmed Death-1
PDGF : Patelet Derived Growth Factor
PDL-1 : Programmed Death Ligand-1
PI3K : Phosphatidylinositol-3-kinase
PIP : Phosphatidyl-Inositol-di-Phosphate
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RECIST : Response Evaluation Criteria Solid Tumors
RTK : Récepteur a activité Tyrosine Kinase
SDH : Succinate Déshydrogénase
SSIGN : Size, stage, Grade, and Necrosis
SSP : Survie Sans Progression
TDM TAP : Tomodensitométrie Thoraco-Abdomino-Pelvienne
TNM : Tumor, Node, Métastases
UCLA : University of California Los Angeles
UICC : Union for International Cancer Control
UISS : University of California Los Angeles Integrated Staging System
ULN : Upper Limit Normal
VHL : Von Hippel-Lindau VHL
VS : Vitesse de Sédimentation
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
WHO : World Health Organization

LISTE DES FIGURES

Figures	Titres
Figure 01	Emplacement des reins et rapports avec la paroi abdominale (vue postérieure)
Figure 02	Rein droit, parenchyme et pelvis
Figure 03	Vascularisation et rapports des reins
Figure 04	Incidence globale du cancer du rein en 2012
Figure 05	Les cancers les plus fréquents en Algérie selon l'OMS 2012
Figure 06	Tendance du cancer du rein 1985-2015
Figure 07	Distribution de la mortalité standardisée du cancer du rein dans le monde en 2012
Figure 08	Incidences spécifiques par âge et par sexe du cancer du rein 2003-2007
Figure 09	Aspect macroscopique des carcinomes à cellule rénale à cellule claire
Figure 10	Aspect microscopique des carcinomes à cellule rénale à cellule claire
Figure 11	Aspect génétique des carcinomes à cellule rénale à cellule claire
Figure 12	Aspect macroscopique et microscopique des carcinomes à cellule rénale papillaire
Figure 13	Aspect immunohistochimique et génétique des carcinomes à cellule rénale papillaire
Figure 14	Aspect macroscopique, aspect microscopique des carcinomes à cellule rénale chromophile
Figure 15	Aspect immunohistochimique et génétique des carcinomes à cellule rénale chromophile
Figure 16	Aspect macroscopique et microscopique du carcinome des tubes collecteurs
Figure 17	Aspect macroscopique et microscopique du carcinome tubuleux et mucineux à cellules fusiformes
Figure 18	Aspect immunohistochimique et génétique du carcinome tubuleux et mucineux à cellules fusiformes
Figure 19	Aspect immunohistochimique des néoplasies kystiques multiloculaires rénales de faible potentiel de malignité
Figure 20	Aspect macroscopique et microscopique du carcinome tubulo-kystique
Figure 21	Aspect macroscopique et microscopique du carcinome rénal papillaire à cellules claires
Figure 22	Aspect macroscopique et microscopique du carcinome associé à la maladie kystique acquise
Figure 23	Aspect microscopique du carcinome rénal lié à un déficit en succinate déshydrogénase
Figure 24	Aspect microscopique du carcinome associé à la léiomyomatose héréditaire

Figure 25 : Aspect microscopique du carcinome associé aux translocations MiTF

Figure 26 : Aspect immunohistochimique du carcinome associé aux translocations MiTF

Figure 27 : Survie selon les groupes de risque (Motzer 1999)

Figure 28 : Survie selon les groupes de risque (Motzer 2002)

Figure 29 : Survie selon les groupes de risque (Motzer 2004)

Figure 30 : Survie globale selon les groupes de risque (Heng 2009)

Figure 31 : La voie VHL/HIF/VEGF dans le carcinome à cellule rénale à cellule claire

Figure 32 : La voie PI3K/AkT/mTOR dans le carcinome à cellule rénale à cellule claire

Figure 33 : Cibles thérapeutiques explorées dans le cancer du rein

Figure 34 : Survie sans progression des carcinomes à cellule rénale métastatique, Sunitinib versus Interféron alfa

Figure 35 : Survie sans progression des carcinomes à cellule rénale métastatique, Pazopanib versus Sunitinib

Figure 36 : Répartition des patients en fonction de l'année d'admission Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 37 : Répartition des patients en fonction des tranches d'âge au diagnostic Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 38 : Répartition des patients en fonction de leur profession Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 39 : Répartition des patients selon la nature du métier à risque exercé Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 40 : Répartition des patients en fonction de l'indice de masse corporelle au diagnostic Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 41 : Antécédents personnels médicaux dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 42 : Antécédents familiaux de cancer dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 43 : Répartition des patients en fonction du délai entre la symptomatologie et la première consultation Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 44 : Répartition des patients en fonction du délai entre la première consultation et l'uroscanner Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 45 : Aspect scannographique dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 46 : Répartition des patients en fonction du stade tumoral au diagnostic Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 47 : Répartition des patients en fonction de l'atteinte ganglionnaire au diagnostic Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 48 : Répartition des patients en fonction de la présence de métastases au diagnostic Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 49 : Répartition des patients en fonction du délai entre l'uroscanner et le diagnostic histopathologique Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 50 : Répartition des patients en fonction du grade de Fuhrman Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 51 : Répartition des patients en fonction du pT Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 52 : Répartition des patients en fonction du pN Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 53 : Sites et chronologie de métastases dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 54 : Répartition des patients en fonction du nombre de sites métastatiques Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 55 : Répartition des patients en fonction de métastases hépatiques Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 56 : Nombre de métastases hépatiques dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 57 : Siège de métastases hépatiques dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 58 : Métastases spléniques dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 59 : Métastases ganglionnaires abdomino-pelviennes dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 60 : Répartition des patients en fonction de métastases pulmonaires Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 61 : Nombre de métastases pulmonaires dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 62 : Pleurésie dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 63 : Métastases ganglionnaires médiastinales dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 64 : Métastases osseuses dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 65 : Nombre de métastases osseuses dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 66 : Métastases cérébrales dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 67 : Délai d'apparition des métastases dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 68 : Répartition en fonction de l'indice de performance de Karnofsky dans la population d'étude -2015-2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 69 : Répartition des malades en fonction de la classification pronostique Memorial Sloane Kettering Cancer Centre (MSKCC) population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 70 : Répartition des malades en fonction de la classification pronostique International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 71 : Bilan pré-thérapeutique dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 72 : Délai entre le diagnostic histopathologique et la première cure dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 73 : Répartition des patients en fonction de la réponse tumorale Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 74 : Courbe de survie sans progression de notre population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 75 : Courbe de survie sans progression selon l'âge Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 76 : Courbe de survie sans progression selon le sexe Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 77 : Courbe de survie sans progression selon l'état général Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 78 : Courbe de survie sans progression selon le délai entre le diagnostic et le début du traitement systémique Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 79 : Courbe de survie sans progression selon la néphrectomie Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 80 : Courbe de survie sans progression selon le nombre de sites métastatiques Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 81 : Courbe de survie sans progression selon la présence de métastases pulmonaires Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 82 : Courbe de survie sans progression selon la présence de métastases ganglionnaires Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 83 : Courbe de survie sans progression selon la présence de métastases hépatiques Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 84 : Courbe de survie sans progression selon la présence de métastases osseuses Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 85 : Courbe de survie sans progression selon la présence de métastases cérébrales Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 86 : Courbe de survie sans progression selon le type histopathologique Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 87 : Courbe de survie sans progression selon la présence d'anémie Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 88 : Courbe de survie sans progression selon le taux de la calcémie Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 89 : Courbe de survie sans progression selon le taux de la LDH Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 90 : Courbe de survie sans progression selon le taux de neutrophiles Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 91 : Courbe de survie sans progression selon le taux de plaquettes Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 92 : Courbe de survie sans progression selon la classification pronostique MSKCC Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 93 : Courbe de survie sans progression selon la classification pronostique IMDC Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 94 : Autres traitements de métastases Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Figure 95 : Chronologie des traitements du carcinome rénal métastatique

LISTE DES TABLEAUX

Tableaux	Titres
Tableau 01	Incidence et mortalité du cancer du rein en Afrique du nord chez l'homme
Tableau 02	Incidence et mortalité du cancer du rein en Afrique du nord chez la femme
Tableau 03	Agents Classés par l'International Agency for Research on Cancer (IARC)
Tableau 04	Classification OMS 2016 des tumeurs rénales
Tableau 05	Les types histologiques préexistants les plus fréquents
Tableau 06	Grade nucléaire des carcinomes à cellules rénales selon Fuhrman et al. (1982)
Tableau 07	Système de grading International Society of Urological Pathology (ISUP) des carcinomes à cellules rénales à cellules Claires et papillaires
Tableau 08	Analyse multivariée des facteurs pronostiques dans les carcinomes à cellule rénale stade avancé ou métastatique
Tableau 09	Classification pronostique du groupe français d'immunothérapie
Tableau 10	Résultat de l'analyse multivariée de la classification pronostique MSKCC 1999
Tableau 11	Classification pronostique de MSKCC 1999
Tableau 12	Résultat de l'analyse multivariée de la classification pronostique MSKCC 2002
Tableau 13	Classification pronostique du MSKCC 2002
Tableau 14	Résultat de l'analyse multivariée de la classification pronostique MSKCC 2004
Tableau 15	Classification pronostique du MSKCC 2004
Tableau 16	Classification pronostique d'Escudier et al. 2007
Tableau 17	Résultat de l'analyse multivariée de la classification pronostique IMDC 2009
Tableau 18	La médiane de survie globale en première et deuxième ligne selon les groupes de risque (IMDC)
Tableau 19	Suivi postopératoire du cancer du rein localisé ou localement avancé
Tableau 20	Classification pronostique MSKCC 2002 et IMDC 2009 du carcinome à cellule rénale métastatique
Tableau 21	Examens à réaliser pour la surveillance des effets secondaires des traitements systémiques
Tableau 22	Répartition des patients en fonction de leur résidence Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif
Tableau 23	Antécédents personnels chirurgicaux dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Tableau 24 : Circonstances de découverte Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Tableau 25 : Répartition des patients en fonction de la première consultation Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Tableau 26 : Répartition des patients en fonction du rein atteint Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Tableau 27 : Répartition des patients en fonction du siège tumorale Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Tableau 28 : Examen histopathologique réalisé sur pièce opératoire ou sur biopsie population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Tableau 29 : Répartition des patients en fonction de la voie de chirurgie ou de biopsie Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Tableau 30 : Type de chirurgie dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Tableau 31 : Répartition des patients en fonction du type histo-pathologique Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Tableau 32 : Aspect de métastases pulmonaires dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Tableau 33 : Siège de métastases osseuses dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Tableau 34 : Circonstances de découverte de métastases métachrones dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Tableau 35 : Examen clinique à l'admission Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Tableau 36 : Répartition en fonction des caractéristiques biologiques dans la population d'étude -2015-2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Tableau 37 : Répartition des patients en fonction des facteurs pronostiques du score MSKCC Population d'étude -2015-2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Tableau 38 : Répartition des patients en fonction du nombre de facteurs pronostiques du score MSKCC Population d'étude -2015-2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Tableau 39 : Répartition des patients en fonction des facteurs pronostiques du score IMDC Population d'étude -2015-2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Tableau 40 : Répartition des patients en fonction du nombre de facteurs pronostiques du score IMDC Population d'étude -2015-2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Tableau 41 : Répartition en fonction des caractéristiques globales dans la population d'étude -2015-2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Tableau 42 : Répartition des malades en fonction du médicament utilisé Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Tableau 43 : Répartition de la toxicité en fonction des groupes pronostiques MSKCC Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Tableau 44 : Répartition des toxicités selon le médicament utilisé Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Tableau 45 : Gestion de la toxicité selon son type Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Tableau 46 : Gestion de la toxicité en fonction du groupe pronostique MSKCC Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Tableau 47 : Gestion de la toxicité en fonction du médicament utilisé Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Tableau 48 : Répartition de la réponse tumorale en fonction des caractéristiques des patients Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Tableau 49 : Suivi des patients Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

Tableau 50 : Étude comparative des caractéristiques générales des patients atteints de carcinome à cellule rénale métastatique

Tableau 51 : Étude comparative de la répartition des patients atteints de carcinome à cellule rénale métastatique en fonction des groupes pronostiques MSKCC et IMDC

Tableau 52 : Étude comparative de la répartition des patients atteints de carcinome à cellule rénale métastatique selon les facteurs pronostiques des classifications MSKCC et IMDC

Tableau 53 : Étude comparative de la durée moyenne d'administration du traitement systémique des patients atteints de carcinome à cellule rénale métastatique

Tableau 54 : Étude comparative des effets secondaires du sunitinib

Tableau 55 : Étude comparative des effets secondaires du pazopanib

Tableau 56 : Comparaison des effets secondaires du sunitinib et du pazopanib

Tableau 57 : Étude comparative de la répartition des malades atteints de carcinome à cellule rénale métastatique selon la réponse tumorale

Tableau 58 : Étude comparative de la médiane de survie sans progression des patients atteints de carcinome à cellule rénale métastatique

Tableau 59 : Test Log-Rang de l'analyse univariée de la survie sans progression des patients atteints de carcinome à cellule rénale métastatique

Tableau 60 : Essais cliniques phase III en cours qui testent l'association entre une immunothérapie et un inhibiteur de tyrosine kinase

LISTE DES ANNEXES

Annexes	Titres
Annexe 01	Questionnaire
Annexe 02	Variations internationales de l'ASR (Age-Standardised-Rate) incidence 2012
Annexe 03	Variations internationales de l'ASR (Age-Standardised-Rate) mortalité 2012
Annexe 04	Taux d'incidence et taux de mortalité du carcinome à cellule rénale (2003-2007) dans certains pays
Annexe 05	Le taux de l'AAPC (Average Annual Percentage Change) de l'incidence et de la mortalité du carcinome à cellule rénale pendant les 10 dernières années dans certains pays
Annexe 06	Les prédispositions héréditaires au cancer rénal de l'adulte
Annexe 07	Classification de Bosniak modifiée des lésions kystiques du rein
Annexe 08	Scores pronostiques dans les carcinomes à cellule rénale localisés
Annexe 09	Résumé des principaux systèmes pronostiques dans le cancer du rein
Annexe 10	Autres effets indésirables du sunitinib rapportés dans les essais cliniques
Annexe 11	Autres effets indésirables du pazopanib rapportés dans les essais cliniques
Annexe 12	Effets indésirables des traitements systémiques
Annexe 13	Méthodes d'évaluation de l'efficacité des nouvelles thérapies ciblées utilisant la taille et ou la densité tumorale
Annexe 14	Formulaire de consentement éclairé du patient
Annexe 15	Index de Karnofsky
Annexe 16	Critères de toxicité NCI-CTC version 4.0
Annexe 17	Gestion des effets secondaires du sunitinib
Annexe 18	Gestion des effets secondaires du pazopanib
Annexe 19	Résultats des analyses univariés avec le test Log-Rank, Yildiz I et al
Annexe 20	Résultats des analyses univariés avec le test Log-Rank, Bozkurt O et al
Annexe 21	Résultats des analyses univariés avec le test Log-Rank, Song Y et al
Annexe 22	Résultats des analyses univariés avec le test Log-Rank, Ameziane et al
Annexe 23	Résultats des analyses univariés avec le test Log-Rank de notre étude Population d'étude -2015/2017- Oncologie Centre de Lutte Contre le Cancer Sétif

INTRODUCTION

Dans le monde, le cancer du rein représente 2,2% des tumeurs malignes chez l'adulte [1], c'est le 3ème cancer urologique après celui de la prostate et de la vessie [1,2], avec une incidence de 403 000 nouveaux cas en 2018 [1], il est responsable d'environ 2% des décès liés au cancer [1]. Sa fréquence connaît une grande variation géographique et ethnique [3]. Les hommes sont presque deux fois plus touchés que les femmes [4]. Depuis 20 ans son incidence augmente annuellement de 2-3% à travers le monde du fait du recours croissant à l'imagerie médicale [3], et selon le registre des cancers de la wilaya de Sétif, la tendance du cancer du rein connaît une augmentation de 5% par année sur une période de 30 ans (1986-2015). Le cancer du rein est l'un des cancers qui a bénéficié pendant ces dernières décennies des progrès réalisés dans le domaine des explorations radiologiques, de la génétique et de la prise en charge thérapeutique. Ses principaux facteurs de risque sont la nicotine [5], l'excès pondéral, l'hypertension artérielle, la prédisposition génétique [6], l'insuffisance rénale chronique, la transplantation rénale, ainsi que l'exposition aux hydrocarbures halogénés et aux radiations.

Le carcinome à cellule rénale (CCR) est la tumeur rénale maligne la plus fréquente (environ 90% des cas de cancer du rein) [7]. Les principaux sous-types de carcinomes rénaux sont les carcinomes à cellule rénale à cellule claire (CCRCC) (65-70%), les carcinomes à cellule rénale papillaire (CCRP) (15-20%) et les carcinomes à cellule rénale chromophile (CCRCh) (5-7%) [8].

Le carcinome à cellule rénale métastatique (CCRM) est historiquement l'une des tumeurs les plus difficiles à traiter [9]. Il a longtemps été synonyme de pronostic sombre. Un tiers des patients sont diagnostiqués d'emblée au stade métastatique [9], et parmi les patients présentant une forme localisée, environ 30% vont développer des métastases. En effet, la chirurgie de réduction tumorale ainsi que la radiothérapie ou la chimiothérapie ont une efficacité limitée voire nulle [9, 10].

Avant 2006 un traitement par immunothérapie utilisant l'interféron (IFN-) alpha et l'interleukine 2 (IL2) était proposé aux patients. Ces molécules ne présentaient qu'une efficacité clinique relativement faible et fréquemment accompagnées d'une mauvaise tolérance [9]. Si depuis 2006, l'émergence des thérapies ciblées a radicalement modifié la prise en charge de ces patients, le traitement du CCRM n'en demeure pas moins complexe. Du fait de l'absence de marqueurs prédictifs validés permettant de guider l'utilisation de ces molécules [11].

Un facteur pronostique est une variable statistiquement associée à un événement dans un contexte déterminé. Dans le cas du cancer du rein métastatique, les variables sont les caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques du cancer et de son hôte. Dans les années 1990, plusieurs études ont recherché les facteurs pronostiques de réponse avec ces traitements. La plus aboutie est celle du groupe français d'immunothérapie [12].

En 1999, Motzer et al. ont déterminé les facteurs pronostiques à partir des données de 651 cas de cancers du rein métastatiques ayant été traités par 24 protocoles thérapeutiques différents [13]. Ce modèle pronostique a été validé sur des cohortes externes [14]. Aucun des protocoles pris en considération par l'étude de Motzer 1999 n'est actuellement recommandé. En 2002, Motzer et al. ont appliqué leur modèle pronostique à 463 patients candidats à une première ligne de traitement systémique [15]. Ces traitements systémiques étaient tous à base d'IFN-alpha. Les patients ont été classés en fonction de cinq variables dont quatre étaient communes au modèle initial.

En 2009 Heng et al. ont inclus dans leur étude 645 cas de CCRm traités par thérapie ciblée. Quatre des cinq facteurs pronostiques de Motzer ont été utilisés dans ce modèle.

La classification de Motzer 2002 dite The Memorial Sloane Kettering Cancer Centre (MSKCC) est celle couramment utilisée par les cliniciens. Or ces facteurs pronostiques définis à partir de populations sélectionnées dans le cadre d'essais cliniques sont pour la plupart antérieurs aux thérapies ciblées, car développés pour des patients traités par immunothérapies, de ce fait beaucoup d'auteurs ont testé d'autres facteurs pronostiques [15-24].

Les nouvelles classifications pronostiques du cancer du rein métastatique doivent être adaptées aux recommandations thérapeutiques récentes intégrant les thérapies ciblées. La connaissance des voies de signalisations cellulaires qui a permis de développer les thérapies ciblées pourrait permettre de déterminer des facteurs pronostiques moléculaires impliqués dans la carcinogénèse du cancer du rein, avec pour certains, un impact pronostic potentiel [23-24]. Ces variables mériteraient d'être testées lors de l'élaboration des nouvelles classifications.

En Algérie la thérapie ciblée constitue aussi le traitement standard du carcinome rénal métastatique, ce qui a suscité notre intérêt à mener cette étude, au niveau du service d'oncologie médicale du Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) de Sétif.

PARTIE THÉORIQUE

ÉTAT DE LA QUESTION ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

RAPPEL ANATOMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE

1. Rappel anatomique

1.1 Situation [25]

Le rein est un organe pair, de couleur brune rougeâtre, plein, situé dans l'étage sous diaphragmatique, en rétro-péritonéal, et de part et d'autre de la colonne vertébrale :

- Le rein gauche est plus haut situé que le rein droit, il se projette entre le bord supérieur de la 11ème vertèbre dorsale ou thoracique (T11), et la 3ème vertèbre lombaire (L3).

- Le rein droit est situé entre le bord inférieur de T11, et le bord inférieur de L3.

Chaque rein est entouré d'une capsule rénale, qui est une couche de tissu fibreux. Une couche de tissu graisseux maintient les reins en place contre le muscle situé à l'arrière de l'abdomen. À l'extérieur de la couche de graisse se trouve le fascia de Gerota, ou fascia rénal. C'est un tissu fin et fibreux.

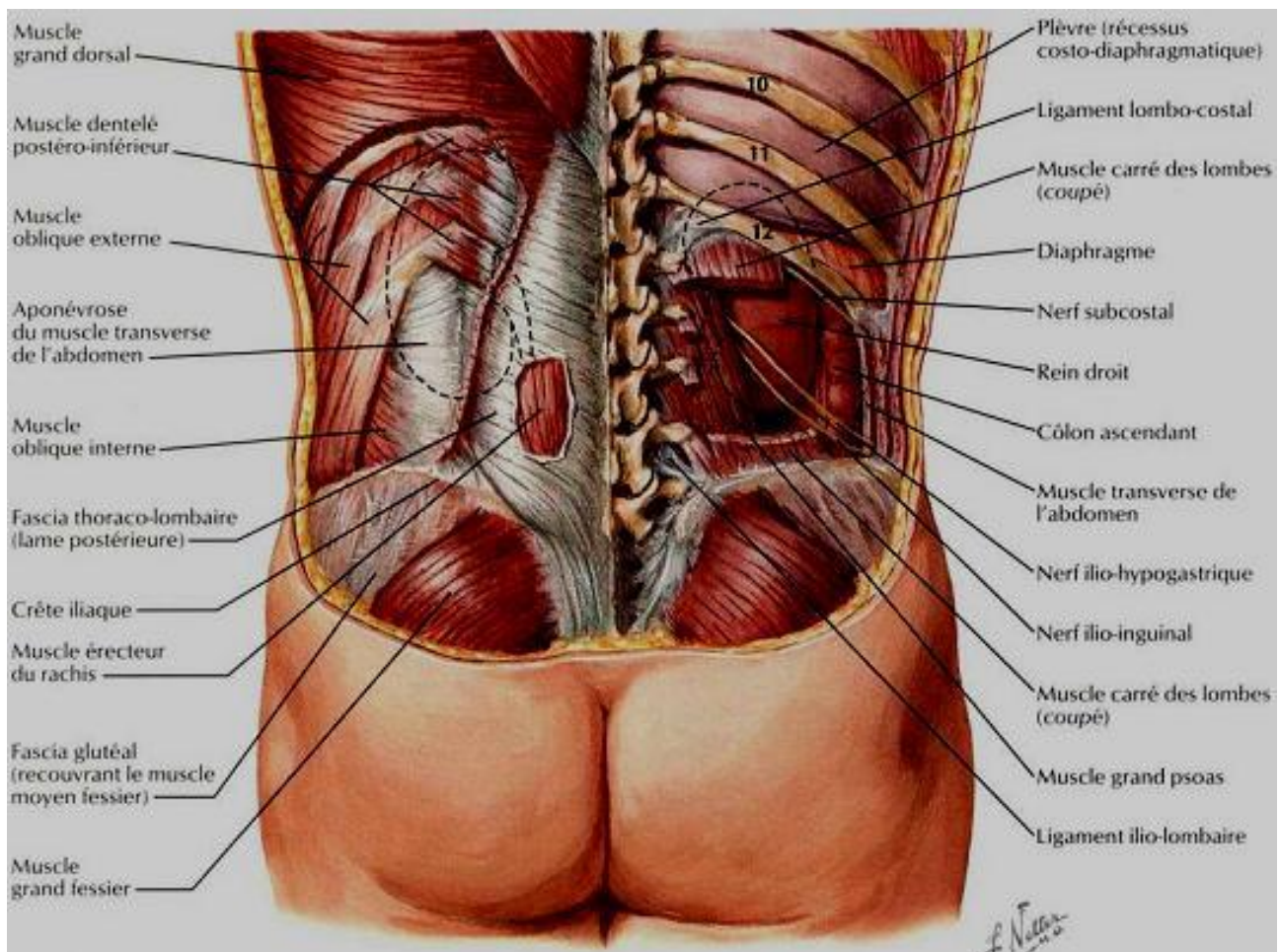


Figure 01 : Emplacement des reins et rapports avec la paroi abdominale (vue postérieure) [26]

1.2 Configuration

1.2.1 Configuration externe [25]

Le rein est un organe aplati, ovoïde dont la face externe est convexe. Les dimensions normales sont 12 cm de hauteur, 6 cm de largeur et 3 cm d'épaisseur environ. Il présente deux faces (antérieure et postérieure), deux bords (latéral et médial), et deux pôles (supérieur et inférieur).

Le bord latéral, régulier et convexe, est appelé convexité du rein. Le bord médial, échancré, est creusé d'une cavité à sa partie moyenne : le sinus (le hile) rénal qui contient les éléments du pédicule rénal et délimite les voies excrétrices supérieures.

1.2.2 Configuration interne [27]

A l'intérieur Le rein est formé de deux zones distinctes : la médullaire profonde centrale et le cortex périphérique. L'urine est recueillie par les petits calices puis par les grands calices et enfin par le bassinet. L'uretère relie le rein à la vessie.

Le néphron est l'unité structurale et fonctionnelle du rein. Il est composé de plusieurs parties : le glomérule, le tube proximal, le tube intermédiaire, le tube distal et le segment d'union. Chaque rein comporte environ 1300 000 néphrons situés dans le tissu interstitiel ou cheminent également les vaisseaux et les nerfs.

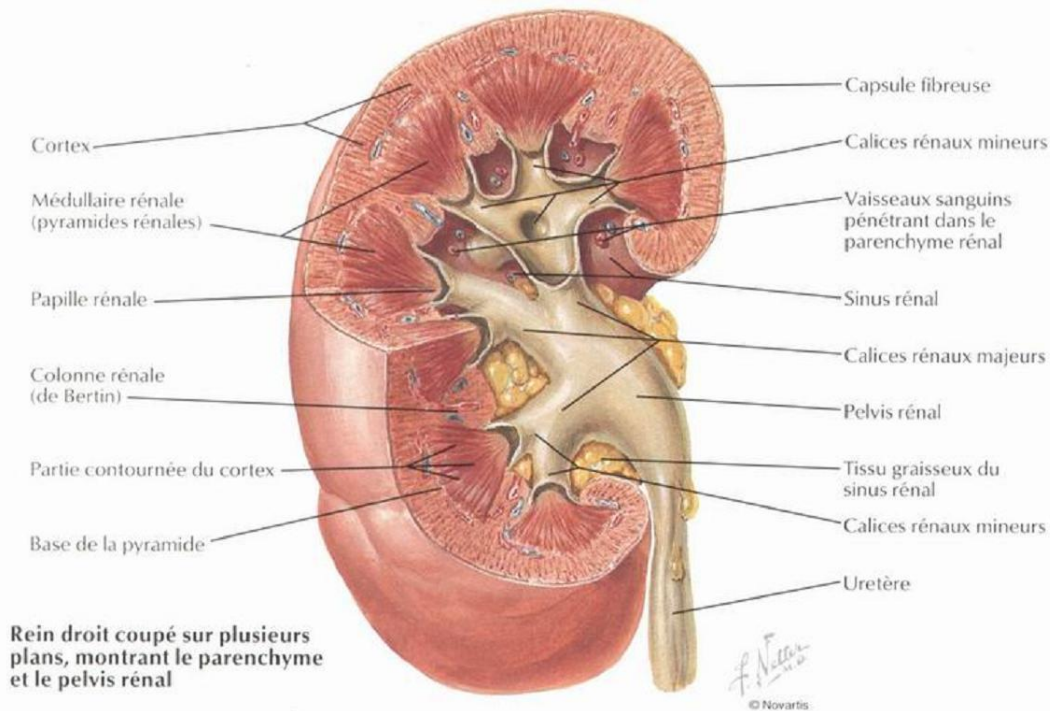


Figure 02 : Rein droit, parenchyme et pelvis [26]

1.3 Vascularisation et innervation [28]

1.3.1 Les artères rénales

Elles sont au nombre de deux, droite et gauche, naissent de l'aorte abdominale au niveau de la 1ère vertèbre lombaire (L1). Chacune se divise, au voisinage du hile, en deux branches : antérieure (Prépyélique), postérieure (Rétropyélique).

1.3.2 Les veines rénales

Elles sont au nombre de deux, naissent du bord médial du rein, par la confluence des veines péricalicielles, et se jettent dans la veine cave inférieure.

1.3.3 Les nerfs

Ils proviennent du plexus rénal. Celui-ci accompagne l'artère rénale le long de son trajet, et a pour origine : le ganglion cœliaque, le ganglion mésentérique supérieur, et le nerf petit splanchnique et splanchnique inférieur.

1.3.4 Les lymphatiques rénaux [29]

Les collecteurs lymphatiques au niveau du pédicule rénal, se regroupent en 3 plans : antérieur, postérieur, et moyen par rapport aux vaisseaux rénaux. Ils se rendent au ganglion du pédicule rénal, aux ganglions latéro-aortiques et rétro caves.

1.4 Rapports [30]

Les reins sont situés dans la loge rénale correspondante au niveau des fosses lombaires. Cette loge rénale est délimitée par le fascia péri rénal appelé encore fascia de GEROTA, constitué de 2 feuillets : un feuillet antérieur et un feuillet postérieur appelé fascia de ZUCKERKANDL.

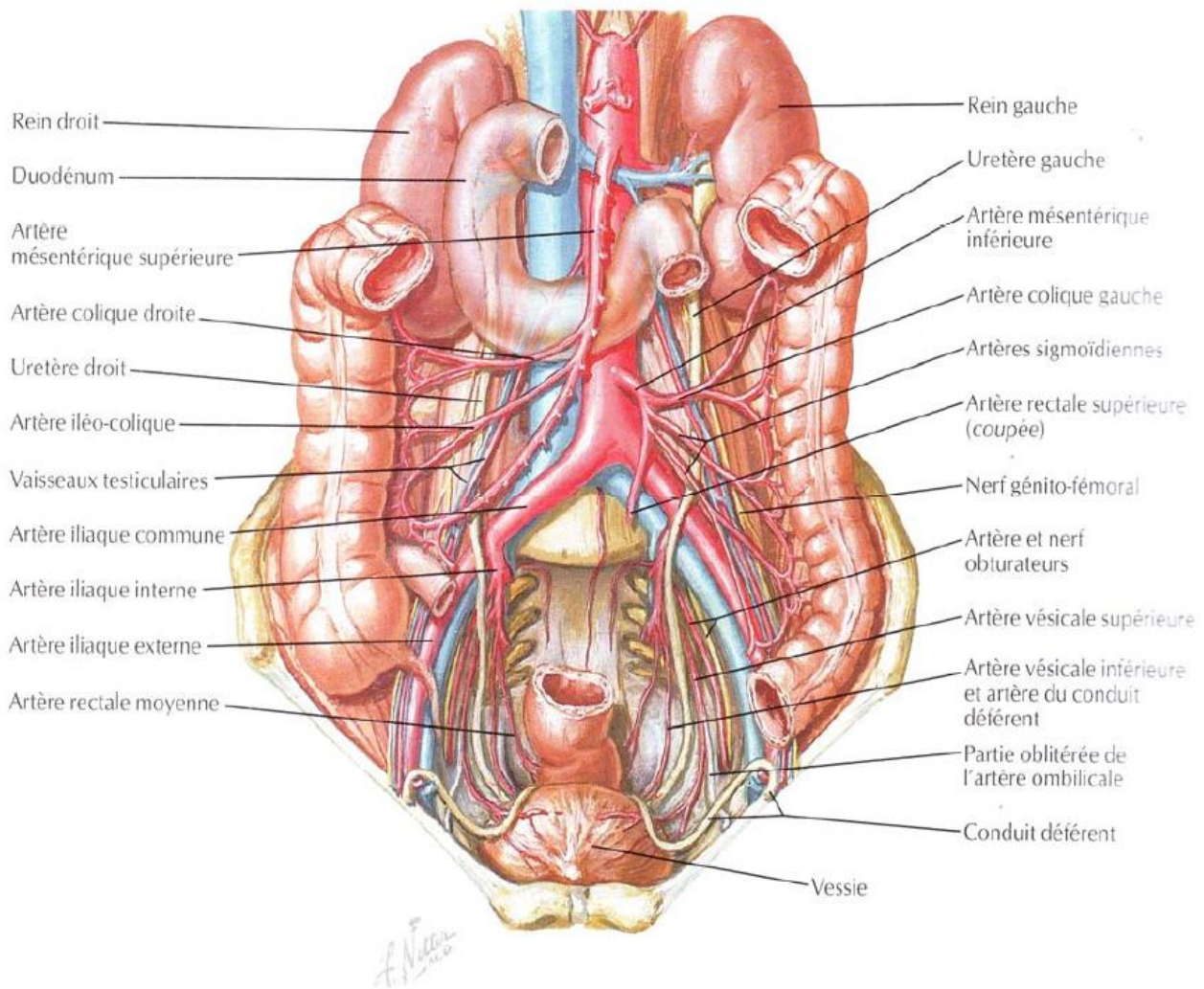


Figure 03 : Vascularisation et rapports des reins [26]

2. Rappel physiologique [31]

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

ÉPIDÉMIOLOGIE

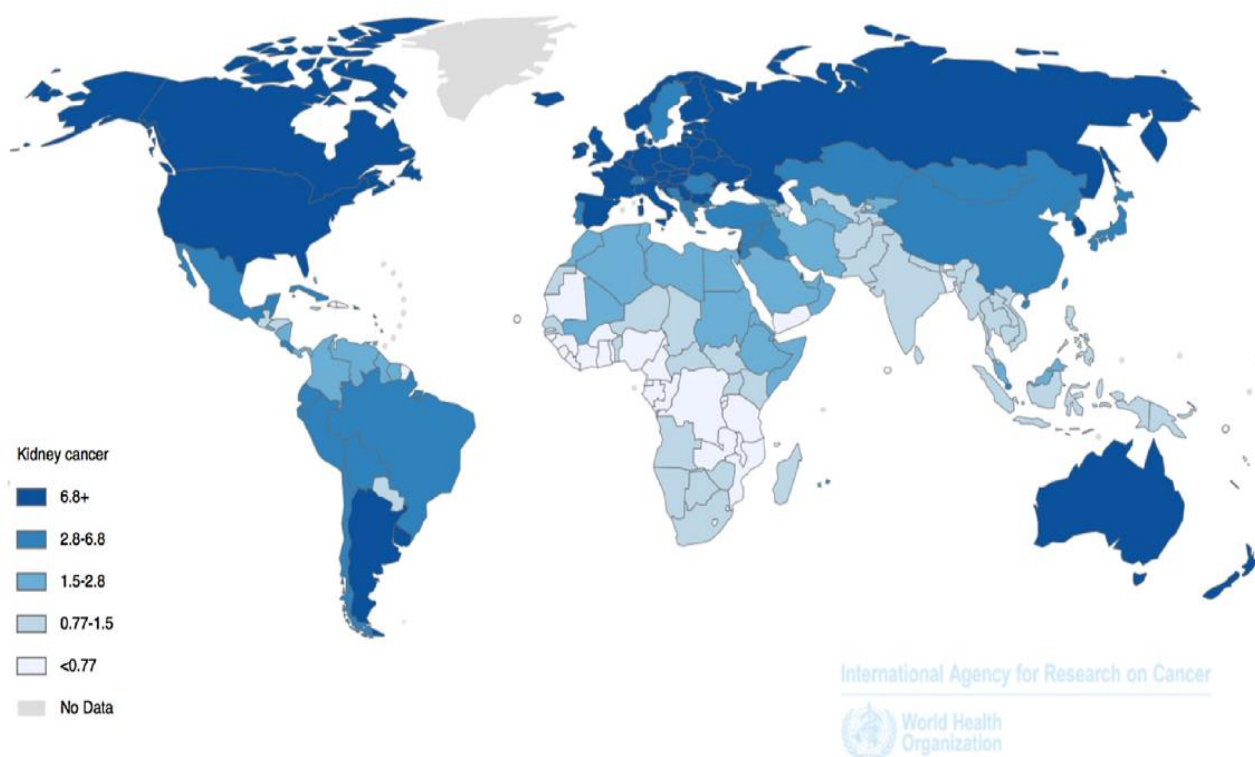
1. Épidémiologie descriptive

1.1 Fréquence

Le cancer du rein est le septième cancer dans le monde (09^{ème} chez l'homme avec 214000 cas et 14^{ème} chez la femme avec 124000 cas) [32], il représente 2,2% des cancers diagnostiqués en 2018 [1], c'est le troisième cancer urologique après le cancer de la prostate et les tumeurs de la vessie [1,2]. Le carcinome à cellule rénale (CCR) constitue 90–95% de l'ensemble des tumeurs rénales [7], et 25–30% des patients présentent des métastases au moment du diagnostic [9].

1.2 Incidence

En 2012 près de 84 400 nouveaux cas ont été enregistrés en Union Européenne [32,33], avec environ 11 573 nouveaux cas en France [33]. En 2018, 403 000 nouveaux cas de cancer du rein ont été diagnostiqués dans le monde [1].



Source: GLOBOCAN 2012 (IARC)

Figure 04 : Incidence globale du cancer du rein en 2012 [32]

1.2.1 Afrique du nord

En 2012 le nombre de nouveaux cas en Afrique du nord était estimé à 3500 avec 2,5/100000 habitants chez l'homme et 1,6/100000 habitants chez la femme [34].

1.2.2 Algérie

Selon Globocan (Global Burden of Cancer Study) 2012, les taux d'incidences et de mortalités standardisées en Algérie, et au Maroc sont comparables [35], avec une légère élévation en Tunisie [35] (Tableau 1 et 2). Le cancer du rein vient selon ces dernières données (2012) au 14^{ème} rang chez les deux sexes avec plus de 450 nouveaux cas et un taux d'incidence standardisé de 1,5 [35, 36]. Le registre du cancer d'Alger a enregistré en 2012, des taux d'incidences standardisés de 2,5/100 000, et de 2,2/100 000 pour les hommes et les femmes respectivement [37].

Tableau 1 : Incidence et mortalité par cancer du rein en Afrique du nord chez l'homme [35]

Pays	Number	Crude rate	ASR(W)
	Incidence / Mortalité	Incidence / Mortalité	Incidence / Mortalité
Algérie	261 / 178	1,4 / 1,0	1,8 / 1,3
Maroc	260 / 211	1,6 / 1,3	1,9 / 1,5
Tunisie	134 / 90	2,5 / 1,7	2,6 / 1,7

Tableau 2 : Incidence et mortalité par cancer du rein en Afrique du nord chez la femme [35]

Pays	Number	Crude rate	ASR(W)
	Incidence / Mortalité	Incidence / Mortalité	Incidence / Mortalité
Algérie	193 / 132	1,1 / 0,9	1,3 / 0,7
Maroc	191 / 150	1,1 / 0,9	1,2 / 1,0
Tunisie	103 / 70	1,9 / 1,3	1,9 / 1,3

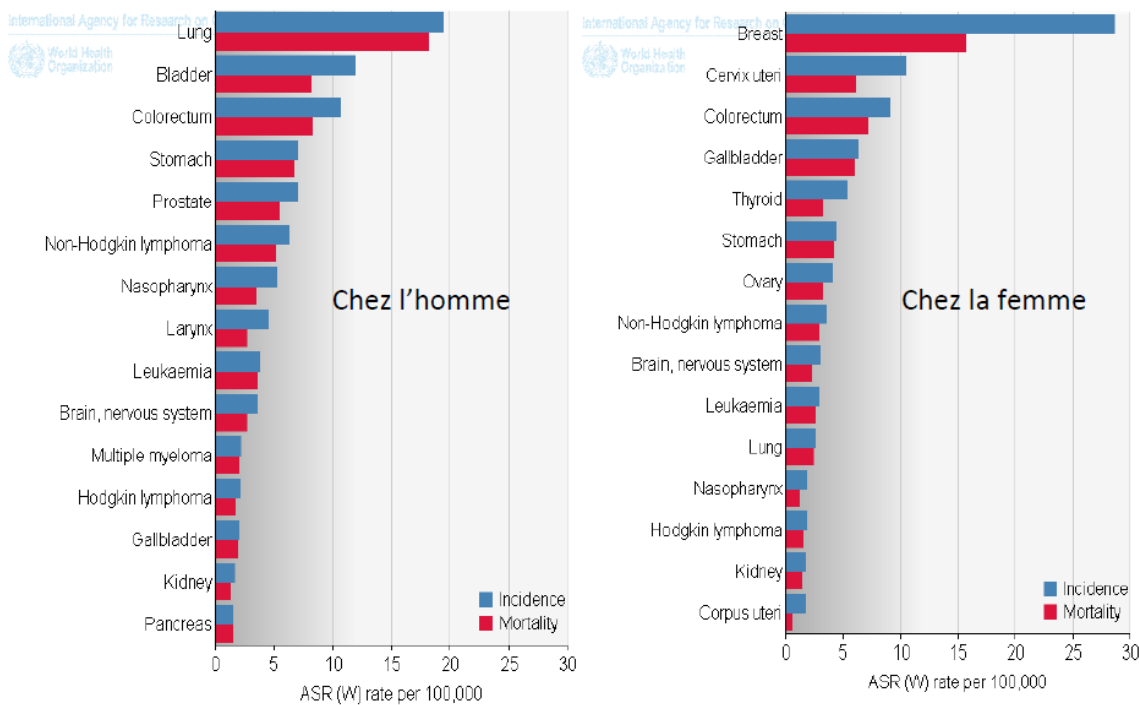


Figure 05 : Les cancers les plus fréquents en Algérie selon l’OMS 2012

1.2.3 Sétif

Selon le registre du cancer de la wilaya de Sétif [38].

- **Données d’incidence 2016**

21 cas de cancer du rein, ce qui représente un taux brut de : 2,4 pour 100 000 habitants, un taux standardisé de 3,6 pour 100 000 habitants. Chez l’homme 15 cas (taux brut : 1,7 pour 100 000 habitants), et 6 cas (taux brut : 0,7 pour 100 000 habitants) chez la femme.

- **Données d’incidence 2011-2016**

121 cas de cancer du rein, ce qui représente un taux brut de : 2,5 pour 100 000 habitants, un taux standardisé de 3,4 pour 100 000 habitants. Chez l’homme 68 cas (taux brut : 1,4 pour 100 000 habitants), et 53 cas (taux brut : 1,1 pour 100 000 habitants) chez la femme.

- **Donnée de tendance des taux bruts**

Sur une période de 30 ans (1986-2015) la tendance du cancer du rein connaît une augmentation de 5% par année avec un APS (Annual Percent Change) = 5,00.

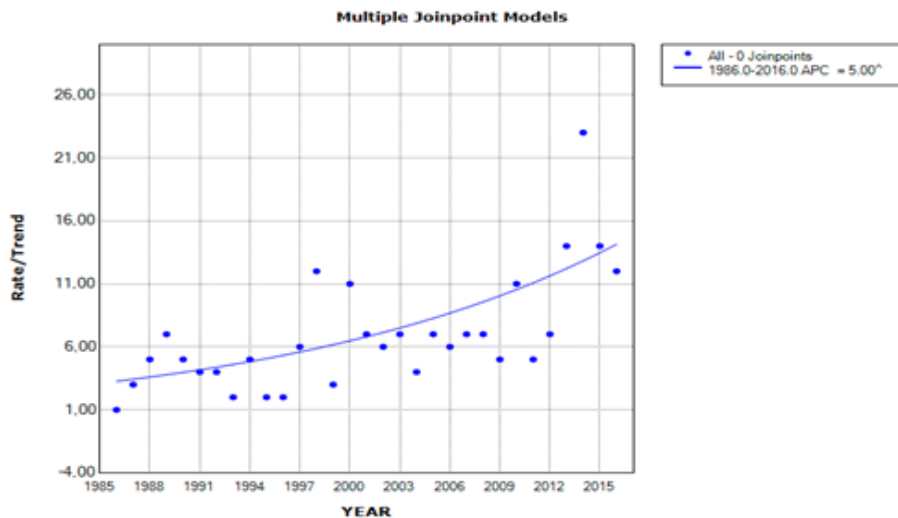


Figure 06 : Tendence du cancer du rein 1985-2015 à Sétif [38]

1.3 Mortalité

En 2012, le cancer du rein a représenté la 16^{ème} cause de mortalité par cancer [39,40], avec 143 000 cas de décès (91 000 hommes, 52 000 femmes) dans le monde, et 34 700 cas de décès en Union Européenne [33,32,41]. Aux Etats Unis 63 000 nouveaux cas par année avec 14 000 cas de décès [39]. En 2018 il est responsable d'environ 2% des décès liés au cancer [1].

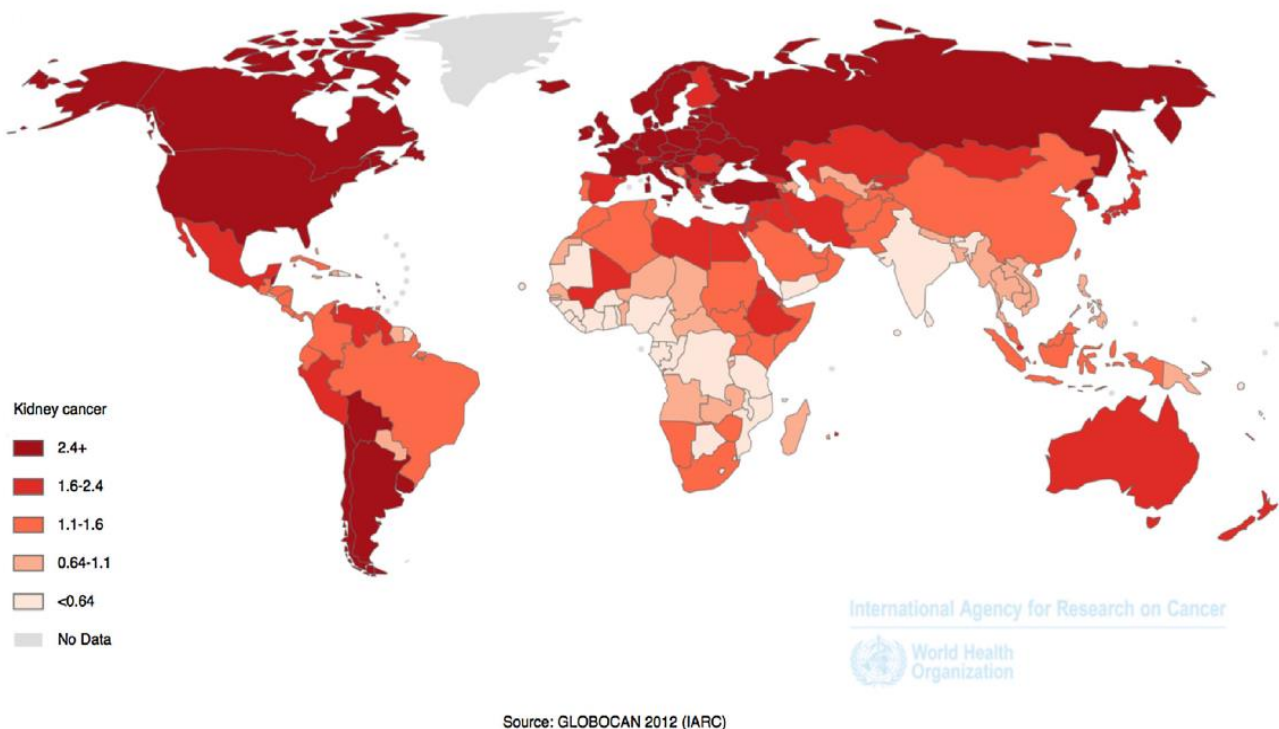


Figure 07: Distribution de la mortalité standardisée du cancer du rein dans le monde en 2012 [32]

1.4 Sexe

L'homme a deux fois plus de risque de développer un cancer du rein que la femme (sex-ratio estimé à 2) [4].

1.5 Âge

L'âge médian est de 67 ans chez l'homme et de 70 ans chez la femme [42].

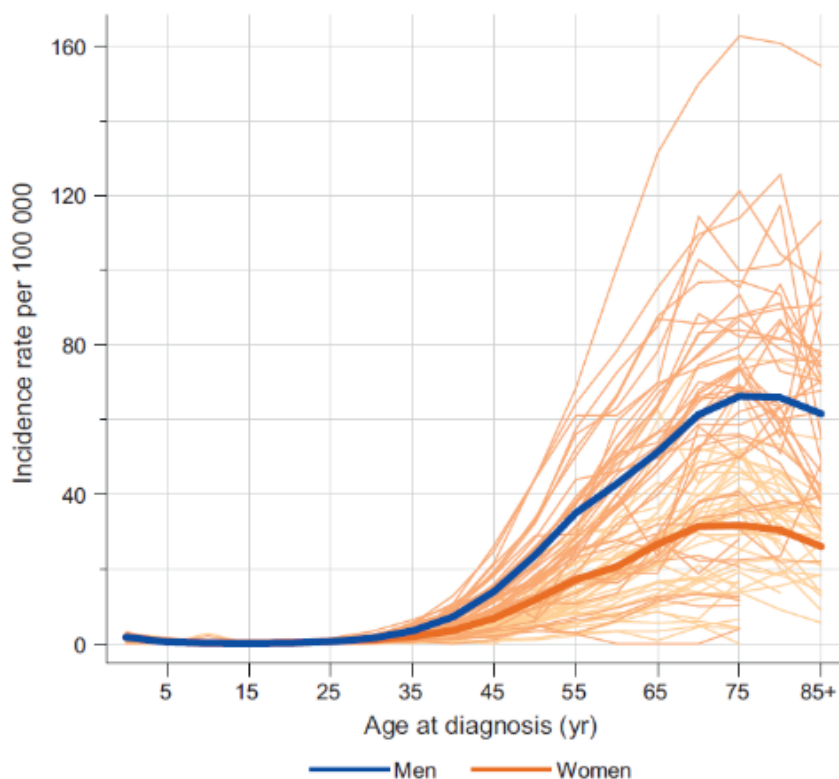


Figure 08 : Incidences spécifiques par âge et par sexe du cancer du rein 2003-2007

1.6 Répartition géographique

L'incidence la plus élevée est observée en république tchèque (22.0/100 000 hommes et 9.9/100 000 femmes) [39], une incidence intermédiaire est observée chez la population blanche des États Unis, Canada, Australie, et la Nouvelle Zélande. Les pays de faible incidence sont l'Afrique et l'Asie avec un taux <1,5 par 100000 habitants [32]. (Annexe 2-5).

2. Épidémiologie analytique

2.1 Facteurs de risque liés au patient (endogènes)

2.1.1 Âge

Le risque de cancer du rein augmente avec l'âge et atteint principalement les sujets de plus de 65 ans [43].

2.1.2 Sexe

Le cancer du rein est deux fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme [4].

2.1.3 Facteurs génétiques

Les formes héréditaires sont rares (2% des cancers du rein). Dans les formes héréditaires les patients développent souvent des lésions bilatérales ou multifocales à un âge plus jeune, comparées aux autres formes sporadiques. De nombreuses maladies génétiques sont associées à une augmentation de la fréquence du cancer du rein [6,44] (Annexe 6).

2.1.4 Maladie de Von Hippel-Lindau (VHL)

C'est la cause la plus fréquente des formes familiales des cancers du rein. C'est une phacomatose héréditaire rare à transmission autosomique dominante impliquant la mutation du gène VHL sur le bras court du chromosome 3. L'âge moyen de survenue est de 39 ans. Il s'agit le plus souvent des tumeurs d'évolution lente et de grade faible, mais leur potentiel de croissance est extrêmement variable [45].

2.1.5 Autres maladies génétiques associées aux tumeurs du rein

- **Syndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD)**

C'est une maladie génétique à transmission autosomique dominante, les patients développent préférentiellement des carcinomes chromophobes ainsi que des oncocytomes, des lésions cutanées (fibrofolliculomes), ainsi que des pneumothorax spontanés sur kystes pulmonaires et des kystes rénaux sont associés. Ce syndrome est lié à la mutation du gène BHD.

- **Sclérose tubéreuse de Bourneville**

C'est une maladie héréditaire autosomique dominante, elle est associée à des angiomyolipomes et des kystes rénaux multiples dans 57% des cas et à des CCR dans 4%, les gènes suppresseurs impliqués sont les gènes TSC1 et TSC2.

- **Leiomyomatose héréditaire**

C'est un syndrome autosomique dominant lié à une mutation du gène de la fumarate hydratase ; cette maladie associe des léiomyomes de type 2 agressifs.

- **Autres**

Il existe d'autres formes héréditaires plus rares de tumeurs rénales chez l'adulte.

2.1.6 Insuffisance rénale et dialyse

Les sujets atteints d'insuffisance rénale terminale et dialysés depuis plus de trois ans sont à risque de développer des lésions multi kystiques qui favorisent la survenue de CCR [46] (Incidence 3 à 6 fois plus élevée que dans la population générale). Le diagnostic est posé à un plus jeune âge chez ces patients, mais dans la majorité des cas, il s'agit d'un CCR tubulopapillaire, de meilleur pronostic que dans le reste de la population (atteinte ganglionnaire et métastases rares) [47].

2.1.7 Transplantation rénale

Les reins natifs sont principalement exposés au développement d'un carcinome rénal chez les patients transplantés. Le sur risque de cancer du rein est au moins identique à celui des patients dialysés, voire plus élevé [46,48].

2.1.8 Hypertension artérielle (HTA)

L'hypertension artérielle est une maladie chronique qui affecte 20 à 40% de la population mondiale. Il est ainsi difficile d'évaluer l'étendue de sa responsabilité dans le développement du cancer du rein. Néanmoins il existe plusieurs études démontrant que l'hypertension artérielle prédispose à cette maladie [49,50]. Une explication possible serait comme dans le cas de l'obésité, une augmentation de la peroxydation lipidique [51].

2.1.9 Obésité

Elle est considérée comme un facteur de risque indépendant du cancer du rein dans les deux sexes. Le risque relatif de cancer du rein augmente avec l'augmentation de l'Indice de Masse Corporelle (IMC). Il est 1,5 fois plus élevé chez des patients avec un IMC compris entre 25 et 30 et 2,5 fois plus élevé chez des patients avec un IMC > 30 [51].

2.1.10 Diabète

Le diabète sucré est associé dans plusieurs études à une augmentation du risque du cancer du rein [52]; néanmoins, les facteurs de confusions associés comme l'obésité et l'HTA ne sont pas faciles à différencier [53].

2.1.11 Facteurs hormonaux

Certains éléments comme, la faible incidence du cancer chez la femme, la présence de récepteurs hormonaux dans les cellules normales et tumorales, ainsi que l'induction du cancer du rein par les œstrogènes évoquent l'implication des œstrogènes dans la genèse du cancer du rein [52,54].

2.2 Facteurs de risque liés à l'environnement (exogènes)

2.2.1 Tabac

Le rôle du tabac dans le développement des tumeurs rénales est clairement établi dans plusieurs études et méta-analyses [55-60], et celui-ci représente le principal facteur de risque de cancer du rein. Ceci s'explique par l'élimination rénale des substances cancérigènes contenues dans le tabac et dans la fumée de cigarette, qui vont favoriser des conditions hypoxiques et conduire à l'activation de certaines voies cellulaires contribuant au cancer du rein [61]. Le risque relatif de CCR est presque deux fois plus important chez un gros fumeur (> 20 cigarettes par jour) qu'un non-fumeur [61]. Il est dose-dépendant et diminuerait après un arrêt du tabac depuis plus de 10 ans [45, 61]. Le tabagisme passif pendant plus de 20 ans pourrait augmenter le risque de cancer du rein [61]. Le tabac serait à l'origine d'environ 20 à 30% des cancers du rein chez l'homme et 10 à 20 % chez la femme [62].

Le tabac est reconnu par l'International Agency for Research on Cancer (IARC) comme agent cancérigène, il est classé groupe 1.

Tableau 3 : Agents Classés par l'IARC

Groupe 1	Agent cancérigène pour l'homme 107 Agents
Groupe 2 A	Agent probablement cancérigène pour l'homme 59 Agents
Groupe 2 B	Agent peut-être cancérigène pour l'homme 267 Agents
Groupe 3	Agent inclassable quant à sa cancérigénicité pour l'homme 508 Agents
Groupe 4	Agent probablement pas cancérigène pour l'homme 1 agent

2.2.2 Exposition professionnelle

Les carcinogènes professionnels qui augmentent le risque relatif du cancer du rein sont difficiles à étudier. Néanmoins, différents composés chimiques semblent être impliqués : le trichloréthylène, le pentachlorophénol, le tetrachlorophénol, l'amiante, le cadmium [62,63].

2.2.3 Alimentation

Aucune donnée actuelle n'a mis en évidence une influence de la nutrition sur le développement du cancer du rein. Le rôle protecteur des fruits et des légumes dans la survenue du cancer du rein a été controversé dans plusieurs études et méta-analyses [64,65,66]. Une association entre la consommation de viande rouge et l'augmentation du risque de cancer du rein a été observée chez la femme [67,68], en revanche aucune association n'a été observée chez l'homme.

2.2.4 Alcoolisme

L'alcoolisme modéré semble avoir un effet protecteur contre le cancer du rein [69, 70].

2.2.5 Facteurs iatrogènes

L'association entre la consommation des antihypertenseurs [71,72] et des antidiabétiques [73] et l'augmentation du risque du cancer du rein a été démontrée dans plusieurs études, il en va de même pour le rôle protecteur des contraceptifs oraux [74,75].

PRÉVENTION ET DÉPISTAGE

1. Prévention

La prévention du cancer du rein est essentielle car il entraîne peu de symptômes et donc souvent diagnostiqué à un stade avancé. La meilleure façon de prévenir le cancer du rein est de lutter contre ses facteurs de risque.

1.1 Lutte anti-tabac

Le tabagisme est le principal facteur de risque du cancer du rein, l'arrêt du tabac depuis plus de 10 ans permet de réduire significativement son implication de 30 % [76], la lutte anti-tabac pourrait à long terme réduire l'incidence du cancer du rein.

1.2 Lutter contre l'obésité

Lorsque l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 25 kg/m², les risques de cancer rénal augmentent. Il est donc essentiel de tout mettre en œuvre pour traiter ce problème, d'autant plus qu'il est responsable de nombreuses autres pathologies.

1.3 Alimentation

Contrairement à d'autres études, Blaireau et al. [77] ont montré qu'une alimentation riche en légumes et fruits a été associée à une diminution du risque du cancer de reins. La consommation de fibres a été aussi associée à un risque significativement inférieur de CCR [78,79].

1.4 Activité physique

Le rôle préventif de l'activité physique dans le cancer du rein est possible [80,81]. Les données sont insuffisantes et le mécanisme n'est pas clair [80].

2. Dépistage

2.1 Population générale

Si le diagnostic de cancer du rein fait à un stade asymptomatique permet d'avoir un meilleur pronostic, la faible prévalence de cette maladie dans la population générale ne permet pas la mise en place d'un dépistage systématique par échographie ou par tomodensitométrie (TDM) [82], dont le coût n'est pas négligeable et qui entraîne une sur-détection de tumeurs dont le potentiel évolutif n'est pas certain. Actuellement, le dépistage du cancer du rein dans la population globale n'est pas recommandé [16].

2.2 Sujets à risques

2.2.1 Risques génétiques

- **La maladie de Von-Hippel-Lindau**

La mutation causale du gène VHL est identifiable chez presque tous les patients atteints de cette affection. Plus de 150 mutations différentes ont été répertoriées sur l'ensemble des 3 exons [83-84]. Il s'agit le plus souvent de mutations ponctuelles (75 % des cas). Une consultation d'oncogénétique et un typage génétique du ou des sujets atteints puis des membres de la famille permet la mise en évidence de mutations du gène VHL et l'identification des sujets prédisposés à cette maladie. Il est recommandé de dépister les enfants à partir de 5 ans. Une imagerie abdominale annuelle est souhaitable [85-86].

- **Le cancer du rein héréditaire commun familial à cellules claires**

Différents cas de formes familiales de cancer du rein survenant en dehors de la maladie de VHL ou de tout autre syndrome héréditaire ont été publiés [87]. Le diagnostic est suspecté s'il existe au moins 2 cas chez des apparentés du 1^{er} degré avec un âge de survenue précoce avant 40 ans ou des cancers bilatéraux ou multifocaux. Les signes de la maladie de VHL et une mutation du gène VHL doivent être systématiquement recherchés chez les sujets atteints. Si aucun signe de maladie de VHL ni anomalie du gène VHL ne sont retrouvés, le dépistage de cancer par échographie rénale, tous les 2 ans, chez les apparentés peut être débuté vers 30 ans ou 10 ans avant l'âge correspondant à l'âge de diagnostic du cas le plus précoce dans la famille.

- **Les carcinomes héréditaires tubulo-papillaires (CTP)**

Les formes familiales des CTP sont rares et leur fréquence de survenue n'est pas connue. Une origine héréditaire peut être suspectée si les CTP sont multifocaux et bilatéraux en association avec au moins 2 cas chez des apparentés du 1er degré avec un âge de survenue précoce avant 40 ans. La recherche de lésions bilatérales doit être systématique chez les sujets atteints. Le dépistage de cancer chez les apparentés peut être débuté 10 ans avant l'âge correspondant à l'âge de diagnostic du cas le plus précoce dans la famille.

- **Autres maladies héréditaires**

Des cancers du rein et d'autres tumeurs rénales peuvent faire partie du tableau clinique de la sclérose tubéreuse de Bourneville et du Syndrome de Birt-Hogg-Dube. Ces syndromes, une fois reconnus, nécessitent une prise en charge spécialisée. Un diagnostic génétique est possible pour la sclérose tubéreuse de Bourneville (mutations des gènes TSC1 et 2).

2.2.2 Risques acquis

Les insuffisants rénaux et les transplantés nécessitent une surveillance annuelle par une échographie de leurs reins natifs, une tomodensitométrie (TDM), ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) [82,88].

Pour les patients qui présentent des facteurs de risque comme une obésité, une HTA, un tabagisme ou l'association de ces différents facteurs de risque, il n'y a pas d'intérêt à un dépistage systématique du cancer du rein.

Il n'y a pas de surveillance spécifique des patients exposés à des risques professionnels.

**ANATOMIE
PATHOLOGIQUE**

Le cancer du rein représente un groupe hétérogène de tumeur [8,89]. Une meilleure connaissance de leurs caractéristiques morphologiques, immunohistochimiques, génétiques et épidémiologiques a permis l'identification de nouveaux facteurs pour la classification de ces tumeurs [8].

1. La classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) 2016 des tumeurs rénales

La nouvelle classification de l'OMS 2016 est basée sur la classification International Society of Urological Pathology (ISUP) de Vancouver 2012 des tumeurs rénales, intégrant de nouvelles entités en se basant sur les nouvelles caractéristiques moléculaires et génétiques identifiées [8,90].

Tableau 04 : Classification OMS 2016 des tumeurs rénales [91]

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

2. Types histologiques préexistants

Tableau 05 : Les types histologiques préexistants les plus fréquents [8]

Sous type des CCR	Caractéristiques cliniques	Caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques	Caractéristiques génétiques
CCRCC	65-70% des CCR	Cellule claire éosinophile, CAIX+, CD10+, CK7-, AMACR-	Perte de la fonction de VHL, délétion Chr3p, mutation PI3K/AKT, SETD2, BAP1, MTOR.
CCRP	15-20% des CCR Type1 meilleur pronostic que le type 2	Structure papillaire Type1 : cytoplasme pauvre Type 2 : cytoplasme abondant éosinophile CD10+, CK7+, AMACR+, CAIX-	Gain du Chr 7 et ou Chr 17, perte du Chr Y. Type 1 : altération MET. Type 2 : mutation SETD2.
CCRCh	5-7% des CCR Pronostic favorable	Membrane cellulaire importante, noyau irrégulier, halo perinucleaire, KIT+, CK7+, CAIX -, CD10 -.	Perte des Chromosome 1, 2, 6, 10, 13,17, mutation du TP53, PTEN, duplication déséquilibré de chromosome

2.1 Carcinome rénal à cellules claires

Il représente 65-70%, des carcinomes rénaux [92]. L'aspect macroscopique du CCRCC caractéristique, est celui d'une tumeur jaune soufrée, solide ou partiellement kystique, présentant des remaniements hémorragiques. Il est histologiquement composé de cellules claires, plus rarement éosinophiles, agencées en acinis ou structures pseudo-alvéolaires, voire en massifs compacts au sein d'un stroma richement vascularisé ou myxoïde. Une différenciation sarcomatoïde peut être observée, comme dans d'autres formes histologiques de tumeurs du rein. Le profil immuno-histochimique associe une expression d'EMA, de vimentine et de CD10. Des pertes alléliques, des mutations ponctuelles ou des méthylations du promoteur du gène VHL (3p25-26) sont quasi-constantes [93,94].

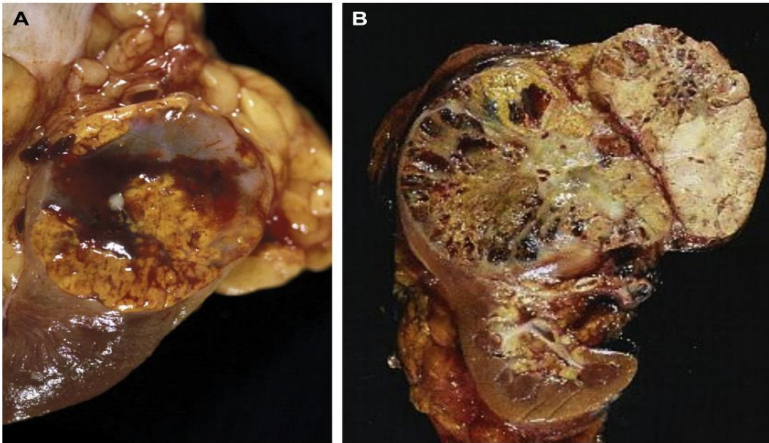


Figure 09 : A, B : Aspect macroscopique des CCRCC [95]

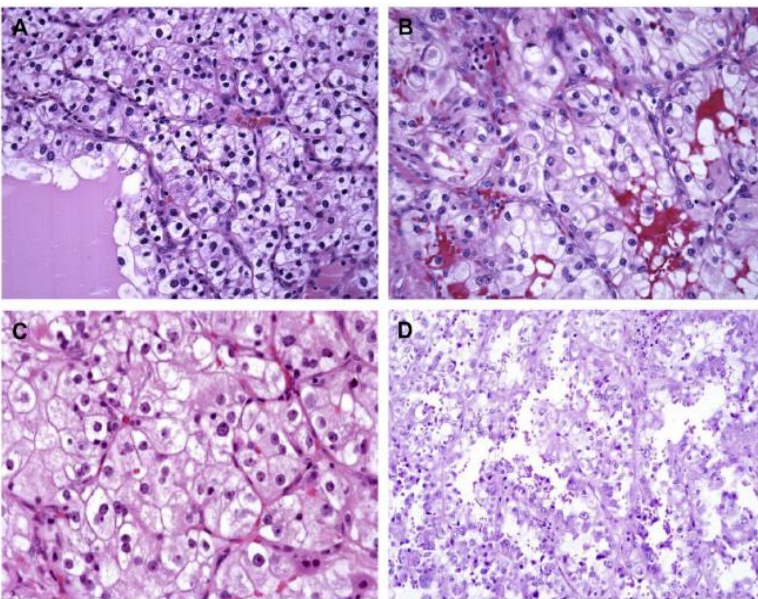
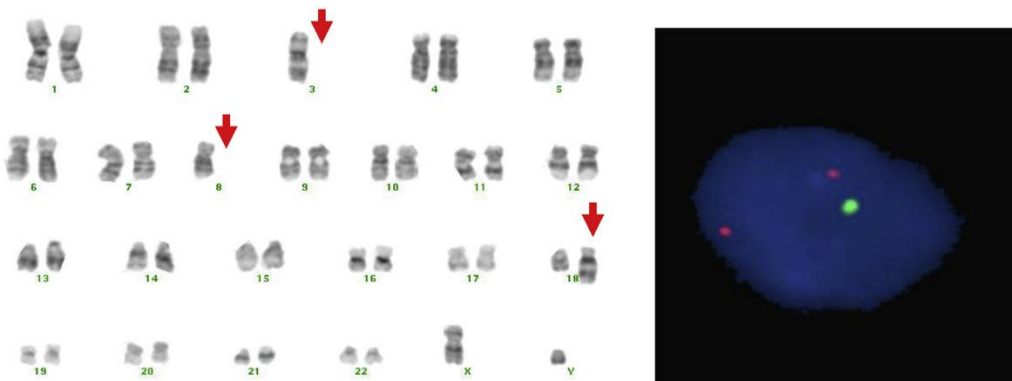


Figure 10 : A, B, C, D : Aspect microscopique des CCRCC [95]



Giemsa (G) banding of a renal cell carcinoma (*left*) yields a 44,XY,-3,-8,der(18)t(3;18)(q11;q11) karyotype, which includes the characteristic loss of the short arm of chromosome 3 (3p) seen in clear cell renal cell carcinoma. Fluorescence in situ hybridization (FISH) can be performed on formalin fixed paraffin embedded (FFPE) tissue to evaluate for a loss of 3p (*right*); in this example two copies of the long arm of chromosome 3 (3q) are present (two red fluorescent dots), whereas one copy of 3p is lost (only one green fluorescent dot is present).

Figure 11 : Aspect génétique des CCRCC [95]

2.2 Carcinome rénal papillaire

Les tumeurs papillaires représentent 15-20% des cancers rénaux. Le CCRP type1 a un meilleur pronostic que le CCRP type2 [96]. Microscopiquement, les CCRP type 1 ont des papilles qui représentent au moins 75% de la population tumorale, ces papilles sont couvertes par des cellules avec un cytoplasme et des noyaux peu abondants, rangés dans une seule couche avec ou sans macrophages. Les type 2 du CCRP sont typiquement composés de cellules avec un cytoplasme éosinophile abondant et des grands noyaux pseudo-stratifiés avec ou sans lipophages. Les CCRP à histologie mixte peuvent être retrouvés. En profil immunohistochimique, les CCRP sont typiquement positifs pour CD10, CK7, et AMACR, et négatifs pour CAIX. On note que le CK7 positif est plus marqué dans le type 1 [97]. Les anomalies cytogénétiques caractéristiques de ce groupe tumoral sont essentiellement un gain des chromosomes 7 et 17 et une perte du chromosome Y.

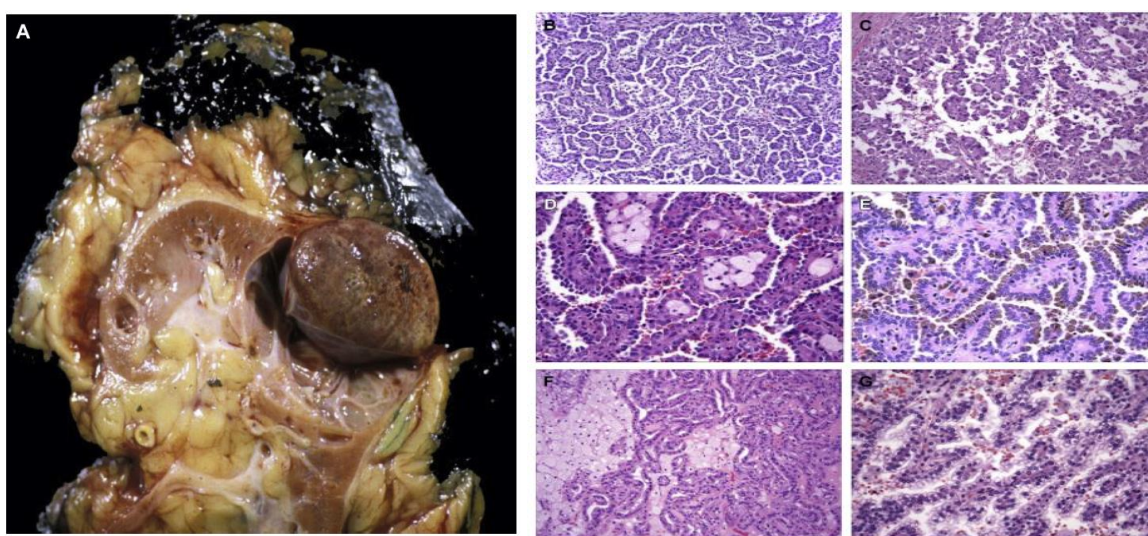
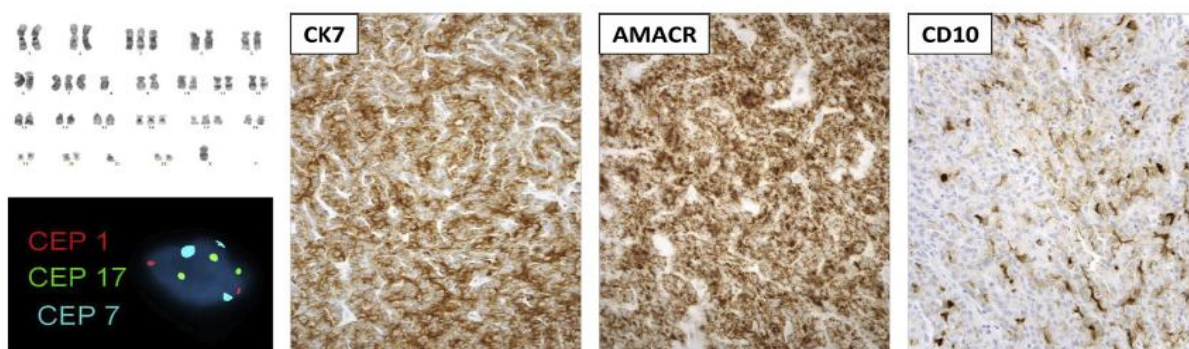


Figure 12 : A : Aspect macroscopique des CCRP
B, C, D, E, F, G : Aspect microscopique des CCRP [95]

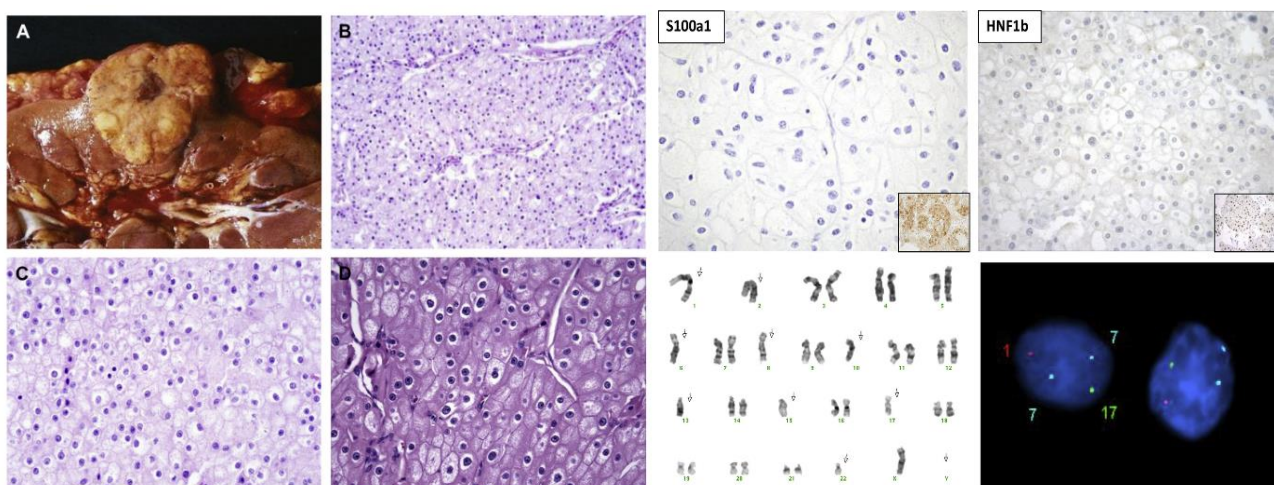


Papillary renal cell carcinoma (PRCC) has distinct genetic and immunohistochemical findings. Extra copies of chromosomes 7 and 17 can be seen by G-band karyotype (47, X, -Y, +3, +7, -8, +16, +17, -21) and FISH analysis. Classically, PRCC is positive for CK7, AMACR, and CD10 by immunohistochemistry.

Figure 13 : Aspect immunohistochimique et génétique des CCRP [95]

2.3 Carcinome rénal à cellules chromophobes

Le carcinome chromophile s'observe dans environ 5 à 7 % des cas. Macroscopiquement, c'est une tumeur arrondie, compacte, homogène et bien limitée, de couleur chamois. La nécrose et des remaniements hémorragiques sont exceptionnels et s'observent surtout dans des tumeurs de grande taille. Le cytoplasme est très riche en mitochondries. A l'inverse, les cellules des carcinomes chromophobes ont souvent un noyau au contour irrégulier, avec un halo clair perinucléaire. Elles possèdent de plus un cytoplasme plus clair et une membrane bien visible, « dessinant » le cadre cytoplasmique. Par ailleurs, l'expression d'E-cadhérine et de c-kit serait plus fréquente dans les carcinomes chromophobes. Les variantes éosinophiles peuvent avoir moins d'anomalies génétiques [98]. Une étude récente a démontré que les CCRCh métastatiques sont caractérisés par des mutations TP53 (58%), PTEN (24%), et la duplication déséquilibrée du chromosome (ICD) (25%), qui sont impliqués dans cette évolution métastatique [99].



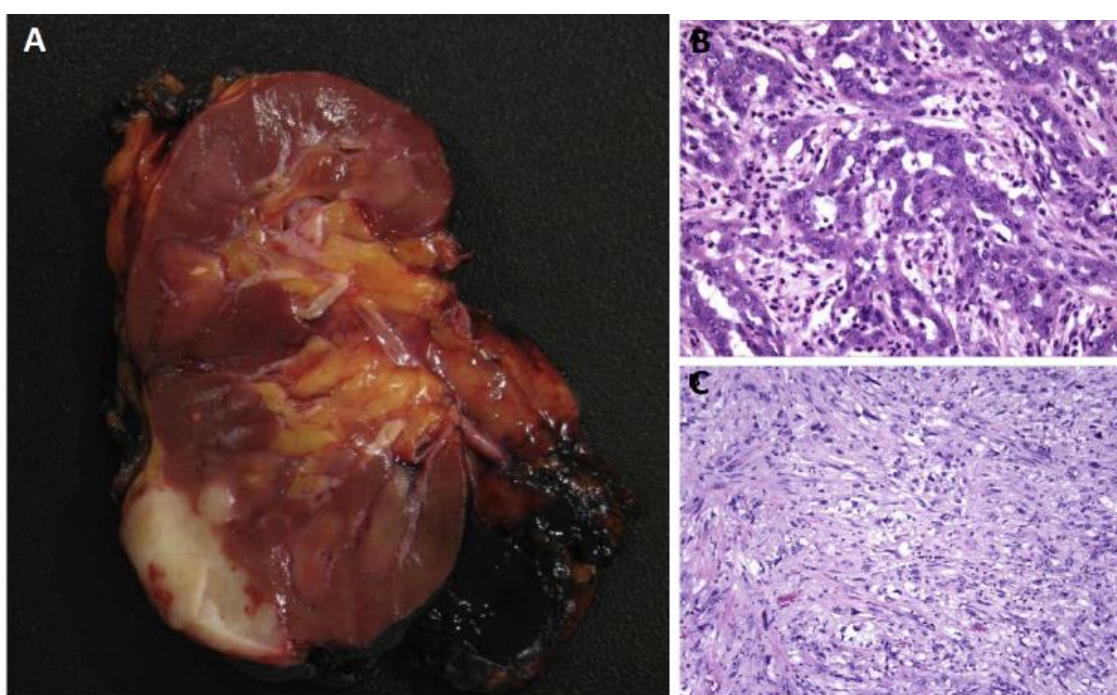
Immunohistochemical and genetics features of Chromophobe renal cell carcinoma (ChRCC). There are no specific biomarkers which distinguish ChrRCC from other renal cell carcinomas and importantly oncocytoma in all cases. However, the majority of ChrRCC have been shown to lose expression of S100A1 and HNF1b, and this is in contrast to all the other renal epithelial neoplasms, including oncocytoma, which typically express these biomarkers (inset for both biomarkers is an example of oncocytoma). Genetically, ChrRCCs are characterized by the loss of multiple chromosomes; an example is shown by G-banded karyotype (36,X,-Y,-1,-2,-6,-8,-10,-13,-15,-17,-22). FISH can be used in FFPE tissue, to support a diagnosis of ChrRCC, but the loss of chromosomes as determined by FISH alone is not entirely specific for ChrRCC.

Figure 14 : A : Aspect macroscopique, B, C, D : Aspect microscopique des CCRCh [95]

Figure 15 : Aspect immunohistochimique et génétique des CCRCh [95]

2.4 Carcinome rénal des tubes collecteurs

Il représente moins de 1 % des tumeurs du rein, et survient le plus souvent chez l'homme dans la cinquième décennie, parfois avant et il est toujours de mauvais pronostic. Macroscopiquement, ce sont des tumeurs plutôt hilaires, déjà de stade étendu au moment du diagnostic initial. Elles présentent une très mauvaise limitation, d'importants remaniements nécrotiques et elles infiltrent le tissu adipeux. Microscopiquement, elles sont caractérisées par un stroma très inflammatoire et des massifs de cellules carcinomateuses éosinophiles atypiques, formant une architecture trabéculaire ou vaguement tubulaire. Des études de biologie moléculaire font discuter une proximité avec les carcinomes urothéliaux du bassinet [100].



**Figure 16 : A : Aspect macroscopique du carcinome des tubes collecteurs
B, C : Aspect microscopique du carcinome des tubes collecteurs [95]**

2.5 Carcinome tubuleux et mucineux à cellules fusiformes

Il s'agit d'une tumeur observée chez l'adulte d'âge moyen (cinquième décennie), avec une nette prédilection féminine (sex-ratio Homme/Femme = 1/3). Macroscopiquement, ils sont essentiellement de localisation médullaire, bien limitées, fermes, souvent homogènes, d'aspect gris-blanchâtre ou plus rarement brunâtre. Les remaniements hémorragiques ou nécrotiques sont rares. Histologiquement, l'architecture est compacte, avec des secteurs tubulaires en continuité, avec des secteurs fusiformes semblant provenir de la compression des tubes. Les mitoses sont rares. Les secteurs fusiformes peuvent par endroits faire évoquer une prolifération de cellules musculaires lisses [101].

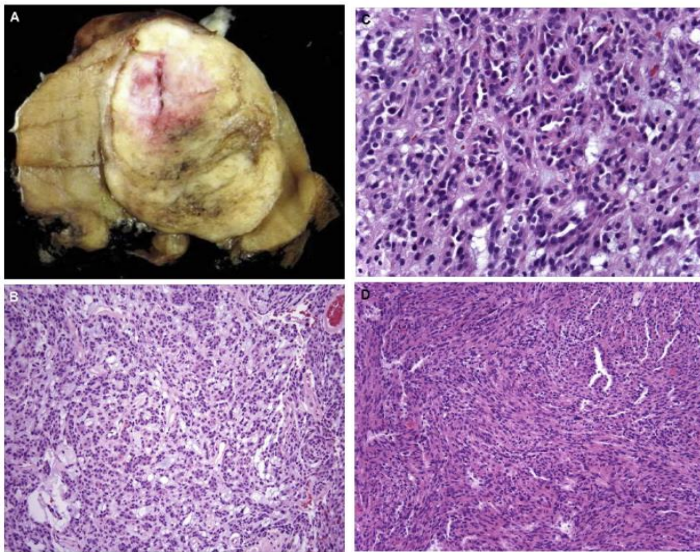
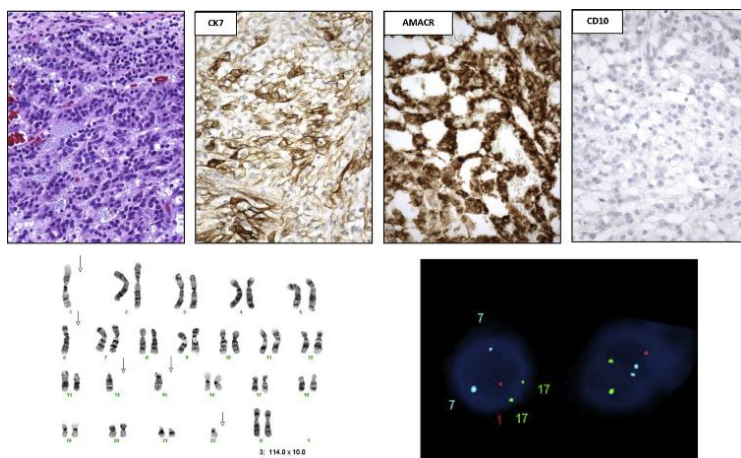


Figure 17 : A : Aspect macroscopique du carcinome tubuleux et mucineux à cellules fusiformes ; B, C, D : Aspect microscopique du carcinome tubuleux et mucineux à cellules fusiformes [95]



The classic immunoprofile for mucinous tubular and spindle cell carcinoma (MTSCC) includes the presence of CK7 and AMACR, and an absence of CD10; however, focal CD10 can be seen in a subset of cases. G-band karyotype yields a loss of multiple chromosomes, similar (although typically fewer in number) to that seen in chromophobe renal cell carcinoma. Although chromosomal changes are similar in these two tumor types, the morphologic features are quite distinct causing little confusion. FISH analysis may be used to evaluate for chromosomal changes especially when the differential diagnosis include a papillary renal cell carcinoma as extra copies of chromosomes 7 and 17 are not seen in MTSCC.

Figure 18 : Aspect immunohistochimique et génétique du carcinome tubuleux et mucineux à cellules fusiformes [95]

3. Nouveaux types histologiques

3.1 Néoplasie kystique multiloculaire rénale de faible potentiel de malignité

Selon la classification World Health Organization (WHO) 2004, la néoplasie kystique multiloculaire rénale présente un bon pronostic. Son nom a changé en néoplasie kystique multiloculaire rénale de faible potentiel de malignité. Tumeur rénale entièrement composée de kystes, avec des septas qui contiennent des groupes ou des cellules claires individuelles sans croissance expansive. En profil immunohistochimique, les cellules néoplasiques sont positives pour CAIX et CK7 [102].

Des études récentes ont montré que la néoplasie kystique multiloculaire rénale de faible potentiel de malignité est semblable au CCRCC, non seulement morphologiquement, mais aussi génétiquement. Une délétion du chromosome 3p et des mutations VHL ont été trouvés à 74 % et 25 % respectivement dans ces tumeurs [102, 103,104].

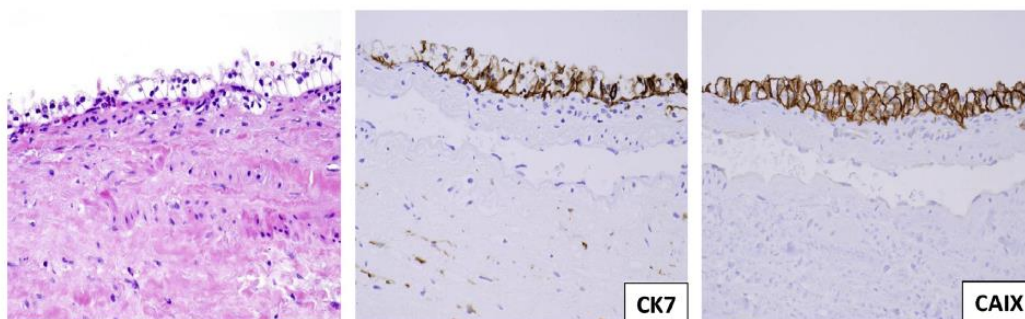
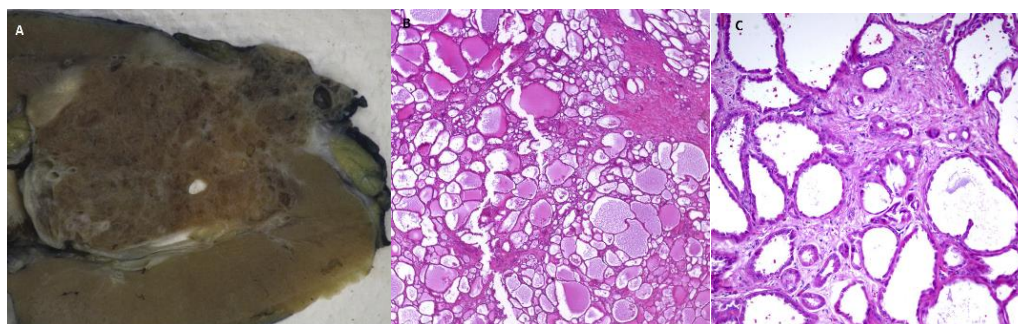


Figure 19 : Aspect immunohistochimique des néoplasies kystiques multiloculaires rénales de faible potentiel de malignité [95]

3.2 Carcinome tubulo-kystique

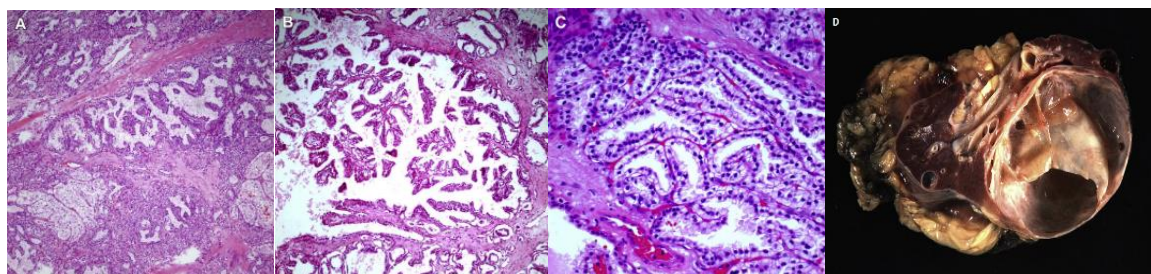
La médiane d'âge des carcinomes tubulo-kystique est de 60ans [105–108]. Morphologiquement, les CCR tubulokystiques sont composés de tubes de taille petite à intermédiaire, et de tubes kystiques plus grands et dilatés. Les espaces luminaux sont revêtus d'une seule couche de cellules atypiques avec une forme cuboïde. Les cellules tumorales ont des noyaux agrandis avec un important nucléole et un cytoplasme abondant et éosinophile [8,90]. En profil immunohistochimique les tumeurs sont positives au CD10 et AMACR [90]. Les CCR tubulokystiques présentent des anomalies au niveau des chromosomes 7, 17 et Y, suggérés similaires avec les CCRP [109], contrairement aux CCR des tubes collecteurs malgré une certaine ressemblance morphologique [110]. Une étude récente a montré que le CCR tubulokystique avec des foyers d'indifférenciation est fortement associé à un comportement agressif [111].



**Figure 20 : A : Aspect macroscopique du carcinome tubulo-kystique [112]
B, C : Aspect microscopique du carcinome tubulo-kystique [112]**

3.3 Carcinome rénal papillaire à cellules claires (CRPCC)

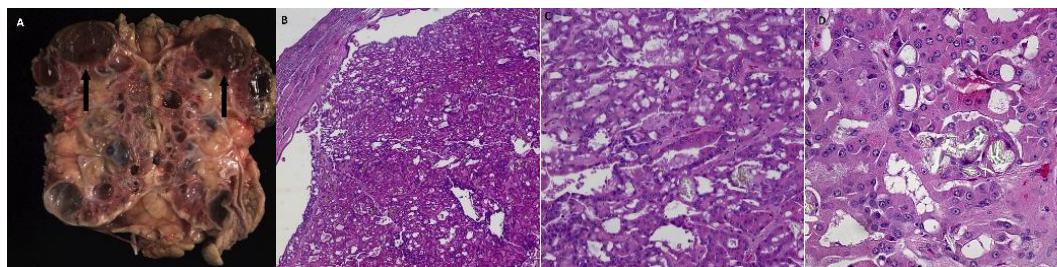
Il représente 3-4% de l'ensemble des cancers rénaux [113,114]. Il donne rarement de métastases [113–116]. Le CRPCC est composé de cellules avec un cytoplasme clair et souvent une structure papillaire [113, 115,116]. Morphologiquement, les cellules sont claires. Il s'agit le plus souvent d'une tumeur de bas grade. Elles possèdent un petit noyau central donnant à la prolifération tumorale un aspect très homogène. L'étude immunohistochimique des CRPCC permet de les différencier des CCRCC/CCRP de bas grade qui présentent une certaine ressemblance morphologique. Les CRPCC sont positifs pour CAIX et CK7, et négatifs pour CD10 [106,113, 115-118].



**Figure 21 : A, B, C : Aspect microscopique du carcinome rénal papillaire à cellules claires [112]
D : Aspect macroscopique du carcinome rénal papillaire à cellules claires [112]**

3.4 Carcinome rénal associé à la maladie kystique acquise

CCR associé à la maladie kystique acquise est la tumeur rénale la plus fréquente chez les patients avec un stade avancé de cette maladie [8,119]. Microscopiquement, ils sont caractérisés par la présence de cellules tumorales grandes avec un cytoplasme granuleux éosinophile, cribriforme, avec des cristaux d'oxalate intra-tumorale, et une membrane cellulaire mal définie et un important nucléole [8, 90,119], présentent des structures variables y compris la morphologie papillaire, tubulokystique, macrokystiques, solides et cribriformes [90,119,120,121]. En profil immunohistochimique, ces tumeurs sont positives au AMACR et CD10, et négatives pour CK7. Génétiquement des anomalies au niveau des chromosomes 3, 16, et Y.



**Figure 22 : A : Aspect macroscopique du carcinome associé à la maladie kystique acquise [112]
B, C, D : Aspect microscopique associé à la maladie kystique acquise [112]**

3.5 Carcinome rénal lié à un déficit en succinate déshydrogénase (SDH)

Il est principalement observé chez les patients avec des mutations génétiques dans un des gènes SDH : SDHA, SDHB (le plus fréquent), SDHC, ou SDHD. [122]. Ils représentent 0.05-0.2 % des carcinomes rénaux, [123]. Il donne rarement de métastases [123, 124]. Macroscopiquement, la caractéristique la plus distinctive de ces tumeurs est la présence de vacuoles cytoplasmiques. En profil Immunohistochimique, ils sont négatifs pour SDHB [8], KIT et CK7, ce qui va permettre de les différencier des CCRCh. Génétiquement l'anomalie moléculaire retrouvée dans ces tumeurs est la double inactivation d'un des gènes SDH, le plus souvent SDHB [8, 123, 125, 126].

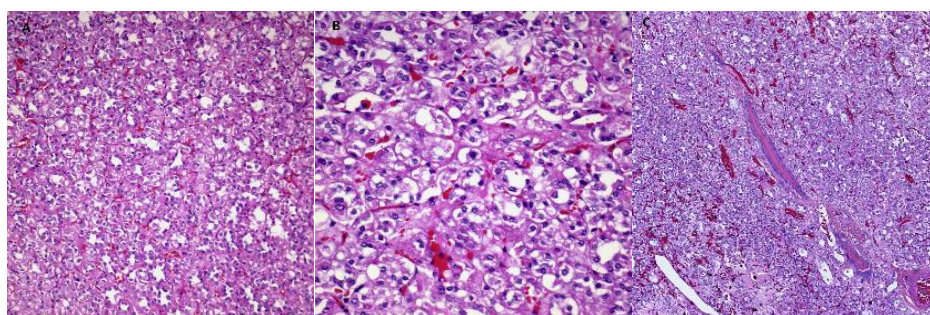


Figure 23 : A, B, C : Aspect microscopique du carcinome rénal lié à un déficit en succinate déshydrogénase [112]

3.6 Carcinome rénal associé à la Leiomyomatose héréditaire

Ce sont des tumeurs qui affectent les patients avec le syndrome Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma (HLRCC). Leur pronostic est mauvais avec une dissémination métastatique importante [8,127]. Microscopiquement, elles ressemblent au type 2 des CCRP et le carcinome du tube collecteur, sont composés de cellules tumorales avec un cytoplasme éosinophile abondant avec une morphologie papillaire/tubulaire [115,128]. En profil immunohistochimique, ce sont des tumeurs négatives pour (CK19 et 34betaE12), CK7 et FH, qui diffèrent des CCRP [115,128] et positives pour 2SC. Génétiquement, elles sont caractérisées par une mutation génétique dans le FH au chromosome 1q42.3-q43 [129,130].

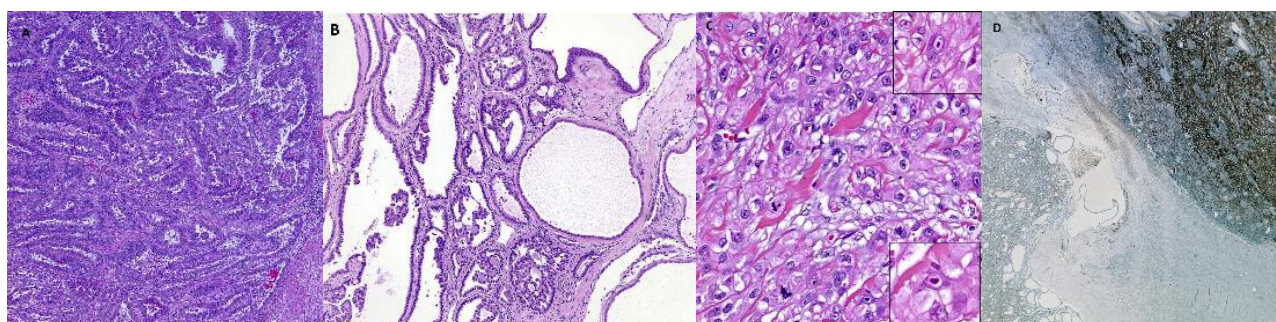
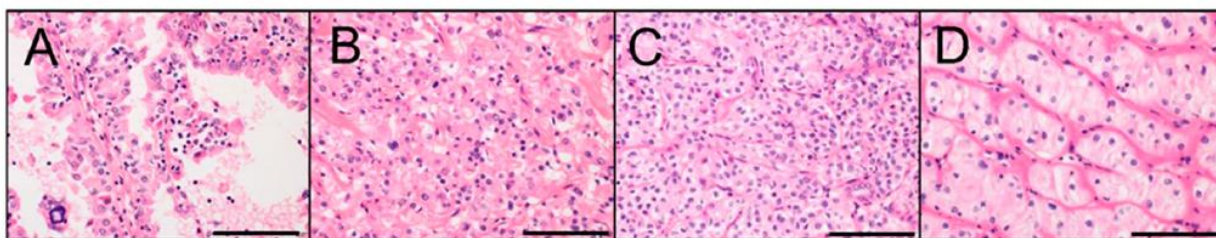


Figure 24 : A, B, C, D : Aspect microscopique du carcinome associé à la HLRCC [112]

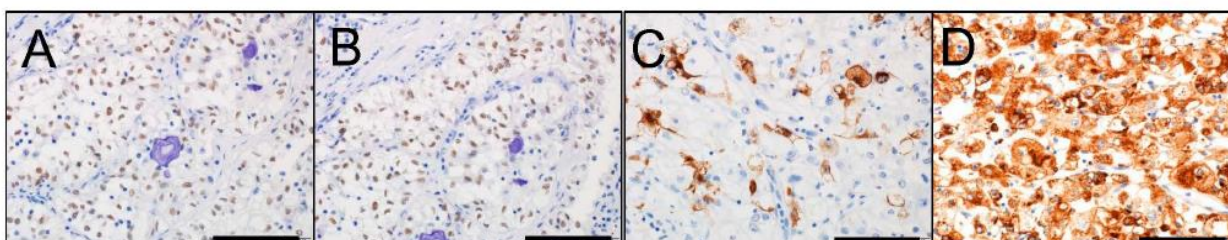
3.7 Carcinome rénal associé aux translocations Microphthalmia Transcription Factor Family (MiTF)

Il a été établi comme un sous-type de CCR dans la classification WHO 2004 [92]. Dans la classification WHO 2016, il a été nouvellement défini comme un sous-type de CCR [8]. Les CCR associés à la translocation Xp11 et t(6; 11) sont caractérisés par le réarrangement des facteurs de transcription MiT, TFE3 et TFEB [131]. Il représente 1-4% des CCR, avec une moyenne d'âge de 30 ans [132-134]. Morphologiquement, il est typiquement composé de cellules avec un cytoplasme clair, éosinophile avec une structure papillaire. Les cellules tumorales sont grandes avec un important nucléole [135,136]. Le sous type t(6; 11) montre typiquement une composante biphasique et il est composé des nids de grandes cellules épithéliales et des cellules plus petites autour de la membrane basale [137,138]. Cependant, ces tumeurs montrent parfois de structures diverses sans une morphologie caractéristique [139,140]. En profil immunohistochimique elles sont positives pour TFE3 et TFEB, respectivement [140,141].



Morphology of MiT family tRCC (Hematoxylin and Eosin staining; scale bar, 100 μ m). (A) Xp11 tRCC, (B) t(6;11) RCC (Case 1), (C) t(6;11) RCC (Case 2), and (D) t(6;11) RCC (Case 3).

Figure 25 : A, B, C, D : Aspect microscopique du carcinome associé aux translocations MiTF [142]



Immunohistochemistry of MiT family tRCC. (A) TFE3 staining for Xp11 tRCC, (B) TFEB staining for t(6;11) RCC, (C) HMB45 staining for t(6;11) RCC, and (D) Cathepsin K staining for t(6;11) RCC. Scale bar, 100 μ m.

Figure 26 : A, B, C, D : Aspect immunohistochimique du carcinome associé aux translocations MiTF [142]

4. Grades histologiques du cancer du rein

4.1 Grade de Fuhrman

Depuis une soixantaine d'années plusieurs auteurs, retrouvent une corrélation entre le degré de différenciation tumorale et la survie, 25 classifications de grade histologique pour le cancer du rein ont été proposées [143], mais en fait en 1965, ARNER était le premier qui a proposé un grade histologique dont la valeur pronostique était observée par d'autres auteurs [144], en revanche le grade de Fuhrman des CCR était le premier système publié en 1982 [145]. Ces dernières années, le grade nucléaire de Fuhrman semble s'imposer du fait de sa simplicité et de son caractère discriminatif [145, 146], il est basé sur la taille et les contours du noyau, sur l'aspect des nucléoles et la présence de cellules monstrueuses. Ces différents éléments permettent de définir quatre grades nucléaires, le grade 4 étant le grade tumoral le plus agressif. En 1997, on a démontré que les classifications de grade histologique doivent être basées sur des caractéristiques nucléaires [147].

Tableau 06 : Grade nucléaire des carcinomes à cellules rénales selon Fuhrman et al. (1982) [147]

Grade I	Noyaux ronds, d'environ 10 μm , avec un nucléole mal visible ou absent. Pas de cellules monstrueuses
Grade II	Noyaux ronds, un peu irréguliers, d'environ 15 μm avec un nucléole visible mais petit. Pas de cellules monstrueuses
Grade III	Noyaux très irréguliers, d'environ 20 μm avec un nucléole large proéminent. Pas de cellules monstrueuses
Grade IV	Noyaux bizarres ou multilobés de plus de 20 μm avec un nucléole proéminent et une chromatine irrégulière. Présence de cellules monstrueuses

4.2 Le système de grading ISUP 2012

En 2012 L' ISUP a proposé un nouveau système de grading des CCR, basé sur les caractéristiques nucléolaires [148-150], ce système de grading a été validé pour les CCRCC et CCRP [151] tandis qu'il n'a pas été validé pour les autres sous types histologiques notamment les CCRCh, donc il est recommandé de ne pas grader ces tumeurs [148]. Cette classification a été validée par l'OMS et le grade nucléaire de Fuhrman a été modifié au profit du grade nucléolaire de l'ISUP.

Tableau 07 : Système de grading ISUP (International Society of Urological Pathology) des carcinomes à cellules rénales à cellules Claires et papillaires [152]

Grade	Description
1	Nucléole absent ou inaperçu et basophile à un agrandissement x 400
2	Nucléole aperçu et éosinophile à un agrandissement x 400, et visible mais pas proéminent à un agrandissement x 100
3	Nucléole aperçu et éosinophile à un agrandissement x 100
4	Pléomorphisme nucléaire extrême et/ou cellules multinucléaires géantes et/ou à différenciation rhabdoïde et/ou sarcomatoïde

DIAGNOSTIC

1. Circonstances de découverte

1.1 Formes asymptomatiques

Le cancer du rein est le plus souvent découvert fortuitement (65 %), lors d'une échographie ou d'une TDM abdominale, faites pour l'exploration de symptômes non urologiques. Ces tumeurs incidentales sont, le plus souvent, de petite taille et localisées au rein. Il peut enfin être découvert au décours d'un dépistage systématique dans le cas des formes familiales.

1.2 Formes symptomatiques

Les signes locaux constituent la triade classique qui regroupe, une hématurie (macroscopique, totale, indolore, spontanée, récidivante), une douleur lombaire et une masse du flanc pour les tumeurs volumineuses.

Les signes généraux sont la fièvre, l'altération de l'état général, le syndrome paranéoplasique, ou les symptômes liés à une dissémination métastatique.

2. Examen clinique

2.1 Interrogatoire

L'interrogatoire permet de préciser les antécédents, personnels et familiaux, et les facteurs de risque. Il recherche les symptômes pouvant évoquer un cancer du rein, ainsi que l'histoire de la maladie.

2.2 Examen physique

Il est le plus souvent normal, mais il peut y avoir une pâleur, en présence d'une anémie, une masse lombaire palpable en cas de tumeur volumineuse. Il ne faut cependant pas omettre la recherche d'adénopathies sus-claviculaires gauches, l'examen des bourses à la recherche d'une varicocèle, essentiellement du côté gauche (obstruction veineuse par un thrombus tumoral), et la recherche des signes d'obstruction de la veine cave (œdème des membres inférieurs, phlébite...). Un syndrome para néoplasique est présent dans moins de 5-30 % des CCR [153-155], les principaux syndromes para néoplasiques sont, l'hypertension artérielle, la cachexie, le syndrome de Stauffer qui est un évènement rare, en l'absence de métastases hépatiques [153, 155, 156], souvent associée à une fièvre, une perte de poids, une asthénie et à un mauvais pronostic [156]. Des cas de neuro myopathie amyloïde, des poly-myalgies rhumatismales qui disparaissent souvent après néphrectomie [156].

3. Examens radiologiques [91,153]

3.1 Échographie abdominale

L'échographie rénale est une technique d'imagerie fiable et non agressive, elle est souvent l'examen de découverte (fortuite) d'un cancer du rein, mais la tomodensitométrie abdominale est l'examen de première intention devant une forte suspicion clinique de tumeur rénale. Classiquement les tumeurs du rein sont hyperéchogènes. Le diagnostic différentiel se pose avec les formes kystiques; recours au scanner et à la classification de Bosniak.

3.2 Tomodensitométrie (TDM ou scanner)

Elle est actuellement l'examen de référence en l'absence de contre-indications aux produits de contraste iodés, pour la caractérisation et la stadification des masses rénales. La tomodensitométrie doit obligatoirement comprendre trois phases :

- Une acquisition sans injection ;
- Une acquisition après injection à la phase corticale (30- 40 s après injection) ;
- Une acquisition après injection à la phase tubulaire (90- 100 s après injection), différente de la phase portale (60 s) sur laquelle les reins sont encore hétérogènes ;
- Une phase tardive excrétoire optionnelle en fonction des résultats des premières séquences et des objectifs de l'examen (recherche d'un rehaussement tardif, étude des rapports de la tumeur avec les voies excrétrices).

La tomodensitométrie apprécie l'extension locorégionale, la taille de la tumeur, l'atteinte de la graisse péri-rénale, l'envahissement de la surrénale, et elle permet aussi la recherche d'un envahissement veineux, d'évaluer l'extension locorégionale et ganglionnaire. Elle apprécie le rein controlatéral: tumeur controlatérale, dans 5% des cas.

3.3 Imagerie par résonance magnétique (IRM)

C'est un examen non irradiant, permet d'apprécier les caractéristiques tissulaires des tumeurs rénales et d'effectuer des séquences vasculaires. Elle n'est pas systématique, cet examen est utilisé chez les patients pour lesquels la tomodensitométrie ne peut être réalisée (grossesse, allergie aux produits de contraste iodés). Pour mieux analyser une petite tumeur du rein (< 4 cm).

Elle peut également être prescrite en complément d'un examen tomodensitométrique (caractérisation de certaines tumeurs et diagnostic d'extension locale en particulier à la veine cave inférieure).

Elle doit être privilégiée dans le suivi des affections tumorales familiales chez le sujet jeune.

Les séquences à réaliser sont :

- Une séquence pondérée en T1 en écho de gradient de type Dual (phase/opposition de phase) ; et en T2 sans saturation du signal de la graisse en incidence axiale et coronale ;
- Une séquence dynamique après injection de produit de contraste dans l'incidence qui se prête le mieux à l'analyse. Certaines séquences sont facultatives, mais de plus en plus utiles :
- Séquence de diffusion en incidence axiale ;
- Séquence tardive, entre 5 et 10 min après injection en cas de zone centrale stellaire pour rechercher un rehaussement tardif de cette zone ;
- Séquences pondérées en T1 ou en T2 avec saturation des graisses.

3.4 Angiographie des reins

Elle permet de visualiser les reins et les vaisseaux. Elle n'est indiquée que si une cartographie vasculaire est nécessaire, pour la chirurgie.

3.5 Caractérisation des masses rénales

- **Échographie**

En échographie, l'utilisation du doppler couleur peut aider à la distinction entre kyste remanié et tumeur solide en détectant des vaisseaux intra lésionnels. Si la présence de signaux doppler au sein d'une masse permet d'affirmer son caractère tissulaire, leur absence n'écarte pas le diagnostic de néoplasie. L'injection de produit de contraste permet, en cas de doute, de rechercher un faible rehaussement pour séparer une masse solide hypo vasculaire d'un kyste, ainsi que pour aider à classer certaines masses kystiques de diagnostic difficile [157,158].

- **TDM**

En TDM, les trois phases sont indispensables à l'analyse [159-160] :

- Il faut faire des mesures de densité aux différents temps d'acquisition pour identifier les lésions tissulaires (une augmentation de prise de contraste de + 20 UH après injection).
- La présence de zones de densité lipidique (< - 20 UH) au sein de la tumeur doit faire systématiquement évoquer un angiomyolipome, en sachant qu'il existe de rares cas de tumeurs malignes, en général calcifiées ou nécrotiques, à petits contingents graisseux.

Les lésions kystiques doivent être analysées selon la classification de Bosniak [161-162] (Annexe 7).

- **IRM**

L'IRM est intéressante dans l'exploration des tumeurs kystiques et des tumeurs mal caractérisées par les autres examens d'imagerie. Il est recommandé de réaliser l'ensemble des séquences, pondérées en T1, en T2, en diffusion et séquentielle après injection de produit de contraste [163-166] :

- Une prise de contraste > 16 % est considérée comme significative en faveur d'une lésion tissulaire.
- La présence d'une chute de signal en opposition de phase est en faveur d'un carcinome à cellules claires ou papillaires ou d'un angiomyolipome à faible contingent graisseux. Au contraire, une chute de signal en phase est en faveur d'un carcinome papillaire (hémosidérine).
- Les carcinomes à cellules claires présentent un signal variable en T2 par rapport au parenchyme rénal. Les carcinomes papillaires sont plus volontiers hypo-intenses.
- L'identification d'une zone centrale stellaire doit faire pratiquer une séquence tardive (> 7 min après l'injection) ; la cicatrice d'un oncocytome a tendance à se rehausser en totalité.
- La place de l'imagerie de diffusion des molécules d'eau est en cours d'évaluation pour la caractérisation des tumeurs.

Cependant, elle semble très sensible pour détecter de petites lésions solides infra-centimétriques difficilement identifiables par les autres séquences.

4. Examens biologiques

Le bilan biologique d'une tumeur rénale doit comprendre : le dosage de la créatinine, la numération formule sanguine. En cas de cancer métastatique, il faut y ajouter : le bilan hépatique, les phosphatases alcalines, la LDH, la calcémie corrigée, le bilan de coagulation.

L'objectif de ce bilan est d'évaluer la fonction rénale, de déterminer les facteurs pronostiques (pour une tumeur métastatique) et de dépister un éventuel syndrome paranéoplasique : anémie, polyglobulie, hypercalcémie, cholestase [167,168].

Aucun marqueur tumoral n'est actuellement recommandé.

- **Évaluation de la fonction rénale**

La technique de référence pour estimer le débit de filtration glomérulaire est le calcul de la clairance de la créatinine selon l'équation du Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration 2009 (CKD EPI). L'équation du CKD EPI est jugée plus performante que les méthodes de Cockcroft/Gault et Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) [169]. Il est conseillé d'évaluer la fonction rénale séparée par une scintigraphie dans les situations suivantes : insuffisance rénale (estimation du risque de recours à la dialyse après le traitement chirurgical), tumeurs multiples et/ou bilatérales [170].

5. Diagnostic histologique

Le diagnostic de certitude sera établi par un examen anatomopathologique, qui sera fait sur la pièce opératoire de néphrectomie, réalisée devant toute suspicion radiologique de néoplasie rénale. La biopsie percutanée d'une tumeur du rein peut être faite sous anesthésie locale avec un guidage échographique ou scanographique, elle est recommandée dans les situations suivantes :

- Avant la décision de surveillance active d'une petite tumeur rénale.
- Contre-indication opératoire.
- Insuffisance rénale sévère.
- Tumeurs bilatérales.
- Rein unique.
- Avant de faire un traitement ablatif percutané.
- Avant tout traitement systémique s'il n'y a pas de preuve histologique.
- Dans le cas d'une néphrectomie techniquement difficile pour éliminer une tumeur bénigne.
- En cas d'incertitude diagnostique sur l'imagerie : lymphome, sarcome, « pseudotumeur » du rein, métastase rénale d'une autre tumeur.

La biopsie rénale n'est pas conseillée et doit être discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) en cas : suspicion de carcinome urothélial, risque hémorragique élevé, tumeur kystique ou suspicion clinique d'angiomyolipome.

5.1 Techniques de biopsie

La biopsie de la tumeur rénale peut être effectuée sous anesthésie locale, en ambulatoire, avec un guidage échographique ou scanographique. Il n'y a pas de consensus sur le nombre de prélèvements à faire mais, l'association française d'urologie recommande d'utiliser une aiguille 16 Gauge, de type coaxiale pour prévenir le risque de dissémination tumorale, d'éviter de biopsier en zone nécrotique et de faire au moins deux prélèvements. La cytoponction n'est plus conseillée [171].

5.2 Résultats et morbidité

La biopsie rénale a une sensibilité et une spécificité élevées pour le diagnostic de malignité et une morbidité minime. En 2016 une revue systématique de la littérature a évalué les performances diagnostiques et les complications de la biopsie rénale [171] :

- Pour le diagnostic de malignité, la sensibilité et la spécificité étaient supérieures à 99 %.
- Pour la détermination du sous-type histologique, la concordance biopsie/pièce opératoire était de 90 % (96 % pour les tumeurs < 4 cm).
- Pour le grade nucléolaire, la performance de la biopsie allait de 43 à 93 %.

6. Bilan d'extension

Le bilan d'extension va permettre d'évaluer le stade d'évolution du cancer, l'extension tumorale au niveau du rein et des structures vasculaires (veine rénale et veine cave inférieure), mais aussi aux structures ganglionnaires locorégionales et aux organes de voisinage et à distance.

6.1 Recherche de métastases pulmonaires et hépatiques

Les métastases à distance sont présentes au diagnostic dans 30% des cas, et les localisations secondaires pulmonaires sont les plus fréquentes, suivies de métastases ganglionnaires et hépatiques. L'aspect classique en « lâcher de ballons » est le plus fréquent des métastases pulmonaires, avec une distribution bilatérale, périphérique et prédominant aux bases pulmonaires. Le scanner thoracique souvent couplé à la TDM abdominale, est systématiquement réalisé et représente le meilleur examen afin de détecter les métastases pulmonaires, hépatiques et ganglionnaires médiastinales.

6.2 Recherche de métastases osseuses

Il s'agit de métastases osseuses le plus souvent lytiques parfois mixtes, siégeant préférentiellement au niveau du squelette axial. La scintigraphie osseuse reste l'examen de choix afin d'explorer l'ensemble du squelette osseux. Elle est pratiquée en présence de symptomatologie douloureuse d'appel, hypercalcémie ou présence de métastases sur la TDM Thoraco-Abdomino-Pelvienne (TAP).

6.3 Recherche de métastases cérébrales

L'IRM ou la TDM cérébrale, ce sont les examens de choix à la recherche des métastases cérébrales, chez les patients avec des symptômes neurologiques suspects.

6.4 Tomographie par émission de positons au 18 fluoro deoxy glucose

Elle n'est pas recommandée. D'autres traceurs sont à l'étude.

CLASSIFICATION TNM

La dernière mise à jour a été faite en 2017, par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) et l'International Union for Cancer Control (UICC).

1. Classification Tumor, Node , Métastases (TNM) 8^{ème} édition

T – Tumeur

Tx Non évaluable.

T0 Tumeur primitive non retrouvée.

T1 Tumeur ≤ 7 cm, limitée au rein.

T1a ≤ 4 cm.

T1b > 4 cm et ≤ 7 cm.

T2 Tumeur > 7 cm, limitée au rein.

T2a > 7 cm et ≤ 10 cm.

T2b > 10 cm.

T3 Tumeur avec thrombus veineux ou infiltrant le tissu adipeux proche sans atteinte de la glande surrénale ou du fascia de Gérota homolatéral.

T3a Envahissement du tissu adipeux péri-rénal et/ou le tissu adipeux hilair mais pas le fascia de Gérota et/ou thrombus macroscopique dans la veine rénale ou dans l'une de ses branches (avec présence d'une paroi musculaire).

T3b Thrombus dans la veine cave inférieure sous diaphragmatique.

T3c Thrombus dans la veine cave inférieure sus-diaphragmatique ou infiltration de sa paroi musculaire.

T4 Tumeur infiltrant le fascia de Gérota et/ou envahissant par contiguïté la surrénale.

N – Métastase Ganglionnaire

Nx Non évaluable.

N0 Pas d'atteinte ganglionnaire métastatique régionale.

N1 Atteinte ganglionnaire métastatique régionale.

M – Métastase à distance

Mx Non évaluable.

M0 Pas d'atteinte métastatique à distance.

M1 Atteinte métastatique à distance.

2. Regroupement des stades

Stade I T1 N0 M0.

Stade II T2 N0 M0.

Stade III T3 N0 M0.

T1-3 N0 M0.

Stade IV T4 N0 M0.

T1-4 N0-1 M1.

FACTEURS ET SCORES PRONOSTIQUES

Il est utile de disposer de facteurs et de systèmes pronostiques fiables, pour prendre en charge les cancers du rein dans le triple but d'informer les patients, de leur proposer des algorithmes de suivi rationnels, et enfin de leur offrir des traitements ou de les intégrer dans des essais cliniques adaptés à leur risque [172].

1. Facteurs pronostiques

On distingue, parmi les facteurs pronostiques classiques, les facteurs anatomiques, histologiques, cliniques, biologiques et moléculaires.

1.1 Facteurs anatomiques

Ils comprennent la taille de la tumeur, l'invasion veineuse (veine rénale, veine cave inférieure), le dépassement de la capsule rénale, l'envahissement des ganglions locorégionaux et l'existence de métastases à distance. Tous ces facteurs sont pris en compte par la classification TNM, mais il existe cependant de nombreux sujets de controverse comme, la division en stade T1a et T1b qui existait dans la classification 1992 et qui avait été retiré de la version 1997 est introduite à nouveau dans la version 2002 [173,174], l'invasion de la graisse du sinus rénal qui est effectivement un facteur de mauvais pronostic (pT3a depuis 2002), mais il n'est pas évident que la survie de ces patients soit la même que celle des patients qui ont une tumeur pT3a par envahissement de la graisse périnéale [175-176], l'invasion de la surrénale qui est de très mauvais pronostic et qui rejoint celle des stades IV, de même, il n'est pas évident que la stratification des patients qui ont un thrombus cave en pT3b, pT3c soit valide, et des études supplémentaires sont nécessaires [177].

1.2 Facteurs histologiques

Ils incluent le grade de Fuhrman, le sous-type histologique, la présence de contingents sarcomatoides, la nécrose tumorale, l'invasion micro-vasculaire et du système collecteur. Le grade nucléaire de Fuhrman est le critère pronostique histologique le plus largement accepté [145,178]. Le carcinome à cellules claires est la forme la plus agressive [92], suivie par les carcinomes papillaires puis par le carcinome chromophile [179,180]. Cependant, cette valeur pronostique disparaît en analyse multivariée, suggérant que le stade et le grade ont un rôle plus déterminant pour le devenir que le sous-type histologique [180]. Parmi les carcinomes papillaires, on distingue deux sous-groupes de profils pronostiques radicalement différents [181] : les carcinomes papillaires de type I sont habituellement de bas grade et ont un pronostic très favorable, et les carcinomes papillaires de type II sont essentiellement de haut grade et ont un très haut potentiel métastatique.

1.3 Facteurs cliniques

Ils incluent l'indice de performance de Karnofsky, les symptômes locaux, la cachexie, l'anémie [182].

1.4 Facteurs biologiques

Ils incluent l'anémie, la thrombocytose, l'hypercalcémie, un taux élevé de polynucléaires neutrophiles, de la lactate déshydrogénase (LDH) et de la C-Reactive Protein (CRP) [183].

1.5 Facteurs moléculaires

Il existe de nombreux marqueurs moléculaires qui ont été explorés et qui sont candidats à être des facteurs pronostiques dans le cancer du rein. Parmi ceux-ci, on retiendra : CaIX, VEGF, hypoxia-inducible factor (HIF), Ki67, p53, PTEN, E-cadherine, CD44 [183]. La limite actuelle à l'usage de ces marqueurs est que, dans la plupart des études, ils ont été testés dans des cohortes de taille modeste, et surtout que leurs performances pronostiques n'ont pas été comparées de manière fiable, ni entre elles, ni à celles des systèmes pronostiques usuels.

2. Scores pronostiques

Afin d'améliorer la performance pronostique des systèmes usuels comme le système TNM, des systèmes pronostiques plus complexes combinant plusieurs variables indépendantes ont été mis au point.

2.1 Cancer du rein localisé

Différentes classifications pronostiques post-opératoires regroupant plusieurs facteurs pronostiques indépendants ont été proposées, les deux systèmes les plus efficaces sont le score Size, Stage, Grade, and Necrosis (SSIGN), et le score University of California Los Angeles (UCLA) [184,185]. (Annexe 8).

2.2 Cancer du rein métastatique

Les facteurs pronostiques du cancer du rein métastatique font l'objet de publications depuis 30 ans et ces publications ne s'accordent pas sur les mêmes facteurs.

Tableau 08 : Analyse multivariée des facteurs pronostiques dans les CCR stade avancé ou métastatique [186,187]

Author(s)	Year	No. of Patients	Treatment	Independent Pretreatment Prognostic Factors Used in Model
Elson et al ⁷	1988	610	Chemotherapy	Karnofsky performance status, time from initial diagnosis, number of metastatic sites, prior chemotherapy, and prior weight loss
DeForges ⁸	1988	134	Chemotherapy and interferon- α	Hepatic metastasis, lung metastasis, time from initial diagnosis, sedimentation rate, weight loss
Palmer et al ⁹	1992	327	Interleukin-2	Karnofsky performance status, time from initial diagnosis, number of metastatic sites
Jones et al ¹⁰	1993	387	Interleukin-2	Karnofsky performance status, number of metastatic sites, time from initial diagnosis
Fossa et al ¹²	1994	295	Interferon + chemotherapy	Karnofsky performance status, sedimentation rate, weight loss
Lopez-Hannineh et al ¹¹	1996	215	Interleukin-2 with/without interferon- α , 5-FU	Erythrocyte sedimentation rate, lactate dehydrogenase concentration, neutrophil count, hemoglobin, extrapulmonary metastases
Present series	1998	670	Interferon- α , interleukin-2, chemotherapy	Nephrectomy, Karnofsky performance status, hemoglobin, adjusted calcium, lactate dehydrogenase

Abbreviation: FU, fluorouracil.

2.2.1 Classification pronostique du groupe français d'immunothérapie

Dans les années 1990, Plusieurs études ont recherché les facteurs pronostiques de réponse avec ce traitement. La plus aboutie est celle du groupe français d'immunothérapie, basée sur l'analyse de 782 cas [12].

Tableau 09 : Classification pronostique du groupe français d'immunothérapie [12]

	Bon pronostic	Pronostic intermédiaire	Mauvais pronostic
-Performance status (péjoratif si >0)			
-Nombre de sites métastatiques (péjoratif si > 1 site)			
-Intervalle diagnostique CCR-début du traitement systémique (péjoratif si <1 an)	0-1 facteur	2-3 facteurs	4-5 facteurs
-Hémoglobémie (Hb) (péjoratif si < 13g /dl homme / < 11,5g /dl femme)			
-Vitesse de Sédimentation (VS) (péjoratif si < 100 mm/h) ou CRP (péjoratif si \geq 50 mg/l)			
Suivre médiane (mois)	42	15	6

2.2.2 Classification pronostique du MSKCC, dite de Motzer 1999

En 1999, Motzer et al. ont déterminé les facteurs pronostiques à partir des données de 670 cas de cancers du rein métastatiques ayant été traités entre 1975-1996, par 24 protocoles thérapeutiques différents aux MSKCC [13,14].

Aucun des protocoles pris en considération par l'étude de Motzer 1999 n'est actuellement recommandé et cette classification peut être interprétée par le clinicien, comme établissant les facteurs pronostiques en l'absence de traitement.

Tableau 10 : Résultat de l'analyse multivariée de la classification pronostique MSKCC1999

[13]

Results of Multivariate Analysis						
	Parameter Estimate	SE	χ^2	P	Risk Ratio	95% CI
Lactate dehydrogenase	0.9019	0.1230	53.74	.0001	2.46	1.94-3.14
Hemoglobin	0.5439	0.0897	36.75	.0001	1.72	1.45-2.05
Corrected calcium	0.5268	0.1147	21.11	.0001	1.69	1.35-2.12
Karnofsky performance status	0.4050	0.0967	17.56	.0001	1.50	1.24-1.81
Prior nephrectomy	0.2992	0.0908	10.87	.001	1.35	1.13-1.61
No. of Risk Factors	% of Patients	% of Patients Alive	Median Survival (months)	95% CI	1-Year Survival (%)	3-Year Survival (%)
0	25	18	19.9	17.1-27.9	71	31
1 or 2	53	7	10.3	8.9-11.4	42	7
3, 4, or 5	22	0.7	3.9	3.4-5.0	12	0

Figure 27 : Survie selon les groupes de risque (MSKCC 1999) [13]

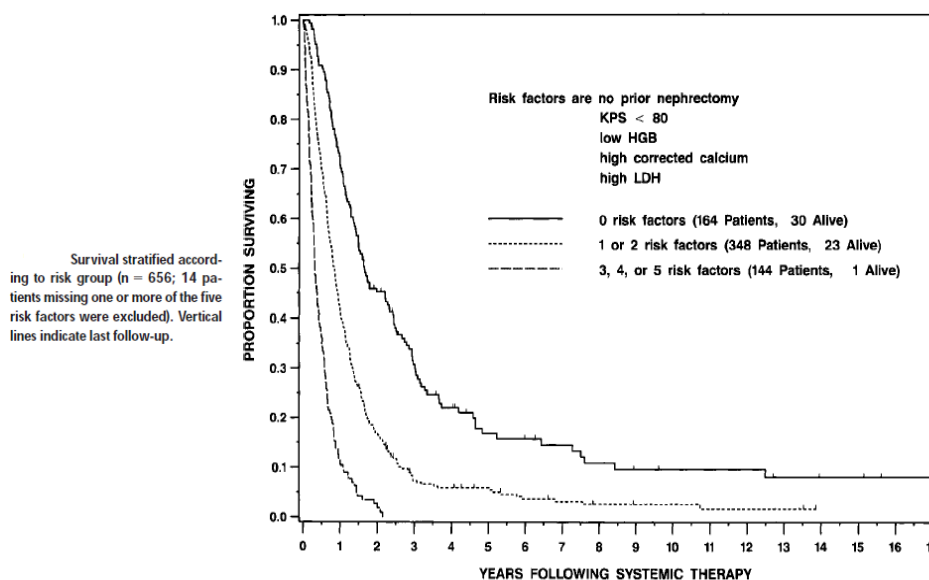


Tableau 11 : Classification pronostique de MSKCC 1999 [13]

Classification pronostique du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), dite de Motzer 1999			
	Bon pronostic	Pronostic intermédiaire	Mauvais pronostic
-Indice de Karnofsky (IK) (péjoratif si <80%)			
-LDH (péjoratif si >1,5 fois la normale)	0 facteur	1-2 facteurs	>2 facteurs
-Hémoglobiniémie (péjoratif si < 13g /dl homme /< 11,5g /dl femme)			
-Calcémie corrigée (péjoratif si > 10 mg/dl)			
-Réalisation de néphrectomie (péjoratif si non réalisée)			
Suivre médiane (mois)	20	10	4

2.2.3 Classification pronostique du MSKCC, dite de Motzer 2002

Afin de réduire l'hétérogénéité causée par les différents protocoles thérapeutiques, en 2002, Motzer et al. ont appliqué leur modèle pronostique à 463 patients candidats à une première ligne de traitement systémique tous à base d'IFN-alpha entre 1982-1996. Les patients ont été classés en fonction de cinq variables dont quatre étaient communes au modèle initial [15].

Tableau 12 : Résultat de l'analyse multivariée de la classification pronostique MSKCC 2002 [15]

Results of Multivariate Analysis						
	Parameter Estimate	SE	χ^2	P	Risk Ratio	95% CI
Lactate dehydrogenase	1.1715	0.1734	45.65	.0001	3.23	2.30-4.53
Hemoglobin	0.4232	0.1053	16.14	.0001	1.53	1.24-1.88
Corrected calcium	0.6561	0.1459	20.23	.0001	1.93	1.45-2.57
Karnofsky performance status	0.4153	0.1283	10.48	.0012	1.52	1.18-1.95
Interval from initial RCC diagnosis to IFN- α treatment*	0.3914	0.1184	10.93	.0009	1.48	1.17-1.87

*Less than 1 year versus \geq 1 year.

Figure 28 : Survie selon les groupes de risque (MSKCC 2002) [15]

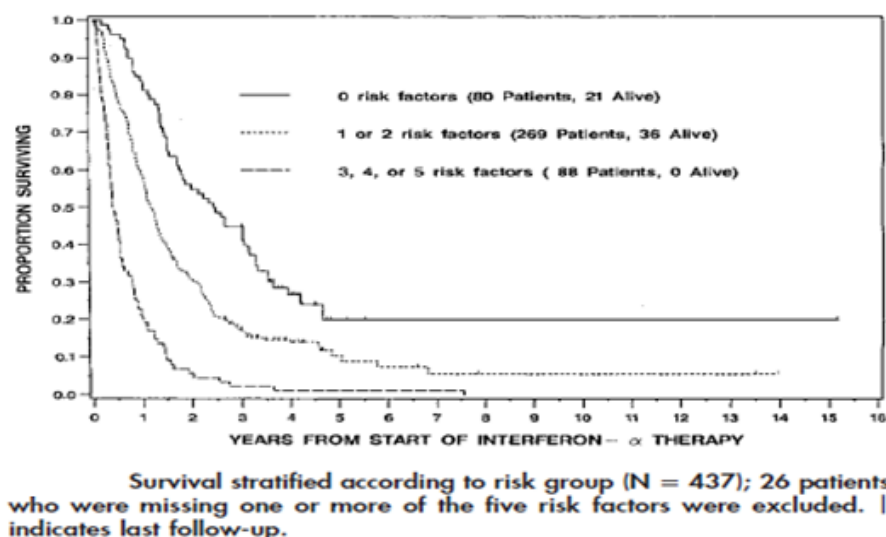


Tableau 13 : Classification pronostique du MSKCC 2002 [15]

Classification pronostique du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), dite de Motzer 2002			
	Bon pronostic	Pronostic intermédiaire	Mauvais pronostic
-Indice de Karnofsky (péjoratif si <80%)			
-LDH (péjoratif si >1,5 fois la normale)	0 facteur	1-2 facteurs	>2 facteurs
-Hémoglobémie (péjoratif si < 13g /dl homme /< 11,5g /dl femme)			
-Calcémie corrigée (péjoratif si > 10 mg/dl)			
-Intervalle diagnostic CCR-début du traitement systémique (péjoratif si < 1 an)			
Suivre médiane (mois)	30	14	5

2.2.4 Classification pronostique du MSKCC, dite de Motzer 2004

En 2004, Motzer et al. ont adapté leur modèle pour déterminer le pronostic des patients candidats à une seconde ligne de traitement systémique [188]. Ces facteurs pronostiques ont été obtenus par l'étude rétrospective de 251 cas de CCRm ayant été traités par 29 protocoles thérapeutiques différents entre 1975 et 2002. De la même façon que pour la classification de Motzer 1999, aucun des protocoles pris en considération par l'étude de Motzer 2004 n'est actuellement recommandé. En 2007, Escudier et al. ont appliqué la classification de Motzer 2004 à 451 patients candidats à une seconde ligne de traitement systémique par Sorafenib [189].

Tableau 14 : Résultat de l'analyse multivariée de la classification pronostique MSKCC 2004

[188]

Multivariate Survival Analysis						
Parameter	Parameter Estimate	SE	χ^2	P	Risk Ratio	95% CI
KPS	1.26	0.26	23.4	< .001	3.5	2.1 to 5.9
Corrected calcium	1.21	0.28	18.7	< .001	3.4	1.9 to 5.8
Hemoglobin	0.50	0.21	5.5	.02	1.7	1.1 to 2.5

No. of Risk Factors	No. of Patients* (%)	No. of Patients Alive	Median Survival (months)	95% CI	1-Year Survival	3-Year Survival
0	56 (42)	13	22.1	17.7 to 26.3	76%	25%
1	46 (35)	8	11.9	8.3 to 16.2	49%	11%
2 or 3	30 (23)	3	5.4	4.8 to 6.5	11%	0%

NOTE. Analysis performed for patients enrolled after 1/1/1990.
 Abbreviation: KPS, Karnofsky performance status.
 *Five patients are missing data on one of the risk factors.

Figure 29 : Survie selon les groupes de risque (MSKCC 2004) [188]

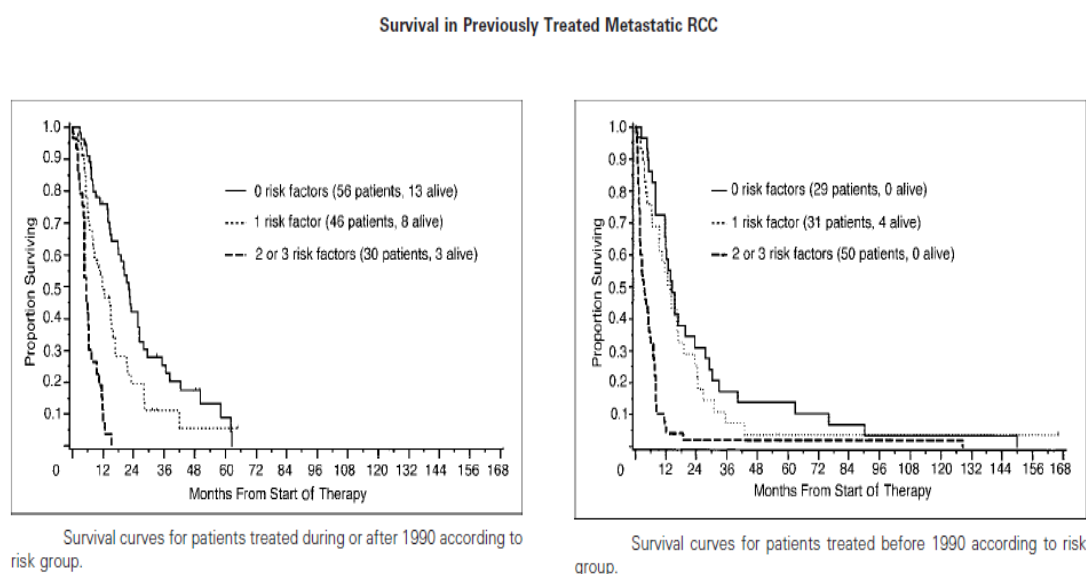


Tableau 15 : Classification pronostique du MSKCC 2004 [188]

Classification pronostique du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), dite de Motzer 2004			
	Bon pronostic	Pronostic intermédiaire	Mauvais pronostic
-Indice de Karnofsky (péjoratif si <80%)	0 facteur	1 facteur	2 facteurs
-Hémoglobémie (péjoratif si < 13g /dl homme /< 11,5g /dl femme)			
-Calcémie corrigée (péjoratif si > 10 mg/dl)			
Suivre médiane (mois)	22	12	5,4

Tableau 16 : Classification pronostique d'Escudier et al. 2007 [189]

Classification pronostique d'Escudier et al.2007				
-Hémoglobémie (péjoratif si < 13g /dl homme / < 11,5g /dl femme)				
-Calcémie corrigée (péjoratif si > 10 mg/dl)	0 facteur	1 facteur	2 facteurs	≥ 3 facteurs
-Phosphatases alcalines (péjoratif si >normale du laboratoire)				
-Intervalle diagnostic CCR-début du traitement systémique (péjoratif si < 1 an)				
Suivre mediane (mois)	15	11	8	3

2.2.5 Classification pronostique International Metastatic renal Cell carcinoma Database

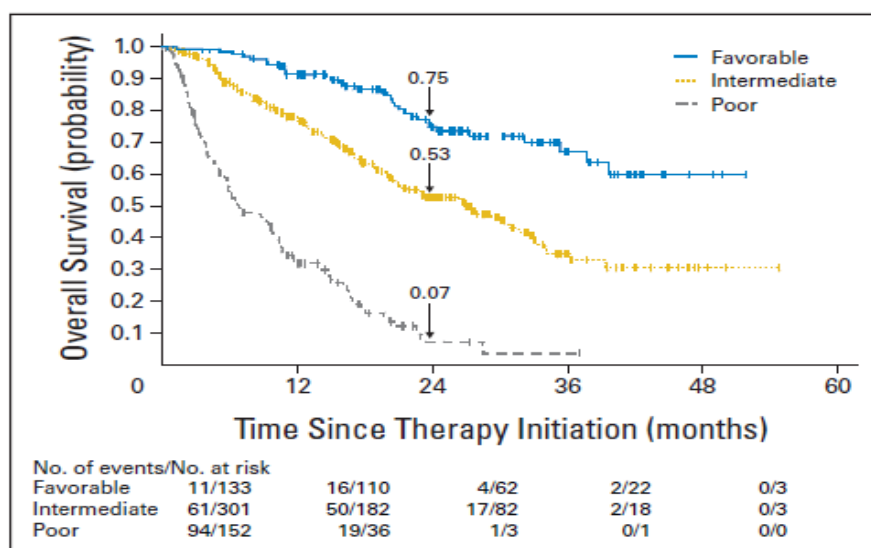
Consortium (IMDC) dite de HENG 2009 [190]

Il n'y avait aucune donnée robuste sur les facteurs pronostiques des patients présentant un carcinome rénal métastatique et traité par une thérapie ciblée. Heng et al. ont inclut dans cette étude 645 cas de CCRm traités par Sunitinib, Sorafenib, ou Bevacizumab plus interferon entre Aout 2004 et juillet 2008. Quatre des cinq facteurs pronostiques du MSKCC ont été utilisés dans ce modèle.

Tableau 17 : Résultat de l'analyse multivariée de la classification pronostique IMDC 2009 [190]

Multivariable Analysis and Final Model				
Parameter	Parameter Estimate ± SE	Hazard Ratio	95% CI	P
Clinical				
KPS < 80%	0.92 ± 0.14	2.51	1.92 to 3.29	< .0001
Time from diagnosis to treatment < 1 year	0.35 ± 0.13	1.42	1.09 to 1.84	.0098
Laboratory				
Hemoglobin < LLN	0.54 ± 0.14	1.72	1.31 to 2.26	.0001
Calcium > ULN	0.59 ± 0.17	1.81	1.29 to 2.53	.0006
Neutrophil count > ULN	0.88 ± 0.17	2.42	1.72 to 3.39	< .0001
Platelet count > ULN	0.40 ± 0.16	1.49	1.09 to 2.03	.0121

NOTE. Total number of patients = 564.
Abbreviations: SE, standard error; KPS, Karnofsky performance status; LLN, lower limit of normal; ULN, upper limit of normal.



Overall survival probability according to time after therapy initiation and risk group.

Figure 30 : Survie globale selon les groupes de risque (IMDC) [190]

Une récente évaluation de ce modèle en deuxième ligne, qui a inclut 1021 patients traités par une deuxième ligne de thérapie ciblée entre janvier 2005 et novembre 2012 [191].

Tableau 18 : La médiane de survie globale en première et deuxième ligne selon les groupes de risque (IMDC) [191]

Median overall survival (OS) estimates in first- and second-line according to IMDC risk groups			
Number of risk factors	Risk category	First-line median OS (months)	Second-line median OS (months)
0	Favourable	43,2	35,3
1-2	Intermediate	22,5	16,6
3-6	Unfavourable	7,8	5,4

IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium; OS, overall survival; RCC, renal cell carcinoma.

Plusieurs auteurs ont proposé des classifications pronostiques basées sur d'autres facteurs, mais le Memorial Sloane Kettering Cancer Centre (MSKCC) score était le gold standard pour l'évaluation des facteurs pronostiques des CCRm traités par immunothérapie [13]. Plus récemment et après l'utilisation des thérapeutiques ciblées l'international Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) score a étendu les facteurs précédents à un nombre total de 6 pour augmenter la concordance [190, 192].

TRAITEMENT

1. Traitement du cancer du rein localisé

1.1 Petite tumeur du rein (< 4 cm)

1.1.1 Place de la Néphrectomie partielle (NP)

La NP est la technique de référence permettant d'obtenir les mêmes résultats carcinologiques que la néphrectomie totale (NT) en limitant la perte néphronique ce qui permet de préserver au mieux la fonction rénale [193, 194, 195]. Une marge de tissu sain minimale est suffisante.

Technique : voie ouverte vs laparoscopie vs laparoscopie robot-assistée ;

Quelle que soit la voie d'abord (ouverte versus laparoscopie) de la NP, Il n'existe pas de différence en termes de survie spécifique et de survie globale [196-199]. Comparée à la voie ouverte, La voie coelioscopique et coelioscopique robot-assistée offre un avantage en termes de pertes sanguines et de durée de séjour par rapport à la voie ouverte. Les durées opératoires et d'ischémie chaude sont plus longues par voie coelioscopique, les complications, les marges de résection et la fonction rénale résiduelle sont similaires [200-202].

1.1.2 Place de la néphrectomie totale

La NT n'est pas recommandée en première intention en cas de petite tumeur du rein. Aucun essai randomisé comparant les résultats oncologiques entre voie ouverte et laparoscopique n'existe.

1.1.3 Place des traitements ablatifs

La radio-fréquence et la cryothérapie sont les techniques de thermo-ablation les plus utilisées. D'autres approches sont en cours d'évaluation comme les micro-ondes [203,204], le laser [205,206], les ultrasons focalisés d'intensité élevée, l'électroporation irréversible ou la radiothérapie stéréotaxique [207]. Il n'y a pas de réel consensus sur les indications de thermo-ablation. Elles se résument aux situations où la chirurgie n'est pas recommandée ou périlleuse :

- Les patients avec des petites tumeurs rénales (< 4 cm) et présentant plusieurs facteurs de comorbidité (dont l'âge).
- Lorsqu'il y a une contre-indication à la chirurgie.
- Certaines situations de cancer du rein héréditaire avec des tumeurs multiples de volume limité.
- Les situations impératives (rein unique ou insuffisance rénale préexistante) avec risque d'insuffisance rénale terminale après NP.

1.1.4 Place de la surveillance

Les patients âgés ou présentant des comorbidités importantes chez qui sont découvertes des petites tumeurs du rein ont un faible risque de mortalité par cancer du rein [208]. La surveillance active est définie par une vérification régulière de la taille tumorale par des imageries répétées (échographie, scanner ou IRM) qui peut éventuellement motiver une intervention si la tumeur progresse [209]. Les séries sont toutes rétrospectives avec un nombre de patients relativement limité. Dans la plus importante, la croissance tumorale était faible et une évolution métastatique constatée chez très peu de patients [210,211].

1.2 Tumeurs localisées de plus de 4 cm (T1b et T2)

1.2.1 Place de la néphrectomie partielle

Les résultats carcinologiques de la NP pour les tumeurs du rein de plus de 4 cm ont été rapportés comme identiques à ceux de la NT [212,213].

1.2.2 Place de la néphrectomie totale

La NT est indiquée lorsque la NP n'est pas réalisable. La localisation, notamment polaire supérieure de la tumeur, n'est pas un facteur de risque d'envahissement de la surrénale [214]. La surrénalectomie est indiquée uniquement lorsque l'on suspecte un envahissement sur l'imagerie préopératoire ou lors de l'intervention. Le curage ganglionnaire chez les patients cN0 (TDM/IRM, palpation directe) n'est pas recommandé [215]. Aucune différence n'a été retrouvée concernant les résultats carcinologiques de la NT par laparoscopie vs chirurgie ouverte [216-219]. La laparoscopie permet une diminution des pertes sanguines, de la douleur postopératoire de la durée d'hospitalisation et de la convalescence [216,218] et peut donc être privilégiée par rapport à la voie ouverte lorsqu'elle est techniquement réalisable. Il n'a pas été mis en évidence de différence oncologique entre les résultats de la voie d'abord rétropéritonéale vs transpéritonéale [220-222]. C'est également le cas pour la laparoscopie standard et la chirurgie robotique [223].

1.2.3 Place des autres traitements

L'utilisation des techniques thermo-ablatives pour des tumeurs de plus de 4 cm a été rapportée mais les données sont insuffisantes pour permettre une quelconque recommandation dans cette indication [224].

2. Traitement d'un cancer du rein localement avancé

2.1 Définition du cancer du rein localement avancé

Les cancers du rein localement avancés sont ceux qui ne sont ni intracapsulaires (pT1, pT2) ni métastatiques (M1).

2.2 Les principes de la néphrectomie élargie

La chirurgie dans cette situation est en intention curative de traiter. L'objectif principal quelle que soit la technique est d'obtenir des marges chirurgicales négatives [225]. La voie d'abord standard pour les tumeurs du rein localement avancées est la voie ouverte. Plusieurs séries rapportent la faisabilité de la voie d'abord laparoscopique qui peut être utilisée sous réserve que l'on puisse obtenir des marges d'exérèse saines macroscopiquement [226,227].

2.3 Intérêt et indications du curage ganglionnaire

Un curage ganglionnaire est recommandé en cas de ganglions palpables ou identifiés sur l'imagerie préopératoire [228]. Son utilité carcinologique n'est pas démontrée mais il permet une meilleure évaluation du stade tumoral. En cas d'atteinte ganglionnaire avérée, le taux de survie après néphrectomie est de 10 à 20 % à 5 ans [229].

2.4 En cas d'envahissement des organes de voisinage

L'envahissement des organes de voisinage est difficile à prédire. De nombreux patients cT4 sont sur-stadifiés et peuvent bénéficier d'une résection chirurgicale. La survie à ce stade est inférieure à 10 % à 5 ans, et l'existence de marges négatives est un facteur pronostique important [230,231].

2.5 En cas de thrombus tumoral de la veine cave

Il est recommandé de pratiquer une néphrectomie élargie associée à une thrombectomie cave [232]. L'embolisation artérielle préopératoire ne semble pas apporter de bénéfices [233]. La thrombectomie est associée à une mortalité (5 à 15 %) et une morbidité élevées (35 à 70 %) qui se majorent avec le niveau du thrombus [232,234].

Un plateau technique suffisant incluant la possibilité de circulation extracorporelle et de cardioplégie, et une équipe chirurgicale entraînée pluridisciplinaire sont indispensables pour la prise en charge optimale des tumeurs T3b et surtout T3c. Les taux de survie à 5 ans sont de 40 à 65 % et de 0 à 17 % en cas de métastases. Les facteurs de mauvais pronostic sont : la résection tumorale incomplète, l'envahissement de la graisse péri-rénale, les métastases ganglionnaires et l'envahissement de la paroi veineuse [232].

2.6 Traitements adjuvants et néo-adjuvants

Il est admis que 30 à 40 % des patients pris en charge pour un cancer du rein non métastatique progresseront à distance de la chirurgie [235]. À ce jour, aucune étude de phase III n'a montré qu'un traitement néo-adjuvant pouvait apporter un bénéfice en termes de survie [236].

L'étude S-trac, conduite dans 21 pays et portant sur 600 patients a évalué le bénéfice du sunitinib chez des patients ayant une maladie localement avancée de stade T3 ou T4, elle a comparé le sunitinib à un placebo pendant un an chez des patients à haut risque de récurrence. Les résultats sont très encourageants puisqu'on observe une diminution de 8 % du risque de récurrence entre le groupe traité et le groupe placebo. C'est pour les patients de plus mauvais pronostics (T3 de haut grade, T4, ou atteinte ganglionnaire) que le gain est le plus marqué : le traitement retarde de deux ans la survenue de récurrence. La médiane de survie sans récurrence est de 06 ans avec le bras sunitinib versus 04 ans avec le bras placebo [237, 238].

3. Traitement chirurgical des tumeurs rénales familiales

Les tumeurs rénales familiales ont des particularités thérapeutiques communes. L'attitude moderne de traitement est l'approche conservatrice : néphrectomie partielle, tumorectomies multiples [239-240] et plus récemment les techniques ablatives [241], avec surveillance étroite du parenchyme rénal restant, en dehors des cas où le caractère diffus et bilatéral des lésions imposent une néphrectomie bilatérale de nécessité. Le seuil chirurgical communément admis est de 3 cm pour la maladie VHL. Compte-tenu de l'étroite surveillance et de la qualité de l'imagerie, des tumeurs de taille de plus en plus petite sont dépistées et le moment optimal pour l'utilisation des techniques ablatives reste à préciser [239-242].

4. Traitement du cancer rénal métastatique

4.1 Traitement chirurgical et thérapie focale

4.1.1 Place de la néphrectomie cyto-réductrice (NCR)

Chez les patients dont les métastases ne sont pas extirpables, la néphrectomie de cytoréduction (NCR) est palliative et ne s'envisage que dans le cadre d'un traitement systémique. Deux études prospectives randomisées (EORTC et SWOG) ont montré une amélioration significative de la survie après NCR avant traitement par INF-alpha chez les patients en bon état général atteints d'un CCRm [243-244]. Depuis l'utilisation des thérapies ciblées, aucune étude de haut niveau de preuve n'a évalué la place de la chirurgie dans le CCRm. Cependant, dans le modèle de l'IMDC, seuls les patients atteints d'un CCRm qui avaient plus de 12 mois de survie et ayant moins de 4 points selon le score de l'IMDC semblaient bénéficier de la NCR [245]. L'essai CARMENA, essai randomisé de phase III, évalue l'utilité de la NCR chez les patients atteints de CCRm et traités par un anti-angiogénique. L'essai SURTIME est un essai de phase III qui évalue le début de la thérapie ciblée par rapport à la NCR. En dehors d'un essai clinique, il est recommandé de faire une NCR chez les patients en bon état général, et avec une masse tumorale rénale représentant plus de 80 % de la masse tumorale globale [246].

4.1.2 Chirurgie des métastases

Les études qui ont évalué le bénéfice de la chirurgie des métastases (poumon, foie et pancréas) ont montré une augmentation de la survie spécifique et globale [247], et ont retardé la mise en route d'un traitement systémique avec une médiane de 41 mois lorsque la métastasectomie était complète contre 15 mois en cas d'absence de métastasectomie ou lorsqu'elle était incomplète [248-250]. En cas de métastase osseuse unique la chirurgie d'exérèse, de stabilisation ou de curetage, améliore la survie globale à 5 ans [251]. Chez les patients de pronostic intermédiaire avec une maladie oligo-métastatique, le traitement local des métastases doit être proposé s'il permet d'obtenir une réponse complète.

4.1.3 Traitement local des métastases

Il y a très peu de données sur l'efficacité des traitements locaux des métastases (radiothérapie, radiothérapie stéréotaxique, radiofréquence). La radiothérapie des métastases peut améliorer le contrôle local et soulager la douleur [252-254].

4.2 Traitement médical

4.2.1 La chimiothérapie

Le cancer du rein métastatique est très résistant à la chimiothérapie. Cette résistance est expliquée par la surexpression du gène MDR 1 (multidrug resistance) par les cellules tumorales rénales [255]. En monothérapie, plusieurs agents cytotoxiques (gemcitabine, vinorelbine, capecitabine, fluorouracile, taxanes) ont été testés, avec des taux de réponse inférieurs à 10%.

4.2.2 Les cytokines

Les cytokines, interleukine 2 et interféron alpha, étaient jusqu'en 2005 les seuls traitements disponibles dans le cancer du rein stade avancé et/ou métastatique. Leur taux de réponse assez faible et la mise au point des thérapies ciblées orales font qu'ils sont de moins en moins utilisés, en particulier l'IL-2. Celle-ci, compte tenu de sa toxicité, est uniquement utilisée chez les patients jeunes. L'INF α -2a qui semble potentialiser l'effet du bévacizumab est utilisé en association avec celui-ci dans le traitement de première ligne du cancer du rein avancé et/ou métastatique [256].

4.2.3 La thérapie ciblée

4.2.3.1 Les voies de signalisations impliquées dans le traitement du cancer du rein

Dans chaque type histologique de CCR, des voies moléculaires sont impliquées dans les étapes de la carcinogenèse et sont prises en compte dans les choix thérapeutiques.

4.2.3.1.1 La voie Von Hippel Lindau-Hypoxia Inducible-Factor-vascular Endothelial Growth Factor (VHL-HIF-VEGF) dans le CCRCC

Cette voie moléculaire présente une importance majeure dans le CCRCC. Quand elle est activée, elle permet le développement d'une néo-angiogénèse tumorale par surexpression de facteurs pro-angiogéniques par les cellules tumorales, qui activeront à leur tour les cellules endothéliales entraînant la formation de néo-vaisseaux tumoraux [257].

L'étude de la voie VHL a donc permis d'appréhender les mécanismes impliqués dans la néo-angiogénèse tumorale, cette néo-angiogénèse étant en partie responsable du caractère agressif et du potentiel métastatique de la tumeur et de ce fait, une cible thérapeutique majeure dans le CCRCC.

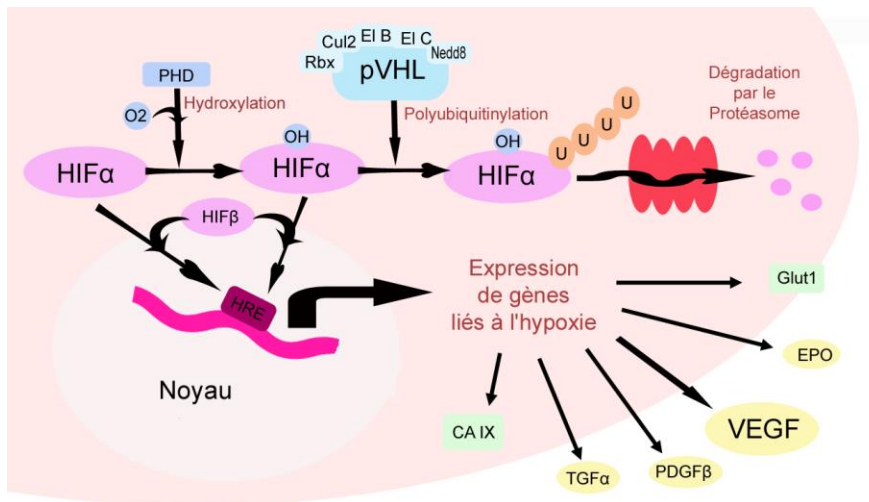


Figure [31] : La voie VHL/HIF/VEGF : En présence d’oxygène, la prolyl-hydroxylase (PHD) réalise l’hydroxylation de HIF. Une fois hydroxylé, HIF peut être polyubiquitinylé par le complexe poly-enzymatique formé autour de pVHL (qui comprend Rbx, Cul2 (Cul2), Elongin B (El B), Elongin C (El C) et Nedd8), et être ensuite dégradé par le protéasome. En cas d’hypoxie ou d’inactivation de VHL, HIF α va se lier à HIF β , se transloquer dans le noyau entraînant une surexpression de nombreux gènes liés à l’hypoxie en interagissant avec des domaines HRE (Hypoxia Responsive Elements) que contiennent les promoteurs de ces gènes. Ces gènes-cibles comprennent notamment le VEGF, le PDGF β , le TGF α , CA IX, l’EPO et Glut1.

4.2.3.1.2 La voie phosphatidylinositol-3-Kinase-AkT-Mammalian Target Of Rapamycin (PI3K/AkT/mTOR) dans le CCRCC

Une autre voie moléculaire apparaît également incontournable dans la biologie du cancer du rein : la voie PI3K/AkT/mTOR [258].

L'action de mTOR est observée à plusieurs niveaux de la carcinogénèse du CCRCC :

- Interaction avec la voie VHL-HIF-VEGF. En effet, l’activation de mTOR va conduire à l’augmentation de la traduction des ARNm de HIF α . mTOR agit donc, par l’intermédiaire de HIF, sur la néo-angiogénèse tumorale indépendamment de VHL.
- Action de mTOR dans la transduction du signal. En effet, cette molécule apparaît comme un acteur « central » des voies de signalisation intracellulaires, agissant très en aval de la chaîne de transduction, en favorisant fortement le métabolisme tumoral par augmentation de la synthèse protéique. Cette augmentation peu spécifique, va se traduire par une surexpression des molécules impliquées dans la carcinogénèse, telles que les molécules favorisant l’entrée en cycle, ou les molécules anti-apoptotiques.

Dans le cadre du cancer du rein, l'action de mTOR va se dérouler au niveau de deux types cellulaires ; d'une part au niveau de la cellule tumorale elle-même, où mTOR va agir à différents niveaux du métabolisme tumoral en amplifiant l'expression de facteurs déterminés par d'autres processus oncogénique ; d'autre part, elle agit également au niveau de la cellule endothéliale, en aval de la signalisation par le Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR), favorisant donc son action proangiogénique. mTOR apparaît donc essentiel à la carcinogénèse du cancer du rein, en jouant sur la néo-angiogénèse à la fois au niveau de la cellule tumorale et endothéliale, en agissant par activation non spécifique du métabolisme tumoral.

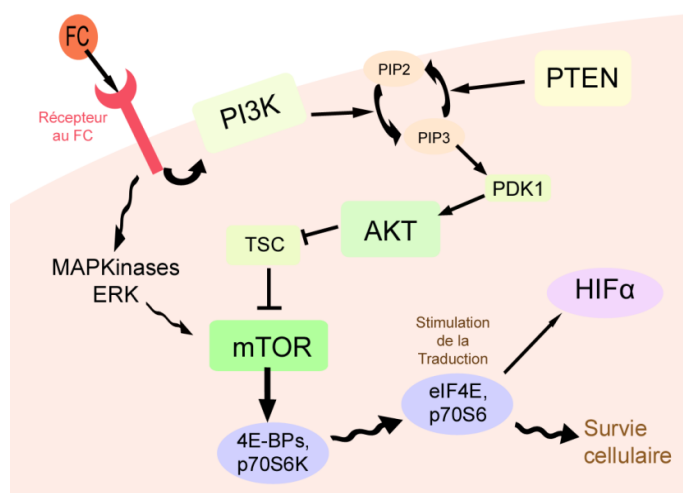


Figure [32] : La voie PI3K/Akt/mTOR dans le CCRCC : Après fixation du facteur de croissance (FC) sur son récepteur, celui-ci active la PI3Kinase, qui phosphoryle le phosphatidyl-inositol-diphosphate (PIP2) en phosphatidyl-inositol-triphosphate (PIP3). Le PIP3 va activer PDK1, qui activera à son tour Akt. Akt va inhiber TSC (Tuberous Sclerosis Complex), qui inhibe à son tour mTOR. D'une part, mTOR inhibe les protéines 4E-BP qui lient en l'inhibant le facteur initiateur de la traduction eIF4E, et d'autre part, mTOR active la p70S6K qui active la protéine ribosomale p70S6. Au total, il en résulte une stimulation peu spécifique de la traduction, qui conduit notamment à une augmentation de protéines liés à la survie cellulaire, et par ailleurs à une augmentation de l'expression de HIF α . De plus, mTOR peut également être activée par la voie des MAPKineses.

4.2.3.1.3 Les voies de l'Epidermal Growth Factor (EGF) et des Mitogene Activated Protein Kinases (MAPKineses) dans le CCRCC

Le récepteur à l'EGF (EGFR) apparaît fréquemment surexprimé dans le cancer du rein. Un de ses ligands est le TGF α , dont l'expression est notamment sous la dépendance de la voie VHL/HIF [259]. Les voies de signalisation sous la dépendance de l'EGFR sont connues pour leur rôle dans la carcinogénèse de nombreux cancers, conduisant à la stimulation de la prolifération et à l'inhibition de l'apoptose de ces cellules.

Deux voies de signalisation principales existent en aval des récepteurs à activité tyrosine kinase tels que l'EGFR : la voie PI3K/Akt/mTOR, déjà présentée, et la voie des MAPKinases.

Dans cette voie, plusieurs kinases (Ras, Raf, MEK, ERK) sont successivement activées (les unes activant les autres dans une « cascade » de signalisation) et sont finalement responsables de modification d'expression de gènes multiples. Il est souvent proposé, de manière un peu simplificatrice, que la voie des MAPKinases joue un rôle prépondérant dans la prolifération, tandis que la voie PI3K/Akt/mTOR jouerait plus un rôle dans la survie et la croissance cellulaire. Il convient cependant de souligner l'interconnexion de ces différentes voies de signalisation, comme on l'a vu par exemple au niveau de mTOR.

4.2.3.1.4 Biologie du CCR de type tubulo-papillaire

Le deuxième type histologique de cancer du rein en terme de fréquence est le cancer tubulo-papillaire. Deux sous-types sont décrits, le sous-type 1 étant associé à une moindre agressivité que le sous-type 2. Les voies de signalisation du sous-type 1 ont été décrites à partir de cas de carcinomes tubulo-papillaires héréditaires à transmission autosomique dominante, qui comportent des mutations germinales non-sens sur le domaine tyrosine kinase du protooncogène MET situé sur le chromosome 7 et qui lie l'HGF (Hépatocyte Growth Factor). Les mutations de MET n'apparaissent pas comme étant le mécanisme le plus fréquent dans les CCR tubulo-papillaires sporadiques, mais MET y apparaît par contre fréquemment surexprimé, notamment par des anomalies de nombre du chromosome 7 [260]. L'activation de MET conduit, par l'intermédiaire des voies des MAPKinases et PI3K/Akt à des signaux de survie cellulaire, de prolifération et de modifications du cytosquelette conduisant au phénotype de « branching morphogenesis ». Il est par ailleurs intéressant de noter que l'expression de MET est sous la dépendance de HIF [261].

4.2.3.1.5 Maladie de Birt-Hogg-Dubé

La maladie de Birt-Hogg-Dubé est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante associant une atteinte cutanée (fibrofolliculomes et trichodiscomes) et pulmonaire (kystes pulmonaires responsables de pneumothorax) dans 90% des cas et une tumeur rénale dans 15% à 30% des cas. Les tumeurs du rein sont en général bilatérales et multifocales, représentées par des tumeurs hybrides dans 50% des cas, des CCR chromophobes (34%), des CCRCC (9%), des oncocytomes (5%) et plus rarement des CCR tubulo-papillaires (2%). Un gène a été identifié, le gène BHD, dont on ne connaît pas encore la fonction et qui est situé sur le bras court du chromosome 7. Ce gène est en cours d'étude en particulier dans les formes sporadiques de CCR chromophobes.

4.2.3.2 Implications cliniques

Les connaissances récentes des voies de signalisation impliquées dans le cancer du rein ont permis de développer de nouveaux médicaments. En effet, la chimiothérapie n'a pas d'efficacité dans ces tumeurs, et les cytokines n'entraînent de réponse objective que dans moins de 15% des cas. La description des voies moléculaires impliquées dans le cancer du rein a permis de désigner des cibles potentiellement intéressantes pour l'émergence de nouvelles thérapies ciblées (Figure 3).

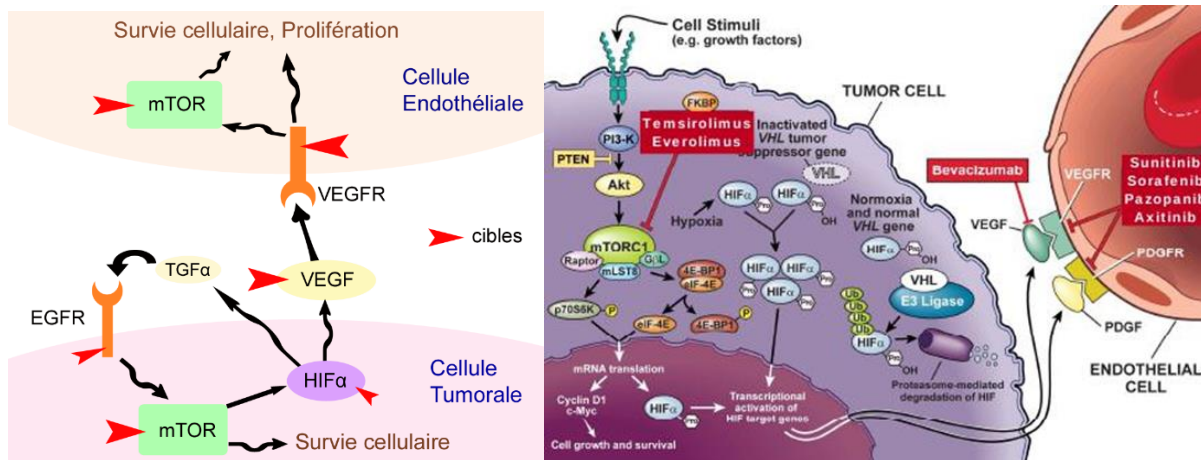


Figure [33] : Cibles thérapeutiques explorées dans le cancer du rein. Elles comprennent : dans la cellule tumorale, l'EGFR, mTOR et HIF ; en extracellulaire, le VEGF ; dans la cellule endothéliale, le VEGFR et mTOR.

4.2.3.2.1 Thérapies ciblées anti-VEGF et anti VEGFR

La néo-angiogenèse tumorale étant indispensable à la croissance et à l'extension tumorale, le VEGF a été une cible privilégiée pour le développement d'inhibiteurs. L'autre cible pour inhiber la néo-angiogenèse est le VEGFR.

4.2.3.2.1.1 Bevacizumab [262]

-Dénomination du médicament

Avastin 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion.

-Composition qualitative et quantitative

Chaque ml de solution à diluer contient 25 mg de bevacizumab.

-Forme pharmaceutique

Solution à diluer pour perfusion. Liquide limpide à légèrement opalescent, incolore à brun pâle.

-Indications thérapeutiques

Bevacizumab, en association à l'interféron alfa-2a, est indiqué dans le traitement de première ligne, chez les patients adultes atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique.

-Posologie

Dans le cancer du rein avancé et/ou métastatique le Bevacizumab est recommandé à la posologie de 10 mg/kg de poids corporel, administré une fois toutes les 2 semaines, en perfusion intraveineuse. Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente ou toxicité inacceptable.

-Mode d'administration

La dose initiale doit être administrée par une perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la première perfusion est bien tolérée, la deuxième perfusion peut être administrée en 60 minutes. Si la perfusion administrée en 60 minutes est bien tolérée, toutes les perfusions ultérieures pourront être administrées en 30 minutes. Ne pas administrer par voie Intra-Veineuse (I.V), rapide ou en bolus.

-Ajustement des doses

Une réduction de dose n'est pas recommandée en cas de survenue d'effets indésirables. Si nécessaire, le traitement doit être soit arrêté, soit suspendu de façon temporaire.

-Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients.

-Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antinéoplasiques et immunomodulateurs. Bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de Hamster Chinois.

-Mécanisme d'action

Le bevacizumab se lie au VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), facteur clé de la vasculogénèse et de l'angiogénèse, et inhibe de ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs, Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2), à la surface des cellules endothéliales.

4.2.3.2.1.2 Sunitinib [263,264]

A. Données pharmacologique

- Formes pharmacologiques

12,5 mg, 25 mg, 50 mg gélules.

- Données pharmacodynamique

Le sunitinib inhibe plusieurs récepteurs à tyrosine kinase (RTK) impliqués dans la croissance tumorale, la néoangiogenèse et la progression métastatique du cancer : récepteurs du facteur de croissance plaquettaire, Patelet Derived Growth Factor (PDGFRa et PDGFRJ3), facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR1, VEGFR2 et VEGFR3), facteur de cellule souche (KIT), du récepteur Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3).

- Données pharmacocinétique

- **Métabolisme**

Après administration par voie orale, le Sunitinib est lentement absorbé (6-12h). Sa demi-vie est comprise entre 40 et 60 heures. Le Sunitinib est fortement métabolisé par le cytochrome CYP3A4 selon deux principales voies métaboliques : la N-déséthylation de la diéthylamine et l'hydroxylation oxydative du groupement indolylidène/diméthylpyrrole.

- **Elimination**

Le Sunitinib est éliminé principalement par voie fécale 61 %, et seulement 16 % par les urines sous la forme inchangée ou sous forme de N-deséthylsunitinib.

B. Données cliniques

- Indications thérapeutiques dans le cancer du rein

Sunitinib est indiqué dans le traitement de première ligne des cancers du rein stade avancés et/ou métastatiques chez l'adulte.

- Ajustements de doses

- **Tolérance et innocuité**

Des ajustements de doses par paliers de 12,5 mg pourront être effectués. La dose journalière ne devra pas excéder à 75 mg ni être inférieure à 25 mg, ou un changement du schéma thérapeutique (prise pendant deux semaines et fenêtre d'une semaine), un cycle de 6 semaines.

- **Médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de sunitinib**

inhibiteur du CYP3A4, le kétoconazole, ritonavir, l'itraconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, le jus de pamplemousse peut augmenter les concentrations de sunitinib. L'association de sunitinib avec des inhibiteurs du CYP3A4 devra donc être évitée, si cela n'est pas possible, la dose de sunitinib pourra être réduite jusqu'à une dose minimale journalière de 37,5 mg, sous surveillance étroite de la tolérance.

- **Médicaments pouvant diminuer des concentrations plasmatiques de sunitinib**

inducteur du CYP3A4, la rifampicine, dexaméthasone, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine, le phénobarbital. L'association de sunitinib avec des inducteurs du CYP3A4 devra donc être évitée, si cela n'est pas possible, la dose de sunitinib pourra être augmentée par paliers de 12,5 mg (jusqu'à une dose maximale journalière de 87,5 mg), sous surveillance étroite de la tolérance.

- Populations particulières

- **Personnes âgées**

Environ un tiers des patients ayant participé aux études cliniques, étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucune différence significative relative à la tolérance ou à l'efficacité n'a été observée par rapport à des patients plus jeunes.

- **Altération de la fonction hépatique**

Aucun ajustement de la dose initiale du sunitinib n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A et B de Child-Pugh).

- **Altération de la fonction rénale**

Aucun ajustement de la dose initiale de sunitinib n'est exigé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (modérée à sévère).

- Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients.

- Interactions médicamenteuses

Traitements inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4, médicaments allongeant l'espace QT, anticoagulants, pamplemousse.

- Fertilité, grossesse et allaitement

- **Grossesse**

Il n'existe pas de données concernant son utilisation chez la femme enceinte. Il est recommandé aux femmes en âge de procréer et aux patients masculins d'avoir recours à une méthode efficace de contraception pendant le traitement et au moins deux semaines après l'arrêt du traitement.

- **Allaitement**

Aucune donnée sur le passage du Sunitinib dans le lait maternel n'est disponible.

- **Fertilité**

Les études effectuées chez l'animal ont montré que la fécondité mâle et femelle peut être affectée par un traitement par Sunitinib.

- **Surdosage** Il n'existe pas d'antidote spécifique à un surdosage par sunitinib, le traitement devra être symptomatique.

4.2.3.2.1.3 Pazopanib [265,266,267]

A. Données pharmacologique

- Formes pharmaceutiques

200 mg, 400 mg comprimés pelliculés.

- Données pharmacodynamique

Le pazopanib est un Inhibiteur de protéine Tyrosine-Kinase (ITK) puissant, visant plusieurs cibles : des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR1, VEGFR2, et VEGFR3), des récepteurs du facteur de croissance plaquettaire (PDGFR α et PDGFR β) et le récepteur du facteur de cellule souche (c-KIT).

- Données pharmacocinétique

- **Métabolisme**

Après administration par voie orale, le Pazopanib est incomplètement absorbé (Tmax : 2-8h, F : 14-39 %) du fait d'une faible solubilité dans le tube digestif. Le Pazopanib subit au niveau hépatique un métabolisme oxydatif impliquant principalement le cytochrome CYP3A4, les cytochromes CYP1A2 et CYP2C8 ayant un rôle accessoire.

- **Élimination**

Le Pazopanib est principalement éliminé par voie fécale : 82 % et moins de 3 % dans l'urine sous forme inchangée ou sous forme de métabolites.

B. Données cliniques

- Indications thérapeutiques dans le cancer du rein

Pazopanib est indiqué chez l'adulte en traitement de 1^{ère} ligne des cancers du rein avancés ou métastatiques, et chez les patients préalablement traités par des cytokines.

- Posologie et mode d'administration

La dose de pazopanib recommandée dans le traitement du RCC est de 800 mg une fois par jour. Le pazopanib doit être pris au moins une heure avant ou deux heures après un repas. Les comprimés pelliculés de pazopanib doivent être pris entiers avec de l'eau et non cassés ou écrasés.

- Ajustement de dose

La dose devra être ajustée par paliers de 200 mg en fonction de la tolérance individuelle au traitement afin de pouvoir gérer les effets indésirables.

- Population particulières

- **Sujets âgés**

Globalement aucune différence cliniquement significative n'a été observée concernant la sécurité du pazopanib entre les sujets de plus de 65 ans et les plus jeunes.

- **Insuffisance rénale**

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min.

- **Insuffisance hépatique**

L'administration du pazopanib aux patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée doit être envisagée avec prudence avec un suivi attentif de la tolérance au traitement.

- Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients.

- Interactions médicamenteuses

Traitement inhibiteur ou inducteurs du CYP3A4. Pamplemousse, les médicaments augmentant le PH gastrique.

- **Fertilité, grossesse et allaitement** : voir Sunitinib.

- **Surdosage** : voir Sunitinib.

4.2.3.2.1.4 Sorafénib [268]

-Dénomination du médicament

Nexavar 200 mg, comprimés pelliculés.

-Forme pharmaceutique

Comprimé pelliculé (comprimé).

-Indications thérapeutiques

Sorafénib est indiqué dans le traitement du carcinome rénal avancé et/ou métastatique après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés.

-Posologie

La dose recommandée chez l'adulte est de 400 mg de sorafénib (2 comprimés de 200 mg) deux fois par jour (soit une dose totale journalière de 800 mg). Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

-Adaptations posologiques

Une interruption temporaire ou une diminution de la posologie du sorafénib peut s'avérer nécessaire en cas de suspicion d'effets indésirables liés au médicament. La posologie sera ramenée à deux comprimés de 200 mg de sorafénib une fois par jour.

-Mode d'administration

Voie orale, il est recommandé d'administrer le sorafénib en dehors des repas (1 heure avant ou 2 heures après) ou avec un repas pauvre ou modérément riche en graisses. Doit être avalés avec un verre d'eau.

-Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un de ses excipients.

-Interactions médicamenteuses

L'administration concomitante de néomycine ou d'autres antibiotiques à l'origine de perturbations de la flore gastro-intestinale saprophyte peut conduire à une diminution de la biodisponibilité du sorafénib.

-Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, ayant démontré *in vitro* et *in vivo* des propriétés à la fois anti-prolifératives et anti-angiogéniques.

Le sorafénib inhibe l'activité des cibles présentes dans les cellules tumorales (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, et FLT-3) et la vascularisation tumorale (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3, et PDGFR-β).

Les RAF kinases sont des sérine/thréonine kinases, alors que les c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3, et PDGFR-β sont des récepteurs tyrosine kinase.

4.2.3.2.1.5 Axitinib [269]

-Dénomination du médicament

Inlyta 1 mg, 3mg, 5mg, 7mg comprimés pelliculés.

-Forme pharmaceutique

Comprimé pelliculé (comprimé).

-Indications thérapeutiques

Axitinib est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique après échec d'un traitement antérieur par antiangiogénique ou cytokine.

-Posologie

La dose d'axitinib recommandée est de 5 mg deux fois par jour. Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

-Ajustements de doses

Une augmentation ou une diminution de la dose est recommandée selon la tolérance individuelle au traitement. La dose d'axitinib peut être augmentée jusqu'à un maximum de 10 mg deux fois par jour, et peut être diminuée à 3 mg deux fois par jour, puis si nécessaire à 2 mg deux fois par jour.

-Interaction médicamenteuse

-Administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4/5 :

Peut augmenter les concentrations plasmatiques d'axitinib. Il est recommandé d'opter pour un autre médicament concomitant ayant peu ou pas d'effet sur l'inhibition du CYP3A4/5. Une diminution d'environ 50% de la posologie d'axitinib est recommandée.

-Administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4/5 :

Peut diminuer les concentrations plasmatiques d'axitinib. Il est recommandé d'opter pour un autre médicament concomitant ayant peu ou pas d'effet sur l'induction du CYP3A4/5. Une augmentation progressive de la dose d'axitinib est recommandée.

-Mode d'administration

Axitinib doit être pris par voie orale. Deux fois par jour, à intervalles d'environ 12 heures, au cours ou en dehors d'un repas. Ils doivent être avalés entiers avec un verre d'eau.

-Contre-indications

Hypersensibilité à l'axitinib ou à l'un de ses excipients.

-Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Agents antinéoplasiques, inhibiteur de protéines kinases. Inhibiteur de tyrosine kinase puissant et sélectif des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3).

4.2.3.2.1.6 Cabozantinib [270]

-Dénomination du médicament

CABOMETYX 20 mg, 40 mg, 60 mg, comprimé pelliculé.

-Forme pharmaceutique

Comprimé pelliculé.

-Indications thérapeutiques

Il est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé et après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).

-Posologie

La dose recommandée de Cabozantinib est de 60 mg une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé pour le patient ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

-Ajustement des doses

La prise en charge des effets indésirables suspectés d'être liés au traitement peut nécessiter une interruption temporaire du traitement par CABOMETYX et/ou une réduction de la dose. Dans cette situation, il est recommandé de réduire la dose à 40 mg par jour, puis à 20 mg par jour.

-Interaction médicamenteuse

Les médicaments concomitants qui sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 doivent être utilisés avec prudence et l'utilisation régulière de médicaments qui sont de puissants inducteurs de CYP3A4 doit être évitée. Le choix d'un autre médicament concomitant n'ayant pas ou peu de potentiel d'induction ou d'inhibition du CYP3A4 doit être envisagé.

-Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

-Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agent antinéoplasique, inhibiteur de la protéine kinase.

-Mécanisme d'action

Le cabozantinib est une petite molécule qui inhibe plusieurs récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) impliqués dans la croissance et l'angiogenèse tumorale, le remodelage osseux pathologique, la résistance aux médicaments et la progression métastatique du cancer. Le cabozantinib été identifié comme inhibiteur de MET (récepteur du facteur de croissance hépatocytaire de nature protéique) et des récepteurs VEGF. De plus, le cabozantinib inhibe d'autres tyrosines kinases, notamment le récepteur GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYR03, MER, le récepteur du facteur des cellules souches (KIT), TRKB, la tyrosine kinase analogue à Fms-3 (FLT3) et TIE-2.

4.2.3.2.2 Thérapies ciblant mTOR

mTOR intervient très en aval dans la transduction du signal, à la fois au niveau de la cellule tumorale, en amont de HIF et en aval des récepteurs de facteurs de croissance, et au niveau de la cellule endothéliale. mTOR joue donc un rôle pro-angiogène et également un rôle de facilitation de la croissance de la cellule tumorale elle-même. Ce rôle pouvant être indépendant de la voie VHL/HIF, il peut s'observer dans les cancers à cellules claires mais également dans les autres types histologiques. Plusieurs molécules ciblant mTOR ont été développées.

4.2.3.2.2.1 Evérolimus [271]

-Dénomination du médicament

Afinitor 2,5 mg, 5 mg, 10 mg comprimés.

-Forme pharmaceutique

Comprimé.

-Indications thérapeutiques

Everolimus est indiqué dans le traitement du cancer du rein avancé et/ou métastatique chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF.

-Posologie

La dose recommandée d'évérolimus est de 10 mg une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

-Ajustement de la posologie

La prise en charge d'effets indésirables graves et/ou mal tolérés suspectés d'être liés au traitement peut nécessiter une réduction de dose et/ou une interruption temporaire du traitement. S'il est nécessaire de diminuer la posologie, la dose recommandée est de 5 mg par jour.

-Mode d'administration

Everolimus doit être pris par voie orale une fois par jour à la même heure chaque jour, avec ou sans aliments de façon constante. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau.

-Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, ou à l'un de ses excipients.

-Interaction médicamenteuse

L'administration concomitante avec des inhibiteurs et des inducteurs du CYP3A4 ou de la glycoprotéine P (PgP), doit être évitée. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, des ajustements de dose peuvent être envisagés.

L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée au cours du traitement par everolimus.

-Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents anti-néoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase.

-Mécanisme d'action

L'évérolimus est un inhibiteur sélectif de mTOR (mammalian target of rapamycin –cible de la rapamycine chez les mammifères). mTOR est une sérine-thréonine kinase dont l'activité est connue comme étant dérégulée dans de nombreux cas de cancers humains.. L'évérolimus réduit les taux du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) qui potentialise le processus d'angiogénèse tumoral. L'évérolimus est un inhibiteur puissant de la croissance et de la prolifération des cellules tumorales, des cellules endothéliales, des fibroblastes et des cellules musculaires lisses vasculaires et il a été montré qu'il réduisait la glycolyse des cellules tumorales *in vitro* et *in vivo*.

4.2.3.2.2 Temsirolimus [272]

-Dénomination du médicament

Torisel 30 mg solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion.

-Composition qualitative et quantitative

Chaque flacon de solution à diluer pour solution pour perfusion contient : 30 mg de temsirolimus.

-Forme pharmaceutique

Solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion (solution à diluer stérile).

-Indications thérapeutiques

Temsirolimus est indiqué en traitement de première intention du carcinome rénal avancé et/ou métastatique chez les patients adultes présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique.

-Posologie

Dans le carcinome rénal avancé, la posologie recommandée du temsirolimus est de 25 mg, administrés en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 à 60 minutes une fois par semaine. Le traitement par temsirolimus doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

-Ajustement des doses

Le traitement d'effets indésirables suspectés peut nécessiter une interruption temporaire du traitement avec le temsirolimus et/ou une réduction de la dose administrée. Si un effet indésirable suspecté ne peut être résolu par un espacement des perfusions, la dose de temsirolimus pourra alors être réduite par paliers de 5 mg/semaine.

-Mode d'administration

Temsirolimus est réservé à l'administration par voie intraveineuse. La solution diluée doit être administrée en perfusion intraveineuse.

-Contre-indications

Hypersensibilité au temsirolimus, à ses métabolites (notamment le sirolimus), au polysorbate 80 ou à l'un de ses excipients.

-Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase.

-Mécanisme d'action

Le temsirolimus est un inhibiteur sélectif de la protéine mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères). Le temsirolimus se lie à une protéine intracellulaire (FKBP-12), puis le complexe protéine/temsirolimus se lie à son tour à la protéine mTOR et en inhibe l'activité, qui consiste à réguler la division cellulaire.

4.2.3.3 Problématiques liées aux thérapies ciblées

4.2.3.3.1 Positionnement respectif des différentes molécules

L'émergence concomitante de plusieurs thérapies ciblées soulève bien évidemment le problème de leur positionnement respectif dans l'arsenal thérapeutique. En effet, ces nouvelles molécules ont été testées dans des essais thérapeutiques de manière parallèle, dans des situations cliniques et avec des critères d'inclusion légèrement différents, notamment en ce qui concerne les types histologiques. La place restant à l'immunothérapie devra également être précisée. Il est probable que la définition biologique de facteurs prédictifs de réponse ou de non-réponse aux différents traitements permettrait de mieux sélectionner, pour chaque patient, le traitement qui va lui apporter un réel bénéfice.

4.2.3.3.2 L'apparition de résistance

Ces différentes molécules ont prouvées leur intérêt, cependant les cliniciens sont cependant confrontés à l'émergence de résistances d'emblée ou secondaires. Les données cliniques validant ces prescriptions sont encore faibles. C'est donc la meilleure connaissance possible de la biologie de ces résistances qui permettra de mettre aux points de nouveaux traitements pouvant contourner celles-ci [273].

4.2.3.3.3 Associations de thérapies ciblées

Une autre question rapidement évoquée pour ces traitements est celle de leur association [274]. Il existe un rationnel théorique pour associer deux classes différentes, comme les inhibiteurs de tyrosine kinase multi-cibles et les inhibiteurs de mTOR, par exemple. En effet, leurs cibles étant suffisamment différentes mais pouvant avoir des interactions entre elles, on peut imaginer que ces associations produisent des effets synergiques. De plus, leurs profils de toxicité sont assez différents pour espérer ne pas produire trop d'intolérance en association. Il n'y a cependant que peu de modèles précliniques proposant ces associations.

4.2.3.3.4 Critères biologiques pronostiques et prédictifs de réponse au traitement

L'implication des voies de signalisation dans la carcinogénèse -au cœur même du mécanisme d'action des thérapies ciblées- a permis d'étudier les différentes molécules activées (ou non) dans ces voies comme facteurs pronostiques, mais également en tant que facteurs prédictifs de réponse ou de non-réponse.

L'inactivation de VHL pourrait intervenir comme facteur de bon pronostic mais ces données diffèrent dans les études en fonction du stade localisé ou métastatique de la tumeur, du type d'altération du gène VHL [275]. Par ailleurs, l'inactivation de VHL pourrait créer une dépendance particulière de la tumeur à cette voie : il apparaît donc intéressant d'étudier ce paramètre comme facteur de meilleure sensibilité aux traitements les inhibant. Une étude retrouve un tel lien en termes de réponse, mais pas en termes de survie, après analyse des mutations entraînant une perte de fonction [276]. D'autres molécules en aval de pVHL, notamment HIF et CA IX [277], semblent intéressantes comme facteurs pronostiques : la surexpression de HIF, et la sous-expression de CA IX seraient de mauvais pronostic, même s'il existe des études contradictoires ; le rôle de HIF en tant que facteurs prédictifs de réponse a été présenté dans une étude, avec une plus grande probabilité de réponse chez les patients présentant une forte expression de HIF [278]. L'étude de l'expression du VEGF apparaît quant à elle particulièrement intéressante à la fois comme facteur de mauvais pronostic en cas de surexpression et comme possible facteur prédictif de réponse aux traitements antiangiogènes. On peut également s'intéresser à l'expression du VEGFR. La variation des taux de VEGF et de ses récepteurs sous traitement pourrait aussi avoir un intérêt lors du suivi thérapeutique des patients traités. En ce qui concerne la voie PI3K/Akt/mTOR, une étude a montré que différentes molécules de cette voie (PTEN, Akt, mTOR et p70S6) présentaient une valeur pronostique intéressante [279]. Une autre étude affirme par ailleurs que l'expression de la protéine p70S6 activée pourrait être prédictive de réponse au temsirolimus [280].

Il est pertinent de s'intéresser au phénotype angiogénique lui-même, plutôt qu'à des molécules particulières. La définition de ces nouveaux facteurs pronostiques et prédictifs n'aura d'intérêt que si elle peut être standardisée, reproductible en routine et si elle apporte un gain en terme de changement de stratégie thérapeutique par rapport aux critères pronostiques standards. Les études publiées jusqu'à présent représentent encore trop peu de patients, et n'ont pas été validées par des études prospectives.

4.2.3.4 Autres cibles

L'efficacité remarquable de ces premières thérapies ciblées, bouleversant les schémas thérapeutiques du cancer du rein, incite à poursuivre dans cette voie, et d'autres molécules pourraient émerger comme potentiellement intéressantes.

Le ciblage des facteurs de croissance épithéliaux, et au premier plan de l'EGF, a fait l'objet d'études dans le cancer du rein. Des essais de molécules ciblant l'EGF et l'EGFR ont été menés, que ce soit seules ou en association avec les traitements antiangiogènes. Les études comprenant de plus grandes cohortes de patients n'ont pas montré d'avantage pour ces molécules dans les différentes situations où elles ont été testées.

Une autre cible potentiellement intéressante dans le cancer du rein est HI. Son rôle central dans la carcinogénèse du CCRCC, ainsi que son importance démontrée dans d'autres types tumoraux a conduit au développement d'inhibiteurs spécifiques. Plusieurs essais sont en cours actuellement. Il conviendra bien évidemment de leur trouver une juste place à côté des inhibiteurs de mTOR et des traitements antiangiogènes.

4.2.4 Immunothérapie

A l'heure où l'arsenal thérapeutique ne cesse de s'enrichir de nouveaux agents ciblés, l'espoir se porte à nouveau sur l'immunothérapie.

4.2.4.1 Nivolumab [281,282]

-Dénomination du médicament et forme pharmaceutique

OPDIVO 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion.

-Indications thérapeutiques

Est indiqué en association avec ipilimumab dans le traitement d'un CCR avancé ou métastatique présentant un risque intermédiaire ou élevé et en monothérapie après un traitement antérieur.

-Posologie

La dose recommandée est de 3 mg/kg, administrée en perfusion IV de 60 minutes, toutes les 2 semaines en monothérapie et toutes les 3 semaines en association. Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement.

-Ajustement des doses

Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées. Des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement.

-Mode d'administration

Nivolumab doit être exclusivement administré par voie intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse sur une période de 60 minutes.

-Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un de ses excipients.

-Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasique, anticorps monoclonal.

-Mécanisme d'action

Nivolumab est un anticorps monoclonal humain (HuMAb) de type immunoglobuline G4 (IgG4), qui se lie au récepteur Programmed Death-1 (PD-1) et bloque son interaction avec Programmed Death-Ligand (PD-L1 et PD-L2). La liaison du PD-1 avec les ligands PD-L1 et PD-L2, qui sont exprimés sur les cellules présentatrices d'antigène et peuvent être exprimés par les cellules tumorales ou par d'autres cellules du micro-environnement tumoral, entraîne une inhibition de la prolifération des cellules T et de la sécrétion de cytokines. Nivolumab potentialise les réponses des cellules T, incluant les réponses antitumorales, par un blocage de la liaison de PD-1 aux ligands PD-L1 et PD-L2.

4.2.4.2 Ipilimumab [282-283]

-Dénomination du médicament

YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.

-Forme pharmaceutique

Solution à diluer pour perfusion (solution stérile).

-Indications thérapeutiques

Ipilimumab est indiqué en association avec nivolumab dans le traitement des carcinomes à cellule rénale, avancé ou métastatique chez les patients adultes présentant un risque intermédiaire ou élevé.

-Posologie

La dose recommandée est de 1 mg/kg d'ipilimumab, administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes, toutes les 3 semaines. Le traitement par ipilimumab doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement.

-Mode d'administration

Ipilimumab doit être exclusivement administré par voie intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse sur une période de 60 minutes.

-Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

-Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasique, anticorps monoclonal.

-Mécanisme d'action

L'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) est un régulateur majeur de l'activité des cellules T. Ipilimumab est un inhibiteur du point de contrôle immunitaire CTLA-4 qui bloque les signaux inhibiteurs des cellules T induits par la voie du CTLA-4, en augmentant le nombre de cellules T-effectrices réactives qui se mobilisent pour augmenter l'attaque immunologique directe des cellules T contre les cellules tumorales. Le blocage du CTLA-4 peut également réduire la fonction des cellules T régulatrices, ce qui peut contribuer à une réponse immunitaire anti-tumorale. Ipilimumab peut réduire sélectivement les cellules T régulatrices au niveau du site de la tumeur, conduisant à une augmentation du ratio intratumoral cellules T effectrices / cellules T régulatrices, qui entraîne la mort des cellules tumorales.

4.2.5 Effets indésirables des traitements systémiques :

4.2.5.1 Effets secondaires du sunitinib

- **Toxicité cutanée**

Les manifestations sont variées : Syndrome main-pied (SMP) chez 15% des patients allant de l'érythème aux hyperkératoses douloureuses, rash cutané [284]. Décoloration des cheveux, coloration jaunâtre de la peau, œdème périorbitaire, peau sèche, hémorragies. Les réactions rapportées ci-dessus n'ont pas été cumulatives, elles ont généralement été réversibles et en général n'ont pas nécessité l'interruption du traitement.

- **Hémorragies**

Elle survient chez 20 à 30 % des patients, le plus souvent, il s'agit d'épistaxis, plus rarement de rectorragies, de gingivorragies, d'hémorragies digestives hautes.

- **Effets secondaires gastro-intestinaux**

Anorexie

Elle survient chez 10 à 20 % des patients. Son intensité dépasse exceptionnellement le grade II [285,286]. Elle peut être consécutive à une hypothyroïdie [287, 288], aux autres effets secondaires gastro-intestinaux (diarrhée, stomatite, nausées) du sunitinib, à une modification du goût.

Nausées et vomissements

Les nausées surviennent chez 20 % des patients, les vomissements surviennent chez près de 15 % des patients. Dans moins de 5 % des cas, ils sont sévères (grade III ou IV) [285,286].

Diarrhées

Elles surviennent chez 50 à 60 % des patients. Elles sont sévères dans moins de 10 % des cas [285,286].

Stomatite

Elle survient chez près de 30 % des patients mais elle est sévère dans moins de 5 % des cas.

- **Hypertension artérielle (HTA)**

Un effet de classe des inhibiteurs de l'angiogénèse. Elle survient chez 5 à 61 % des patients [285,286].

La survenue d'une hypertension et son intensité soient corrélées à la réponse au sunitinib [264].

- **Hématotoxicité**

Une neutropénie et une thrombopénie sont observées chez 70 à 80 % des cas, elles sont sévères chez 10 à 15 % des patients. Aucun cas de fièvre neutronique n'a été rapporté [285,286].

- **Toxicité cardiaque**

Une diminution de la Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche (FEVG) est observée chez 10 à 15 % des patients sous sunitinib. Cependant, cette diminution de la FEVG n'est symptomatique que chez 1

à 3 % des patients [289,290]. Une arythmie, une bradycardie, un allongement du QT et du PR ont été observés dans moins de 1 % des cas [291,292].

- **Asthénie**

Elle représente la plainte principale des patients. Elle est observée chez plus de 50 % des patients. Elle est sévère (grade III ou IV) dans 10 % des cas [285,286]. Elle est multifactorielle : on observe en effet une déshydratation et une dénutrition liées aux effets gastro-intestinaux, de l'hypothyroïdie et de l'anémie. Un syndrome dépressif secondaire peut participer fortement à cette asthénie.

- **Hypothyroïdie**

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 [287,288].

- **Effets thromboemboliques veineux et artériels**

Des événements thromboemboliques veineux liés au traitement ont été rapportés chez environ 1,0 %.

- **Hépatotoxicité**

Observées chez < 1 % des patients présentant une tumeur solide et traités par le sunitinib.

- **Autres :**

Autres effets indésirables du sunitinib ont été rapportés dans les essais cliniques (Annexe 10) [263].

4.2.5.2 Effets secondaires du pazopanib

- **Effets secondaires hépatiques**

Des cas d'insuffisance hépatique ont été rapportés au cours de l'utilisation du pazopanib. Dans les études cliniques avec le pazopanib, des augmentations des transaminases sériques (ALAT, aspartate aminotransférase [ASAT]) et de la bilirubine ont été observées.

- **Dysfonctionnement cardiaque/Insuffisance cardiaque**

Des cas de dysfonctionnement cardiaque tels qu'une insuffisance cardiaque congestive et une diminution de la FEVG ont été observés dans les essais cliniques réalisés avec le pazopanib.

- **Evénements thrombotiques artériels**

Infarctus du myocarde, accident ischémique et accident ischémique transitoire ont été observés.

- **Autres :**

Autres effets indésirables du pazopanib ont été rapportés dans les essais cliniques (Annexe 11) [267].

4.2.5.3 Effets secondaires des autres traitements systémiques :

Autres effets indésirables des différents traitements systémiques du cancer du rein ont été rapportés dans les essais cliniques (Annexe 12).

4.2.6 Gestion des effets indésirables des traitements systémiques

La gestion et la prévention des effets indésirables des traitements systémiques est nécessaire afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cancer rénal métastatique [293,294].

Les effets indésirables les plus observés sont :

- **Asthénie**

Asthénie GI, GII : pas de modification de dose, asthénie GIII, GIV : suspension temporaire de traitement, rechercher une hypothyroïdie, un soutien psychologique.

- **Toxicité digestive**

Diarrhée GI, GII dans 90% des cas : pas de modification de dose, l'hydratation et les traitements anti-diarrhéiques oraux suffisent, diarrhée GIII, GIV le traitement doit être interrompu jusqu'à diminution de l'intensité des diarrhées .

- **Toxicité cutané**

Eviter l'exposition solaire, les douches et bains très chauds, les chaussettes et vêtements serrés, les traumatismes des mains et des pieds (jardinage, bricolage, ...), l'hydratation locale : crèmes émollientes (BEPANTHENE), photo protection. En cas de forme sévère : réduction posologique voire interruption transitoire du traitement.

- **L'hypertension artérielle**

La prise d'un traitement antihypertenseur précédant la mise sous sunitinib impose l'ajustement de ce dernier avant le début du traitement. Trois mesures doivent être réalisées le matin et le soir, trois jours par semaine lorsque les patients sont sous traitement. Les objectifs tensionnels sont : une pression artérielle systolique inférieure à 140 mmHg et une pression artérielle diastolique inférieure à 90 mmHg.

- **Toxicité cardiaque**

Une diminution de la FEVG en dessous de 50 % ou de 20 % par rapport à la mesure de référence impose une diminution de dose. En cas de symptômes d'insuffisance cardiaque gauche, le traitement doit être interrompu.

4.2.7 Indications des traitements systémiques

4.2.7.1 Carcinome rénal à cellules claires

Recommandations des traitements systémiques dans le CCRm à cellules claires [282, 295-299]

1^{ère} ligne	Faible risque	Risque intermédiaire	Haut risque
	Standard	Standard	Standard
	Sunitinib Pazopanib	Nivolumab+Ipilimumab Cabozantinib	Nivolumab+Ipilimumab Cabozantinib
		Options Sunitinib Pazopanib	Options Sunitinib Temsirolimus
2^{ème} ligne	Après antiangiogénique		Après immunothérapie
	Standard		Standard
	Nivolumab Cabozantinib		Pas de standard
	Options Axitinib Sorafenib		Options Antiangiogénique
3^{ème} ligne	Après antiangiogénique+Nivolumab	Après antiangiogénique+cabozantinib	
	Standard	Standard	
	Cabozantinib	Nivolumab	
	Options Axitinib Sorafenib Everolimus	Options Axitinib Sorafenib Everolimus	

4.2.7.2 Carcinome rénal non à cellules claires

Les anti-VEGF représentent le standard dans cette situation clinique. Plusieurs études suggèrent que l'utilisation d'inhibiteurs de mTOR est possible mais inférieure en première ligne aux anti-VEGFR [299-301]. L'inclusion dans un essai clinique doit être encouragée chaque fois que possible.

4.3 Traitements des métastases osseuses

Privilégier le dénosumab par rapport à l'acide zolédronique chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique, mais avec un risque augmenté d'ostéonécrose [302-304].

La radiothérapie peut être proposée soit à visée antalgique ou à visée décompressive pour des métastases osseuses vertébrales avec compression médullaire. Une cimentoplastie pour un effet antalgique, une laminectomie pour une compression médullaire pour des métastases osseuses vertébrales.

4.4 Traitements symptomatiques

Fait partie de la prise en charge du CCR. Plusieurs symptomatologies sont retrouvées en rapport avec la tumeur, son extension locorégionale et métastatique. La douleur étant le maître symptôme.

SUIVI

1. Suivi après traitement chirurgical des tumeurs localisées ou localement avancées

Le suivi d'un patient présente un intérêt si un traitement spécifique à l'événement attendu peut être proposé pour augmenter la quantité et/ou la qualité de vie. 40% des patients atteints d'un cancer du rein décèdent de cette maladie [305]. Après néphrectomie, environ un tiers des tumeurs évolue sur un mode local ou métastatique [306]. 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.

Tableau 19 : Suivi postopératoire du cancer du rein localisé ou localement avancé [299]

Proposition de suivi postopératoire après chirurgie du cancer du rein localisé ou localement avancé.			
Groupe à risque	Faible	Intermédiaire	Élevé
Modalités	TDM TAP Alternance possible avec échographie ou IRM rénale	TDM TAP L'IRM abdominale peut aussi être utilisée associée à une TDM thoracique sans injection	TDM TAP L'IRM abdominale peut aussi être utilisée associée à une TDM thoracique sans injection
Fréquence	À 6 mois, Puis tous les ans pendant 3 ans Ultime contrôle à 5 ans	Tous les 6 mois pendant 2 ans, Puis tous les ans pendant 3 ans, Puis tous les 2 ans pendant 4 ans	Tous les 6 mois pendant 3 ans, Puis tous les ans pendant 3 ans, Puis tous les 2 ans pendant 4 ans
Durée	5 ans	10 ans	10 ans

1.1 Récidive locale

La récidive locale est rare après exérèse de tumeurs localisée (T1-3 N0M0). Le risque augmente avec la taille de la tumeur, la présence d'une marge d'exérèse positive, la multifocalité ou le grade tumoral [307]. Plus de 95 % des récurrences surviennent dans les 5 premières années du suivi [308]. La TDM abdominale est plus performante que l'échographie pour dépister une récurrence locale [308].

1.2 Récidive sur le rein controlatéral

Le risque de développement d'une tumeur sur le rein controlatéral est évalué à 2 % [309] avec un délai médian de 61 à 71 mois [309]. La prise en charge d'une tumeur métachrone sur le rein controlatéral est similaire à celle d'une tumeur de novo, et une exérèse chirurgicale est recommandée [310].

1.3 Métastases

Le risque d'apparition de métastases après chirurgie a été évalué entre 30 et 40 % avec un délai médian de 15 mois [309]. Le premier site métastatique est pulmonaire. La TDM est supérieure à la radiographie pour la détection de lésions pulmonaires [311]. Plusieurs modèles pronostiques ont été développés pour prédire le risque de survenue de métastases à distance de la chirurgie. Le système University of California Los Angeles Integrated Staging System (UISS) est simple d'utilisation et a la meilleure valeur prédictive. Il n'y a pas de consensus sur la durée idéale du suivi. La majorité des récurrences surviennent dans les 5 ans. Cependant des métastases peuvent apparaître tardivement et sont alors volontiers solitaires et accessibles à un traitement local.

1.4 Fonction rénale

Environ 25 % des patients candidats à une néphrectomie ont un certain degré d'insuffisance rénale [170]. Il a été démontré un lien entre niveau de fonction rénale, événements cardiovasculaires et survie globale [312]. Le risque cumulatif d'insuffisance rénale à 10 ans, définie par une créatininémie supérieure à 2 mg/dl, est de 22,4 % après néphrectomie élargie et 11,6 % en cas de néphrectomie partielle de principe [313]. Le suivi préconisé de la fonction rénale consiste en la mesure de la pression artérielle, la recherche d'une protéinurie par bandelette, la détermination de la créatinine plasmatique et l'estimation de la clairance de la créatinine au mieux par la formule de MDRD [314].

2. Suivi après traitement ablatif d'un cancer du rein localisé

Les ablations thermiques nécessitent une surveillance avec bilan d'imagerie à 2 mois, 6 mois puis à 1 an, puis tous les ans pendant une durée qui n'est pas clairement définie. Les examens les plus performants sont l'IRM et la TDM [315]. Le diagnostic de récurrence locale précoce est souvent difficile et nécessite une comparaison attentive à l'imagerie pré-thérapeutique.

Compte tenu des difficultés de guidage de la biopsie, le diagnostic de récurrence ne repose pas sur celle-ci, et un nouveau traitement peut être proposé sur la présence d'une prise de contraste ovale, le plus souvent située en périphérie de la lésion au contact de la partie profonde ou du parenchyme rénal non tumoral.

3. Suivi en cas de tumeur du rein métastatique

Le suivi est classiquement effectué par TDM thoraco-abdomino- pelvienne tous les 3 à 6 mois. L'évaluation de la réponse tumorale est évaluée selon les critères Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST 1.1) [316], d'autres méthodes ont été utilisées pour évaluer la réponse des CCRm sous anti-angiogénique. Ce sont les critères Choi [317,318], les critères Choi modifiés [319], et les critères de densité et de taille en TDM (SACT) [320]. (Annexe 13)

4. Traitement des récurrences

4.1 Récurrence locale ou métastase unique

4.1.1 Modalités

-Chirurgie.

-Radiothérapie palliative.

◦ Dose 40 à 45 Gy fractionnement standard fractionnement standard.

◦ Nouvelle technique si ré-irradiation ou localisation de la masse tumorale : tomothérapie /Cyber Knife.

-Traitement systémique.

4.1.2 Indications

-Si récurrence tardive (> 1 an), exérèse de la métastase si techniquement réalisable :

◦ Si exérèse complète: surveillance.

◦ Si exérèse incomplète : Radiothérapie et/ou traitement systémique.

-Si récurrence < 1 an, surveiller l'évolutivité de la lésion:

◦ Si évolution lente, discuter en RCP la chirurgie,

◦ Si non traitement systémique +/- traitement local dans un deuxième temps.

-Si récurrence rénale controlatérale, exérèse chirurgicale ou traitement ablatif.

-Pet Scan : possible en cas de chirurgie envisagée à la recherche d'autres localisations à distance.

Il n'a de valeur que si le résultat est positif, tout en tenant compte de sa faible sensibilité.

4.2 Récurrence multiple

Traitement systémique.

PARTIE PRATIQUE

PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE

PROTOCOLE DE L'ÉTUDE

1. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Le but de notre travail est d'évaluer l'impact des différents facteurs pronostiques du carcinome rénal métastatique sur la réponse tumorale et l'évolution de la maladie, chez les patients traités par thérapie ciblée, de comparer ces résultats aux données de la littérature et de chercher à mieux définir le choix thérapeutique en fonction du profil du patient.

1.1 Objectif principal

- Évaluer la survie sans progression (SSP) des malades présentant un carcinome rénal métastatique selon leur classification pronostique.

.

1.2 Objectifs secondaires

-Établir le profil épidémiologique, clinique et para clinique des patients atteints d'un carcinome rénal métastatique, colligés au niveau du centre de lutte contre le cancer « CLCC » de Sétif.

-Évaluer la réponse tumorale du carcinome rénal métastatique en fonction des caractéristiques cliniques et paracliniques.

-Étudier le profil de tolérance des thérapeutiques ciblées.

-Contribuer aux choix thérapeutiques en fonction des modalités pratiques disponibles.

2. MATÉRIELS ET MÉTHODES

2.1 Type et durée de l'étude

Il s'agit d'une enquête descriptive mono centrique type pronostic, portant sur l'ensemble des cas du carcinome rénal métastatique, colligés au niveau du centre de lutte contre le cancer « CLCC » de Sétif, sur une période allant de janvier 2015 à Juin 2017, avec un suivi médian de 12 mois.

2.2 Lieu de l'étude

Service d'oncologie médicale : Centre de lutte contre le cancer « CLCC» de Sétif.

2.3 Population de l'étude

L'ensemble des cas du carcinome rénal métastatique pris en charge au niveau du service d'oncologie médicale du centre de lutte contre le cancer « CLCC » de Sétif.

2.4 Population cible

- Critères d'inclusion :
 - Adulte de plus de 18 ans.
 - Consentement éclairé du patient (Annexe 14).
 - Carcinome rénal confirmé par une étude histologique.
 - Stade métastatique.
 - Aucune contre-indication à une thérapie ciblée.
 - Indice de Karnofsky $\geq 70\%$ (Annexe 15).
 - Au moins une lésion mesurable.
 - Malade naïf de tout traitement.
 - Pris en charge au niveau du service d'oncologie médicale «CLCC» de Sétif.

- Critères de non inclusion :
 - Refus du patient.
 - Trouble neurologique ou psychiatrique.
 - Tumeur rénale bénigne.
 - Type histologique du cancer du rein autre que le carcinome.
 - Métastase d'une autre tumeur primitive.
 - Pas de preuve histologique de cancer.
 - Contre-indication à une thérapie ciblée.

2.5 Critère de jugement

Le critère de jugement de notre étude est la progression de la maladie ou le décès du malade.

La surveillance de l'évolution et de la réponse tumorale se fera toutes les 12 semaines, par un bilan clinique, radiologique et biologique avec mensuration des cibles cliniques.

L'évaluation se fera selon les critères RECIST 1.1.

3. DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

3.1 Recrutement des patients

Les patients présentant un carcinome à cellule rénale (CCR), confirmé par une étude histologique faite sur la biopsie rénale ou d'une métastase, ou l'étude histologique de la pièce opératoire de néphrectomie, sont reçus à la consultation des nouveaux malades. Lors de cette première consultation on a procédé à un interrogatoire, et à un examen physique complet afin de demander les examens complémentaires nécessaires.

Les malades présentant un CCRm et qui répondent aux critères d'éligibilité, sont enregistrés et inclus dans l'étude. Des examens fonctionnels et biologiques sont par la suite demandés dans le cadre d'un bilan pré-thérapeutique.

La prise en charge des malades se fait en hopital de jour.

3.2 Collecte des données

3.2.1 Base de données

Les dossiers d'admission des malades sur lesquels seront mentionnés toutes les données, ainsi qu'un questionnaire comportant plusieurs variables, qui contient toutes les informations, du recrutement jusqu'au suivi, englobant ainsi les différents paramètres de l'étude, constitueront la base des données pour une étude statistique fiable (Annexe 1).

3.2.2 Paramètres de l'étude

- Identification du malade.
- Caractéristiques cliniques.
- Caractéristiques biologiques.
- Caractéristiques radiologiques.
- Caractéristiques anatomopathologiques.
- Surveillance du traitement.
- Suivi.

3.2.3 Eléments de base

- Examen clinique.
- Examen radiologique.
- Examen histologique.
- Bilan biologique.

3.2.4 Matériel

- Une salle de consultation.
- Matériel informatique.
- Documents scientifiques.

3.3 Bilan d'inclusion et prétraitement

3.3.1 Bilan clinique

Interrogatoire à la recherche des antécédents personnels et familiaux et l'histoire de la maladie. Examen physique complet avec poids et taille, surface corporelle, statut de performance et prise de la tension artérielle.

3.3.2 Bilan biologique

Numération formule sanguine, bilan rénal, bilan hépatique, bilan thyroïdien (TSH, T4), ionogramme sanguin, bilan inflammatoire, LDH, calcémie, examen cytobactériologique des urines (ECBU).

3.3.3 Bilan lésionnel

Uroscanner.

Scanner thoraco-abdomino-pelvien.

Scintigraphie osseuse.

Scanner cérébral en cas de suspicion de métastases cérébrales.

3.3.4 Bilan cardiovasculaire

Electrocardiogramme (ECG) et échographie cardiaque avec évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire.

3.4 Classification pronostique

Les malades sont classés en trois groupes pronostiques (faible risque, risque intermédiaire et haut risque), selon la classification Memorial Sloane Kettering Cancer Centre MSKCC (MOTZER 2002) et International Metastatic RCC Database Consortium IMDC (HENG 2009) (Tableau 20).

Tableau 20 : Classification pronostique MSKCC 2002 et IMDC 2009 du CCRm

	Modele MSKCC 2002	Modele IMDC 2009
Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ou Karnofsky < 80%	X	X
Délai diagnostic-traitement ≤ 12 moi	X	X
LDH > 1,5 limite normale	X	
Calcémie corrigée élevée	X	X
Hémoglobine < 12g/ml	X	X
Neutrophile > limite normale		X
Plaquette > limite normale		X

3.5 Traitement systémique

Le traitement est initié après l'inclusion du patient dans l'étude et après que son bilan clinique, radiologique et biologique fut complet, les patients sont traités soit par Sunitinib, ou par Pazopanib.

3.5.1 Sunitinib [263,264]

Il a été approuvé en 2006 par l'agence européenne et par l'agence américaine, Food and Drug Administration (FDA) dans le traitement du cancer du rein avancé et ou métastatique, après l'essai pivot phase III où il a été comparé à l'interféron alpha.

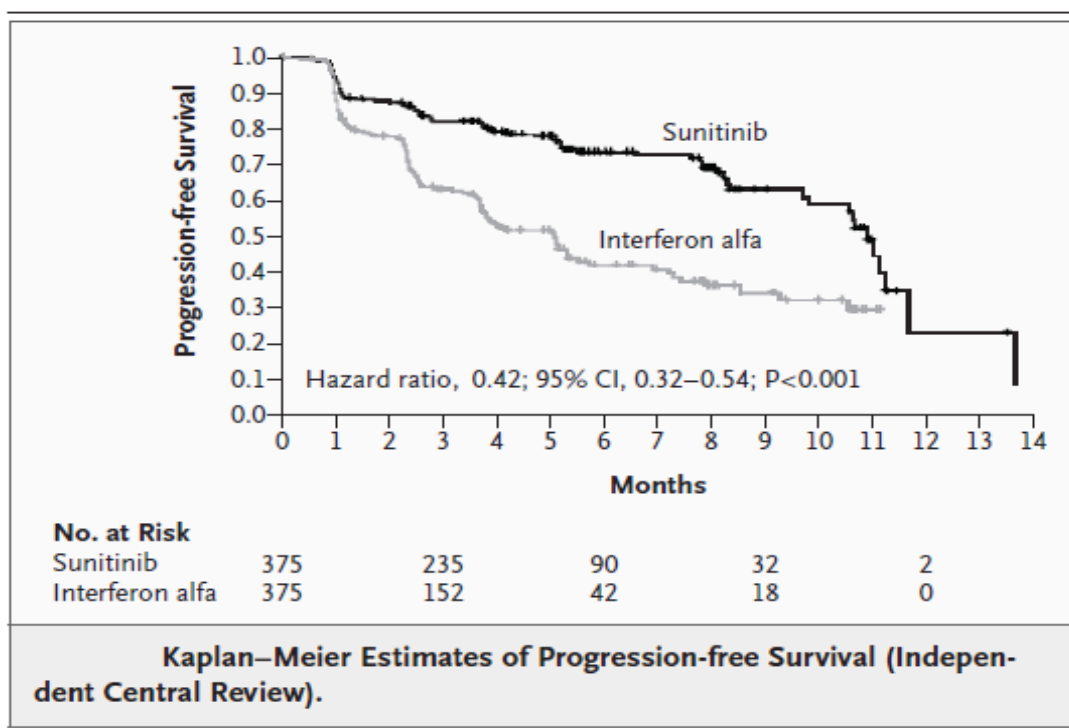


Figure 34 : Survie sans progression des CCRm, Sunitinib VS Interféron alfa.

- Posologie et mode d'administration

Dans les CCRm, la dose de sunitinib recommandée est de 50 mg, par voie orale, à raison d'une prise quotidienne pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines (schéma posologique 4/2), correspondant à un cycle complet de 6 semaines. Sunitinib peut être pris au cours ou en dehors d'un repas. Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire, mais il doit prendre la dose habituellement prescrite, le jour suivant.

3.5.2 Pazopanib [265,266,267]

Il a été approuvé en 2010 par l'agence européenne et par l'agence américaine (FDA) dans le traitement du cancer du rein stade avancé et ou métastatique. En 2013 l'étude COMPARTZ de non infériorité a comparé le pazopanib au sunitinib.

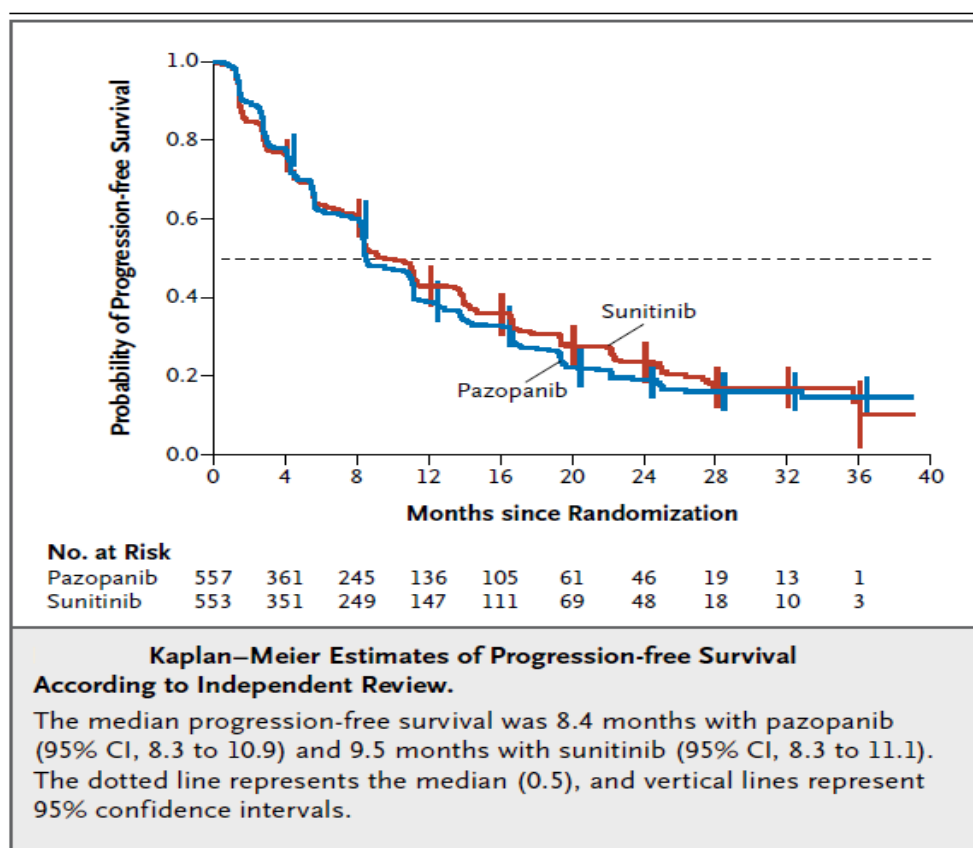


Figure 35 : Survie sans progression des CCRm, Pazopanib VS Sunitinib

- Posologie et mode d'administration

La dose de pazopanib recommandée dans le traitement du RCC est de 800 mg une fois par jour. Le pazopanib doit être pris au moins une heure avant ou deux heures après un repas. Les comprimés pelliculés de pazopanib doivent être pris entiers avec de l'eau et non cassés ou écrasés.

3.6 Bilan durant le traitement

3.6.1 Bilan avant chaque cycle

3.6.1.1 Examen clinique complet

Prise de poids, estimation de l'indice de performance de Karnofsky, prise du pouls et de la tension artérielle et recherche de protéines sur les bandelettes urinaires, examen complet à la recherche d'une toxicité médicamenteuse.

3.6.1.2 Bilan biologique

Numération formule sanguine, bilan rénal avec protéinurie des 24 heures en cas d'insuffisance rénale sévère ou d'hypertension artérielle non contrôlée.

3.6.2 Bilan intermédiaire

Il sera réalisé tous les deux cycles soit toutes les 08-12 semaines :

- Examen clinique complet à la recherche d'une toxicité médicamenteuse.
- Bilan biologique (Tableau 21).
- Bilan cardiovasculaire (Tableau 21).
- Bilan lésionnel pour évaluer la réponse tumorale.

3.7 Surveillance et gestion des effets secondaires

Les patients seront suivis au début du traitement tous les 15 jours, afin d'évaluer le profil de toxicité des patients, avec un examen clinique complet. En cas de bonne tolérance au traitement le rythme de surveillance se fera à la 4^{ème} semaine et à la 6^{ème} semaine de chaque cycle pour les patients sous sunitinib et à la 04^{ème} semaine pour les patients sous pazopanib.

Les patients seront surveillés afin de rechercher et détecter précocement un éventuel effet secondaire, afin de le prendre en charge et de prendre les mesures nécessaires immédiates pour les cycles ultérieurs.

3.7.1 Examens à réaliser

Tableau 21 : Examens à réaliser pour la surveillance des effets secondaires des traitements systémiques [321]

	Avant le début du traitement	En début de cycle	Anomalie recherchée
Numération sanguine	Oui	A chaque cycle	Anémie Neutropénie
Ionogramme sanguin	Oui	A chaque cycle	Déshydratation
Créatininémie et urée	Oui	A chaque cycle	Insuffisance rénale aigue
Bilirubine, ASAT, ALAT	Oui	A chaque cycle	Insuffisance hépatique
Protéinurie des 24 h	Oui	Non	Protéinurie > 1 g
Bandelette urinaire	Non	A chaque cycle	Protéinurie > 3 croix
TSH	Oui	1 cycle sur 2	Hypothyroïdie
Echographie cardiaque	Oui	1 cycle sur 2	Diminution de la FEVG < 50 %
Electrocardiographie (ECG)	Oui	Non	Allongement du QT

3.7.2 Gestion des effets secondaires du Sunitinib

La gestion des effets secondaires du sunitinib dépend de leur grade et de leur sévérité. Elle repose essentiellement sur les traitements symptomatiques, le changement du schéma thérapeutique (prise pendant deux semaines et fenêtre d'une semaine), un cycle de 6 semaines. Les ajustements de doses par paliers de 12,5 mg pourront être effectués. La dose journalière ne devra pas être inférieure à 25 mg. Une interruption ou un arrêt définitif du traitement pourront être proposés si nécessaire (Annexe 17) [293].

3.7.3 Gestion des effets secondaires du Pazopanib

Elle repose essentiellement sur les traitements symptomatiques. La dose devra être ajustée par paliers de 200 mg en fonction de la tolérance individuelle au traitement afin de pouvoir gérer les effets indésirables, et si nécessaire une interruption ou un arrêt définitif du traitement par pazopanib pourront être proposés (Annexe 18) [294].

3.8 Durée du traitement

Le traitement sera administré jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou refus du patient de continuer le traitement.

3.9 Évaluation de la réponse tumorale

Elle se fera toutes les 12 semaines par le bilan clinique et paraclinique suivant avec mensuration des cibles cliniques :

-Uroscanner : exploration des masses rénales.

-Scanner thoraco-abdomino-pelvien : rechercher et mesurer les métastases pulmonaires et ganglionnaires médiastinales, hépatiques, pancréatiques, péritonéales et ganglionnaires abdominales.

-Scintigraphie osseuse (tous les 6 mois) : rechercher les métastases osseuses.

- IRM ou à défaut un scanner cérébral : rechercher suite à une symptomatologie d'appel, des métastases cérébrales.

-Le reste du bilan sera demandé en fonction de la symptomatologie d'appel.

L'évaluation se fera selon les critères RECIST 1.1.

4. Variables étudiées

4.1 Identification du patient

1-Année d'admission.

2-Age du diagnostic.

3-Sexe.

4-Situation familiale.

5-Enfants.

6-Résidence.

7-Milieu urbain ou rural.

8-Profession.

4.2 Facteurs de risque

4.2.2 Antécédents personnels (ATCDP)

09-IMC.

10-HTA.

11-Diabète.

12-Hémodialyse.

13-Cancer.

14-Autres pathologies personnelles prédisposantes.

15-Transplantation rénale.

16-Chirurgie urologique.

17-Chirurgie extra urologique.

4.2.3 Habitudes toxiques et exposition professionnelle

18-Tabac.

19-Alcool.

20-Exposition professionnelle.

4.2.4 Antécédents familiaux (ATCDF)

22-Pathologies prédisposantes.

23-Cancer.

4.3 Diagnostic

4.3.1 Circonstances de découverte (CDD)

24-Découverte fortuite.

25-Hématurie.

26-Douleur.

27-Troubles mictionnels.

28-Asthénie.

29-Anorexie.

30-Amaigrissement.

31-Autres CDD.

32-Délai entre le début de la symptomatologie et la première consultation chez un médecin.

33-Première consultation faite chez un médecin généraliste ou un médecin urologue.

4.3.2 Examen clinique à l'admission

34-IK.

35-Arret de travail.

36-Hématurie.

37-Douleur.

38-Troubles mictionnels.

39-Syndrome paranéoplasique.

40-Signes généraux.

41-Signe en rapport avec une métastase.

42-Palpation.

4.3.3 Examens radiologique

43-Echographie abdominale.

44-Délai entre la première consultation et l'uro-scanner.

4.3.3.1 Uro-scanner

45-T.

46-N.

47-Le rein atteint.

48-Siège de la tumeur.

49-Thrombose sur scanner.

4.3.3.2 Scanner abdomino-pelvien

- 50-Métastases hépatiques.
- 51-Nombre de métastases hépatiques.
- 52-Segments de métastases hépatiques.
- 53-Métastase splénique.
- 54-Récidive locale.
- 55-Métastases ganglionnaires.

4.3.3.3 Scanner thoracique

- 56-Métastases pulmonaires.
- 57-Nombre des métastases pulmonaires.
- 58-Aspect des métastases pulmonaires.
- 59-Siège des métastases pulmonaires.
- 60-Métastases ganglionnaires.
- 61-Métastase pleurale.

4.3.3.4 Scintigraphie osseuse

- 62-Métastases osseuses.
- 63-Nombre de métastases osseuses.
- 64-Siège de métastases osseuses.

4.3.3.5 TDM cérébrale

- 65-Métastases cérébrales.
- 66-Nombre de métastases cérébrales.
- 67-Siège de métastases cérébrales.

4.3.3.6 Métastases

- 68-Délai d'apparition d'une métastase métachrone.
- 69-Métastase métachrone diagnostiquée lors d'un examen de surveillance ou suite à une symptomatologie.
- 70-Métastase métachrone confirmée sur examen histologique.
- 71-Stade au moment du diagnostic.
- 72-Nombre de sites métastatiques.

4.3.4 Examen histo-pathologique

- 73-Délai entre l'uroscanner et le diagnostic histologique.
- 74-Etude histo-pathologique faite sur pièce opératoire ou sur biopsie.
- 75-Type de chirurgie.
- 76-Type histo-pathologique.

77-pT.

78-pN.

79-pM.

80-Embole vasculaire.

81-Grade de Fuhrman.

4.3.5 Examens biologique

82-Urée.

83-Créatinine.

84-Clearance de la créatinine.

85-Hémoglobine.

86-Neutrophile.

87-Plaquette.

88-Calcémie.

89-LDH.

90-Glycémie.

91-ASAT TGO.

92-ALAT TGP.

93-Phosphatase alcaline.

94-Bilirubine.

95-NA.

96-K.

97-VS.

98-CRP.

99-ECBU.

4.4 Classification pronostique

100-MSKCC 2002 (Motzer 2002).

101-IMDC 2009 (Heng 2009).

4.5 Traitement

4.5.1 Bilan pré thérapeutique

4.5.2 Examen clinique

4.5.3 Examen biologique

102-TSH.

4.5.4 Examen cardiologique

103-Echographie cardiaque.

104-ATCDP de cardiopathie.

105-Tension artérielle.

4.5.5 Nombre de cures et durée du traitement

106-Délai entre le diagnostic et le début du traitement systémique.

107-Médicament choisi.

108-Nombre de cures.

109-Durée totale du traitement.

4.5.6 Effets secondaires

110-Thrombopénie médicamenteuse.

111-Anémie médicamenteuse.

112-Leucopénie médicamenteuse.

113-Hémorragie.

114-Dysthyroïdie médicamenteuse.

115-HTA induite par le traitement.

116-Toxicité cardiaque.

117-Asthénie médicamenteuse.

118-Coloration jaunâtre.

119-Syndrome main pied.

120-Décoloration des cheveux.

121-Décoloration de la peau.

122-Rash cutané.

123-Douleur abdominale médicamenteuse.

124-Mucite.

125-Nausée et vomissement.

126-Diarrhée.

127-Constipation.

128-Perturbation du goût.

129-Anorexie médicamenteuse.

130-Dyspepsie médicamenteuse.

131-Insuffisance rénale médicamenteuse.

132-Toxicité hépatique.

4.5.7 Gestion des effets secondaires

133-Gestion de l'hémato-toxicité.

134-Gestion de la dysthyroïdie.

135-Gestion de l'HTA.

136-Gestion de la toxicité cardiaque.

137-Gestion de l'asthénie.

138-Gestion de la coloration jaunâtre et décoloration de la peau et des cheveux.

139-Gestion du syndrome main pied.

140-Gestion de la toxicité cutanée.

141-Gestion des troubles digestifs.

142-Gestion de l'insuffisance rénale.

143-Gestion de la toxicité hépatique.

4.5.8 Autres traitements

144-Traitement des métastases.

4.6 Suivi et réponse thérapeutique

145-Réponse thérapeutique.

146-Décès.

147- Dernière nouvelle.

148-Date de la dernière nouvelle.

149-Delai entre la première cure et la dernière nouvelle.

150-Survie sans progression.

151-Suivi

5. Analyse statistique

- **Techniques de statistique descriptive**

Présentations tabulaires et graphiques, paramètres de tendance centrale (moyenne, médiane) et paramètre de dispersion (écart-type). Les variables qualitatives seront présentées sous forme de pourcentage. Les variables quantitatives seront présentées sous forme de moyenne et de médiane. Transformation des variables : par regroupement, utilisant le recodage, transformation conditionnelles pour la conception des tableaux et l'analyse.

- **Tests statistiques**

- Test de Khi-carré « X^2 » pour la comparaison de répartitions.

- Test exact de Fisher pour la comparaison de proportions pour les petits échantillons.

- **Techniques d'analyses de la survie**

L'analyse de la survie sera réalisée par la méthode Kaplan-meier, avec le calcul de la survie médiane.

La comparaison des courbes de survie par le test de Log-rank.

La saisie de données et le traitement de l'analyse seront faits par le logiciel SPSS version 20.

RÉSULTATS DE L'ÉTUDE

1. Profil épidémiologique des cas étudiés

De Janvier 2015 à Juin 2017, 30 patients ont été inclus dans notre étude.

1.1 Année de recrutement des patients

Près de la moitié des patients ont été recrutés en 2016.

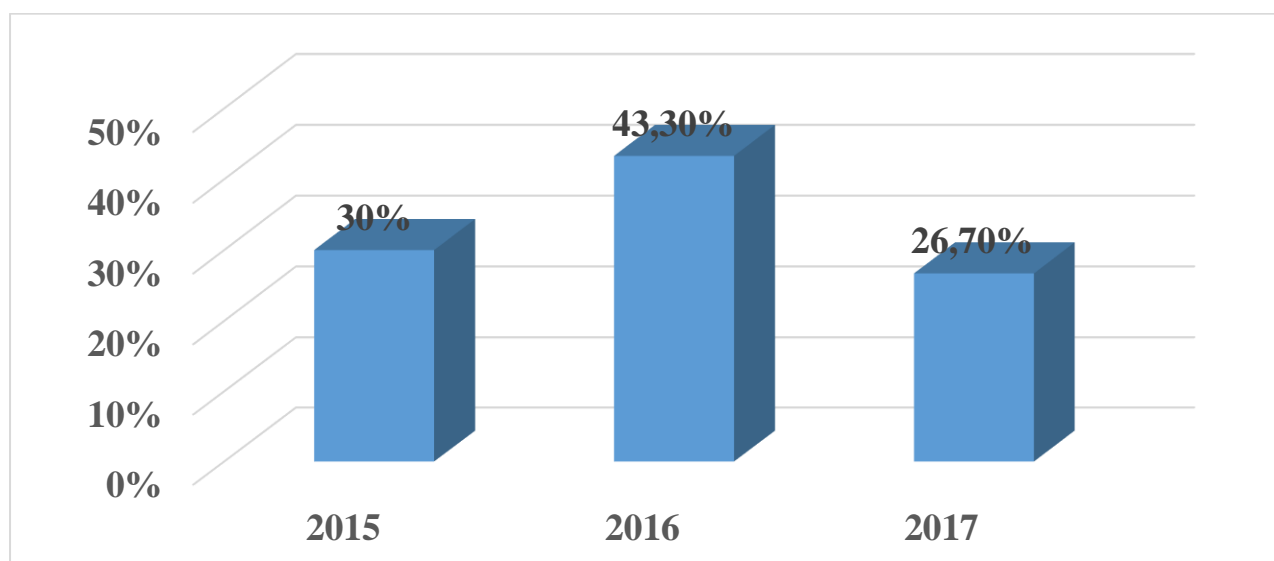


Figure 36 : Répartition des patients en fonction de l'année d'admission Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

1.2 Secteurs de la population étudiée

Les patients inclus dans notre étude habitent différentes wilaya de l'est algérien, essentiellement la wilaya de Sétif et de BBA. 60% proviennent d'un milieu urbain et 40% d'un milieu rural.

Tableau 22 : Répartition des patients en fonction de leur résidence Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Wilaya	Effectif	Pourcentage
Sétif	20	66,7
BBA	6	20
Mila	2	6,7
Batna	1	3,3
Oumelbouaghi	1	3,3

1.3 Sexe des patients

On note une prédominance masculine avec un sexe ratio H/F = 1,5.

1.4 Âge au diagnostic de la population étudiée

L'âge moyen des patients au diagnostic est de 58,4 ans avec un écart type de 11,33 ans, et des extrêmes d'âge allant de 36 à 79 ans, l'âge médian de diagnostic est de 61 ans.

Hommes : Moyenne d'âge : 58,72 ans, écart type : 12,44 ans, avec des extrêmes de 36 et 78 ans, l'âge médian de diagnostic : 62 ans.

Femmes : Moyenne d'âge : 57,92 ans, écart type : 9,94 ans, avec des extrêmes de 44 et 79 ans, l'âge médian de diagnostic : 57,5 ans.

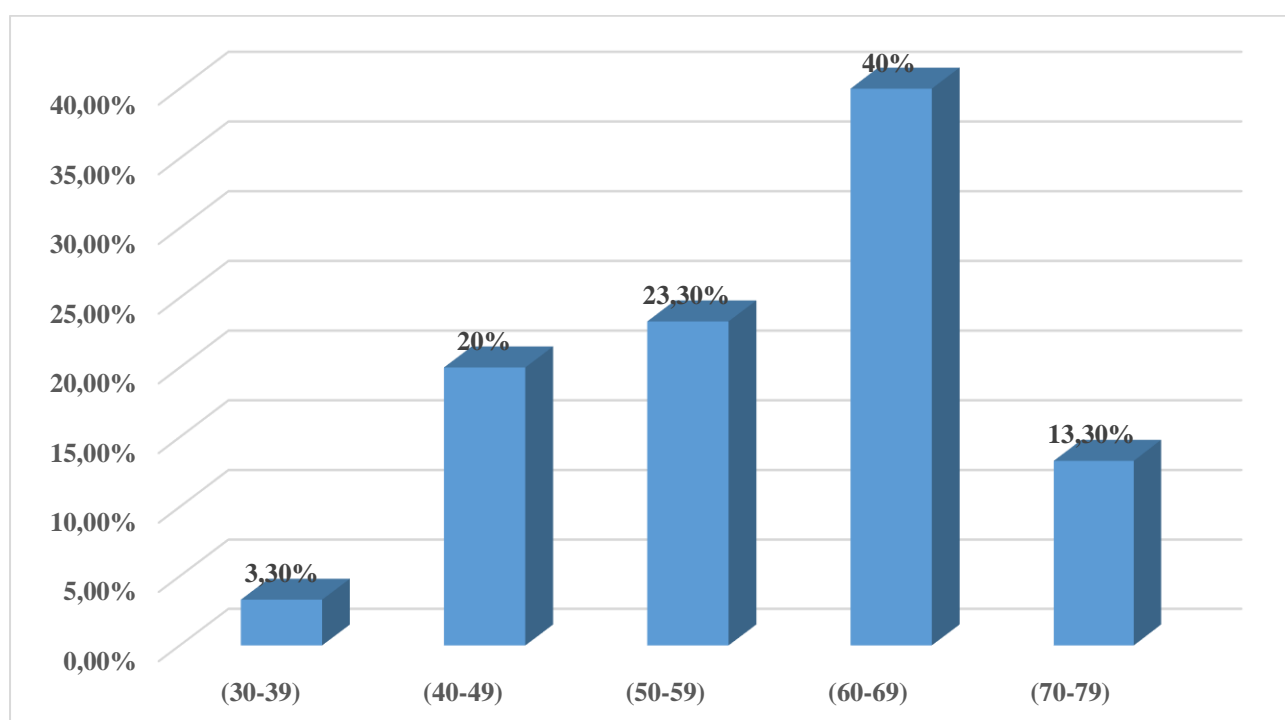


Figure 37 : Répartition des patients en fonction des tranches d'âge au diagnostic Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

100% de notre population est mariée et 96,6% ont des enfants.

1.5 Exposition professionnelle des patients

30 % de nos patients ont rapporté la notion d'exposition professionnelle à des produits cancérigènes, essentiellement l'amiante (maçons).

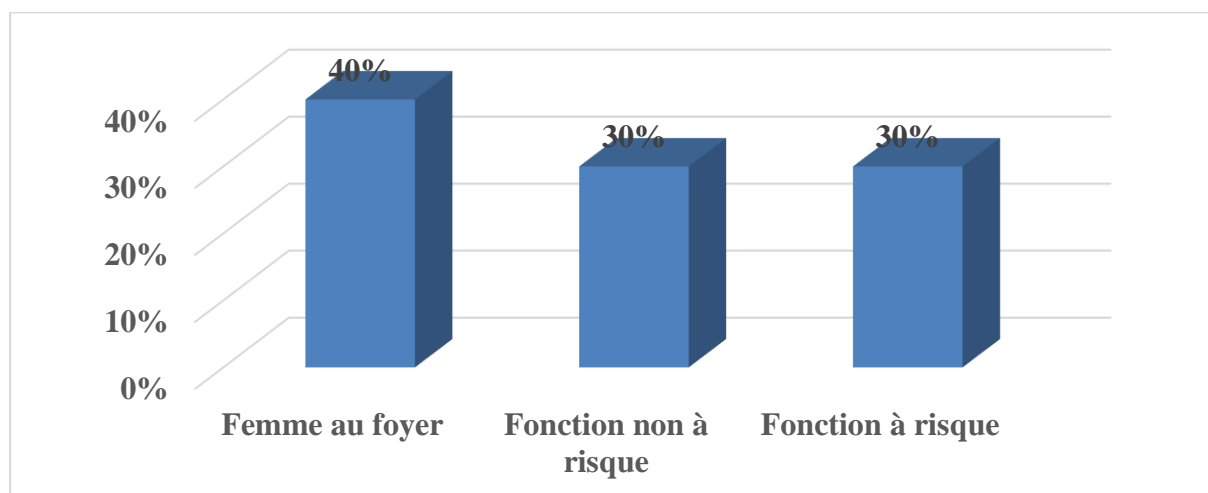


Figure 38 : Répartition des patients en fonction de leur profession Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

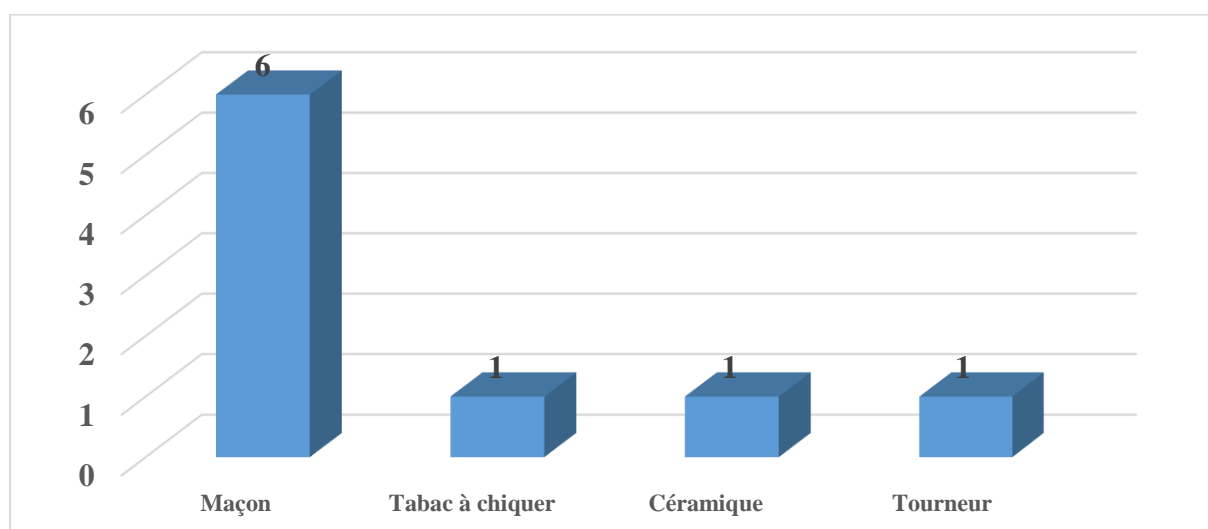


Figure 39 : Répartition des patients selon la nature du métier à risque exercé Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Un seul patient parmi ceux qui travaillent a pu maintenir son activité professionnelle (enseignant universitaire), après le diagnostic de sa maladie.

1.6 Indice de masse corporelle de la population d'étude

La majorité des patients avaient un poids normal, avec un IMC entre 18 et 25. Un terrain d'obésité a été observé chez 40% de nos patients dont 23,3% sont des femmes.

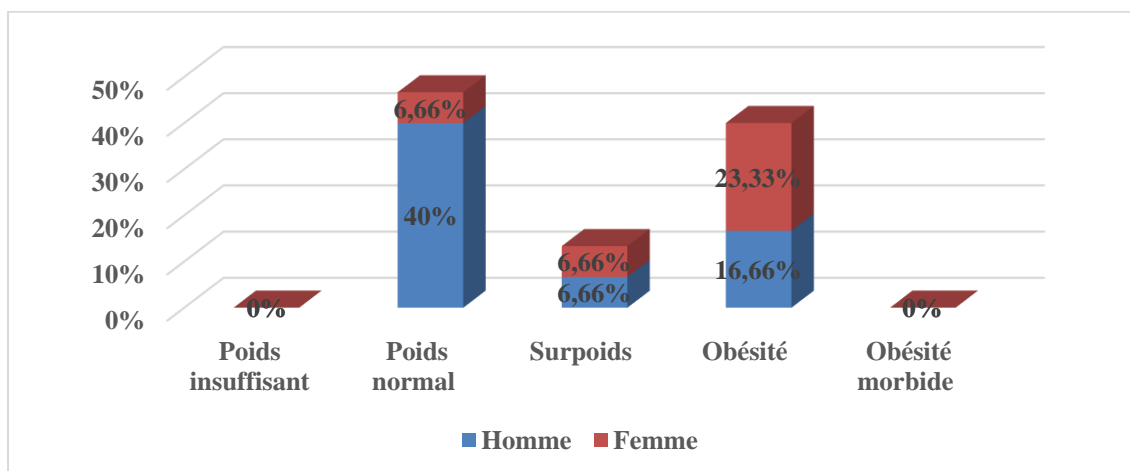


Figure 40 : Répartition des patients en fonction de l'IMC au diagnostic Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

1.7 Antécédents personnels et familiaux des patients

Les pathologies associées au cancer du rein, étaient majoritairement représentées par l'HTA et le diabète, un antécédent de cancer de la vessie. Aucun antécédent d'hémodialyse n'a été rapporté.

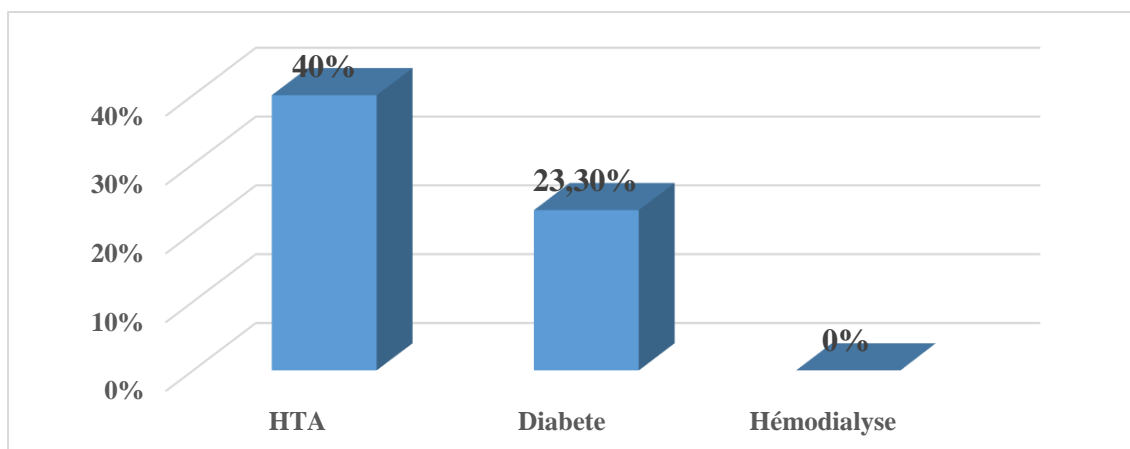


Figure 41 : ATCDs personnels médicaux dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

L'antécédent personnel chirurgical urologique le plus retrouvé est la lithiase rénale. L'antécédent personnel chirurgical extra urologique le plus observé est la cholécystectomie, les autres antécédents personnels chirurgicaux sont des pathologies bénignes. Aucun antécédent de transplantation rénale n'a été rapporté.

Tableau 23 : ATCDs personnels chirurgicaux dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

ATCD	Effectif	Pourcentage
Cholécystectomie	4	13,3
Lithiase rénale	3	10
Cancer de la vessie	1	3,3
Autres ATCDs	4	13,3
Transplantation rénale	0	00

Chez 30% des patients, au moins un membre de la famille avait présenté un cancer dans sa vie, ces membres étaient des parents de 1^{er} degré dans 77,77% des cas, et des parents de 2^{ème} degré dans 22,23% des cas. Un seul patient rapporte la notion d'antécédent familial de cancer du rein.

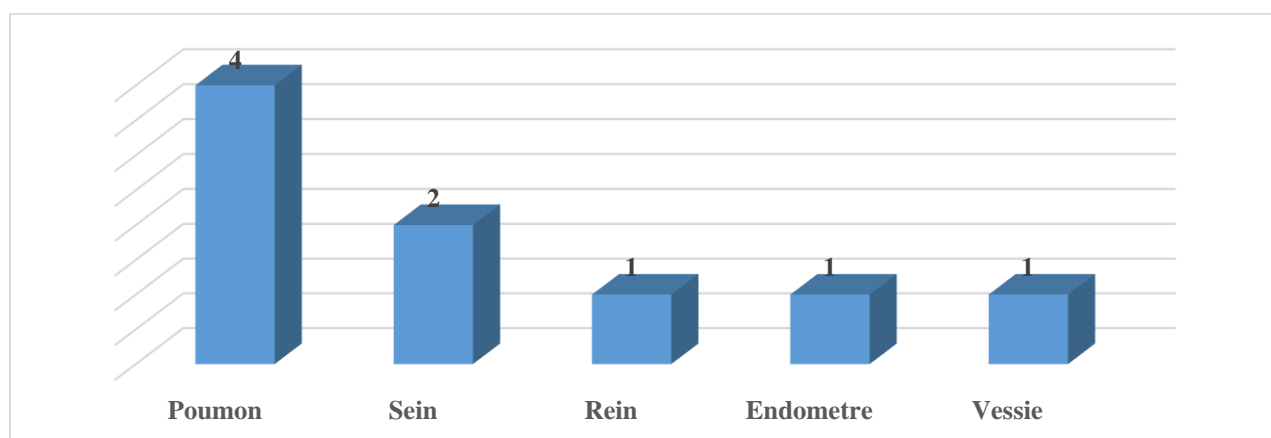


Figure 42 : ATCDs familiaux de cancer dans la population d'étude -2015/ 2017- Oncologie CLCC Sétif

1.8 Habitudes toxiques de la population d'étude

Le tabagisme actif a été observé chez 23,3% des patients et l'alcoolisme chez 3,3%, exclusivement des hommes.

2. Caractéristiques cliniques, radiologiques et histopathologiques de la population d'étude

2.1 Circonstances de découverte de la maladie et le délai du diagnostic

Dans la majorité des cas, la maladie a été diagnostiquée à un stade avancé et sa découverte faisait suite à une symptomatologie, dans 86% des cas.

Les symptômes les plus fréquents qui ont conduit les patients à consulter sont, une douleur lombaire, une hématurie et un amaigrissement. Autres symptômes plus rares sont retrouvés comme, des troubles sexuelles, une déshydratation, une pâleur cutanéomuqueuse, des nausées et des vomissements (Tableau 24).

Tableau 24 : Circonstances de découverte Population d'étude -2015/ 2017- Oncologie CLCC Sétif

Symptôme	Effectif	Pourcentage
Douleur lombaire	14	46,66
Asthénie	9	30
Hématurie	8	26,66
Métastase	6	20
Amaigrissement	5	16,66
Anorexie	4	13,33
Troubles mictionnels	2	6,66
Syndrome para néoplasique	2	6,66
Autres	4	13,33

La plupart des patients ont consulté un médecin généraliste quelques jours après l'apparition des premiers symptômes.

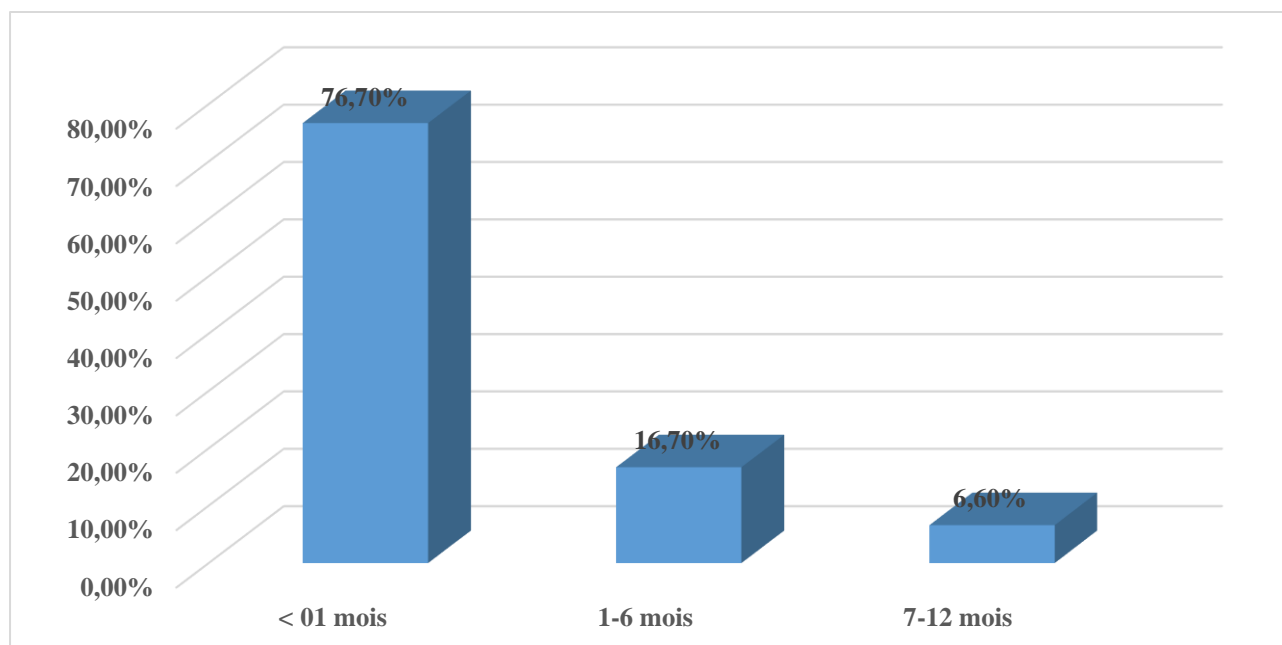


Figure 43 : Répartition des patients en fonction du délai entre la symptomatologie et la première consultation Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Tableau 25 : Répartition des patients en fonction de la première consultation Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Médecin	Effectif	Pourcentage
Médecin généraliste	19	63,3
Médecin chirurgien urologue	6	20
Autres	5	16,7

Tous les patients excepté un seul ont réalisé un uroscanner, précédé d'une échographie rénale, pour la majorité c'était quelques jours après la première consultation.

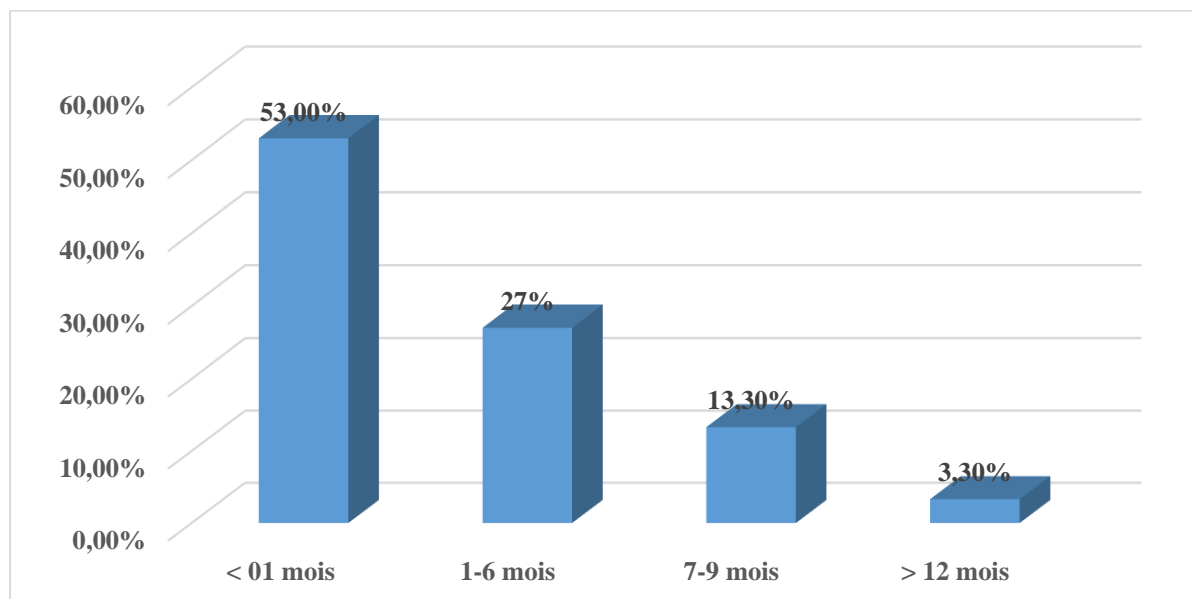


Figure 44 : Répartition des patients en fonction du délai entre la première consultation et l'uroscanner Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

2.2 Caractéristiques scannographiques de la tumeur primitive

L'uroscanner a précisé le caractère malin de la tumeur dans 66% des cas.

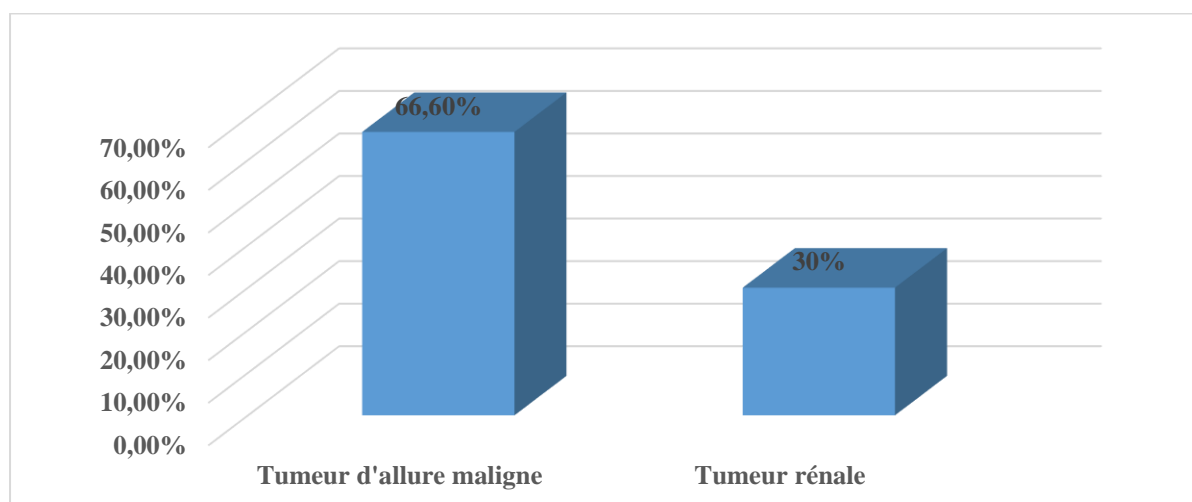


Figure 45 : Aspect scannographique dans la population d'étude -2015/ 2017- Oncologie CLCC Sétif

Le rein gauche était plus fréquemment affecté que le rein droit, avec le siège polaire supérieur prédominant (Tableau 26,27).

Tableau 26 : Répartition des patients en fonction du rein atteint Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Coté	Effectif	Pourcentage
Rein gauche	18	60
Rein droit	12	40

Tableau 27 : Répartition des patients en fonction du siège tumorale Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Siège tumoral	Effectif	Pourcentage
Plaire supérieur	7	23,3
Médian	3	10
Polaire inférieur	5	16,7
Moitié supérieure	4	13,3
Moitié inférieure	5	16,7
Pan rénal	6	20

Les patient ont été classés selon la classification TNM, Les stades T2 et T4, N0, M1 étaient prédominant au moment du diagnostic, une thrombose à l'uroscanner a été retrouvé chez deux patients.

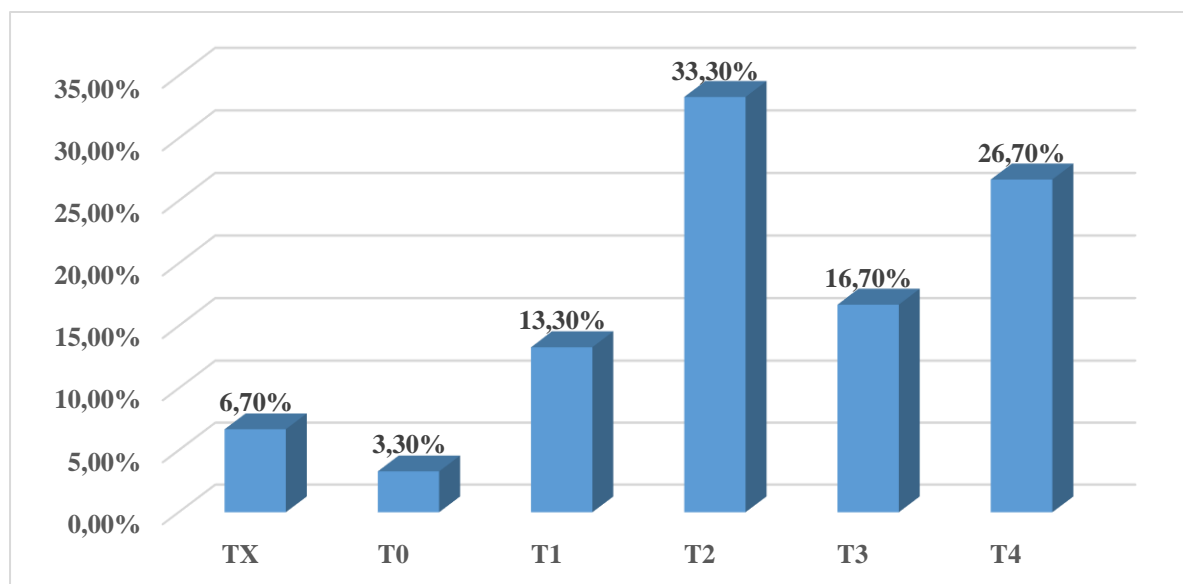


Figure 46 : Répartition des patients en fonction du stade tumoral au diagnostic Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

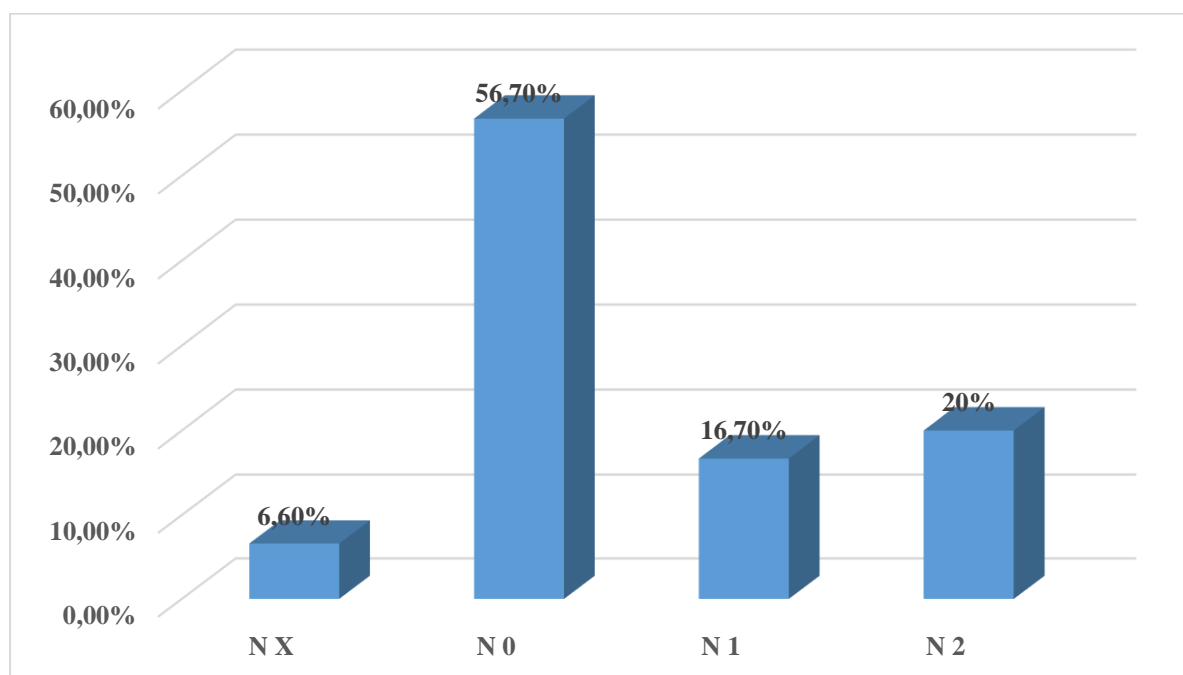
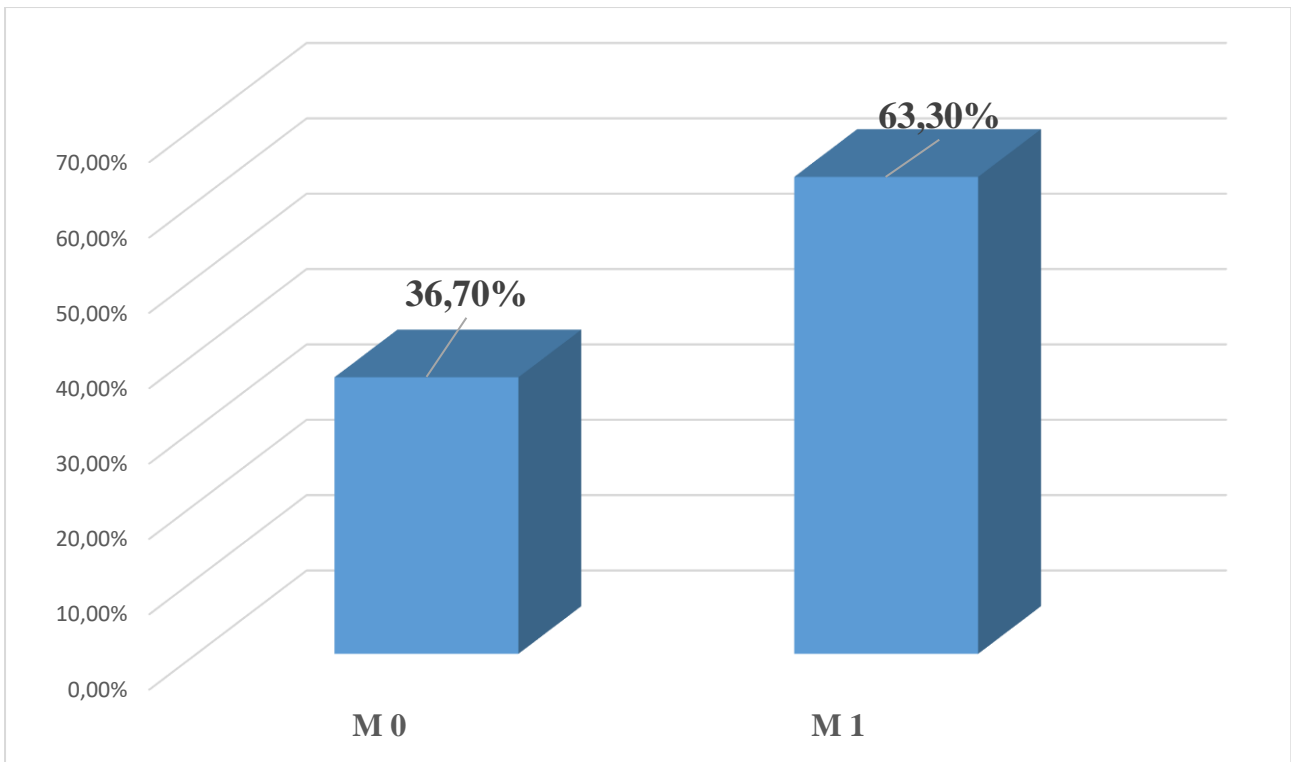


Figure 47 : Répartition des patients en fonction de l'atteinte ganglionnaire au diagnostic Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif



**Figure 48 : Répartition des patients en fonction de la présence de métastases au diagnostic
Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif**

2.3 Caractéristiques histopathologiques de la biopsie, ou de la pièce opératoire

Un examen histopathologique a été réalisé le plus souvent sur une pièce de néphrectomie (86,7%), faite par voie chirurgicale dans un délai le plus souvent de moins d'un mois.

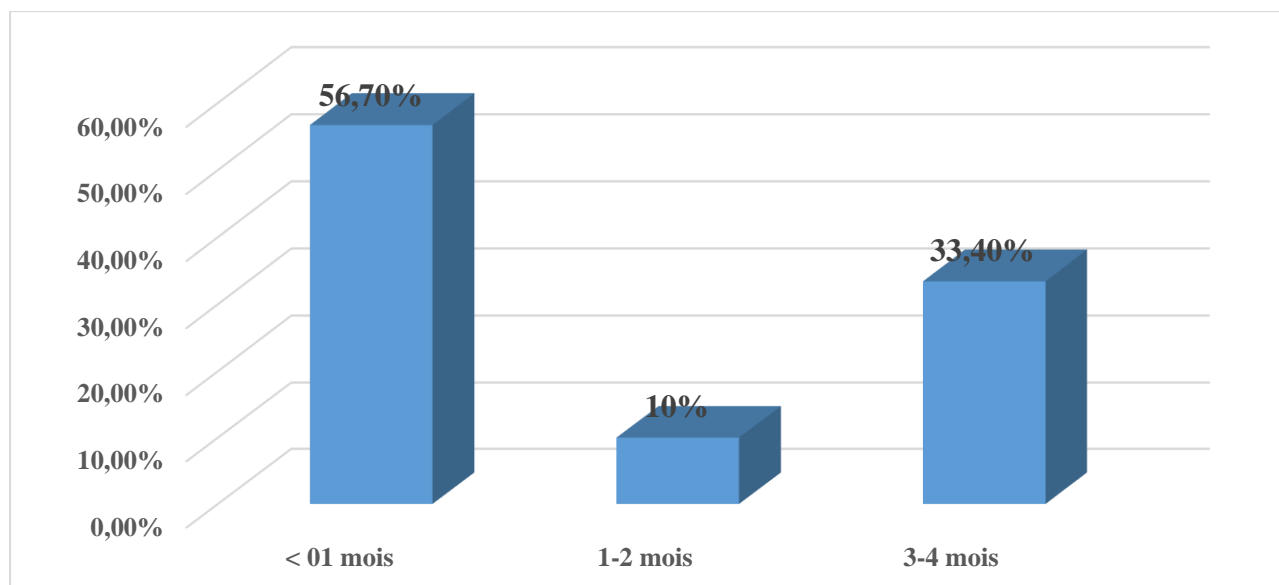


Figure 49 : Répartition des patients en fonction du délai entre l'uroscanner et le diagnostic histopathologique Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Tableau 28 : Examen histopathologique réalisé sur pièce opératoire ou sur biopsie population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Examen histopathologique	Effectif	Pourcentage
Chirurgie	26	86,7
Biopsie rénale	3	10
Biopsie d'une métastase	1	3,3

Tableau 29 : Répartition des patients en fonction de la voie de chirurgie ou de biopsie Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Chirurgiem ou biopsie	Effectif	Pourcentage
Néphrectomie par voie chirurgicale	25	83,3
Néphrectomie par voie endoscopique	1	3,3
Biopsie par voie transcutanée	4	13,3
Biopsie par voie chirurgicale	00	00

La majorité des patients ont bénéficié d'une néphrectomie radicale sans curage ganglionnaire (Tableau 30).

Tableau 30 : Type de chirurgie dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Type de chirurgie	Effectif	Pourcentage
Néphrectomie radicale	17	56,7
Néphrectomie radicale avec curage ganglionnaire	4	13,3
Néphrectomie radicale élargie	3	10
Néphrectomie radicale élargie avec curage ganglionnaire	1	3,3
Néphrectomie partielle	1	3,3
Cytoréduction tumorale	0	00
Pas de chirurgie	4	13,3

2.4 Aspects et stades histo-pathologiques dans la population d'étude

Dans 76% il s'agit d'un CCRCC, les autres types histopathologiques retrouvées sont le CCRP, le CCRCh et le carcinome rénal avec composante sarcomatoïde (Tableau 31).

Tableau 31 : Répartition des patients en fonction du type histo-pathologique Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Type histologique	Effectif	Pourcentage
Carcinome à cellules claires	23	76,8
Carcinome papillaire	4	13,3
Carcinome chromophile	2	6,6
Carcinome rénal à cellule claire avec composante sarcomatoïde	1	3,3

Le grade 2 de Fuhrman était le grade plus fréquent

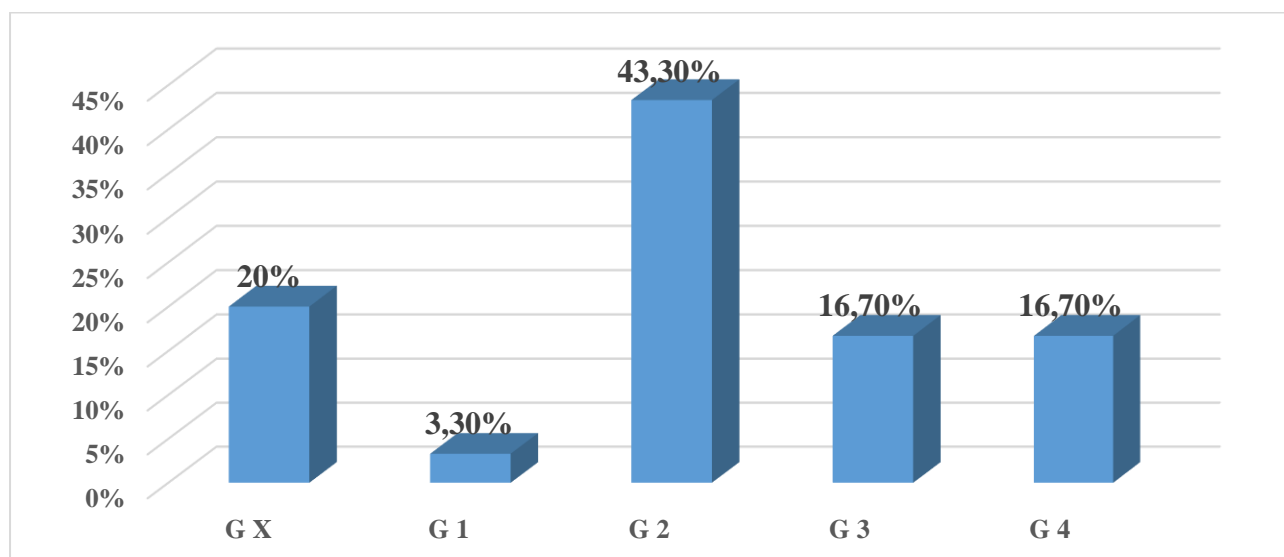


Figure 50 : Répartition des patients en fonction du grade de Fuhrman Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Le pT2 était le stade histopathologique le plus fréquent, le curage ganglionnaire n'était pas réalisé chez 83,3% des cas, seulement deux patients avaient une embolie vasculaire.

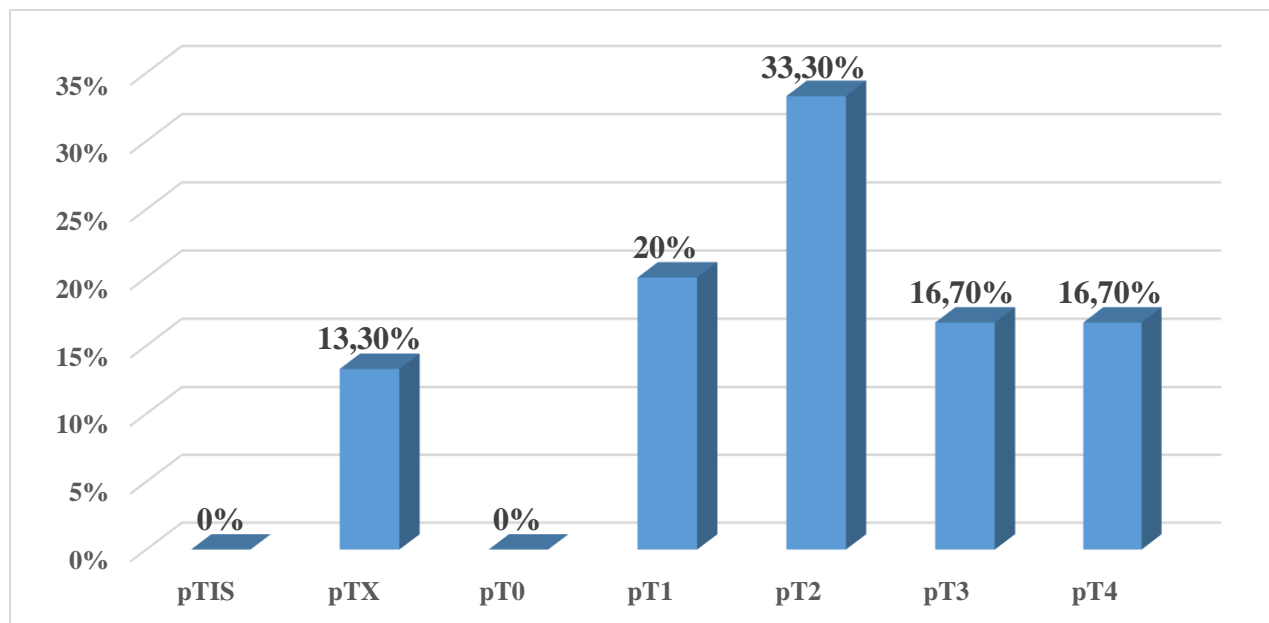


Figure 51 : Répartition des patients en fonction du pT Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

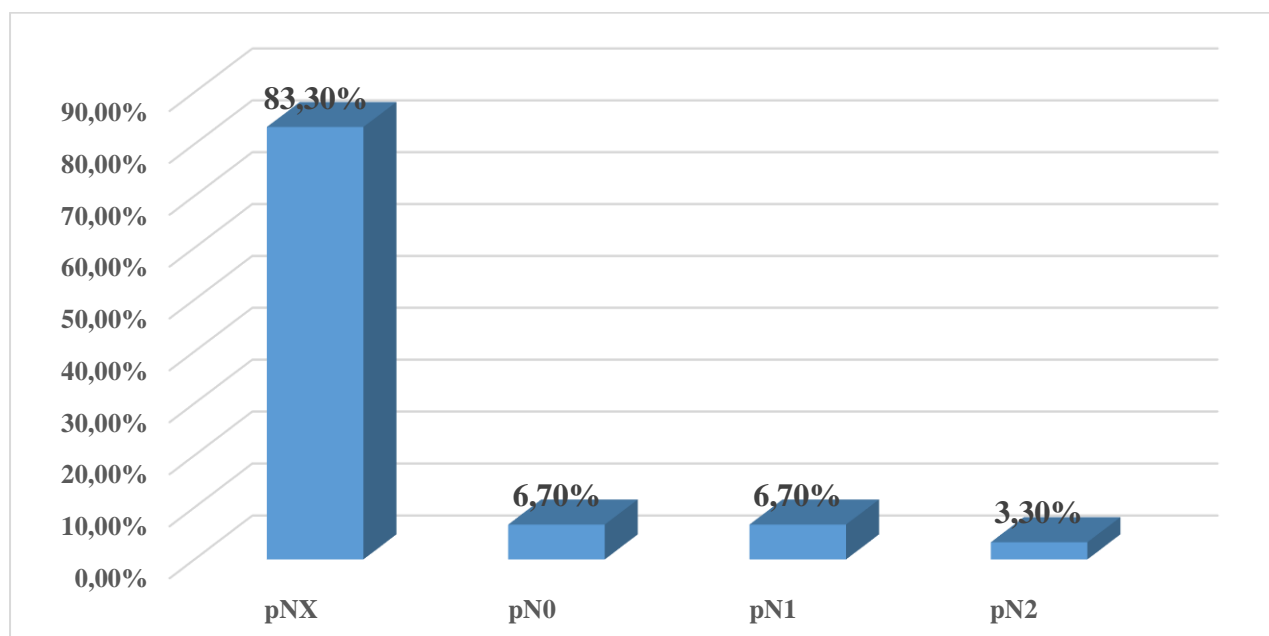


Figure 52 : Répartition des patients en fonction du pN Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

2.5 Métastases dans la population d'étude

Les métastases pulmonaires sont les plus fréquentes, suivies des métastases ganglionnaires osseuses et hépatiques, rarement des métastases cérébrales et spléniques.

Pour la plus part des localisations secondaires, les métastases synchrones étaient les plus fréquentes.

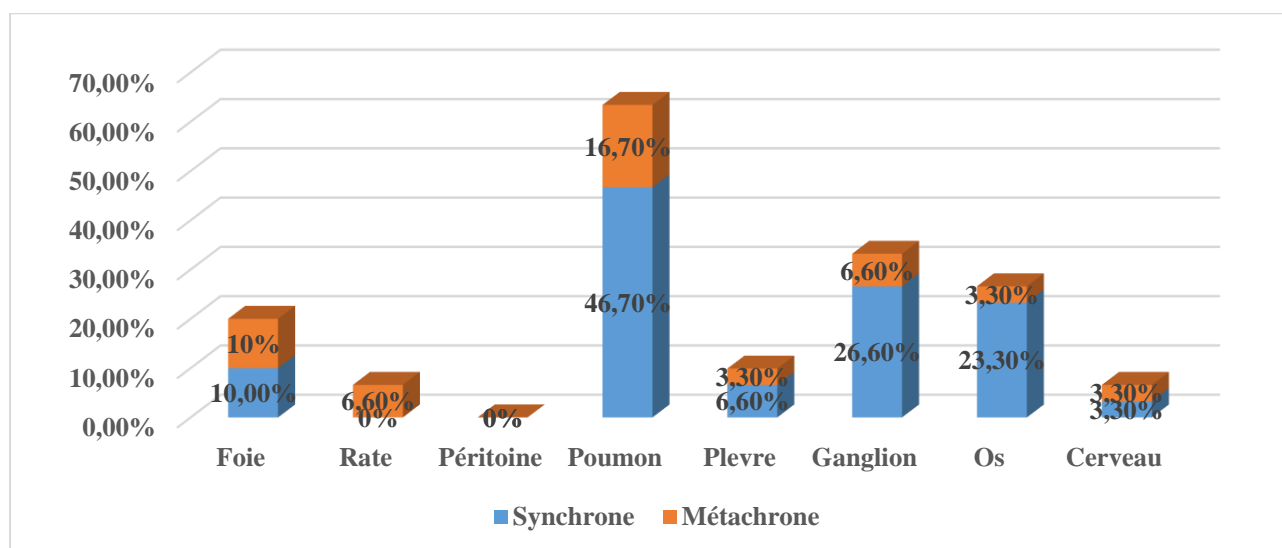


Figure 53 : Sites et chronologie d'apparition de métastases dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

La majorité des patients avaient un seul site métastatique.

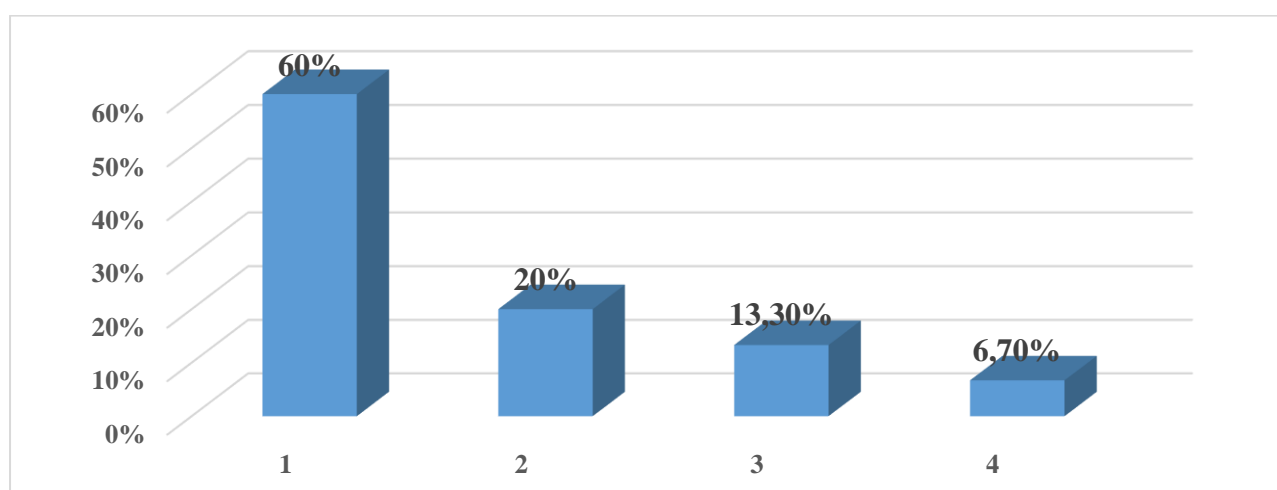


Figure 54 : Répartition des patients en fonction du nombre de sites métastatiques Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

2.5.1 Métastases abdominales dans la population d'étude

Dans notre population, les métastases hépatiques étaient présentes dans 20% des cas, ganglionnaires dans 16% des cas souvent synchrones, et spléniques métachrones chez 6% des patients.

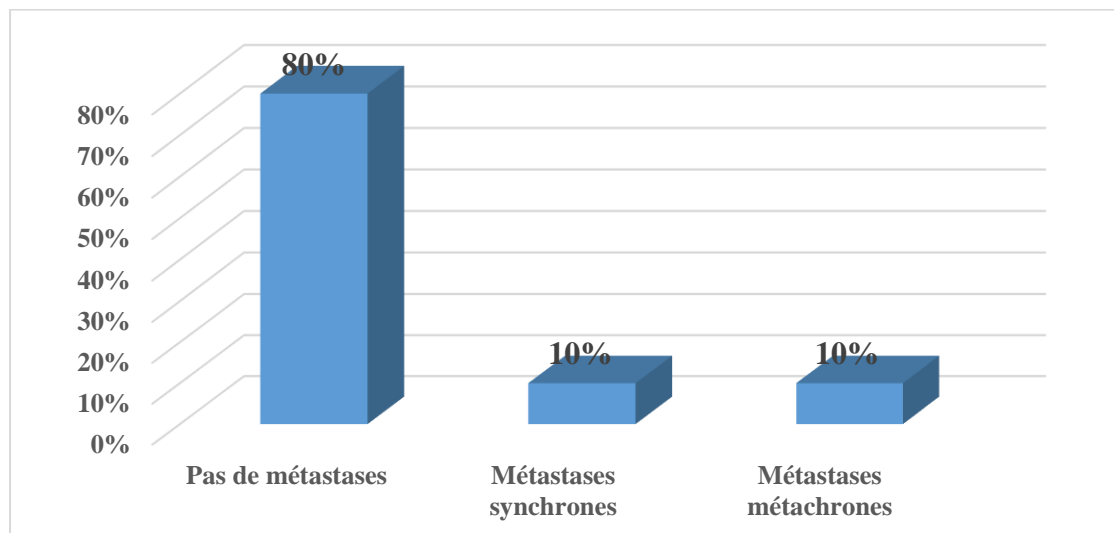


Figure 55 : Répartition des patients en fonction de métastases hépatiques Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

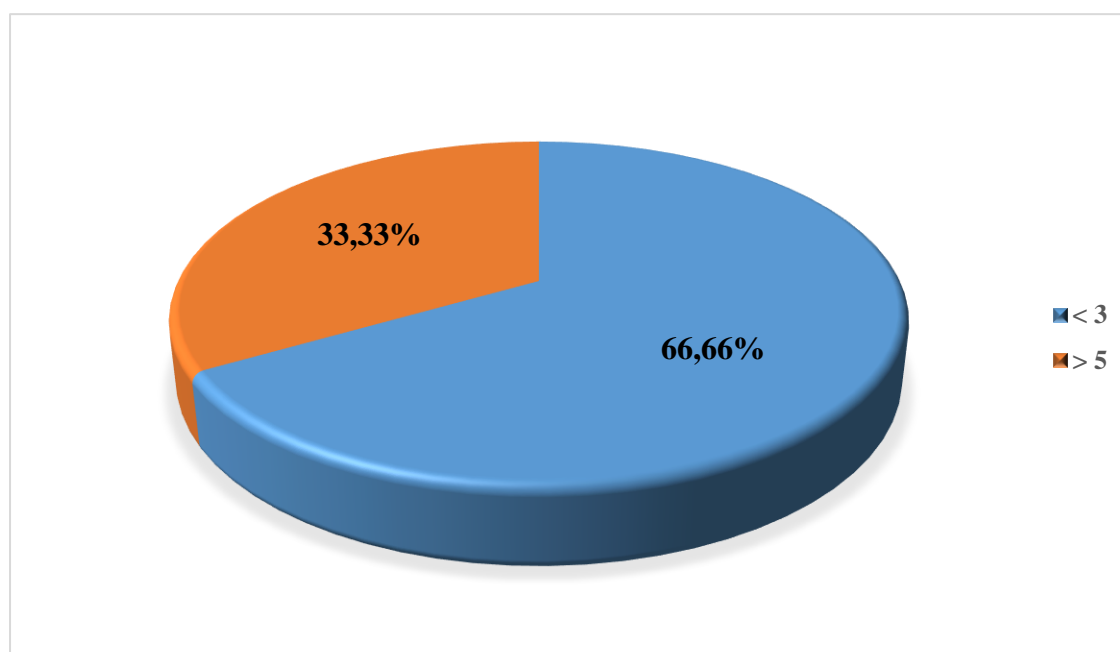


Figure 56 : Nombre de métastases hépatiques dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

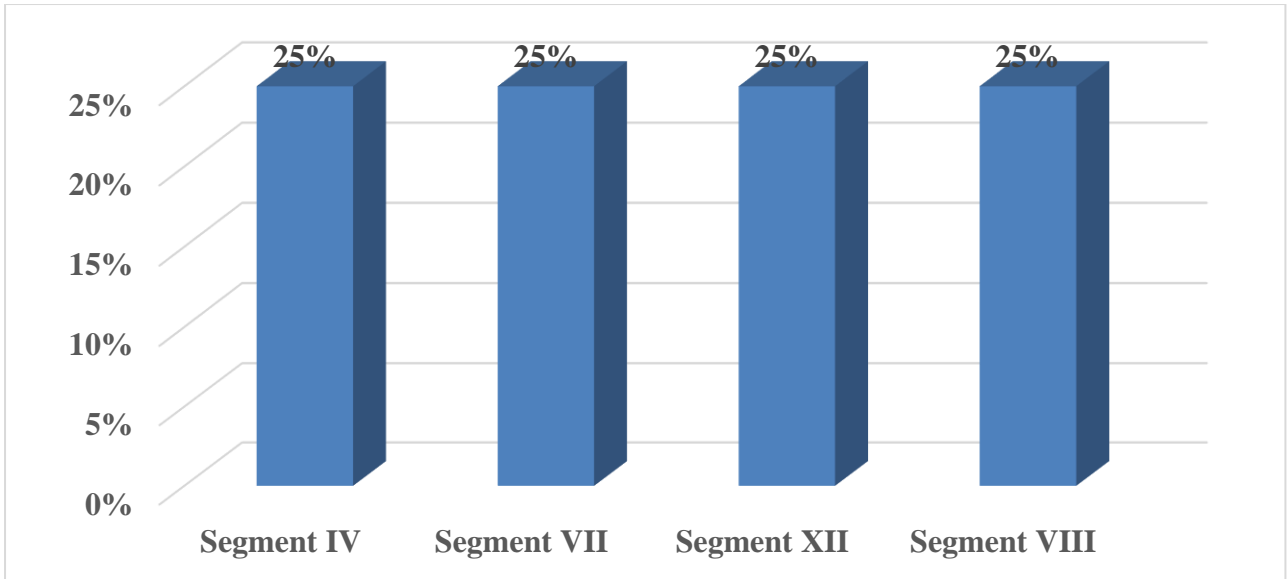


Figure 57 : Siège de métastases hépatiques dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

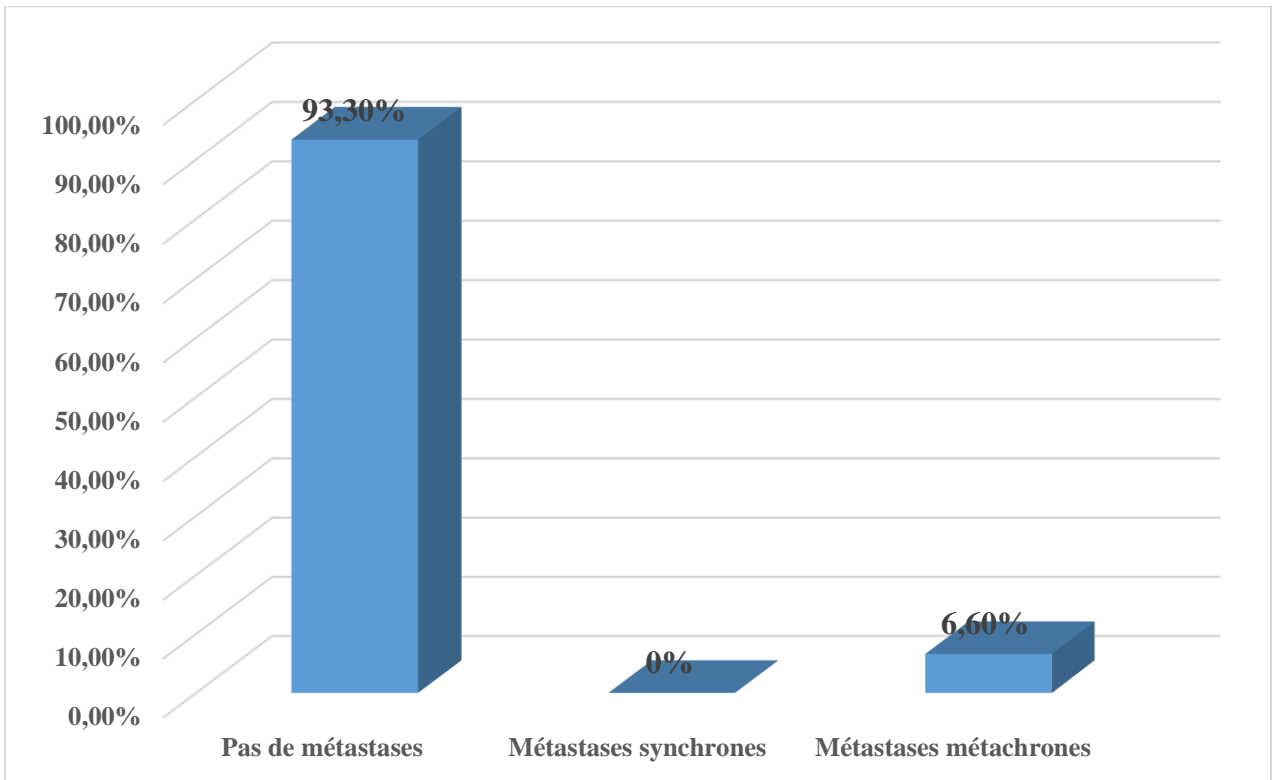


Figure 58 : Métastases spléniques dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

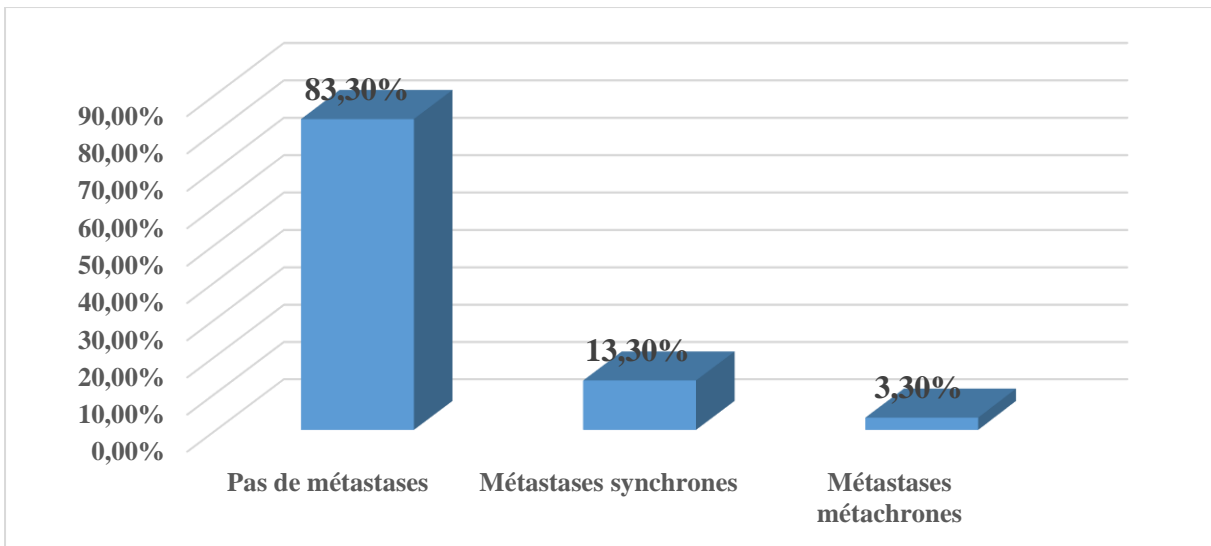


Figure 59 : Métastases ganglionnaires abdomino-pelviennes dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

2.5.2 Métastases thoraciques dans la population d'étude

A l'étage thoracique, 62% des patients avaient des métastases pulmonaires, 16% des métastases ganglionnaires médiastinales et 9% une pleurésie, les métastases synchrones étaient plus fréquentes pour l'ensemble des métastases thoraciques.

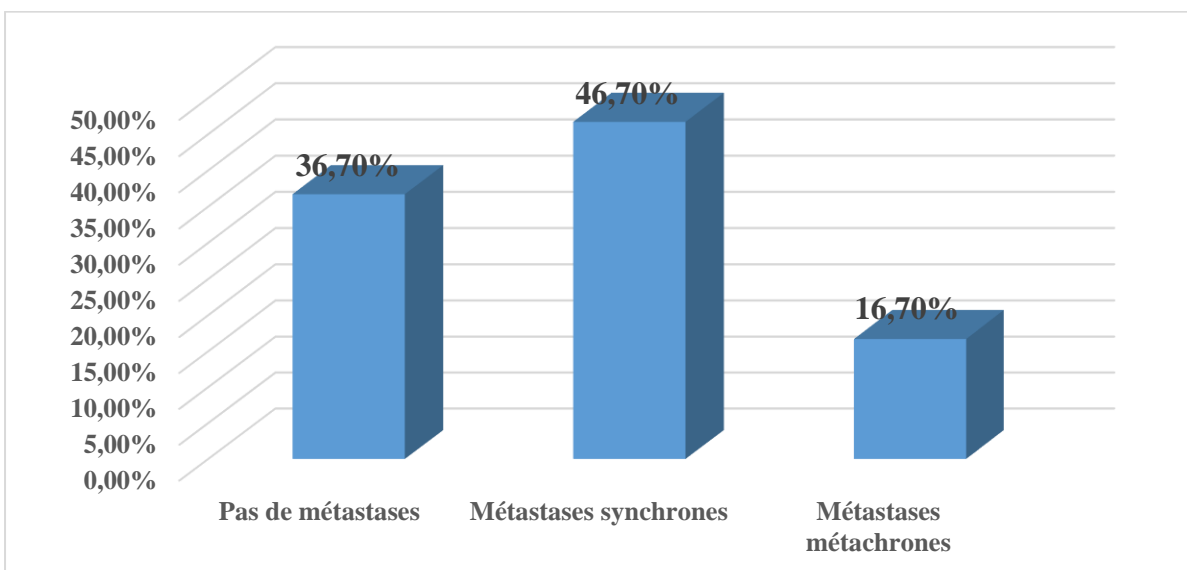
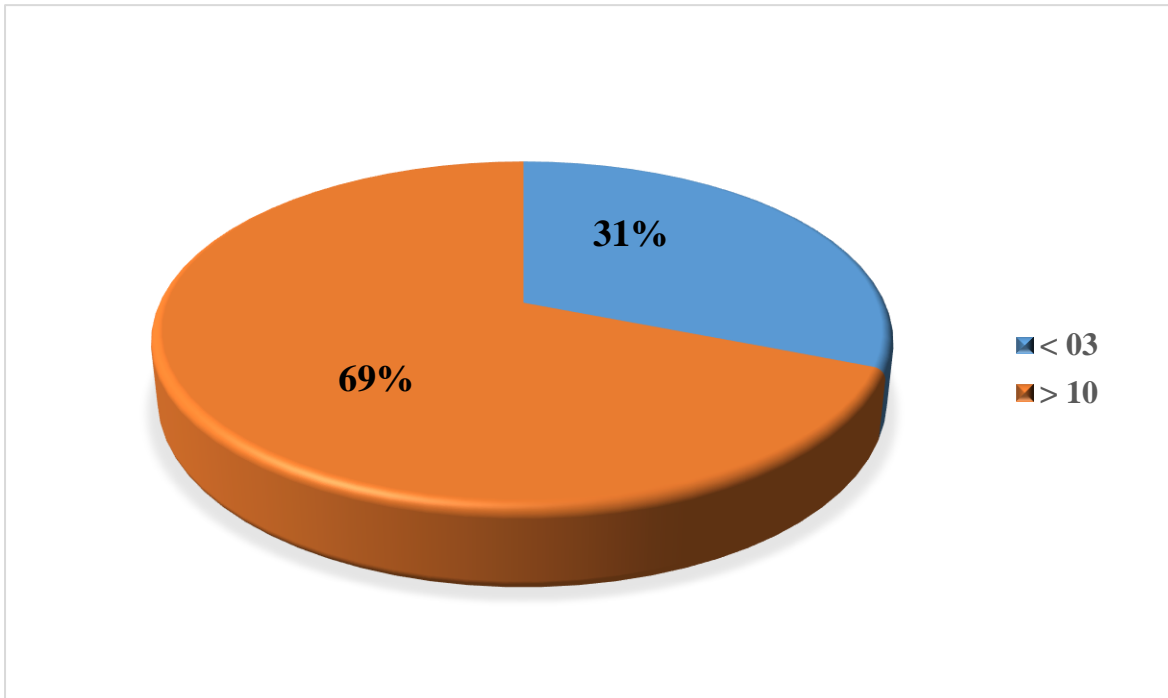


Figure 60 : Répartition des patients en fonction de métastases pulmonaires Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif



**Figure 61 : Nombre de métastases pulmonaires dans la population d'étude -2015/ 2017-
Oncologie CLCC Sétif**

**Tableau 32 : Aspect de métastases pulmonaires dans la population d'étude -2015/ 2017-
Oncologie CLCC Sétif**

Aspect	Effectif	Pourcentage
lâcher de ballons	16	52,7
Nodules	9	31,6
Micronodules	5	15,7

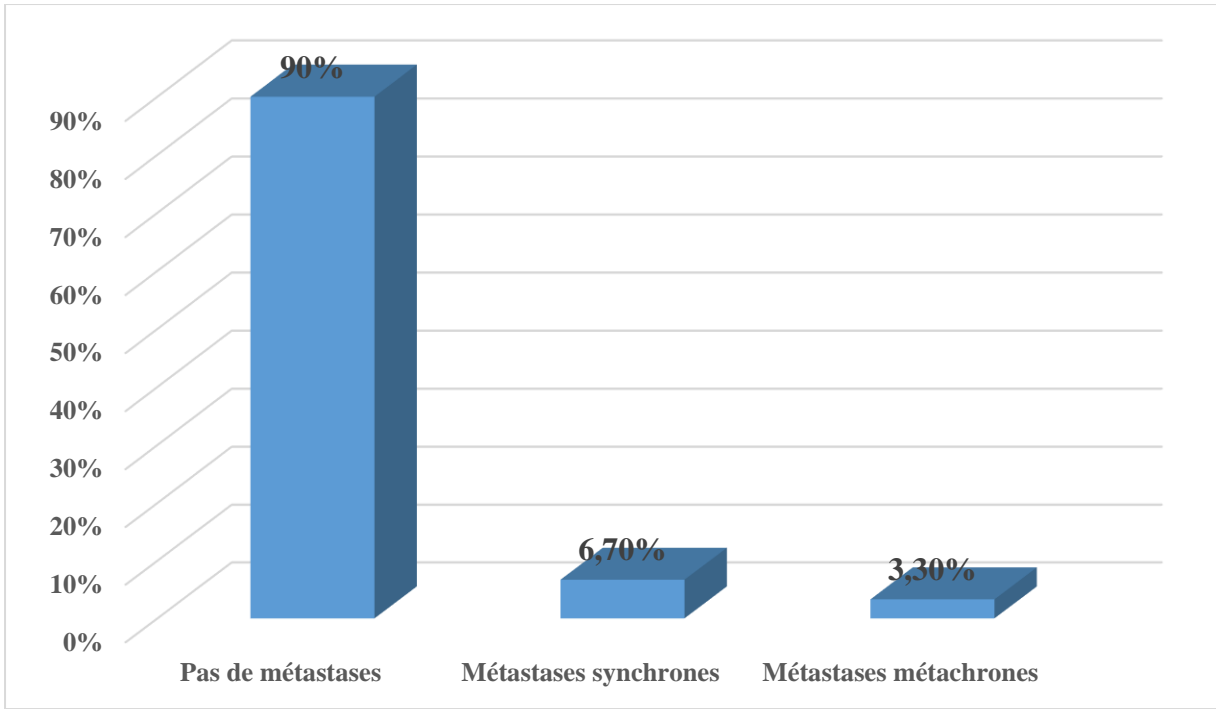


Figure 62 : Pleurésie dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

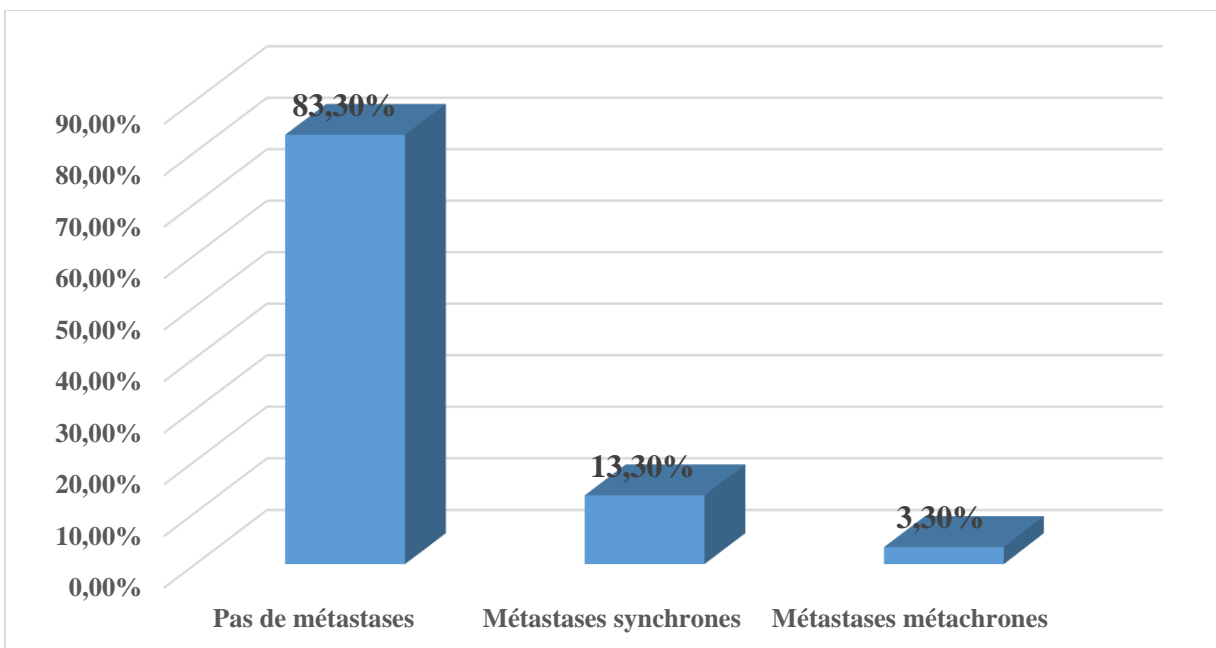


Figure 63 : Métastases ganglionnaires médiastinales dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

2.5.3 Métastases osseuses dans les cas étudiés

Les métastases osseuses étaient présentes chez 26% de nos patients le plus souvent synchrones, les sièges les plus observés sont les cotes, le rachis et l'os sacro-iliaque (Tableau 33).

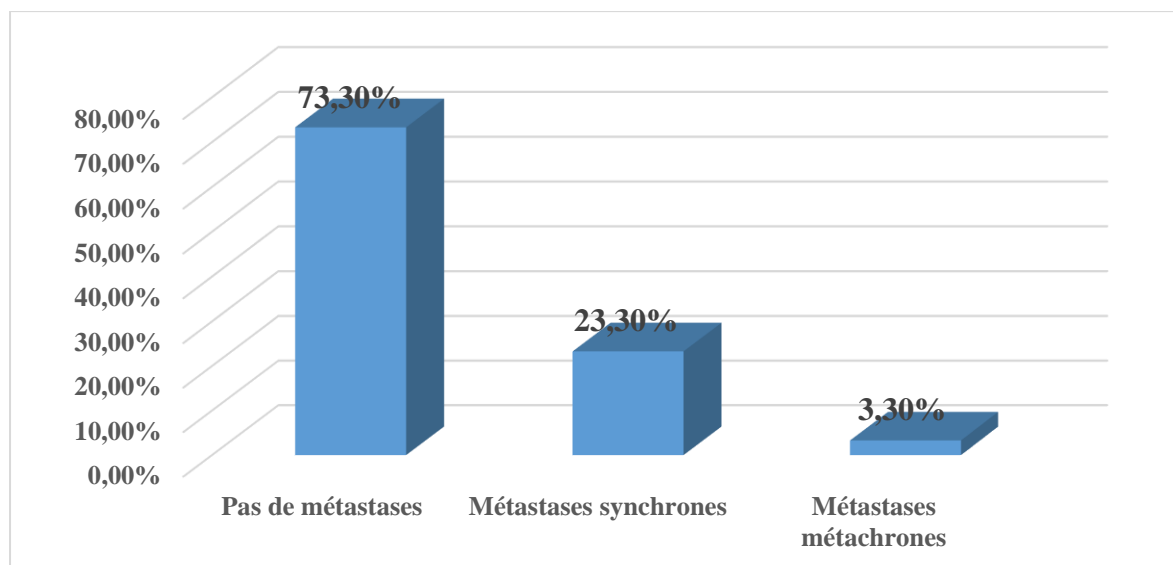


Figure 64 : Métastases osseuses dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

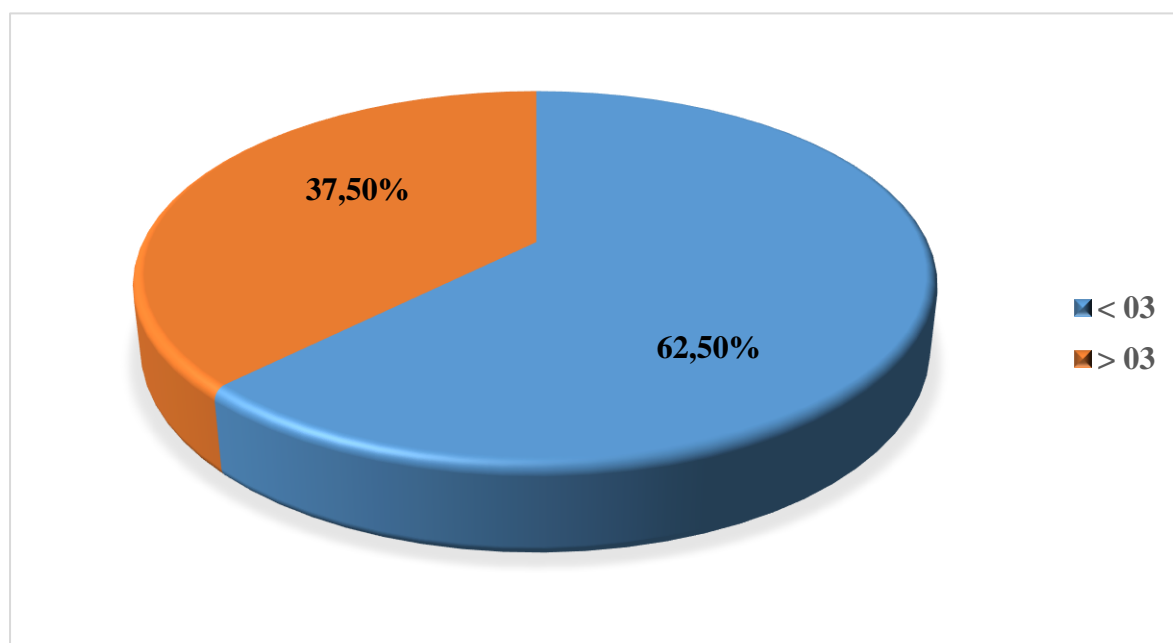


Figure 65 : Nombre de métastases osseuses dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Tableau 33 : Siège de métastases osseuses dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Siège des métastases osseuses	Effectifs	Pourcentage
Côtes	5	62,5
Rachis	4	50
Sacro-iliaque	4	50
Branches ischio-pubienne	2	25
Cotyle	1	12,5

2.5.4 Métastases cérébrales dans les cas étudiés

Seulement deux patients de notre population d'étude, avaient de métastases cérébrales.

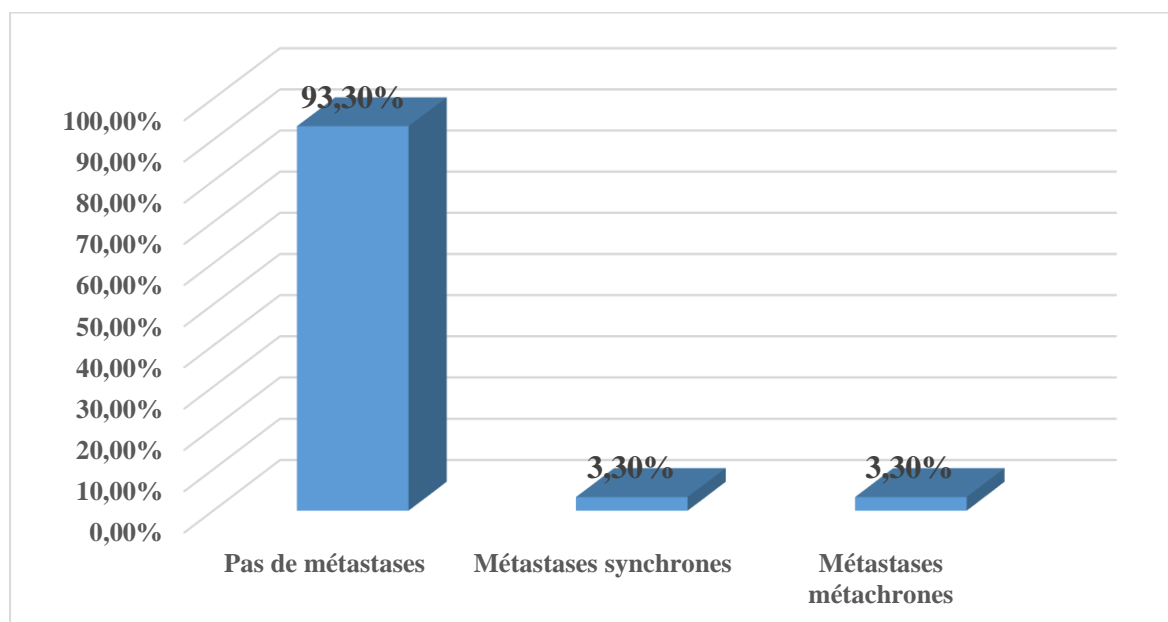


Figure 66 : Métastases cérébrales dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

2.5.5 Délai d'apparition et circonstances de découverte d'une métastase métachrone

Pour les patients qui avaient une métastase métachrone, le délai d'apparition de cette métastase était supérieur à 12 mois chez 72,67%, le plus souvent lors d'une surveillance de leur maladie néoplasique.

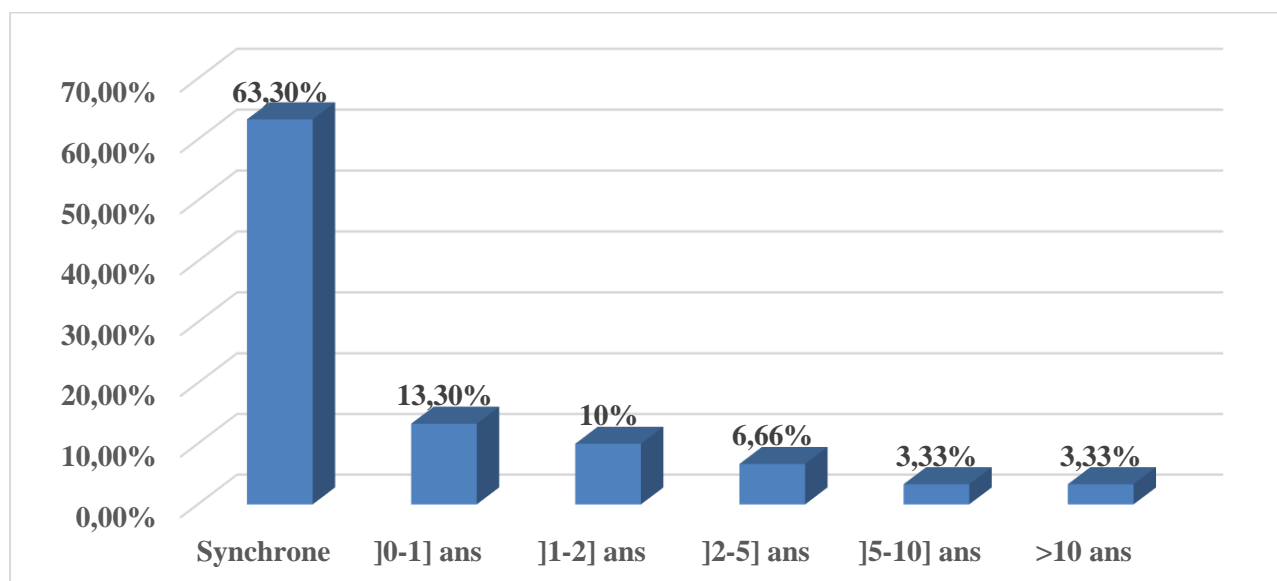


Figure 67 : Délai d'apparition des métastases dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Tableau 34 : Circonstances de découvertes de métastases métachrones dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

CDD	Effectif	Pourcentage
Surveillance	4	13,3
Douleur lombaire	2	6,6
Douleur osseuse	2	6,6
Douleur abdominale	1	3,3
Dyspnée	1	3,3
Syndrome cave supérieur	1	3,3

2.5.6 Récidive locale de la tumeur dans la population d'étude

Une récidive locale associée à une métastase métachrone, a été observée chez 13% des cas.

3. Examen clinique, biologique et scores pronostiques des cas étudiés à l'admission

3.1 Symptomatologie à l'admission

A l'admission 86,66% de nos patients présentaient des symptômes, représentés essentiellement par une douleur lombaire, une hématurie, des signes généraux type asthénie, anorexie, amaigrissement, et des signes en rapport avec les métastases à type de douleurs osseuses chez 3 patients, douleur thoracique chez 2 patients, dyspnée chez 3 patients, toux et dysphonie chez 1 patient, et céphalées chez 1 patient, rarement un syndrome paranéoplasique chez 1 patient (Tableau 35).

Tableau 35 : Examen clinique à l'admission Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Examen à l'admission	Effectifs	Pourcentage
Douleur	16	59,3
Signes généraux	14	51,9
Hématurie	11	40,7
Signe de métastase	8	29,6
Troubles mictionnels	2	7,4
Syndrome paranéoplasique	1	3,7

A l'admission la majorité des patients 80% avaient un bon état général avec un IK \geq 80%.

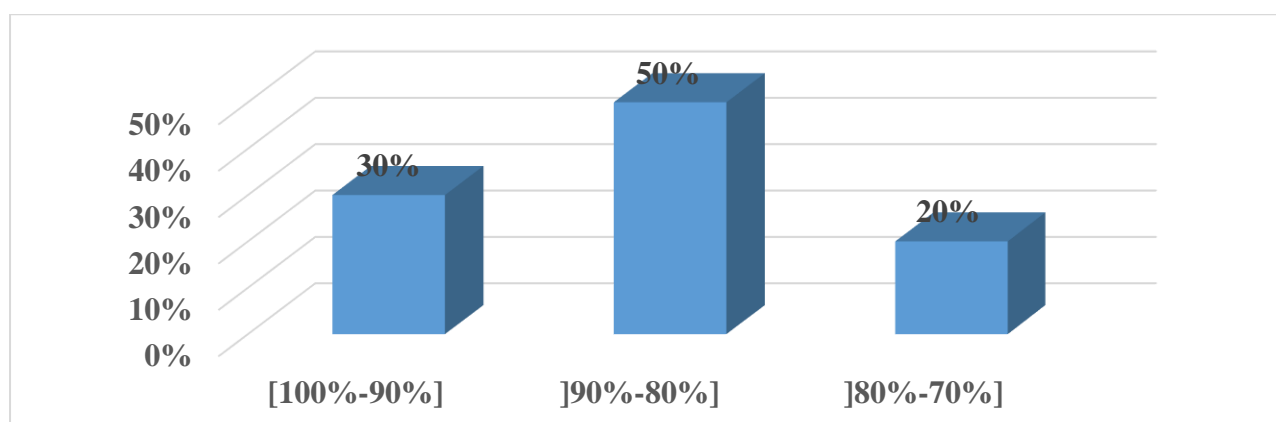


Figure 68 : Répartition en fonction de l'indice de performance de Karnofsky dans la population d'étude -2015-2017- Oncologie CLCC Sétif

3.2 Caractéristiques biologiques des patients

Nous avons résumé les caractéristiques biologiques des patients (Tableau 36).

Tableau 36 : Répartition en fonction des caractéristiques biologiques dans la population d'étude -2015-2017- Oncologie CLCC Sétif

Caractéristiques	Effectifs	Pourcentage
Hémoglobine < 12g/ dl Femme et 13 g/dl Homme	14	46,66
Polynucléaire neutrophile > 7500	5	16,66
Plaquettes > 450000	4	13,33
Calcémie > 105 mg/l	3	10
LDH > 600 U/l	3	10

3.3 Facteurs et classifications pronostiques des patients

Le risque intermédiaire était le plus fréquent pour les deux classifications pronostiques.

3.3.1 Classification MSKCC

Tableau 37 : Répartition des patients en fonction des facteurs pronostiques du score MSKCC Population d'étude -2015-2017- Oncologie CLCC Sétif

Caractéristiques	Effectifs N=30	Pourcentages %
Indice de Karnofsky < 80 % = 6	6	20
Hémoglobine < 12g/dl Femme et 13 g/dl Homme	14	46,66
Calcémie > 105 mg/l = 3	3	10
LDH > 600 U/l = 3	3	10
Intervalle entre le diagnostic et le début du traitement systémique < 12 mois	23	76,66

Tableau 38 : Répartition des patients en fonction du nombre de facteurs pronostiques du score MSKCC Population d'étude -2015-2017- Oncologie CLCC Sétif

Nombre de facteurs pronostiques	0	1	2	3	4	5
Effectifs	4	11	8	6	1	0

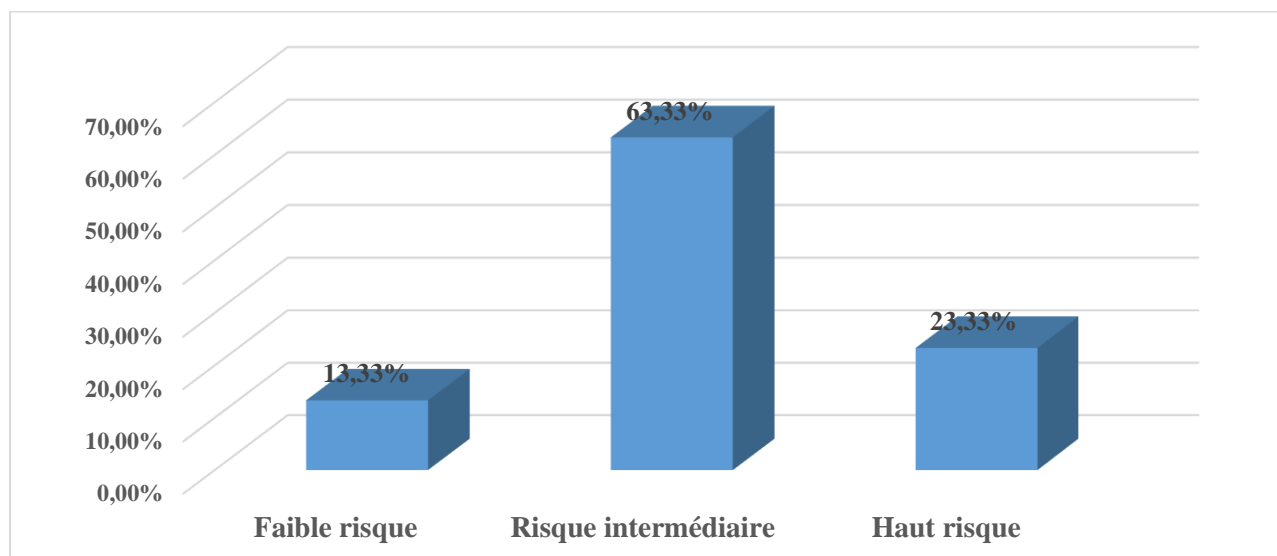


Figure 69 : Répartition des malades en fonction de la classification MSKCC population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

3.3.2 Classification IMDC

Tableau 39 : Répartition des patients en fonction des facteurs pronostiques du score IMDC Population d'étude -2015-2017- Oncologie CLCC Sétif

Caractéristiques	Effectifs N=30	Pourcentages %
Indice de Karnofsky < 80 % = 6	6	20
Hémoglobine < 12g/dl Femme et 13 g/dl Homme	14	46,66
Calcémie > 105 mg/l = 3	3	10%
Polynucléaire neutrophile > 7500	5	16,66%
Plaquettes > 450000	4	13,33%
Intervalle entre le diagnostic et le début du traitement systémique < 12 mois	23	76,66%

Tableau 40 : Répartition des patients en fonction du nombre de facteurs pronostiques du score IMDC Population d'étude -2015-2017- Oncologie CLCC Sétif

Nombre de facteurs pronostiques	0	1	2	3	4	5	6
Effectifs	2	14	6	5	2	0	1

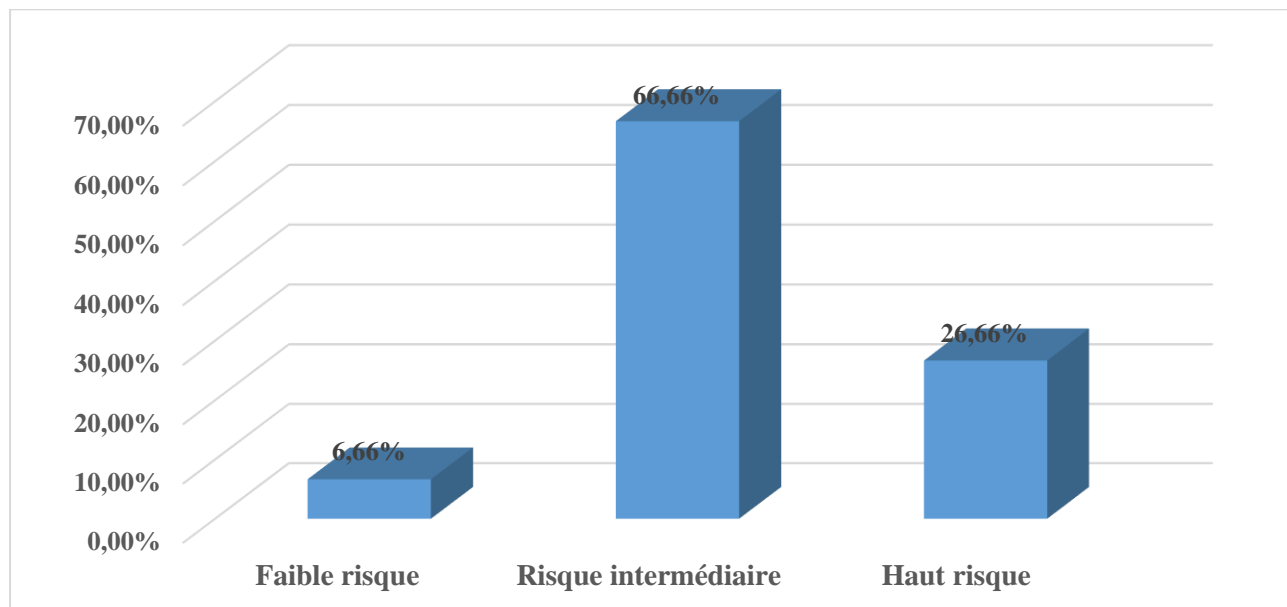


Figure 70 : Répartition des malades en fonction de la classification IMDC population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

4. Caractéristiques globales de la population d'étude

Nous avons résumé les principales caractéristiques des patients (Tableau 41).

Tableau 41 : Répartition en fonction des caractéristiques globales dans la population d'étude -2015-2017- Oncologie CLCC Sétif

Caractéristiques des patients	Patient	
	n=30	%
Facteurs clinicopathologique		
IK		
>80%	24	80
≤80%	06	20
Sexe		
Homme	18	60
Femme	12	40
Age		
>65ans	21	70
≤65ans	09	30
Temps du diagnostique au traitement		
≤12 mois	23	77
>12 mois	07	23
Nephrectomie		
Oui	26	87
Non	04	13
Nombre de site métastatique		
≤01	18	60
>01	12	40
Métastase pulmonaire		
Oui	19	63
Non	11	37
Métastase ganglionnaire		
Oui	10	33
Non	20	67
Métastase hépatique		
Oui	06	20
Non	24	80
Métastase osseuse		
Oui	08	27
Non	22	73

Métastase cérébrale		
Oui	02	07
Non	28	93
Type histologique		
A cellule claire	24	80
Non à cellule claire	06	20
Facteurs biologiques		
Hémoglobine		
≥ LLN	16	53
< LLN	14	47
Calcémie corrigée		
≤ ULN	27	90
> ULN	03	10
Lactate déshydrogénase		
≤ 1.5 normale	27	90
> 1.5 Normale	03	10
Neutrophile		
≤ ULN	25	83
> ULN	05	17
Plaquette		
≤ ULN	26	87
> ULN	04	13
Groupes pronostiques		
MSKCC		
Favorable	04	13
Intermédiaire	19	67
Mauvais	07	23
IMDC		
Favorable	02	07
Intermédiaire	20	66
Mauvais	08	27

5. Traitement systémique des patients

5.1 Bilan pré thérapeutique

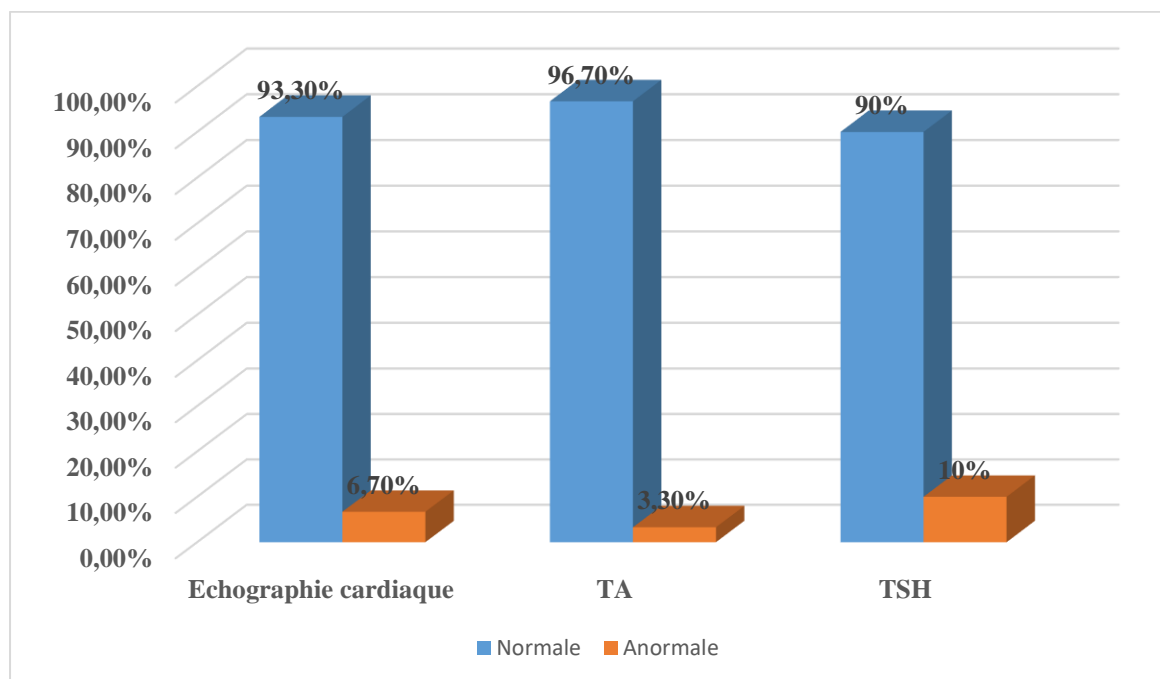


Figure 71 : Bilan pré-thérapeutique dans la population d'étude -2015/ 2017- Oncologie CLCC Sétif

5.2 Délai entre le diagnostic histopathologique et la première cure

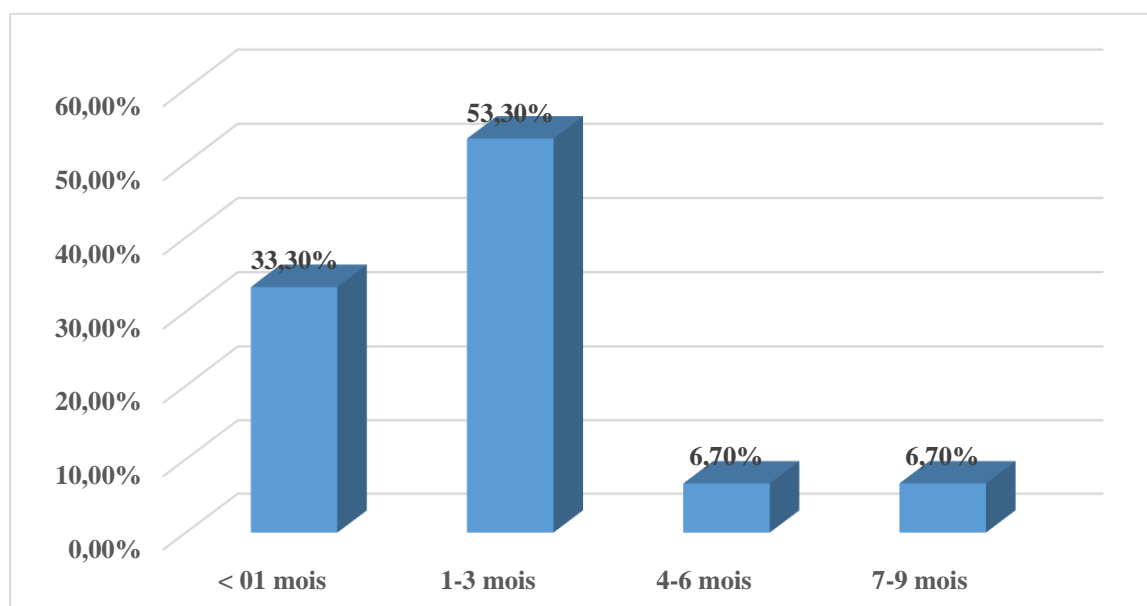


Figure 72 : Délai entre le diagnostic histopathologique et la première cure dans la population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

5.3 Répartition des malades en fonction du médicament utilisé

26 patients ont été mis sous sunitinib et 04 patients sous pazopanib.

Tableau 42 : Répartition des malades en fonction du médicament utilisé Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Médicament	Effectif	Pourcentage
Sunitinib	26	86,66
Pazopanib	4	13,33

5.4 Administration du traitement

5.4.1 Nombre de cures

La moyenne de cycle par patient est de 8,53 cures avec des extremes allant de 1 à 22 cycles.

5.4.2 La durée totale de traitement

La moyenne de la durée totale de traitement est de 12,13 mois, avec des extremes de 1 et 40 mois.

6. Évaluation de la tolérance des traitements et gestion des effets secondaires

6.1 Évaluation de la tolérance des traitements

Nous avons résumé les différents grades et types de toxicités en fonction du groupe pronostique et du médicament utilisé (Tableaux 43,44).

Tableau 43 : Répartition de la toxicité en fonction des groupes pronostiques MSKCC Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Toxicité	Tous grades		G1-G2		G3-G4	
	N	%	N	%	N	%
Toxicité hématologique						
Anémie	17	56,66	16	53,33	01	3,33
Faible risque	03	10	03	10	00	00
Risque intermédiaire	10	33,33	09	30	01	3,33
Haut risque	04	13,33	04	13,33	00	00
Neutropénie						
Faible risque	02	6,66	02	6,66	00	00
Risque intermédiaire	09	30	09	30	00	00
Haut risque	03	10	03	10	00	00
Thrombopénie						
Faible risque	02	6,66	01	3,33	01	3,33
Risque intermédiaire	05	16,66	05	16,66	00	00
Haut risque	03	10	02	6,66	01	3,33
Toxicité digestive						
Nausée	19	63,33	19	63,33	00	00
Vomissement						
Faible risque	02	6,66	02	6,66	00	00
Risque intermédiaire	13	43,33	13	43,33	00	00
Haut risque	04	13,33	04	13,33	00	00
Diarrhée						
Faible risque	03	10	03	3,33	00	00
Risque intermédiaire	12	40	11	36,66	01	3,33
Haut risque	03	10	02	6,66	01	3,33
Douleur Abdominale						
	13	43,33	02	6,66	01	3,33

Constipation	05	16,66	05	16,66	00	00
Faible risque	01	3,33	01	3,33	00	00
Risque intermédiaire	03	10	03	10	00	00
Haut risque	01	3,33	01	3,33	00	00
Dyspepsie	14	46,66	14	46,66	00	00
Toxicité cutanéomuqueuse et des phaneres						
Mucite	15	50	14	46,66	01	3,33
Faible risque	02	6,66	02	6,66	00	00
Risque intermédiaire	09	30	08	26,66	01	3,33
Haut risque	04	13,33	04	13,33	00	00
Coloration jaunâtre de la peau	17	56,66	17	56,66	00	00
Faible risque	03	10	03	10	00	00
Risque intermédiaire	10	33,33	10	33,33	00	00
Haut risque	04	13,33	04	13,33	00	00
Décoloration de la peau	03	10	02	6,66	01	3,33
Décoloration des cheveux	13	43,33	11	36,66	02	6,66
Syndrome Main pied	16	53,33	14	46,66	02	6,66
Faible risque	01	3,33	01	3,33	00	00
Risque intermédiaire	11	36,66	10	33,33	01	3,33
Haut risque	04	13,33	03	10	01	3,33
Rash cutané	01	3,33	01	3,33	00	00
Toxicité cardiovasculaire						
Diminution de la fraction d'éjection	04	13,33	04	13,33	00	00
Faible risque	01	3,33	01	3,33	00	00
Risque intermédiaire	03	10	03	10	00	00
Haut risque	00	00	00	00	00	00
HTA	14	46,66	14	46,66	00	00
Faible risque	04	13,33	04	13,33	00	00
Risque intermédiaire	09	30	09	30	00	00
Haut risque	01	3,33	01	3,33	00	00

Dysthyroïdie						
Hypothyroïdie	16	53,33	16	53,33	00	00
Faible risque	03	10	03	10	00	00
Risque intermédiaire	11	36,66	11	36,66	00	00
Haut risque	02	6,66	02	6,66	00	00
Toxicité rénale						
Diminution de la clairance de la créatinine	09	30	09	30	00	00
Faible risque	00	00	00	00	00	00
Risque intermédiaire	06	20	06	20	00	00
Haut risque	03	10	03	10	00	00
Toxicité hépatique						
Perturbation du bilan hépatique	03	10	02	6,66	01	3,33
Faible risque	01	3,33	01	3,33	00	00
Risque intermédiaire	02	6,66	01	3,33	00	3,33
Haut risque	00	00	00	00	00	00
Effets secondaires généraux						
Asthénie	26	86,66	24	80	02	6,66
Faible risque	04	13,33	04	13,33	00	00
Risque intermédiaire	17	56,66	16	53,33	01	3,33
Haut risque	05	16,66	04	13,33	01	3,33
Anorexie	22	73,33	21	70	01	3,33
Faible risque	03	10	03	10	00	00
Risque intermédiaire	15	50	14	46,66	01	3,33
Haut risque	04	13,33	04	13,33	00	00
Hémorragie	03	10	03	10	00	00
Œdème	02	6,66	02	6,66	00	00
Protéinurie	03	10	03	10	00	00

Test de fisher : pas de différence significative des différents types de toxicités en fonction du groupe pronostique MSKCC.

Tableau 44 : Répartition des toxicités selon le médicament utilisé Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Toxicité	Tous grades		G1-G2		G3-G4	
	N	%	N	%	N	%
Toxicité hématologique						
Anémie	17	56,66	16	53,33	01	3,33
Sunitinib	17	65,3	16	61,5	01	3,8
Pazopanib	00	00	00	00	00	00
Neutropénie						
Sunitinib	14	46,66	14	46,66	00	00
Pazopanib	01	25	01	25	00	00
Thrombopénie						
Sunitinib	10	33,33	08	26,66	02	6,66
Pazopanib	00	00	00	00	00	00
Toxicité digestive						
Nausée	19	63,33	19	63,33	00	00
Vomissement						
Sunitinib	18	69,2	18	69,2	00	00
Pazopanib	01	25	01	25	00	00
Diarrhée						
Sunitinib	18	60	16	53,33	02	6,66
Pazopanib	03	75	02	50	01	25
Constipation						
Sunitinib	05	16,66	05	16,66	00	00
Pazopanib	01	25	01	25	00	00
Douleur Abdominale						
Sunitinib	13	43,33	12	40	01	3,33
Pazopanib	02	50	02	50	00	00
Dyspepsie						
Sunitinib	14	46,66	14	46,66	00	00
Pazopanib	02	50	02	50	00	00

Toxicité cutanéomuqueuse et des phanere						
Mucite	15	50	14	46,66	01	3,33
Sunitinib	15	57,7	14	53,8	01	3,8
Pazopanib	00	00	00	00	00	00
Coloration jaunâtre de la peau						
Sunitinib	17	56,66	17	56,66	00	00
Pazopanib	00	00	00	00	00	00
Décoloration de la peau						
Sunitinib	03	10	02	6,66	01	3,33
Pazopanib	01	3,8	01	3,8	00	00
Pazopanib	02	50	01	25	01	25
Décoloration des cheveux						
Sunitinib	13	43,33	11	36,66	02	6,66
Pazopanib	11	42,3	10	38,4	01	3,8
Pazopanib	02	50	01	25	01	25
Syndrome Main pied						
Sunitinib	16	53,33	14	46,66	02	6,66
Pazopanib	15	57,7	13	50	02	7,7
Pazopanib	01	25	01	25	00	00
Rash Cutané						
Sunitinib	01	3,33	01	3,33	00	00
Pazopanib	01	3,8	01	3,8	00	00
Pazopanib	00	00	00	00	00	00
Toxicité cardiovasculaire						
Diminution de la FEVG						
Sunitinib	04	13,33	04	13,33	00	00
Pazopanib	04	15,4	04	15,4	00	00
Pazopanib	00	00	00	00	00	00
HTA						
Sunitinib	14	46,66	14	46,66	00	00
Pazopanib	11	42,30	11	42,30	00	00
Pazopanib	03	75	03	75	00	00

Dysthyroïdie						
Hypothyroïdie	16	53,33	16	53,33	00	00
Sunitinib	13	50	13	50	00	00
Pazopanib	03	75	03	75	00	00
Toxicité rénale						
Diminution de la clairance de la créatinine	09	30	09	30	00	00
Sunitinib	06	23	06	23	00	00
Pazopanib	03	75	03	75	00	00
Toxicité hépatique						
Perturbation du bilan hépatique	03	10	02	6,66	01	3,33
Sunitinib	02	7,7	02	7,7	00	00
Pazopanib	01	25	00	00	01	25
Effets secondaires généraux						
Asthénie	26	86,66	24	80	02	6,66
Sunitinib	23	88,4	21	80,7	02	7,7
Pazopanib	03	75	03	75	00	00
Anorexie	22	73,33	21	70	01	3,33
Sunitinib	19	73	18	69,2	01	3,8
Pazopanib	03	75	03	75	00	00
Hémorragie	03	10	03	10	00	00
Sunitinib	02	7,7	02	7,7	00	00
Pazopanib	01	25	01	25	00	00
Œdème	02	6,66	02	6,66	00	00
Sunitinib	02	7,7	02	7,7	00	00
Pazopanib	00	00	00	00	00	00
Protéinurie	03	10	03	10	00	00
Sunitinib	03	11,5	03	11,5	00	00
Pazopanib	00	00	00	00	00	00

6.2 Gestion des effets secondaires

La gestion des effets secondaires dans notre population d'étude était basé sur les traitements symptomatiques, l'interruption du traitement, le changement du schéma thérapeutique et la réduction des doses (Tableaux 45,46,47).

Tableau 45 : Gestion de la toxicité selon son type Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Toxicité	Traitement symptomatique		Interruption du traitement		Changement du schéma thérapeutique		Réduction des doses		Changement du médicament		Arrêt définitif du traitement	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Anémie	11	36,66	05	16,66	02	6,66	01	3,33	00	00	00	00
Neutropénie	01	3,33	01	3,33	00	00	00	00	00	00	00	00
Thrombopénie	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
Toxicité digestive	27	90	09	30	08	26,66	01	3,33	01	3,33	00	00
toxicité cutanéomuqueuse	16	53,33	02	6,66	04	13,33	00	00	00	00	00	00
HTA	13	43,33	00	00	01	3,33	00	00	00	00	00	00
Diminution de la FEVG	02	6,66	02	6,66	00	00	00	00	00	00	00	00
toxicité rénale	08	26,66	03	10	01	3,33	01	3,33	00	00	00	00
toxicité hépatique	01	3,33	00	00	00	00	01	3,33	00	00	00	00
Hypothyroïdie	16	53,33	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
Asthénie	25	83,33	05	16,66	13	43,33	02	6,66	01	3,33	1	3,33

Tableau 46 : Gestion de la toxicité en fonction du groupe pronostique MSKCC Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

MSKCC	Traitement symptomatique		Fenetre Thérapeutique		Changement du schéma thérapeutique		Réduction des doses		Changement du médicament		Arrêt définitif du traitement	
	N		N		N		N		N		N	
Faible risque	4		3		4		0		0		0	
Risque intermédiaire	19		10		8		1		2		0	
Haut risque	6		2		4		2		0		1	

Tableau 47 : Gestion de la toxicité en fonction du médicament utilisé Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Médicament	Traitement symptomatique		Fenetre thérapeutique		Changement du schéma thérapeutique		Réduction des doses		Changement du médicament		Arrêt définitif du traitement	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Sunitinib N=26	25	96	15	57,7	16	61,5	2	7,7	1	3,8	1	3,8
Pazopanib N=04	4	100	1	25	0	00	1	25	1	25	0	00

7. Évaluation de la réponse tumorale

On a observé une stabilité chez 11 patients, une réponse partielle chez 10 patients, une réponse complete chez 02 patients et une progression chez 07 patients.

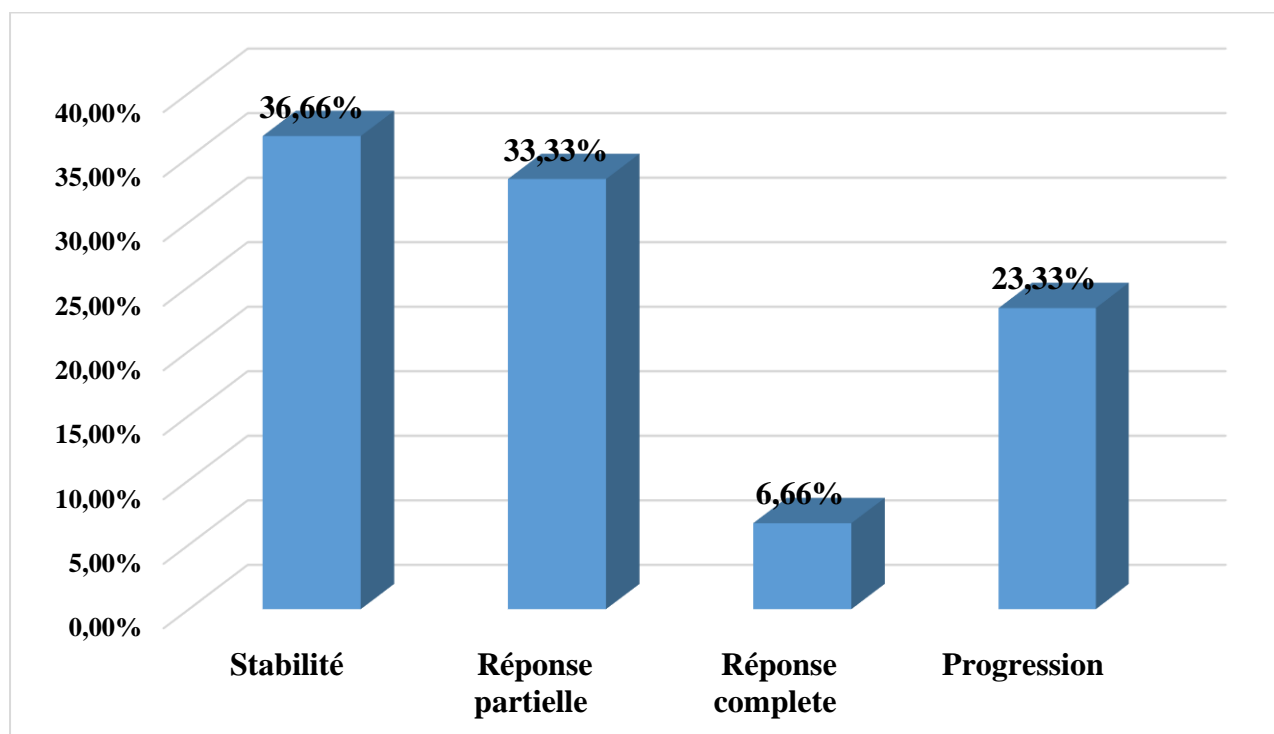


Figure 73 : Répartition des patients en fonction de la réponse tumorale Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

La répartition de la réponse tumorale en fonction des caractéristiques des patients, a montré une différence statistiquement significative avec l'état général, et les groupes pronostiques MSKCC et IMDC (Tableau 48).

Tableau 48 : Répartition de la réponse tumorale en fonction des caractéristiques des patients
Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Caractéristiques des patients	Stabilité	Réponse partielle	Réponse complète	Progression	Total	P
	n=11	n=10	n=02	n=07	n=30	
Age						
≤ 65 ans	10	06	01	04	21	NS
> 65ans	01	04	01	03	09	
Sexe						
Homme	06	06	02	04	18	NS
Femme	05	04	00	03	12	
IK						
> 80%	10	10	02	02	24	< 0,01
≤ 80%	01	00	00	05	06	
Délai entre le diagnostic et le début du traitement						
≤ 12 mois	08	08	01	06	23	NS
>12 mois	03	02	01	01	07	
Néphrectomie						
Oui	08	10	02	06	26	NS
Non	03	00	00	01	04	
Nombre du sites Métastatiques						
1	05	07	02	04	18	NS
> 1	06	03	00	03	12	
Métastases pulmonaires						
Oui	07	06	01	05	19	NS
Non	04	04	01	02	11	
Métastases ganglionnaires						
Oui	03	03	00	03	09	NS
Non	08	07	02	04	21	
Métastases hépatiques						
Oui	02	01	00	03	06	NS
Non	09	09	02	04	24	
Métastases osseuses						
Oui	03	02	01	02	08	NS
Non	08	08	01	05	22	

métastases cérébrales						
Oui	00	01	00	01	02	NS
Non	11	09	02	06	28	
Récidive locale						
Oui	01	01	00	02	04	NS
Non	10	09	02	05	26	
Hémoglobine						
Normal	06	07	01	02	16	NS
Anémie	05	03	01	05	14	
Calcémie						
< 105 mg/l	10	10	02	05	27	NS
> 105 mg/l	01	00	00	02	03	
LDH						
LDH ≤ 400 UI/L	10	10	02	05	27	NS
LDH > 600 UI/L	01	00	00	02		
Neutrophile						
≤ 7,500/μl	10	09	02	04	25	NS
> 7,500/μl	01	01	00	03	05	
Plaquette						
≤ 400/μl	10	10	01	05	26	NS
> 400/μl	01	00	01	02	04	
MSKCC						
Bon	03	01	00	00	04	<0,01
Intermédiaire	06	09	02	02	19	
Mauvais	02	00	00	05	07	
IMDC						
Bon	02	00	00	00	02	<0,01
Intermédiaire	06	10	02	02	20	
Mauvais	03	00	00	05	08	

8. La survie sans progression (SSP)

8.1 Analyse de la survie sans progression selon la méthode de Kaplan-Meier

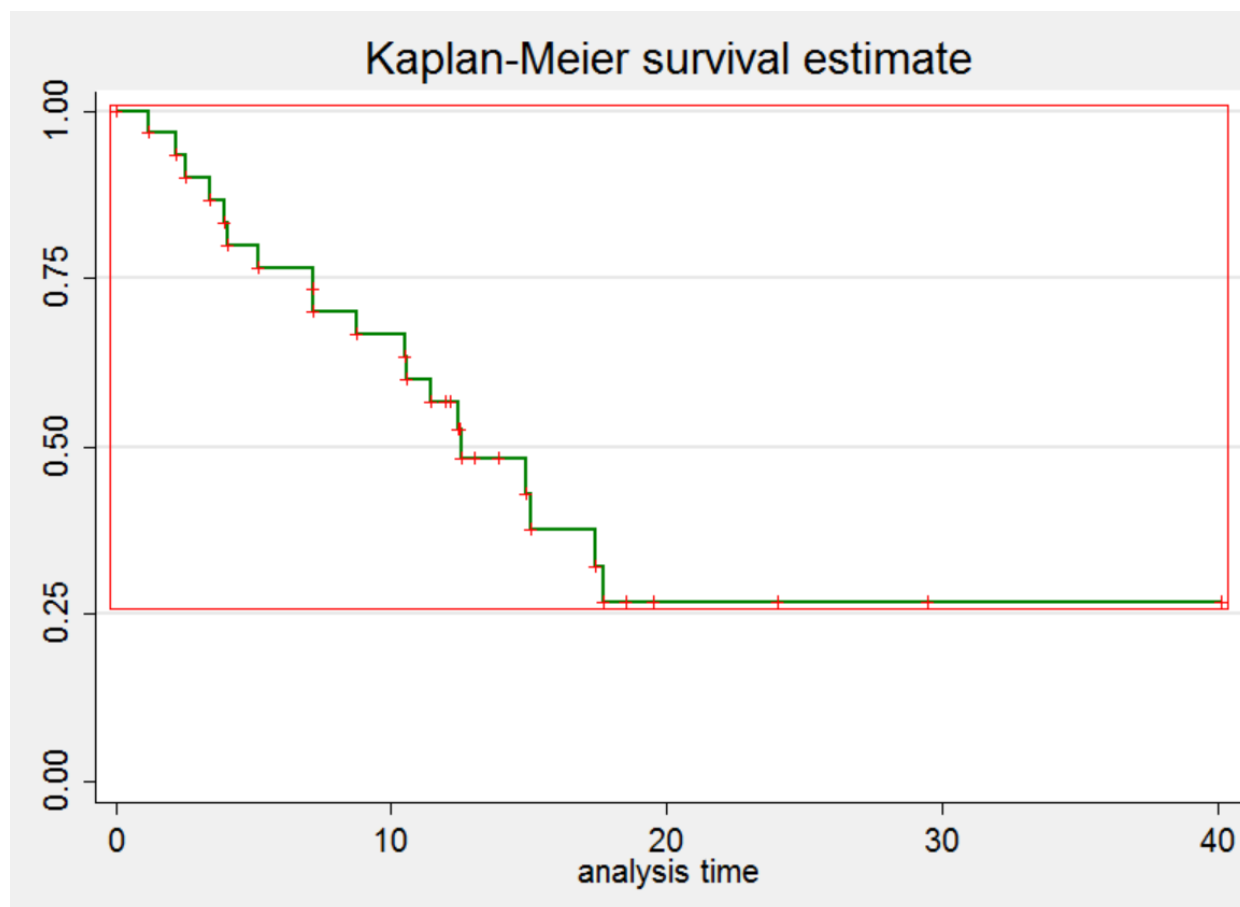


Figure 74 : Courbe de SSP de notre population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Le taux de SSP à 12 mois est de 56.67% avec (Intervalle de Confiance (IC) à 95% : 37.33%-72.08%).

La médiane de SSP chez notre population d'étude est de 12.58 mois avec (IC à 95% : 8.73-17.70 mois).

8.2 La survie sans progression selon l'âge

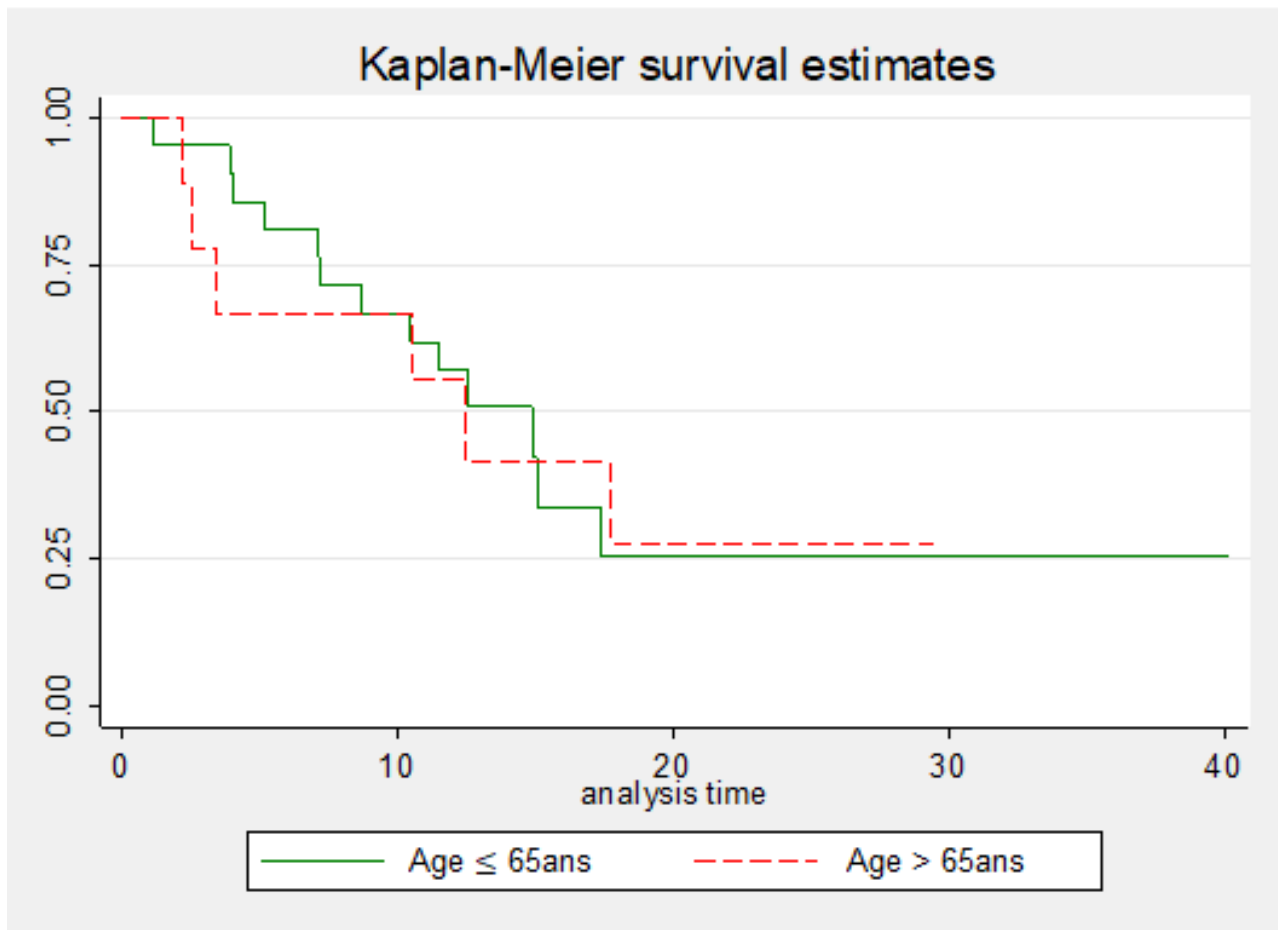


Figure 75 : Courbe de SSP selon l'âge Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Le taux de SSP à 12 mois chez les patients de moins de 65 ans est de 57.14% avec (IC à 95% :33.80%-74.92%), il est de 55.56% avec (IC à 95% :20.42%-80.45%) chez les patients de plus de 65 ans.

La médiane de SSP des patients de moins de 65 ans est de 14,88 mois, et celle des patients de plus de 65 ans est de 12,45 mois.

Le test Log-Rank a montré que la différence de survie entre les deux groupes est statistiquement non significative (NS) avec un (P=0,90).

8.3 La survie sans progression selon le sexe

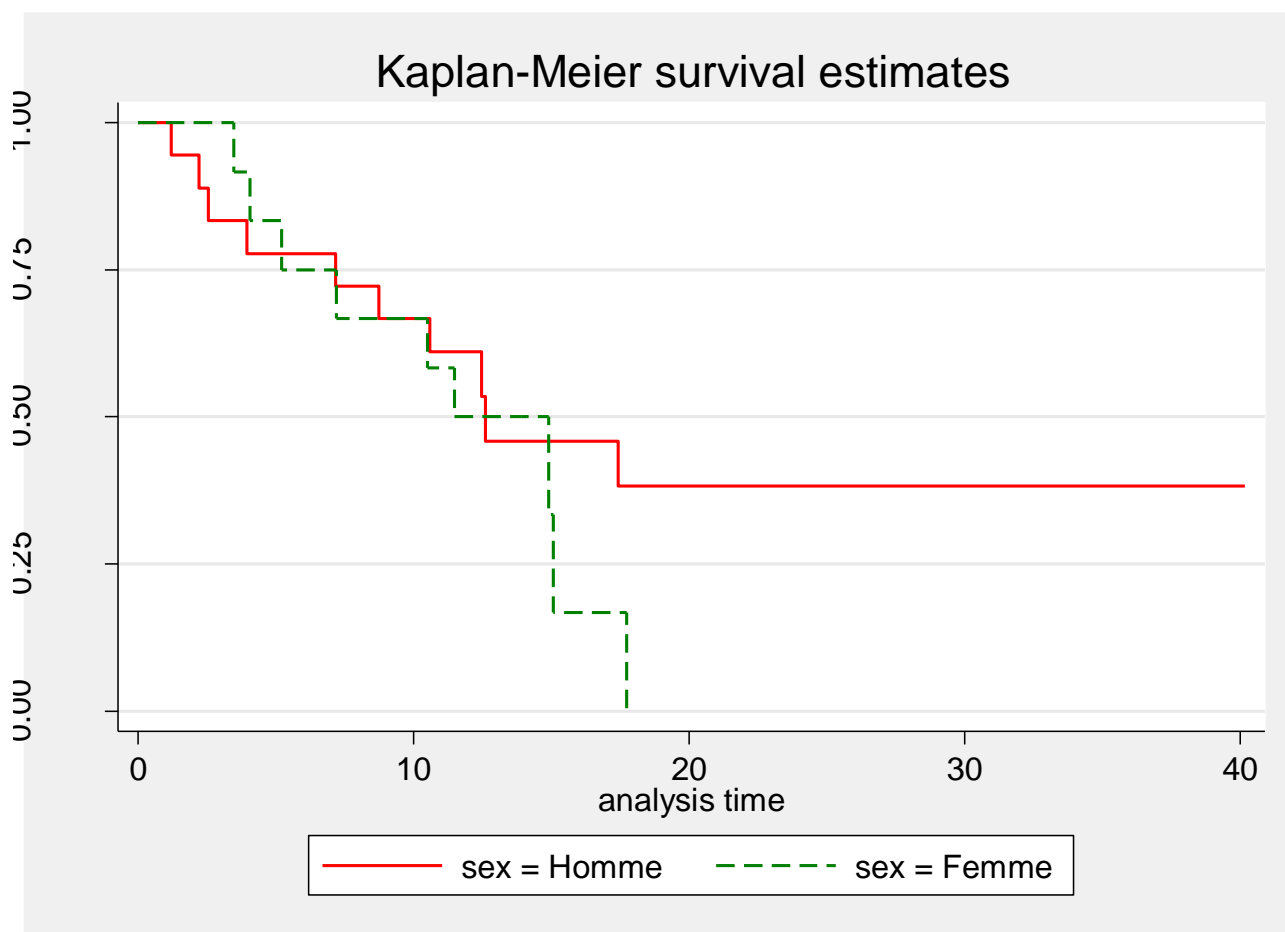


Figure 76 : Courbe de SSP selon le sexe Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Le taux de SSP à 12 mois chez les hommes est de 61.11% avec (IC à 95% :35.32%-79.21%), et il est de 50.00% avec (IC à 95% :20.85%-73.61%) chez les femmes .

La médiane de SSP des hommes est de 12,58 mois, et des femmes elle est de 11,46 mois.

Le test Log-Rank a montré que la différence de survie entre les deux groupes est statistiquement non significative avec un (P=0,34).

8.4 La survie sans progression selon l'IK

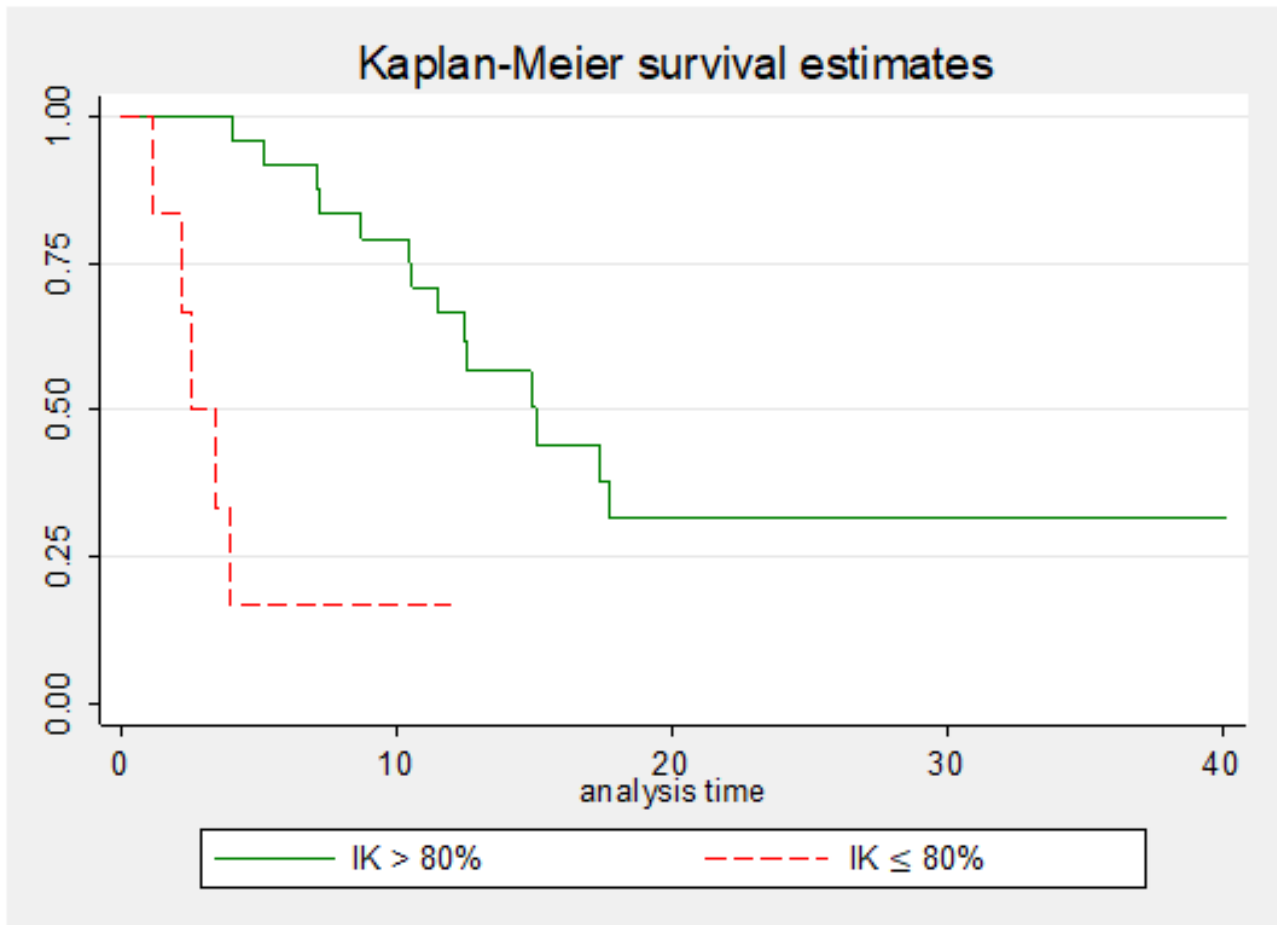


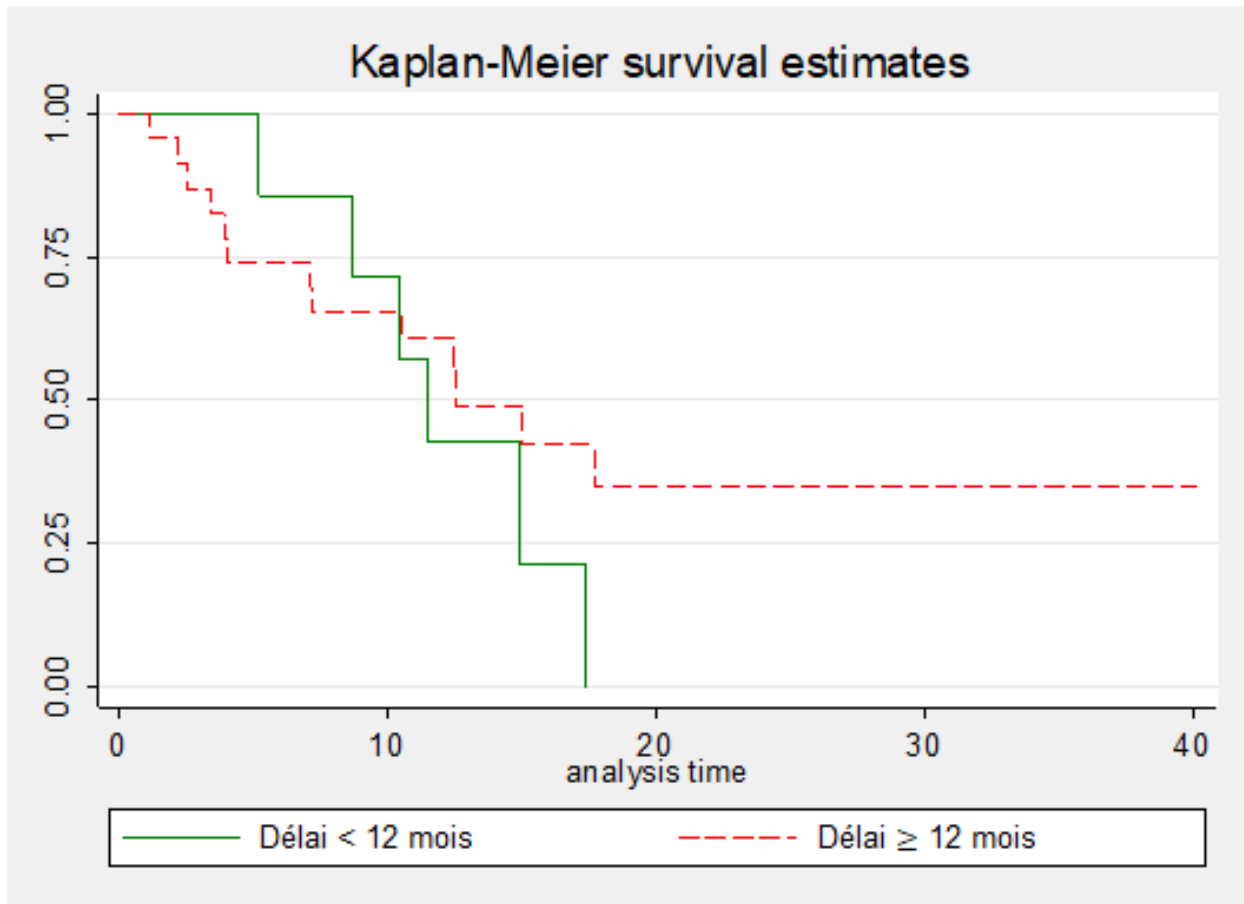
Figure 77 : Courbe de SSP selon l'état général Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Le taux SSP à 12 mois chez les patients avec un $IK > 80\%$ est de 66.67% avec (IC à 95% :44.28%-81.73%), il est de 16.67% avec (IC à 95% :00.77%-51.68%) chez les patients avec un $IK \leq 80\%$.

La médiane de SSP des patients avec un $IK > 80\%$ est de 15,04 mois, et celle des patients avec un $IK \leq 80\%$ est de 2,52 mois.

Le test Log-Rank a montré que la différence de survie entre les deux groupes est statistiquement significative avec un ($P=0,0001$).

8.5 La survie sans progression selon le délai entre le diagnostic et le traitement systémique



**Figure 78 : Courbe de SSP selon le délai entre le diagnostic et le début du traitement systémique
Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif**

Le taux de SSP à 12 mois si le délai entre le diagnostic et le traitement est ≥ 12 mois est de 60.87% avec (IC à 95% :38.27%-77.37%), si le délai entre le diagnostic et le traitement est < 12 mois le taux de SSP est de 42.86% avec (IC à 95% :9.78%-73.44%).

La médiane de SSP des patients dont le délai entre le diagnostic et le traitement est ≥ 12 mois est de 12,58 mois et celle des patients dont le délai entre le diagnostic et le traitement est < 12 mois, est de 11,46 mois.

Le test Log-Rank a montré que la différence de survie entre les deux groupes est statistiquement non significative avec un ($P=0,33$).

8.6 La survie sans progression selon la néphrectomie

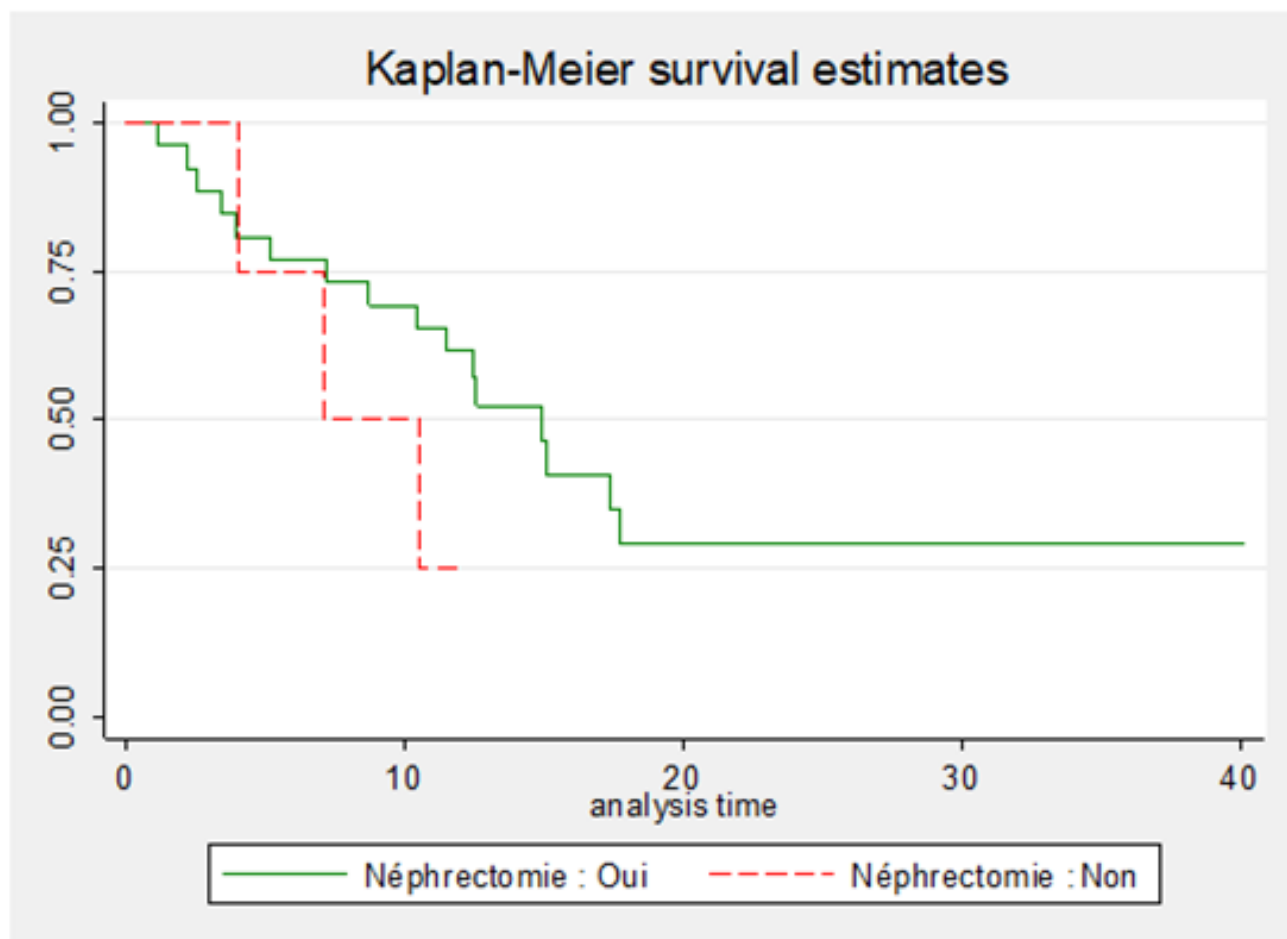


Figure 79 : Courbe de SSP selon la néphrectomie Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Le taux SSP à 12 mois en présence de néphrectomie est de 61.54% avec (IC à 95% :40.34%-77.13%), en absence de néphrectomie il est de 25.00% avec (IC à 95% :0.89%-66.53%).

La médiane de SSP en présence de néphrectomie est de 14,88 mois, et en absence de néphrectomie elle est de 7,16 mois.

Le test Log-Rank a montré que la différence de survie entre les deux groupes est statistiquement non significative avec un (P=0,22).

8.7 La survie sans progression selon le nombre de sites métastatiques

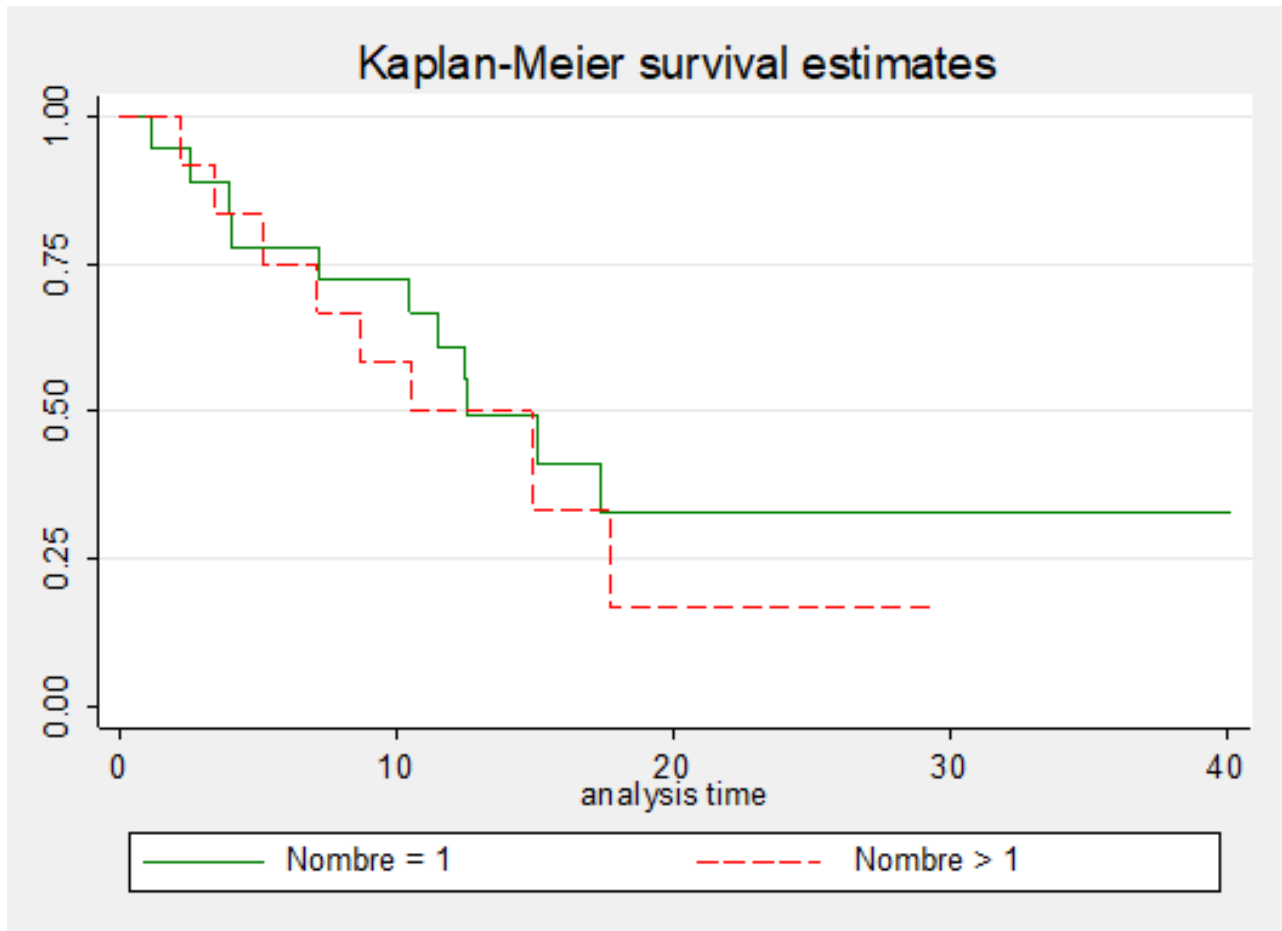


Figure 80 : Courbe de SSP selon le nombre de sites métastatiques Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Le taux de SSP à 12 mois devant une seule localisation métastatique est de 61.11% avec (IC à 95% : 35.32%-79.21%), en présence de métastases multiples il est de 50% avec (IC à 95% :20.85%-73.61%).

La médiane de SSP des patients avec une seule localisation métastatique est de 12,58 mois, et elle est de 10,57 mois en cas de métastases multiples.

Le test Log-Rank a montré que la différence de survie entre les deux groupes est statistiquement non significative avec un (P=0,51).

8.8 La survie sans progression selon la présence de métastases pulmonaires

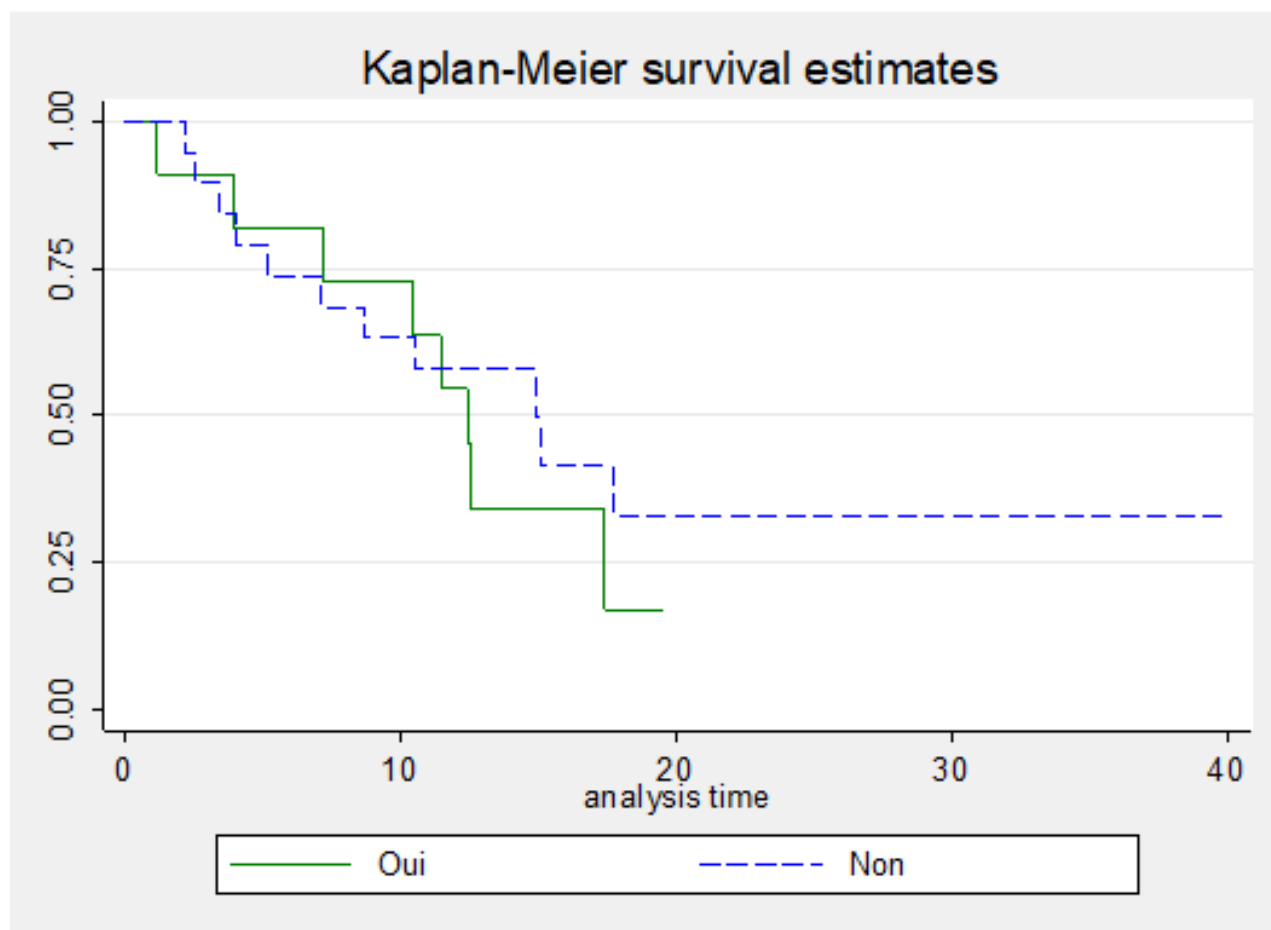


Figure 81 : Courbe de SSP selon la présence de métastases pulmonaires Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Le taux de SSP à 12 mois en absence de métastases pulmonaires est de 57.89% avec (IC à 95% : 33.21%-76.26%), en présence de métastases pulmonaires il est de 54.55% avec (IC à 95% :22.85%-77.96%).

La médiane de SSP en absence de métastases pulmonaires est de 14,88 mois, et elle est de 12,45 mois en présence de métastases pulmonaires.

Le test Log-Rank a montré que la différence de survie entre les deux groupes est statistiquement non significative avec un (P=0,49).

8.9 La survie sans progression selon la présence de métastases ganglionnaires

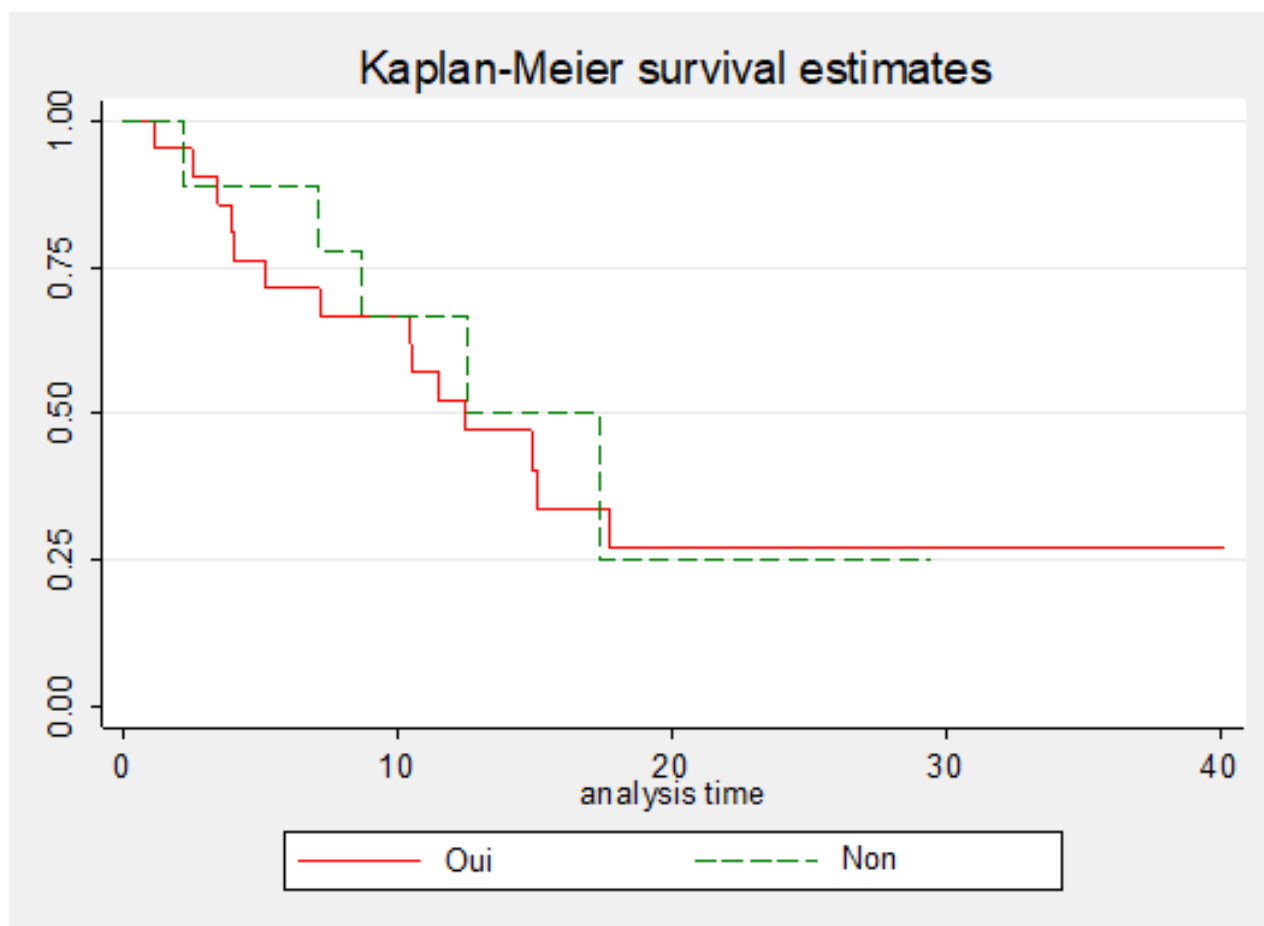


Figure 82 : Courbe de SSP selon la présence de métastases ganglionnaires Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Le taux de SSP à 12 mois en absence de métastases ganglionnaires est de 66.67% avec (IC à 95% : 28.17%-87.83%), en présence de métastases ganglionnaires il est de 52.38% avec (IC à 95% :29.67%-70.88%).

La médiane de SSP en absence de métastases ganglionnaires est de 12,58 mois, et elle est de 12,45 mois en présence de métastases ganglionnaires.

Le test Log-Rank a montré que la différence de survie entre les deux groupes est statistiquement non significative avec un (P=0,74).

8.10 La survie sans progression selon la présence de métastases hépatiques

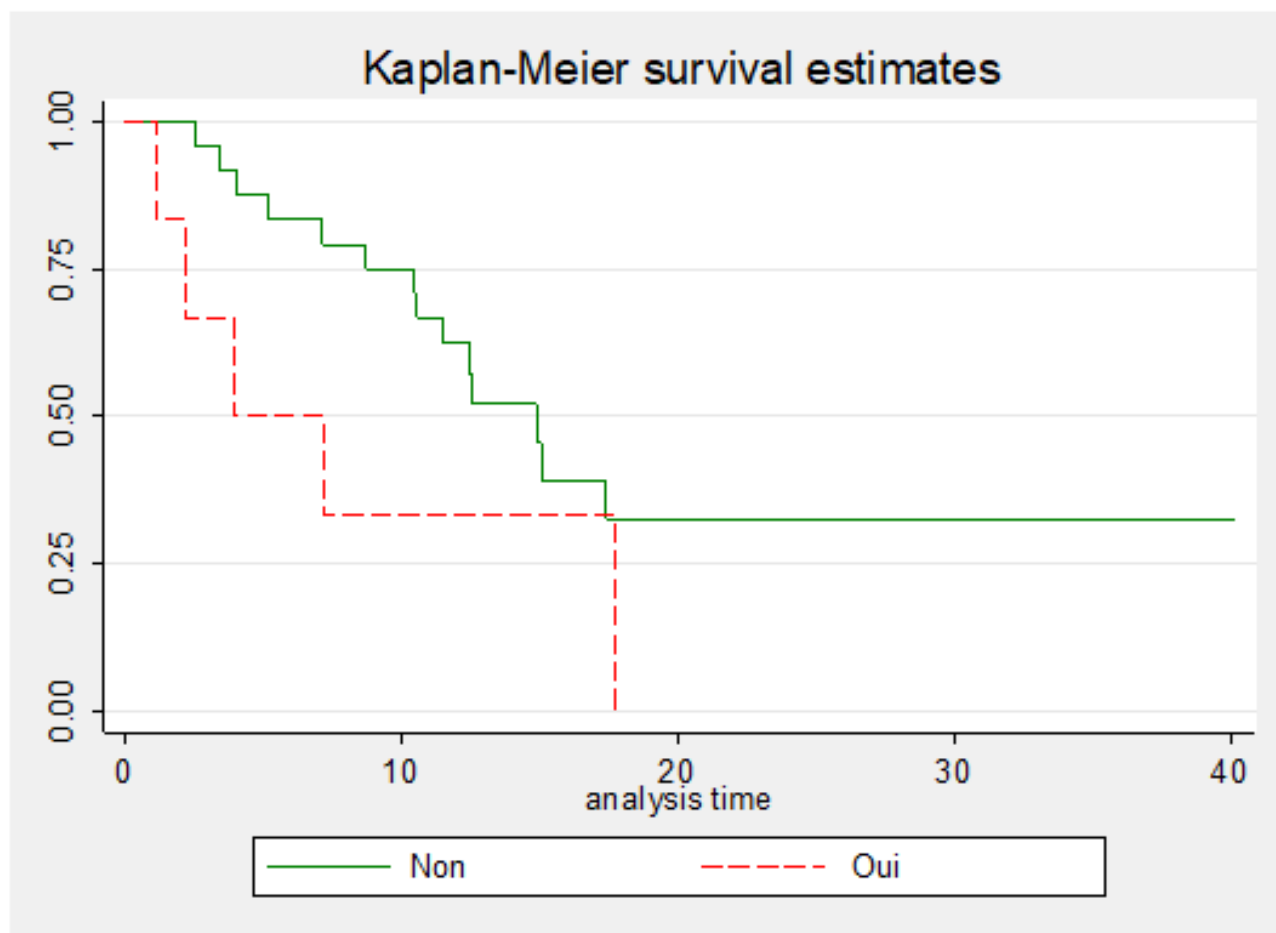


Figure 83 : Courbe de SSP selon la présence de métastases hépatiques Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Le taux de SSP à 12 mois en absence de métastases hépatiques est de 62.50% avec (IC à 95% : 40.30%-78.42%), en présence de métastases hépatiques il est de 33.33% avec (IC à 95% : 04.61%-67.56%).

La médiane de SSP en absence de métastases hépatiques est de 14,88 mois, et elle est de 3,94 mois en présence de métastases hépatiques.

Le test Log-Rank a montré que la différence de survie entre les deux groupes est statistiquement non significative avec un (P=0,09).

8.11 La survie sans progression selon la présence de métastases osseuses

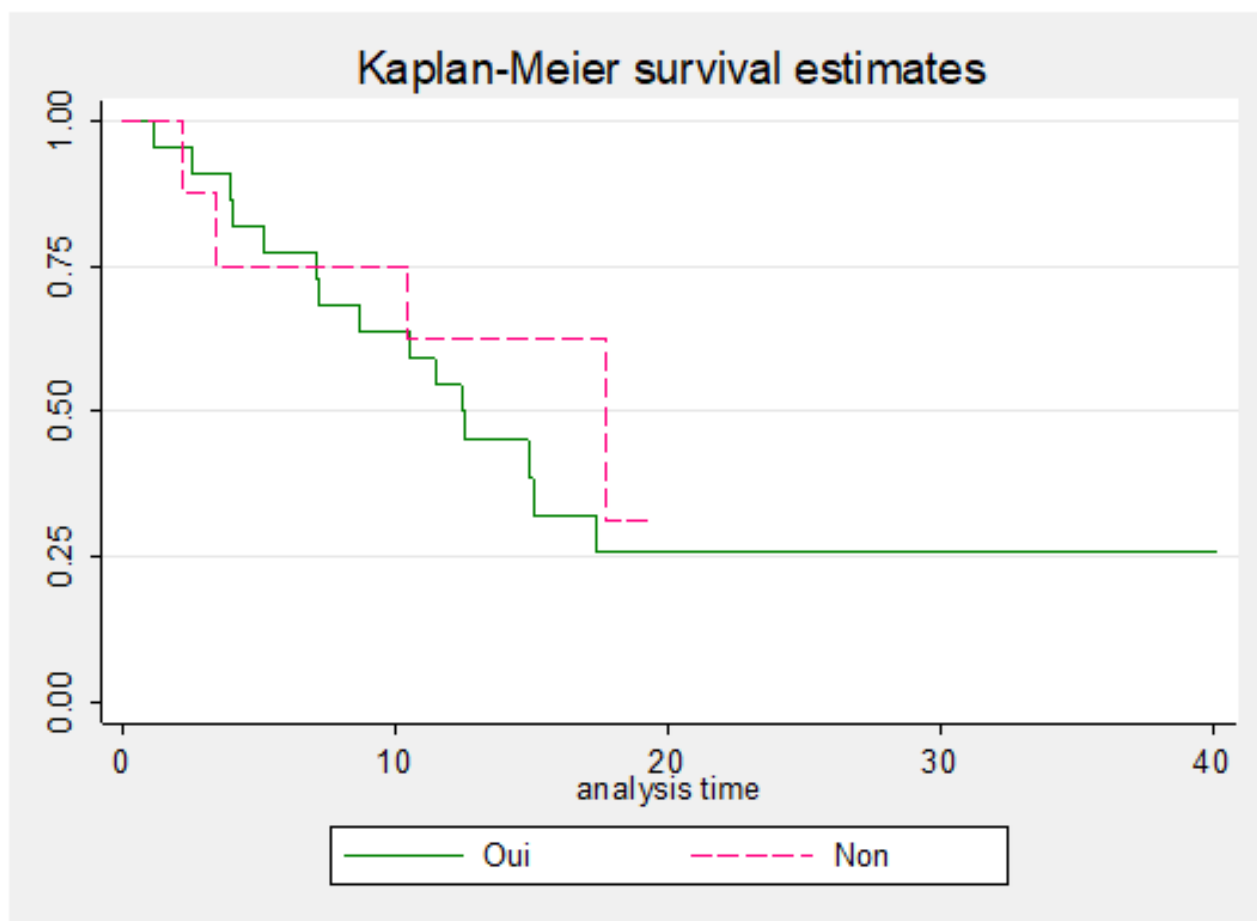


Figure 84 : Courbe de SSP selon la présence de métastases osseuses Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Le taux de SSP à 12 mois en absence de métastases osseuses est de 62.50% avec (IC à 95% : 22.93%-86.07%), en présence de métastases osseuses il est de 54.55% avec (IC à 95% :32.07%-72.39%).

La médiane de SSP en absence de métastases osseuses est de 17,70 mois, et elle est de 12,45 mois en présence de métastases osseuses.

Le test Log-Rank a montré que la différence de survis entre les deux groupes est statistiquement non significative avec un (P=0,65).

8.12 La survie sans progression selon la présence de métastases cérébrales

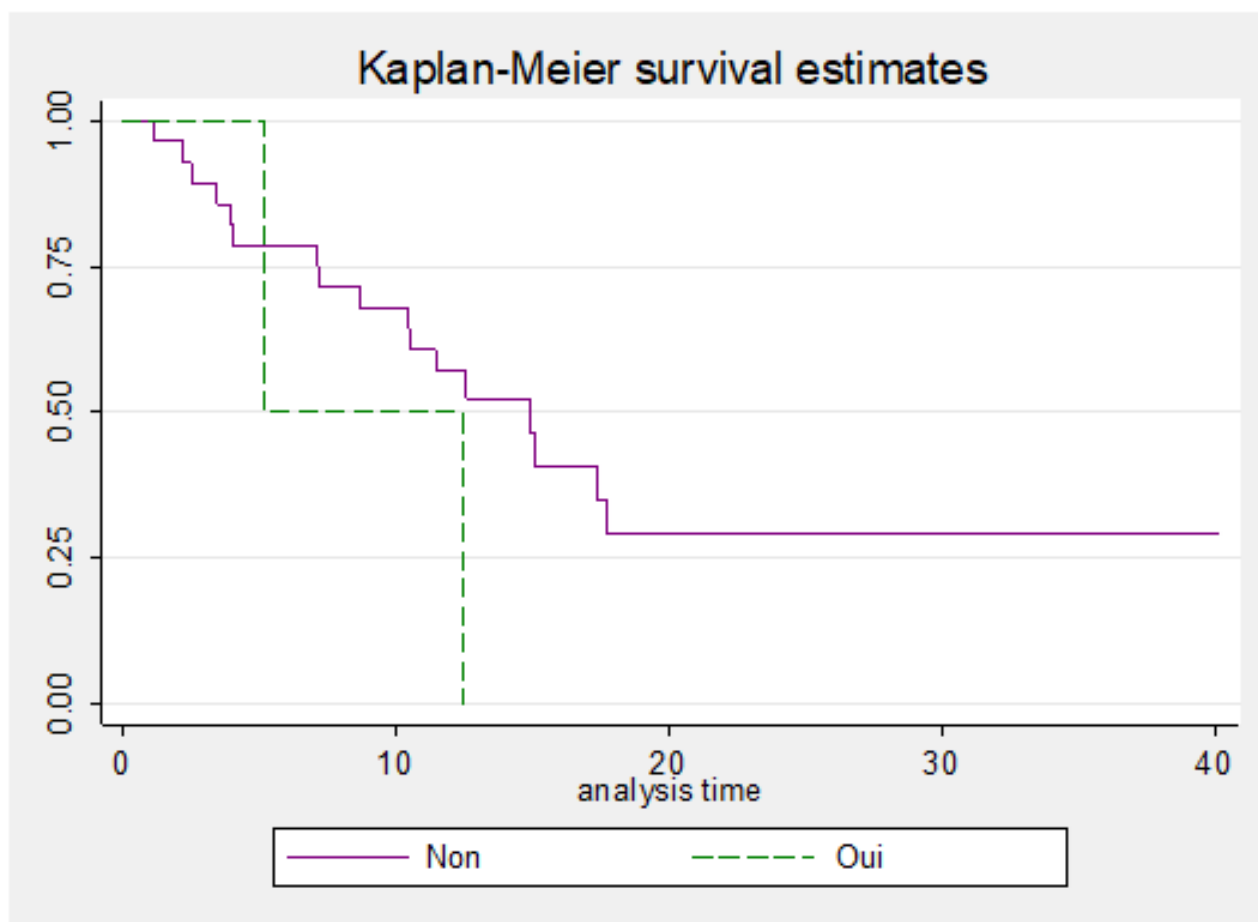


Figure 85 : Courbe de SSP selon la présence de métastases cérébrales Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Le SSP à 12 mois en absence de métastases cérébrales est de 57.14% avec (IC à 95% : 37.06%-72.95%), en présence de métastases cérébrales il est de 50% avec (IC à 95% :0.6%-91.04%).

La médiane de SSP en absence de métastases cérébrales est de 14,88 mois, et elle est de 5,19 mois en présence de métastases cérébrales.

Le test Log-Rank a montré que la différence de survie entre les deux groupes est statistiquement non significative avec un (P=0,22).

8.13 La survie sans progression selon le type histologique

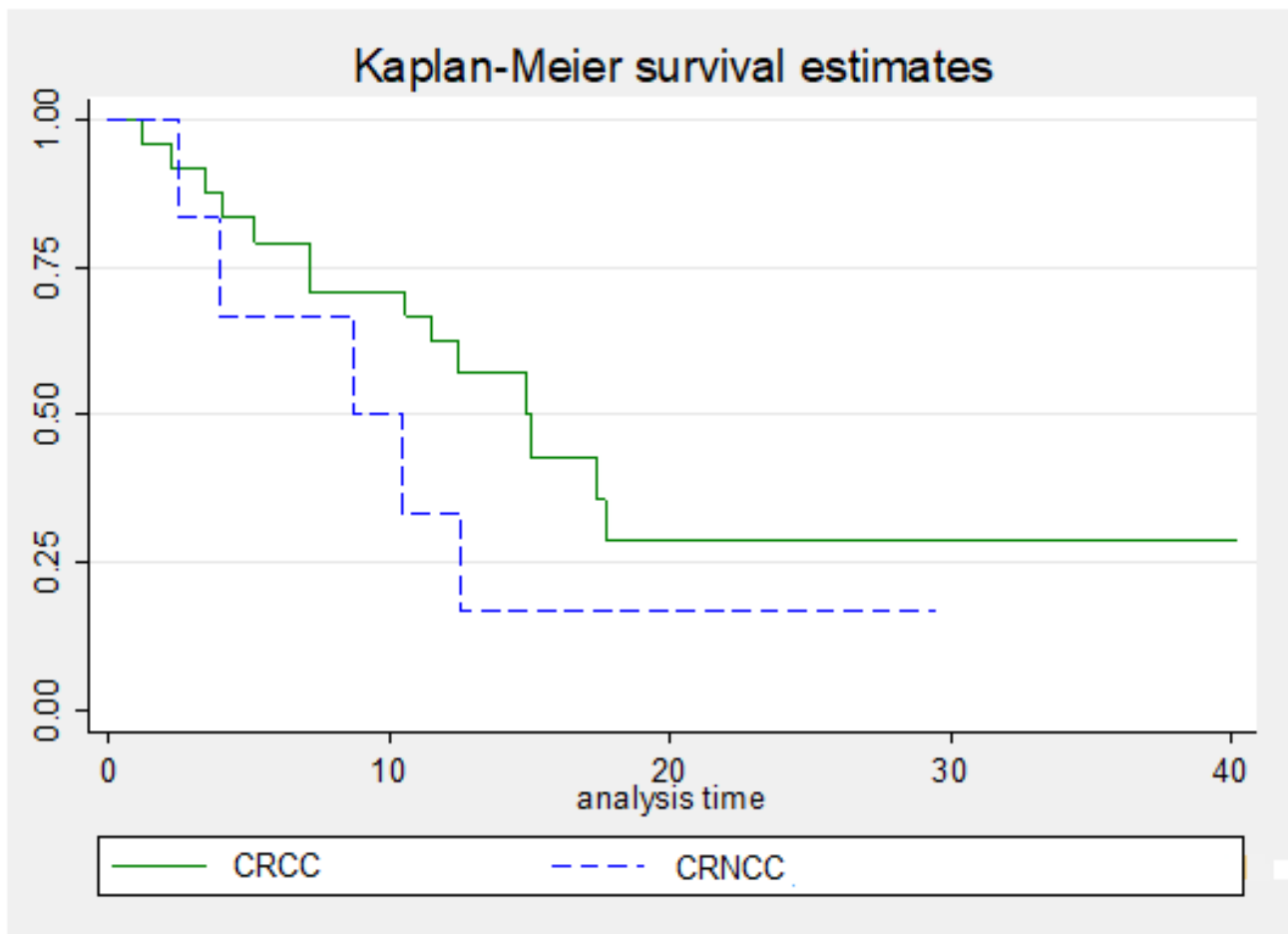


Figure 86 : Courbe de SSP selon le type histopathologique Population d'étude -2015/ 2017- Oncologie CLCC Sétif

Le taux de SSP à 12 mois du CRCC est de 62.5% avec (IC à 95% :40.30%-78.42%), et du CRNCC il est de 33.33% avec (IC à 95% :04.61%-67.56%).

La médiane de SSP des CRCC est de 15,04 mois, et elle est de 8,73 mois pour les CRNCC.

Le test Log-Rank a montré que la différence de survie entre les deux groupes est statistiquement non significative avec un (P=0,22).

8.14 La survie sans progression selon l'hémoglobine

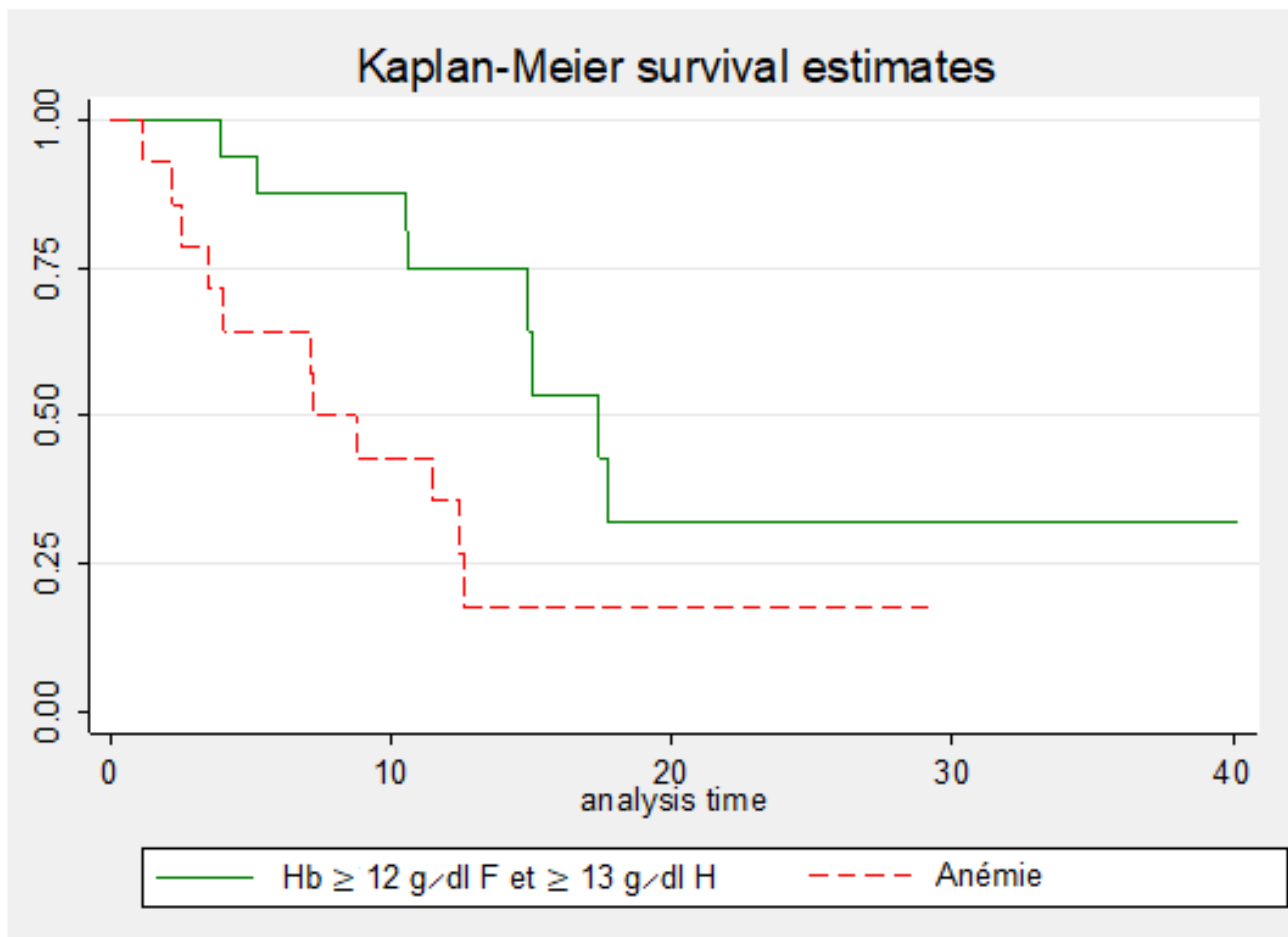


Figure 87 : Courbe de SSP selon la présence d'anémie Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Le taux de SSP à 12 mois si hémoglobine ≥ 12 g/dl Femme et ≥ 13 g/dl homme est de 75% avec (IC à 95% :46.34%-89.80%), si hémoglobine anormale il est de 35.71% avec (IC à 95% :13.03%-59.44%).

La médiane de SSP des patients dont l'hémoglobine est ≥ 12 g/dl Femme et ≥ 13 g/dl homme est de 17,41 mois, et elle est de 7,19 mois en cas d'anémie.

Le test Log-Rank a montré que la différence de survie entre les deux groupes est statistiquement significative avec un (P=0,03).

8.15 La survie sans progression selon la calcémie

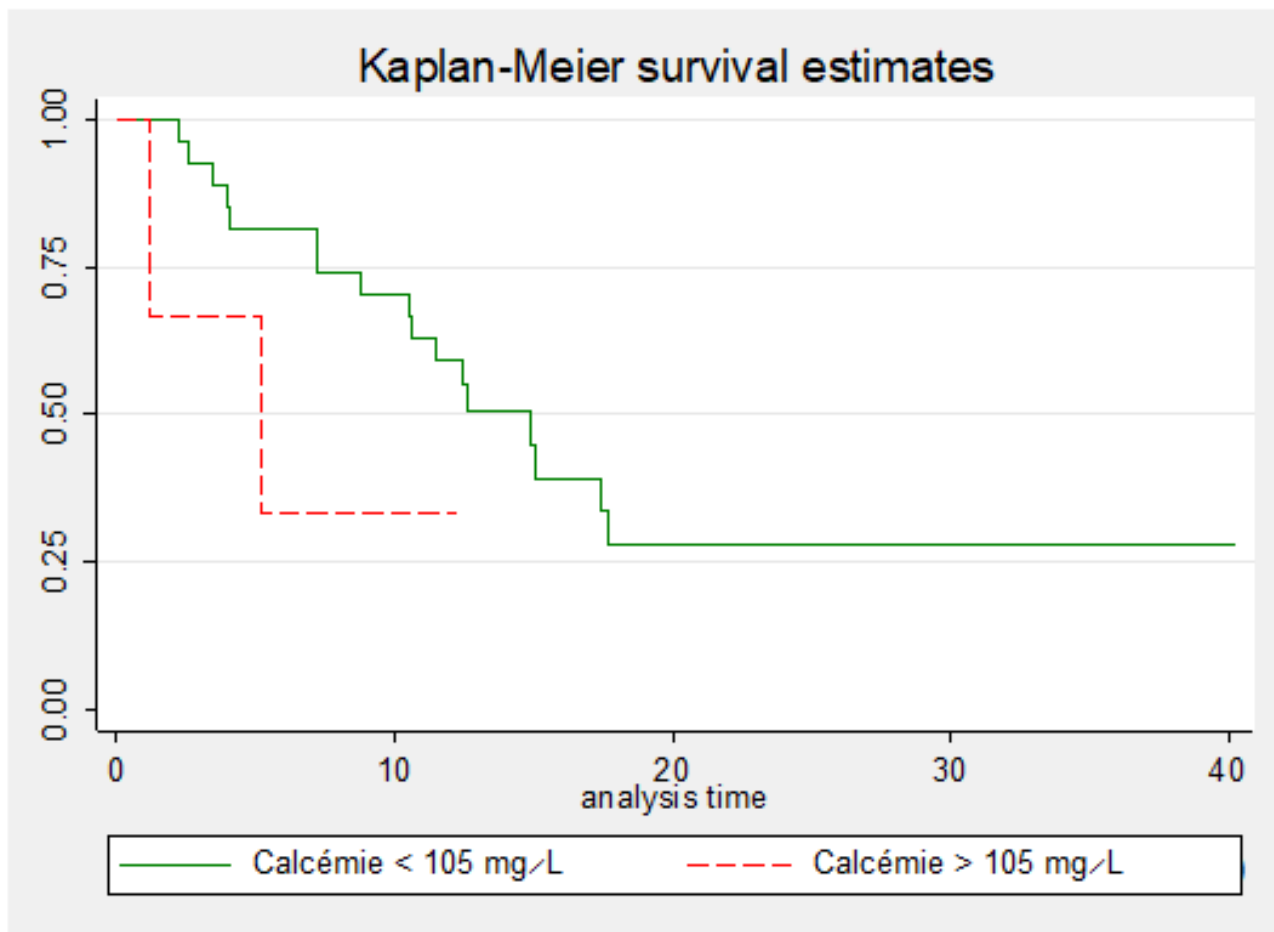


Figure 88 : Courbe de SSP selon le taux de la calcémie Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Le taux de SSP à 12 mois si calcémie < 105 mg/l est de 59.26% avec (IC à 95% :38.63%-74.99%), si calcémie > 105 mg/l il est de 33.33% avec (IC à 95% :00.90%-77.41%).

La médiane de SSP est de 14,88 mois si calcémie < 105 mg/l, et elle est de 5,19 mois si calcémie > 105 mg/l.

Le test Log-Rank a montré que la différence de survie entre les deux groupes est statistiquement non significative avec un (P=0,19).

8.16 La survie sans progression selon la LDH

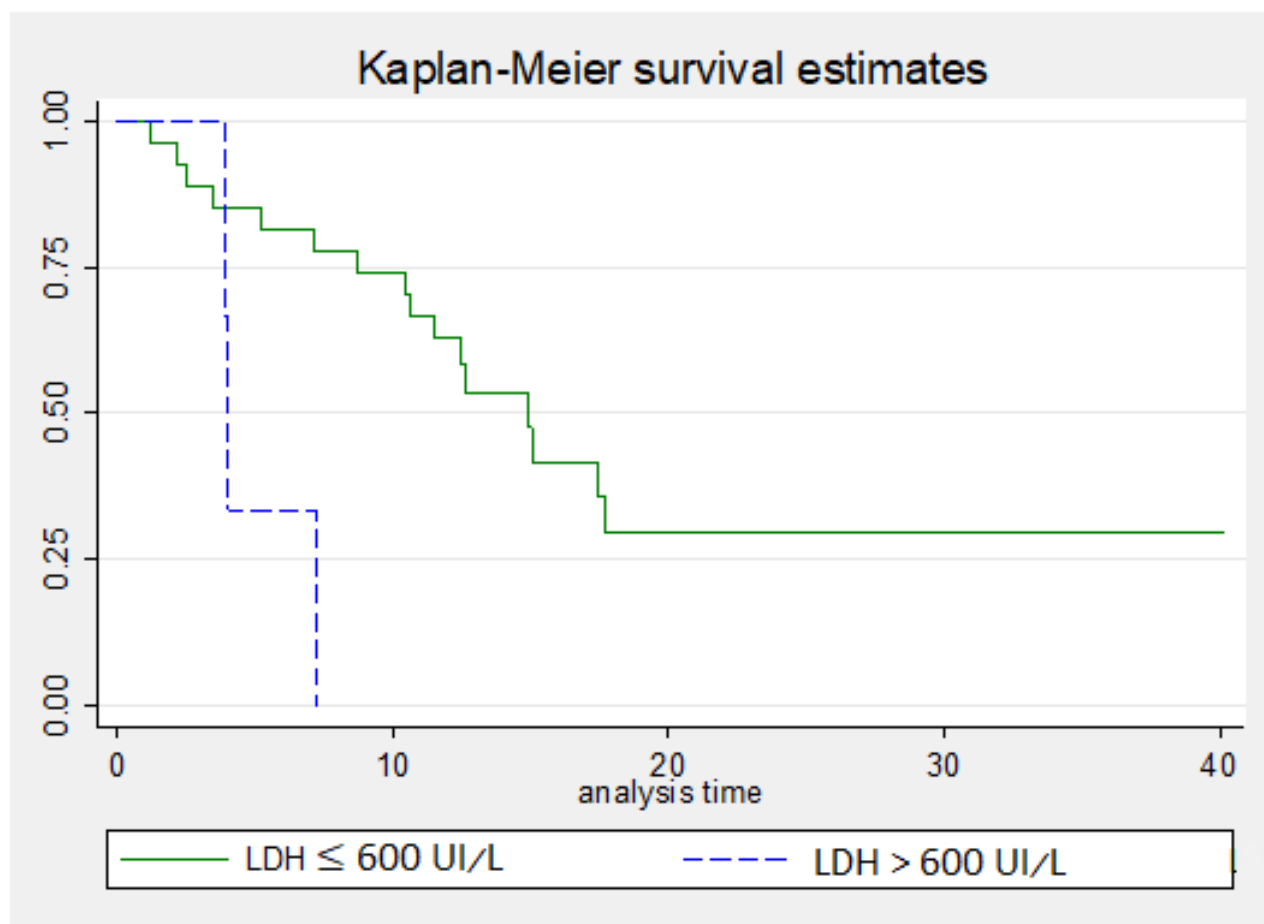


Figure 89 : Courbe de SSP selon le taux de la LDH Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Le taux de SSP à 12 mois si $LDH \leq 600$ UI/L est de 59.26% avec (IC à 95% :38.63%-74.99%), si $LDH > 600$ UI/L il est de 33.33% avec (IC à 95% :00.90%-77.41%).

La médiane de SSP est de 14,88 mois si $LDH \leq 400$ UI/L, et elle est de 4,04 mois si $LDH > 600$ UI/L.

Le test Log-Rank a montré que la différence de survie entre les deux groupes est statistiquement significative avec un (P=0,006).

8.17 La survie sans progression selon le taux de neutrophiles

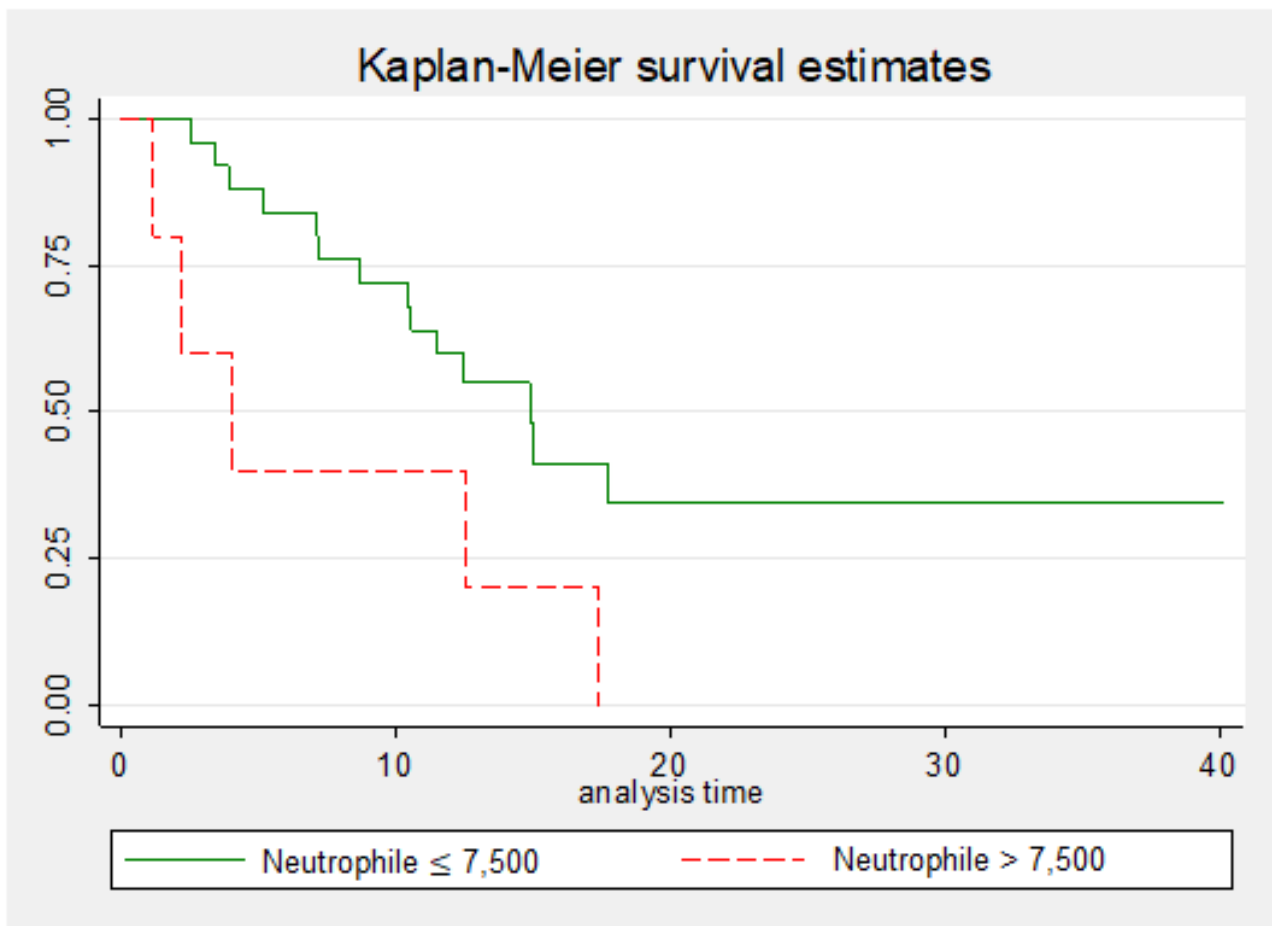


Figure 90 : Courbe de SSP selon le taux de neutrophiles Population d'étude -2015/ 2017- Oncologie CLCC Sétif

Le taux de SSP à 12 mois si taux de neutrophiles $\leq 7,500/\mu\text{l}$ est de 60% avec (IC à 95% :38.45%-76.11%), si taux de neutrophiles $> 7,500/\mu\text{l}$ il est de 40% avec (IC à 95% :5.20%-75.28%).

La médiane de SSP est de 14,88 mois si taux de neutrophiles $\leq 7,500/\mu\text{l}$, et elle est de 4,04 mois si taux de neutrophiles $> 7,500/\mu\text{l}$.

Le test Log-Rank a montré que la différence de survie entre les deux groupes est statistiquement significative avec un (P=0,03).

8.18 La survie sans progression selon le taux de plaquettes

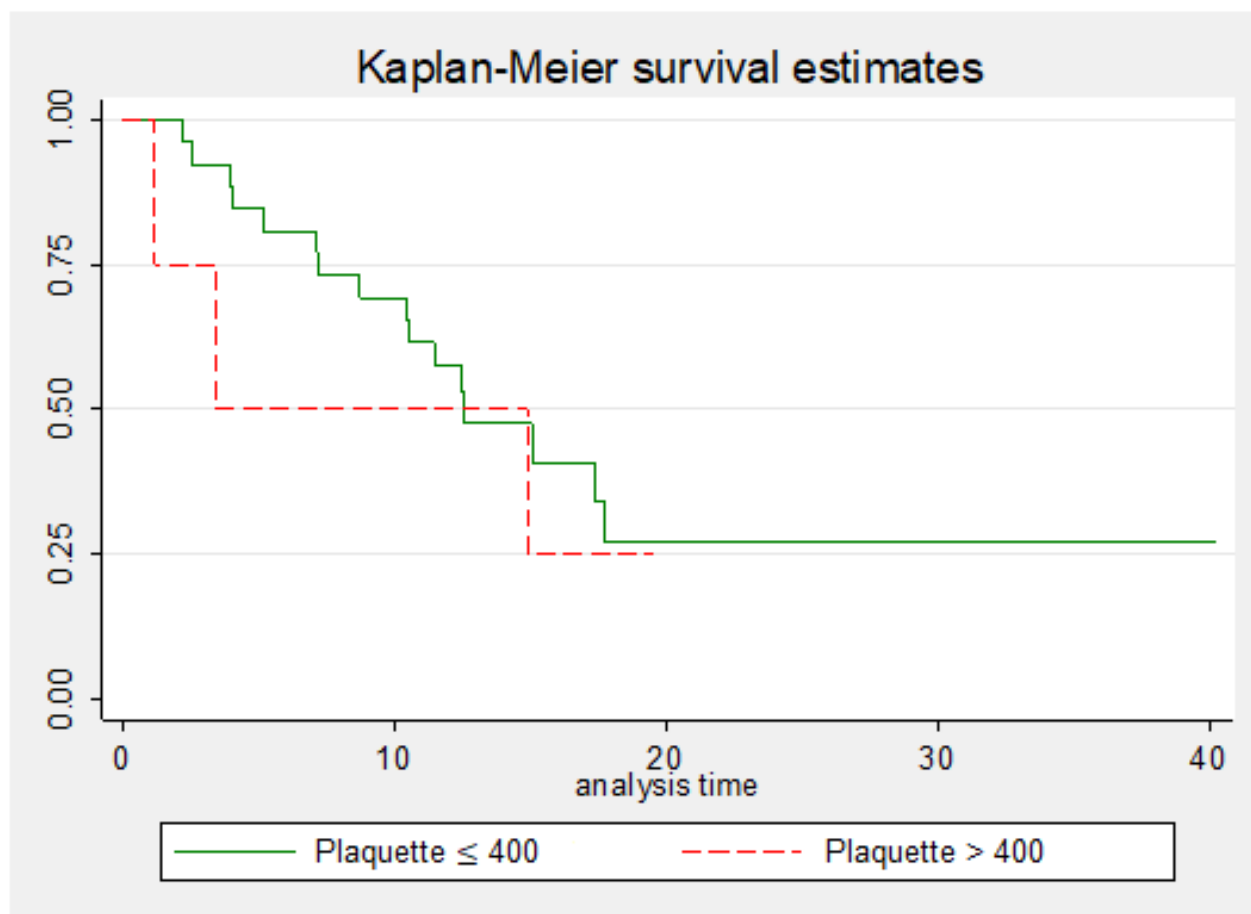


Figure 91 : Courbe de SSP selon le taux de plaquettes Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Le taux de survie sans progression à 12 mois si taux de plaquettes $\leq 400/\mu\text{l}$ est de 57.69% avec (IC à 95% :36.76%-73.91%), si taux de plaquettes $> 400/\mu\text{l}$ il est de 50% avec (IC à 95% :5.78%-84.49%).

La médiane de SSP est de 12,58 mois si taux de plaquettes $\leq 400/\mu\text{l}$, et elle est de 3,44 mois si taux de plaquettes $> 400/\mu\text{l}$.

Le test Log-Rank a montré que la différence de survie entre les deux groupes est statistiquement non significative avec un (P=0,59).

8.19 La survie sans progression selon la classification MSKCC

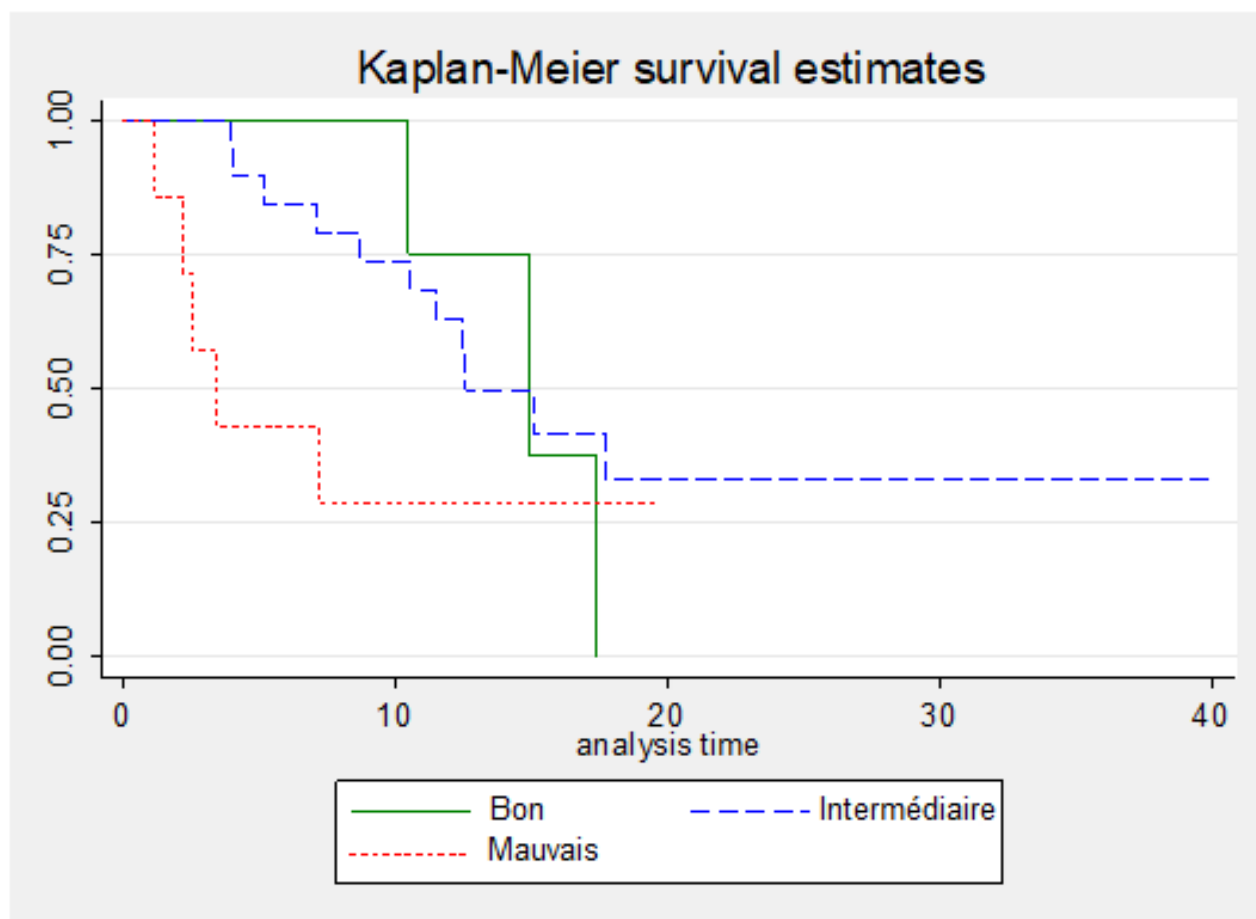


Figure 92 : Courbe de SSP selon la classification pronostique MSKCC Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Le taux de SSP à 12 mois chez le groupe de bon pronostique est de 75.00% avec (IC à 95% :12.79%-96.05%), chez le groupe de pronostique intermédiaire il est de 63.16% avec (IC à 95% :37.90%-80.44%), chez le groupe de mauvais pronostic il est de 28.57% avec (IC à 95% :4.11%-61.15%).

La médiane de SSP selon la classification MSKCC est de 14.88, 12.58 et 3.44 mois pour les patients bon, intermédiaire et mauvais pronostic respectivement.

Le test Log-Rank a montré que la différence de survie entre les groupes pronostiques est statistiquement significative avec un (P=0,01).

8.20 La survie sans progression selon la classification IMDC

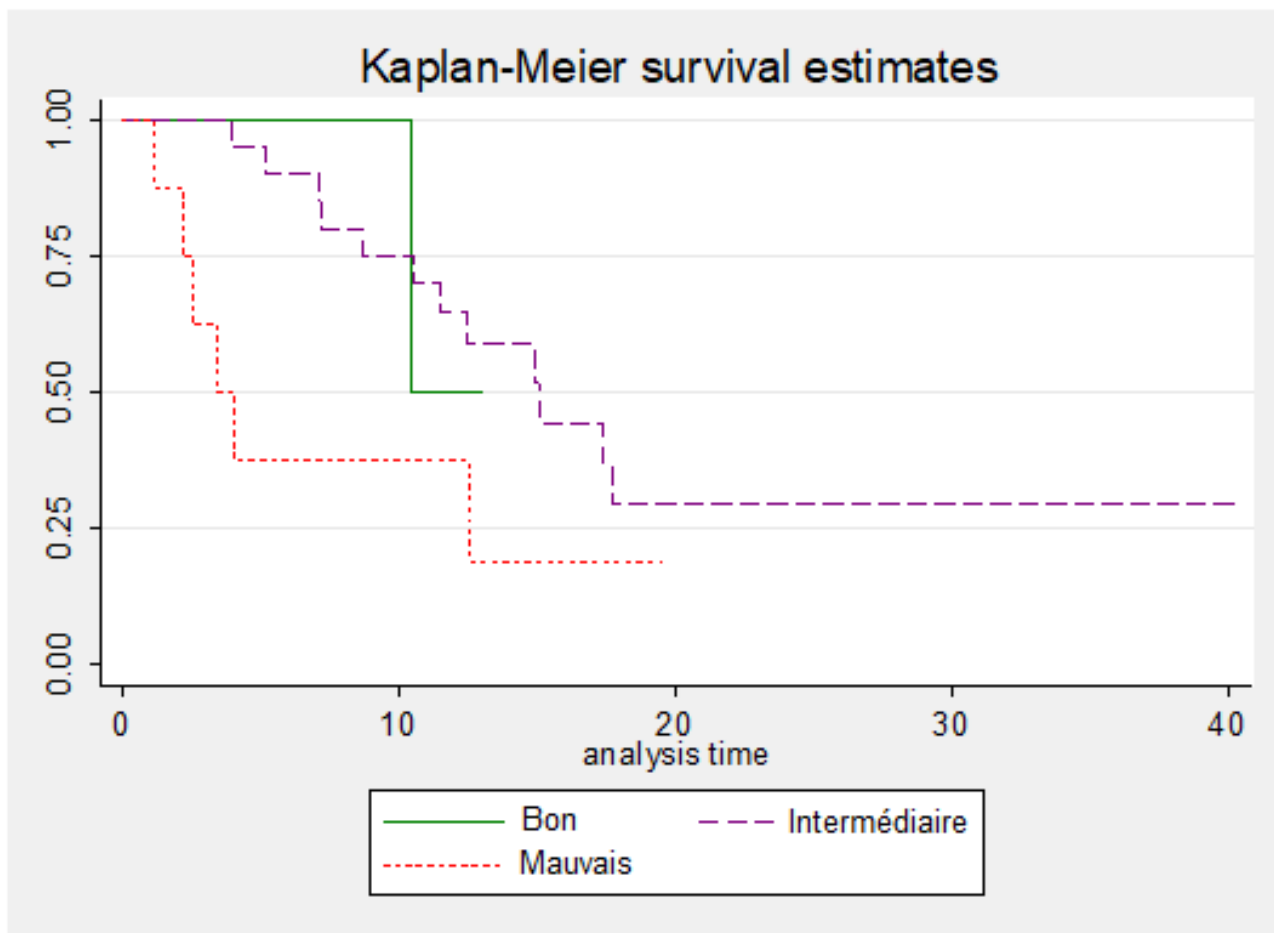


Figure 93 : Courbe de SSP selon la classification pronostique IMDC Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

La médiane de SSP selon la classification IMDC est de 10,48, 15,04 et 3.44 mois pour les patients bon, intermédiaire et mauvais pronostic respectivement.

9. Autres traitements des métastases

Dans notre population d'étude 06 patients ont bénéficié d'un traitement à base de biphosphonate, et 02 patients ont bénéficié d'une radiothérapie à visée antalgique pour leurs métastases osseuses, 01 patient a bénéficié d'une chirurgie cérébrale et un autre d'une radiothérapie pour des métastases cérébrales.

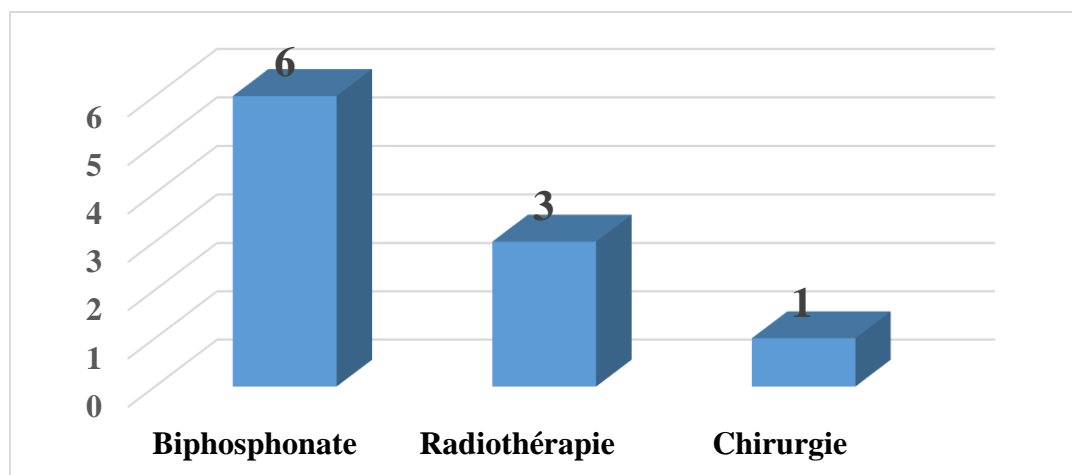


Figure 94 : Autres traitements de métastases Population d'étude -2015/ 2017- Oncologie CLCC Sétif

10. Suivi

Le suivi de nos patients a été résumé dans le tableau 49.

Tableau 49 : Suivi des patients Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif

Suivi	Effectif	Pourcentage
En cours de traitement	11	36,66
Autre ligne de traitement	6	20
Décédé	13	43,33

DISCUSSION

Notre discussion aura pour but d'analyser les résultats de notre série et de les comparer avec les données de la littérature.

Nous avons colligé au niveau du service d'oncologie médicale du CLCC de Sétif 30 patients atteints d'un carcinome à cellules rénales métastatiques, sur une période allant de janvier 2015 au juin 2017.

Le tableau 50 résume les caractéristiques générales de notre population comparativement à celles d'autres études [322-325].

Tableau 50 : Étude comparative des caractéristiques générales des patients atteints de CCR métastatique [322-325]

Caractéristiques des patients	Yildiz et al [322]		Bozkurt et al [323]		Song et al [324]		Ameziane et al [325]		Notre étude	
	N=77	%	N=86	%	N=155	%	N=43	%	N=30	%
Age médian	58		60		55,3		57,5		61	
	(26-80)		(24-83)		(17,9-86,8)		(31-81)		(36-79)	
Sexe										
Homme	50	65	63	73	118	76	28	65	18	60
Femme	27	35	23	27	37	24	15	35	12	40
Performance status										
>80%	56	73	49	57	-		>70	38 88	24	80
≤80%	19	25	37	43	-		≤70	05 12	06	20
Temps du diagnostic au traitement										
< 12 mois	50	65	33	38	81	52	31	72	23	77
≥ 12 mois	24	31	53	62	74	48	12	28	07	23
Néphrectomie										
Oui	68	88	-		132	85	28	65	26	87
Non	09	12	-		23	15	15	35	04	13
Nombre de métastase										
1	≤2	46 60	45	52	≤2	88 57	≤2	11 26	18	60
>1	>2	30 39	41	48	>2	67 43	>2	32 74	12	40
Métastase pulmonaire										
Oui	49	64	61	71	124	80	32	74	19	63
Non	28	36	25	29	31	20	11	26	11	37
Métastase Hépatique										
Oui	15	19	14	16	21	13	08	19	06	20
Non	62	81	72	84	134	87	35	81	24	80
Métastase osseuse										
Oui	31	40	29	34	37	24	10	23	08	27
Non	46	60	57	66	118	76	33	77	22	73

Métastase ganglionnaire										
Oui	-	-	-	-	-	-	26	60	10	33
Non	-	-	-	-	-	-	17	40	20	67
Métastase cérébrale										
Oui	08	10	-	-	-	-	-	-	02	07
Non	69	90	-	-	-	-	-	-	28	93
Grade de fuhrman										
1-2	13	17	47	55	-	-	22	51	14	47
3-4	58	75	39	45	-	-	21	49	10	33
Type histologique										
A cellule claire	67	87	70	81	-	-	43	100	24	80
Non à cellule claire	10	13	16	19	-	-	00	00	06	20
Composante sarcomatoïde										
Avec	21	27	09	11	-	-	-	-	01	03
Sans	56	73	77	89	-	-	-	-	29	97
Hb										
≥LLN	51	66	39	45	120	77	20	46	16	53
<LLN	26	34	47	55	35	23	23	54	14	47
Calcémie										
≤ULN	63	82	58	67	138	89	37	86	27	90
>ULN	12	16	28	33	17	11	06	14	03	10
LDH										
≤1,5xULN	68	88	70	81	124	80	29	67	27	90
>1,5xULN	07	09	16	19	31	20	12	28	03	10
Neutrophile										
≤ULN	51	66	70	81	-	-	32	74	25	83
>ULN	23	30	16	19	-	-	11	26	05	17
Plaquette										
≤ULN	56	73	76	88	-	-	35	81	26	87
>ULN	19	25	10	12	-	-	08	19	04	13
Groupe Pronostique MSKCC										
Bon	15	29	13	15	-	-	04	09	04	13
Intermédiaire	41	53	50	58	-	-	28	65	19	64
Mauvais	21	27	23	27	-	-	11	26	07	23
Groupe pronostique Heng										
Bon	-	-	-	-	-	-	05	12	02	07
Intermédiaire	-	-	-	-	-	-	23	53	20	66
Mauvais	-	-	-	-	-	-	15	35	08	27

Nous allons traiter, en sous chapitres, les caractéristiques qui nous semblent importants.

1. Les caractéristiques des patients

1.1 Profil épidémiologique

1.1.1 Année d'admission

Le nombre de recrutement des patients était en augmentation avec les années, cela est dû non seulement à l'augmentation de l'incidence du cancer rénal ce qui correspond à la littérature [3], mais aussi à l'accroissement de l'orientation des malades par les médecins après le diagnostic, la sensibilisation sur la maladie cancéreuse, l'amélioration de la prise en charge et la disponibilité des traitements.

1.1.2 Les secteurs

La majorité des patients de notre étude étaient originaires de la wilaya de Sétif, soit 66,70 % des cas, en raison de la proximité du CLCC. Cependant le service d'oncologie médicale de Sétif accueillait aussi les patients provenant des autres wilayas de proximité, ceci était dû au manque d'établissements spécialisés et la disponibilité des traitements.

1.1.3 Sexe

L'homme a deux fois plus de risque de développer un cancer du rein que la femme (sex-ratio estimé à 2) [4]. Dans les études sus citées le sex-ratio varie de 1,8 à 3 (Tableau 50). La répartition de notre population d'étude en fonction du sexe révèle un sex-ratio à 1,5, alors on observe que le pourcentage de femmes atteinte est plus élevé dans notre population d'étude, et nos résultats se rapprochent le plus de l'étude de l'ouest algérien (Améziane et al) (sex-ratio 1,8) [325].

1.1.4 Âge

D'après les données de la littérature, l'âge médian au diagnostic est de 64 ans tous sexes confondus [326]. Dans les études citées plus haut l'âge médian allait de 55 à 60 ans [322-325].

Dans notre population, l'âge médian au diagnostic était de 61 ans. Par conséquent un âge plus tardif par rapport aux données des études sus citées, et plus jeune par rapport aux données de la littérature. Les extrêmes d'âge au diagnostic dans notre étude étaient de 36 ans pour le plus jeune patient et 79 ans pour le patient le plus âgé.

1.1.5 Exposition professionnelle

Les carcinogènes professionnels qui augmentent le risque relatif du cancer du rein sont difficiles à étudier. Le risque relatif du cancer du rein était augmenté chez les travailleurs exposés de façon prolongée à certains agents chimiques comme le trichloréthylène, le pentachlorophénol, l'amiante, le cadmium [62,63]. Dans notre série, L'exposition professionnelle était identifiée chez 9 patients soit 30% de notre population d'étude, ou la majorité étaient exposés à l'amiante.

1.1.6 IMC

L'obésité est considérée comme un facteur de risque indépendant du cancer du rein dans les deux sexes. Le risque relatif de cancer du rein augmente avec l'Indice de Masse Corporelle (IMC) [51]. Dans notre population d'étude un IMC > 25 était retrouvé dans 53,34% des cas.

1.1.7 Antécédents personnels

De nombreuses maladies génétiques sont associées à une augmentation de la fréquence du cancer du rein [44]. Aucun patient de notre série n'a été signalé porteur d'une maladie génétique prédisposant à un cancer du rein, cela est dû à l'absence totale de dépistage individuel et des tests génétiques. L'augmentation de l'incidence du cancer du rein est aussi observée chez les patients hémodialysés, et qui ont subi une greffe rénale [46,48]. Aucun patient de notre série n'a été hémodialysé, ni greffé. En plus, il existe plusieurs études démontrant que l'HTA et le diabète prédisposent à cette maladie [49,50]. Dans notre étude l'HTA était retrouvée chez 40% des patients, et le diabète était retrouvé dans 23,3% des cas.

1.1.8 Antécédents familiaux

30 % de nos patients présentaient des antécédents familiaux des cancers, avec un seul cas de cancer du rein. Aucune notion d'un carcinome rénal avec un antécédent familial de polykystose familiale, ni de la maladie VHL n'a été enregistrée dans notre étude.

1.1.9 Habitudes toxiques

Le rôle du tabac dans le développement des tumeurs rénales est clairement établi dans plusieurs études et méta-analyses [55,60]. Dans notre série le tabagisme chronique était retrouvé dans 23.30 % des cas.

1.2 Caractéristiques cliniques et paracliniques

1.2.1 CDD et symptomatologie à l'admission

Chez nos patients, la découverte était fortuite chez 14% des patients. Ce taux était largement en dessous de ceux retrouvés dans la littérature (51.2%) [327]. Cela peut être expliqué par le retard diagnostique dans notre population.

A l'admission, les patients de notre étude ont présenté une symptomatologie dominée par une douleur lombaire, une hématurie et des signes généraux, notamment l'asthénie, l'anorexie et l'amaigrissement. Selon la littérature, la douleur lombaire est présente chez plus de 40% des patients [327], l'hématurie peut être isolée dans 20% des cas, ce symptôme est présent dans 40 à 60% des cas [327], la masse lombaire dans 2 à 5% des cas.

1.2.2 Localisation

La localisation de la tumeur rénale était gauche chez 60% des patients et droite dans 40% des cas. Dans l'étude de l'ouest algérien (Ameziane et al) [325] la localisation du carcinome rénal prédominait aussi au niveau du rein gauche avec un pourcentage de 69,8% contre 30,2% au niveau du rein droit.

1.2.3 Stade au diagnostic

Dans notre série, 63,30 % des patients présentaient des métastases au moment de diagnostic. Ce résultat était, de loin, non comparatif aux données de la littérature qui rapportent une fréquence des cancers du rein métastatiques d'emblée de 10- 40% [9,328].

Ces résultats peuvent être liés à un retard diagnostique. Nos patients étaient originaires de différentes wilayas de la région de Sétif, ou l'accès aux soins peut être difficile ou limité.

1.2.4 Récidives locales

Les récurrences locales dans notre population d'étude étaient rapportées chez 13% des patients. D'après les données de la littérature, le risque de récurrence locale est estimé à 1 à 2 % des cas après chirurgie d'exérèse pour un cancer du rein classé T1-3 N0 M0 avec un délai médian de récurrence entre 26 à 47 mois [153].

1.2.5 Délai d'apparition des métastases métachrones

Selon les données de la littérature, le risque d'apparition de métastases après chirurgie a été évalué entre 30 et 40 % avec un délai médian de 15 mois [309].

Dans notre étude, les métastases étaient métachrones dans 36,7% des cas, avec un délai moyen de récurrence métastatique de 33,8 mois, et un taux de récurrence métastatique à moins de 12 mois du diagnostic de 36,36 %. Cela est dû à la taille importante de la tumeur primitive, l'extension ganglionnaire dans notre population, témoignaient le retard de découverte de la maladie jusqu'au stade avancé.

1.2.6 Sites métastatiques

Dans notre série, le site métastatique le plus répandu était pulmonaire avec 63,40 % des cas, suivi de métastases ganglionnaires avec 33,20 %, et osseuses avec 26,6%. Les métastases hépatiques et cérébrales étaient plus rares.

L'ordre de fréquence des principaux sites métastatiques, ainsi que la fréquence des métastases multiples (40%) dans notre étude étaient similaires à la littérature [329] et aux autres études suscitées (Tableau 50) [322-325].

1.2.7 Caractéristiques histologiques

Le carcinome rénal à cellule claire, représente 65-70%, des carcinomes rénaux, Les tumeurs papillaires représentent 15-20% des cancers rénaux, et le carcinome chromophile s'observe dans environ 5 à 7 % des cas [8].

Dans notre série :

- Le carcinome à cellules claires a été diagnostiqué dans 80 % des cas.
- Le carcinome papillaire a été diagnostiqué dans 13,30 % des cas.
- Le carcinome à cellules chromophobes a été retrouvé chez deux malades (6,6 %) des cas.

Le carcinome rénal à cellule claire était le type majoritaire. Nos résultats histologiques étaient similaires aux résultats de la littérature [8] et aux résultats des études rapportées (Tableau 50) [322-325].

1.2.8 Facteurs et groupes pronostiques

A l'heure actuelle, il existe deux modèles pronostiques reconnues à l'échelle internationale. Le modèle the Memorial Sloane Kettering Cancer Centre (MSKCC) de Motzer [15], et le modèle the International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) de Heng [190]. Les facteurs pronostiques inclus dans ces modèles doivent être systématiquement recherchés : Un indice de performance de Karnofsky <80%, un taux d'hémoglobine < à 12 g/dl, le délai entre le diagnostic et le début du traitement systémique inférieur à 12 mois, le taux de calcémie corrigé supérieur à la normale, taux de polynucléaires neutrophiles supérieur à la normal, taux de plaquettes supérieur à la normal. Ces facteurs vont permettre de classer les patients en 03 groupes, de pronostic favorable (0 facteur), intermédiaire (1-2 facteurs) et mauvais (3-5 facteurs), afin d'adapter la stratégie thérapeutique.

La répartition des patients de notre population d'étude, ainsi que d'autres études publiées en fonction des différents facteurs pronostiques, des deux classifications MSKCC et IMDC, ont été résumés dans le tableau 51 [322,323,324,325, 330,331].

Tableau 51 : Étude comparative de la répartition des patients atteints de CCRm selon les facteurs pronostiques, des classifications MSKCC et IMDC [322,323,324,325, 330,331]

Étude	IK≤80%	Temps du diagnostic-traitement < 12 mois	Hb<LLN	Plaquette >ULN	Neutrophile >ULN	Calcémie >ULN	LDH>1,5 ULN
	%	%	%	%	%	%	%
Noe et al [330] N=190	26,1	85	55,3	37,2	25,5	8,5	8,5
Kwon et al [331] N=106	54,7	28	56,6	9,4	18,8	9,4	5,6
Yildiz et al [322] N=77	25	65	34	25	30	16	9
Bozkurt et al [323] N=86	43	38	55	12	19	33	19
Song et al [324] N=155	-	52	23	-	-	11	20
Ameziane et al [325] N=43	12	72	54	19	26	14	28
Notre étude N=30	20	77	47	13	17	10	10

Dans notre population, les deux facteurs les plus retrouvés sont le délai du diagnostic au traitement < 12 mois et l'anémie, suivi par un $IK \leq 80\%$ et les autres troubles de la numération sanguine (neutrophile, plaquette), plus rarement une hypercalcémie ou une élévation de la LDH. Nos résultats se rapprochent des données de la littérature [190,264,332] et des études sus citées, sauf pour l'indice de karnofsky qui est le deuxième facteur le plus retrouvé dans les études (Bozkurt et al, Kwon et al) [323,331], et le facteur le moins retrouvé dans l'étude (Ameziane et al) [325].

On a observé que les patients de notre population d'étude étaient plus fréquemment classés dans le groupe pronostique intermédiaire suivi par le groupe mauvais pronostique, et plus rarement le groupe bon pronostique, et cela pour les deux scores pronostiques (MSKCC et IMDC), sauf que le pourcentage des malades du groupe mauvais pronostique est plus élevé avec la classification IMDC par rapport à la classification MSKCC, contrairement au pourcentage des malades du groupe pronostique intermédiaire qui est plus faible avec la classification IMDC, ce qui concorde avec les études publiées présentées dans le tableau 52 [322, 323, 325, 330,331,333], et avec les données de la littérature [15,190]

Tableau 52 : Étude comparative de la répartition des patients atteints de CCRm en fonction des groupes pronostiques MSKCC et IMDC [322, 323, 325, 330,331,333]

Étude	MSKCC			IMDC		
	Favorable	Intermédiaire	Mauvais	Favorable	Intermédiaire	Mauvais
Achermann et al [333] N=61	8	39	14	7	33	18
Noe et al [330] N=190	1	75	24	1	51	48
Kwon et al [331] N=106	17,9	56,6	9,4	17	50,9	15,1
Yildiz et al [322] N=77	29	53	27	-	-	-
Bozkurt et al [323] N=86	15	58	27	-	-	-
Ameziane et al [325] N=43	9	65	26	12	53	35
Notre étude N=30	13	67	23	7	66	27

2. Administration du traitement

2.1 Nombre de cures et durée totale de traitement

Dans notre étude, la progression de la maladie était la principale cause d'arrêt du traitement. La durée moyenne d'exposition au traitement dans notre population d'étude était de 12,13 mois avec des extrêmes allant de 01 à 40 mois. Nos résultats se rapproche de l'étude de l'ouest algérien (Ameziane et al), mais ils sont supérieur par rapport aux résultats des études publiées (Tableau 53) [322, 323, 325, 331] et par rapport à la littérature, dans l'étude (Motzer et al) [264] la durée moyenne d'exposition aux traitements était de 06 mois [264], et dans l'étude (Motzer et al) [266] la durée moyenne d'exposition aux traitements était de 7,6 mois dans le bras sunitinib, et de 08 mois dans le bras pazopanib [266], cela peut être expliquer par la taille de notre échantillon.

Tableau 53 : Étude comparative de la durée moyenne d'administration du traitement systémique des patients atteints de CCRm [322, 323, 325, 331]

Étude	Yildiz et al [322]	Bozkurt et al [323]	Kwon et al [331]	Ameziane et al [325]	Notre étude
	N=77	N=86	N=106	N=43	N=30
Durée moyenne d'exposition aux traitements (Mois) IC 95%	10 (2-42)	9,5 (1-48)	5,1 (0,5-68,8)	11,6 (1-42)	12,13 (1-40)

On a observé que le nombre de cures prises était ≥ 6 dans 66,66 % des cas, et supérieur ou égal à 12 cures dans 26,66 % des cas, avec des extrêmes allant de 1 à 22 cycles.

3. Tolérance des traitements

On a résumé les effets secondaires mineurs et majeurs observés dans notre étude, avec les deux thérapies ciblées utilisées, sunitinib et pazopanib dans les tableaux 54,55, ainsi que ceux rapportés par différentes études publiées ayant utilisé l'un ou les deux produits.

3.1 Effets secondaires du sunitinib

Tableau 54 : Étude comparative des effets secondaires du sunitinib [334, 325]

Effets secondaires	Lee et al *		Ameziane et al		Notre étude	
	[334]		[325]		N=26	
	N=36		N=43		N=26	
	%		%		%	
	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4
Anémie	74	8	-	-	65,33	3,8
Neutropénie	61	28	32,5	4,6	50	00
Thrombopénie	78	22	51,2	14	38,4	7,6
Nausée	25	0	9	9,3	69,3	0
Vomissement						
Diarrhée	14	3	86,1	23,2	57,6	3,8
Mucite	20	-	-	-	56,8	3,8
Décoloration de la peau	16	-	-	-	3,8	0
Décoloration des cheveux	14	-	-	-	42,1	3,8
Syndrome main pied	75	36	81,4	32,6	57,6	7,6
Rash cutané	19	2	-	-	3,8	0
HTA	72	33	81,4	20,9	42,2	0
Diminution de la fraction d'éjection	-	-	51,21	25,6	15,2	0
Hypothyroïdie	37	0	55,7	2,3	50	0
Diminution de la clairance de la créatinine	-	-	25,5	4,6	23	0
Perturbation du bilan hépatique	31	0	2,3	0	7,6	0
Asthénie	83	6	97,5	55,7	87,4	0
Anoréxie	50	0	95,2	32,5	73	3,8
Hémorragie	33	6	46,5	7	7,6	0
oedème	-	-	51,1	0	7,6	0

* Bras sunitinib 50 mg 4 semaines on/2 semaines off (36 patients).

Nous observons que nos résultats se rapprochent des études rapportées dans le tableau 54. Les effets secondaires généraux (asthénie, anorexie) sont les plus fréquents, suivis par la toxicité hématologique et digestive (nausées, les vomissements, diarrhée), l'HTA et le syndrome main pied, nous observons aussi que la toxicité rénale est plus fréquente que la toxicité hépatique ce qui concorde avec l'étude de l'ouest algérien (Ameziane et al) [325]. Par ailleurs, nous remarquons que la fréquence des grades sévères des effets secondaires observées dans les études rapportées (Tableau 54) était plus importante que celle de notre étude, cela peut être expliqué par la taille de notre échantillon.

Selon la littérature les effets secondaires les plus observés avec le sunitinib, ce sont la toxicité hématologique, l'asthénie, les troubles digestifs et la diminution de la clairance de la créatinine [264].

3.2 Effets secondaires du pazopanib

Tableau 55 : Étude comparative des effets secondaires du pazopanib [266, 335]

Effets secondaires	Motzer et al [266]		Zivi et al [335]		Notre étude	
	N=554	%	N=225	%	N=04	%
	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4
Anémie	31	2	-	-	0	0
Neutropénie	37	5	34	2	25	0
Thrombopénie	41	4	32	2	0	0
Nausée Vomissement	-	-	26	1	25	0
Diarrhée	-	-	52	4	75	25
Constipation	17	1	-	-	25	0
Décoloration des cheveux	30	0	38	1	50	25
Syndrome main pied	29	6	-	-	25	0
HTA	-	-	40	4	75	0
Hypothyroïdie	12	0	-	-	75	0
Diminution de la clairance de la créatinine	32	1	-	-	75	0
Perturbation du bilan hépatique	61	15	53	12	25	25
Asthénie	55	11	14	3	75	0
Anorexie	-	-	22	2	75	0
Hémorragie	9	1	-	-	25	0

Nos résultats étaient concordants avec ceux des études rapportées (Tableau 55) concernant l'asthénie, l'HTA et la diarrhée qui sont parmi les effets secondaires les plus observés, ainsi que pour la décoloration des cheveux, le syndrome main-pied, les nausées et les vomissements, la constipation et l'hémorragie qui sont moins fréquentes, mais avec des pourcentages différents, cela peut être dû au nombre réduit des patients de notre population d'étude mis sous pazopanib.

Concernant le reste des effets secondaires, la toxicité hématologique, rénale et hépatique, l'hypothyroïdie et l'anorexie, nos résultats étaient discordants par rapport à ceux des autres études rapportées (Tableau 55).

Selon les données de la littérature les effets secondaires les plus observés avec le pazopanib, ce sont les perturbations du bilan hépatique, la diarrhée, l'HTA, la décoloration des cheveux, suivis par la toxicité hématologique [265,266]

3.3 Comparaison des effets secondaires du sunitinib et du pazopanib

Dans notre étude, le Pazopanib était moins toxique que le Sunitinib, sauf en termes de diarrhée, décoloration des cheveux et perturbation du bilan hépatique, ces résultats se rapprochent de la littérature [266,336] et des études rapportées (Tableau 56).

Les deux études qui ont comparé le sunitinib et le pazopanib, ce sont l'étude COMPARZ [266] et l'étude PISCES [336]. Dans l'étude COMPARZ les effets secondaires les plus observés avec le sunitinib ce sont, la toxicité hématologique, l'asthénie, la diminution de la clairance de la créatinine et le syndrome main pied, et les effets secondaires les plus observés avec le pazopanib ce sont les perturbations du bilan hépatique et la décoloration des cheveux [266]. PISCES c'est une étude qui a testé la préférence des patients, 70% des patients ont déclaré qu'ils préfèrent le pazopanib, 22% le sunitinib et 8% n'avaient pas de préférence [336].

Tableau 56 : Comparaison des effets secondaires du sunitinib et du pazopanib [266, 337]

Effets secondaires	Motzer et al [266]		Powles et al [337]		Notre étude	
	N=548	N=554	N=43	N=34	N=26	N=04
	%	%	%	%	%	%
	Sunitinib	Pazopanib	Sunitinib	Pazopanib	Sunitinib	Pazopanib
Anémie	60	31	-	-	65,33	0
Neutropénie	68	37	-	-	50	25
Thrombopénie	78	41		-	38,4	0
Nausée	-	-	9	9	69,3	25
Vomissement						
Diarrhée	-	-	21	42	57,6	75
Mucite	26	11	28	9	56,8	0
Coloration jaunâtre de la peau	15	1	-	-	65,35	0
Décoloration des cheveux	10	30	-	-	42,1	50
Syndrome main pied	50	29	42	24	57,6	25
Rash cutané	23	18	-	-	3,8	0
Hypothyroïdie	24	12	-	-	50	75
Diminution de la clairance de la créatinine	46	32	-	-	23	75
Perturbation du bilan hépatique	60	61	-	-	7,6	25
Asthénie	63	55	70	75	87,4	75

3.4 Gestion des effets secondaires

La gestion des effets indésirables du sunitinib était basée sur le traitement symptomatique chez 96,2% des patients de notre étude, suivi d'un changement du schéma thérapeutique et du report des cures dans 61,5% et 57,7% des cas respectivement, on avait recours aux réductions des doses chez seulement 02 patients. On a observé que le changement du schéma thérapeutique (02ON-01OFF) avec deux semaines de prise du médicament et une semaine d'arrêt, a permis de réduire d'une façon considérable l'apparition des effets secondaires, ce qui concorde parfaitement avec la littérature ou plusieurs études ont comparé le schéma 04 ON-02 OFF avec le schéma 02 ON-01 OFF et ils ont observé que ce dernier était plus toléré par les malades [334, 338] .

L'ensemble des patients mis sous pazopanib avaient bénéficié d'un traitement symptomatique pour la gestion des effets secondaires, une réduction de la dose du pazopanib chez un patient, et un changement du médicament chez un patient, qui présentait des diarrhées sévères.

4. Réponse tumorale

On a observé que nos données se rapproche des données de l'étude de l'ouest algérien (Ameziane et al) [325] résumés dans le tableau 57, et concorde aussi avec les données de la littérature, dans l'étude (Motzer et al) [264] une stabilité lésionnelle a été observée chez 47% des patients, une réponse partielle chez 36% des patients et une réponse complète chez 1% des patients, tandis qu'une progression lésionnelle a été observée chez 16% [264], et dans l'étude (Motzer et al) [332] une stabilité lésionnelle a été observée chez 41% des patients, une réponse partielle chez 45% des patients et une réponse complète chez 1% des patients, tandis qu'une progression lésionnelle a été observée chez 13% [332].

Tableau 57 : Étude comparative de la répartition des malades atteints de CCRm selon la réponse tumorale [325]

Réponse tumorale	Ameziane et al [325]		Notre étude	
	N=43	%	N=30	%
Réponse complète	05		6,6	
Réponse partielle	40		33,3	
Stabilité	37,5		36,6	
Progression	17,5		23,33	

5. Survie sans progression

La médiane de SSP de notre population est de 12,58 mois (IC 95% :8,73-17,7). Nos résultats se rapprochent de ceux de la littérature, dans l'étude (Motzer et al) [264] la médiane de SSP était de 11 mois, et dans l'étude (Motzer et al) [332] la médiane de SSP était de 10,8 mois, et dans l'étude (Motzer et al) [266] la médiane de SSP était de 10,2 mois dans le bras sunitinib et 10,5 mois dans le bras pazopanib, ce qui concorde aussi avec les études publiées rapportées dans le tableau 58.

Tableau 58 : Étude comparative de la médiane de SSP des patients atteints de CCRm [322, 325]

Etude	Médiane de SSP (Mois)	IC 95%
Yildiz et al [322] N=77 (Mois)	13	5,6-20,4
Ameziane et al [325] N= 43 (Mois)	10,5	6,1-14,9
Notre étude N=30 (Mois)	12,58	8,73-17,7

Nous avons résumé les résultats des analyses univariées avec le test Log-Rank, de notre étude ainsi que ceux d'autres études publiées (Annexes 19-23) [322-325], qui avaient pour objectif l'évaluation de l'association entre certains facteurs pronostiques et la SSP chez des patients présentant un CCRm et traités par un ITK.

Les facteurs pronostiques pour les quelles le test Log-Rang de l'analyse univariée de la SSP étaient significatifs dans les différentes études sus-citées, ont été rapportées (Tableau 59).

Dans notre étude, trois des cinq facteurs pronostiques du score Memorial Sloan–Kettering Cancer Center (MSKCC) [15] ont été associés à une SSP courte, notamment l'indice de Karnofsky, l'anémie, l'élévation du taux de la LDH. À ces facteurs, s'ajoute l'élévation du taux des neutrophiles qui est un des paramètres du score IMDC, pour le reste des facteurs le test Log-Rank était non significatif.

Tableau 59 : Étude comparative du Test Log-Rang de l'analyse univariée de la SSP des patients atteints de CCRm [322-325]

Facteur	Yildiz et al [322]	Bozkurt et al [323]	Song et al [324]	Ameziane et al [325]	Notre étude
Age	NS	NS	S	NS	NS
IK	NS	NS	NS	S	S
Temps du diagnostic au traitement <12 mois	NS	NS	S	NS	NS
Nombre de site métastatique	S	S	S	S	NS
Métastases ganglionnaires	NS	NS	S	S	NS
Métastases hépatiques	S	NS	NS	S	NS
Type histologique	S	NS	NS	NS	NS
Hémoglobine<normale	S	NS	S	S	S
Calcium>normale	S	NS	S	NF	NS
LDH>normale	S	S	S	S	S
Neutrophile>normale	NS	S	NS	S	S
MSKCC	S	S	NF	S	S

La médiane de SSP de nos patients selon la classification MSKCC était de 14.88, 12.58 et 3.44 mois pour les groupes bon, intermédiaire et mauvais pronostic respectivement ($P=0,01$), ces résultats étaient harmonieux avec la littérature. Dans l'étude (Motzer et al 2002) [15] les patients classés bon pronostic avaient la médiane de SSP la plus longue (8,3 mois), suivis du groupe pronostic intermédiaire (5,1 mois) et le groupe mauvais pronostic (2,5 mois) [15].

La médiane de SSP de nos patients selon la classification (IMDC) était de 10.48, 15.04 et 3.44 mois pour les patients bon, intermédiaire et mauvais pronostic respectivement, on observe que la SSP du groupe pronostic intermédiaire est plus longue par rapport à la SSP du groupe bon pronostic, ces résultats étaient discordants avec la littérature [190].

La discordance avec les données de la littérature, de quelques résultats dans notre population d'étude peut être en rapport avec le profil de notre population, mais peut être aussi en rapport avec la taille de notre échantillon. Ainsi les résultats obtenus doivent être interprétés avec précaution. Une étude sur une population plus large afin de confirmer les résultats obtenus lors de cette première analyse serait souhaitable.

RECOMMENDATIONS
ET
PERSPECTIVES

Le cancer du rein entraîne peu de symptômes et donc souvent diagnostiqué à un stade avancé, et qui impose une prise en charge difficile et coûteuse. La meilleure façon de prévenir le cancer du rein est de lutter contre ses facteurs de risque, notamment la lutte contre le tabac [76].

Actuellement, le dépistage du cancer du rein dans la population globale n'est pas recommandé, une consultation d'oncogénétique et une imagerie abdominale est indiquée chez les sujets à risque génétique [85,86]. Les sujets à risques acquis (insuffisance ou transplantation rénale), nécessitent une surveillance annuelle par une échographie, TDM, ou une IRM [82,88].

Le diagnostic de certitude ce fait par une étude anatomopathologique, le compte rendu doit comporter toutes les informations nécessaires (le type histologique de la tumeur selon la classification de l'OMS 2016 [8] ; la taille tumorale (le plus grand diamètre en centimètres) ; le grade nucléolaire ISUP 2012 (CCRCC, CCRP) [152] ; la présence ou non de composante sarcomatoïde en pourcentage, d'envahissement locorégional, d'hémorragie / Nécrose, d'embolies vasculaires microscopiques, de ganglions hilaires, d'envahissement de la surrénales; les marges chirurgicales à la recherche d'une exérèse complète ou non ; la classification TNM selon la dernière mise à jour UICC 2017.

La prise en charge du carcinome rénal métastatique (CRm) a connu un enrichissement significatif des options thérapeutiques disponibles sur les deux dernières décennies. Plusieurs essais randomisés ont évalué l'utilité de la NCR chez les patients atteints de CCRm et traités par un anti-angiogénique. En dehors d'un essai clinique, il est recommandé de faire une NCR chez les patients en bon état général, et avec une masse tumorale rénale représentant plus de 80 % de la masse tumorale globale, et la décision doit être prise dans le cadre d'une RCP [246].

Depuis 2006, l'apparition des différentes molécules de thérapies ciblées a radicalement modifié la prise en charge du CCRm (Figure 95) [264,265,282,295,296,297,298,300,301], et à l'heure où l'arsenal thérapeutique ne cesse de s'enrichir de nouveaux agents ciblés, l'espoir se porte à nouveau sur l'immunothérapie. Cette approche, grâce au nivolumab récemment approuvé, ouvre les portes d'une nouvelle ère dans le traitement du CCRm. Des avancées significatives apportées par les inhibiteurs de checkpoint et leurs combinaisons sont très attendues et viendront toute, révolutionner le traitement du CCRm à l'horizon 2020.

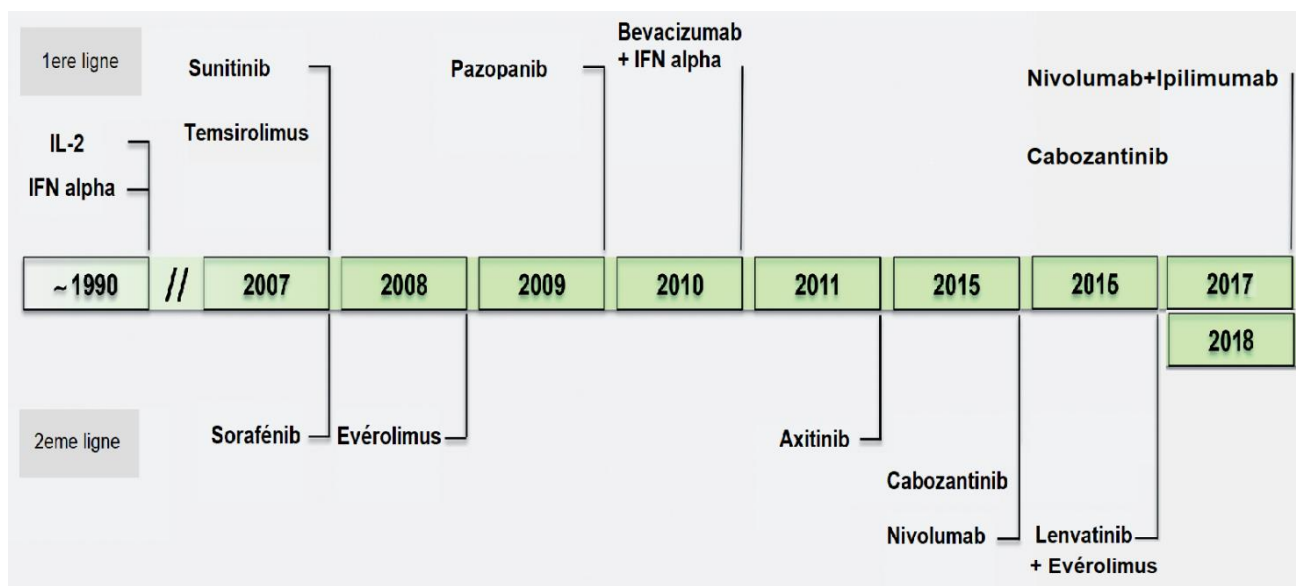


Figure 95 : Chronologie des traitements systémiques du carcinome rénal métastatique

Plusieurs études de phase III sont en cours, qui évaluent l'association de deux immunothérapies, ou une immunothérapie et une thérapie ciblée (Tableau 60).

Tableau 60 : Essais cliniques phase III en cours qui testent l'association entre une immunothérapie et un ITK [339-342]

Essai	Armes thérapeutiques	n	Ligne thérapeutique	Estimation de la date d'achèvement
NCT02811861	Sunitinib <i>versus</i> lenvatinib + everolimus <i>versus</i> lenvatinib + pembrolizumab	735	1 ^{ère} ligne	Octobre 2019
NCT02684006	Avelumab + axitinib <i>versus</i> sunitinib	830	1 ^{ère} ligne	Decembre 2018
NCT03141177	Nivolumab + cabozantinib <i>versus</i> sunitinib	630	1 ^{ère} ligne	Septembre 2019
NCT02420821	Atezolizumab + bevacizumab <i>versus</i> sunitinib	915	1 ^{ère} ligne	Juillet 2020
NCT02853331	Pembrolizumab + axitinib <i>versus</i> sunitinib	840	1 ^{ère} ligne	Janvier 2020

Malgré l'émergence des nouvelles thérapies, le traitement du CCRm n'en demeure pas moins complexe, du fait de l'absence de marqueurs prédictifs validés permettant de guider l'utilisation de ces molécules. A l'heure actuelle, il existe deux modèles pronostiques reconnues à l'échelle internationale. Le modèle the Memorial Sloane Kettering Cancer Centre (MSKCC) de Motzer [15], et le modèle the International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) de Heng [190]. Les facteurs pronostiques inclus dans ces modèles doivent être systématiquement recherchés : Un indice de performance de Karnofsky <80%, un taux d'hémoglobine < 12 g/dl, le délai entre le diagnostic et le début du traitement systémique inférieur à 12 mois, le taux de la LDH supérieur à la normale, le taux de calcémie corrigé supérieur à la normale, taux de polynucléaires neutrophiles supérieur à la normal, taux de plaquettes supérieur à la normal. Ces facteurs vont permettre de classer les patients en 03 groupes, de pronostic favorable, intermédiaire et mauvais, afin d'adapter la stratégie thérapeutique. Le modèle IMDC est celui utilisé pour orienter l'utilisation de l'immunothérapie.

Ces nouvelles molécules apporte la nécessité de modifier notre manière d'évaluer leur efficacité, étant donné que la SSP est une mauvaise représentante de la survie globale des patients traités. Elle demande la recherche de biomarqueurs prédictifs d'une réponse au traitement, ainsi que leur validation dans des études prospectives. Dans le CCR, comme dans la majorité des cancers, on observe une montée en puissance de l'intérêt des biomarqueurs, qui pourraient permettre le diagnostic de la maladie, de prédire sa biologie et son évolution, mais aussi qui pourraient servir de cibles thérapeutiques. De même, des prédictions sur la réponse aux thérapies est un enjeu dont l'intérêt est aujourd'hui grandissant.

Beaucoup de biomarqueurs sont actuellement en cours d'étude pour déterminer leur rôle tant que facteur pronostique dans le CCR comme le (PD1, PDL1, VEGFR, CRP, HLA, VGFR...) [343-345]. Il n'existe actuellement aucun biomarqueur validé en clinique pour le CCR, que cela soit afin de détecter la maladie, de prédire son évolution, ou encore pouvant être pris en compte comme facteur pronostique.

CONCLUSION

Depuis 20 ans l'incidence du cancer du rein augmente annuellement de 2-3% à travers le monde du fait du recours croissant à l'imagerie médicale. Il est responsable d'environ 2% des décès liés au cancer. Le cancer du rein est l'un des cancers qui a bénéficié pendant ces dernières décennies des progrès réalisés dans le domaine des explorations radiologiques, de la génétique et de la prise en charge thérapeutique.

Le carcinome à cellule rénale métastatique (CCRm) est historiquement l'une des tumeurs les plus difficiles à traiter. Il a longtemps été synonyme de pronostic sombre. Un tiers des patients sont diagnostiqués d'emblée au stade métastatique, et parmi les patients présentant une forme localisée, environ 30% vont développer des métastases. En effet, la chirurgie de réduction tumorale ainsi que la radiothérapie ou la chimiothérapie ont une efficacité limitée voire nulle, depuis 2006 l'avènement des nouvelles molécules de thérapie ciblée a radicalement modifié la prise en charge de ces tumeurs, mais posant le problème du choix thérapeutique.

En Algérie la thérapie ciblée constitue aussi le traitement standard du carcinome rénal métastatique, ce qui a suscité notre intérêt à mener cette étude, au niveau du service d'oncologie médicale du CLCC de Sétif. Le but de ce travail est d'évaluer l'impact des différents facteurs pronostiques du carcinome rénal métastatique sur l'évolution de la maladie, dans notre population, afin de mieux définir le choix thérapeutique en fonction du profil du patient.

Le nombre de recrutement des patients était en augmentation avec les années, cela est dû non seulement à l'augmentation de l'incidence du cancer rénal, mais aussi à l'accroissement de l'orientation des malades par les médecins après le diagnostic, la sensibilisation sur la maladie cancéreuse, l'amélioration de la prise en charge et la disponibilité des traitements.

Les patients inclus dans notre étude habitent différentes wilaya de l'est algérien, essentiellement la wilaya de Sétif et de BBA. La majorité provient d'un milieu urbain.

L'âge médian au diagnostic de notre population d'étude était plus jeune par rapport aux données de la littérature, avec un sex-ratio légèrement inférieur à celui de la littérature, les facteurs de risques retrouvés étaient l'exposition professionnelle à l'amiante, l'obésité surtout chez les femmes, l'HTA, le diabète et le tabac, aucune maladie héréditaire n'a été diagnostiquée dans notre population d'étude, vu l'absence de dépistage génétique, et aucun malade n'a présenté un ATCD d'insuffisance ou de transplantation rénale.

Le diagnostic était fait souvent à un stade symptomatique, la douleur lombaire était le maître symptôme révélateur de la maladie, suivie d'hématurie, de signes généraux (asthénie, anorexie, amaigrissement), et rarement de troubles mictionnels, cela témoigne du retard diagnostique dans notre population.

Deux tiers des patients présentaient des métastases au moment du diagnostic. Ce résultat était de loin, supérieur aux données de la littérature, et les deux tiers des métastases métachrones sont apparues dans les deux ans qui ont suivi la néphrectomie, cela est dû à la taille importante de la tumeur primitive, l'extension ganglionnaire dans notre population.

Les métastases pulmonaires et ganglionnaires représentaient les sites métastatiques les plus fréquents, suivis de métastases osseuses et hépatiques, rarement cérébrales. L'ordre de fréquence des principaux sites métastatiques, ainsi que la fréquence des métastases multiples dans notre étude étaient similaires à la littérature.

Le carcinome rénal à cellule claire représentait la forme histologique la plus fréquente dans notre population d'étude ce qui concorde parfaitement avec les données de la littérature.

La répartition des patients en fonction des groupes pronostiques, selon les modèles MSKCC et IMDC se rapproche de celles de la littérature, ainsi que les données des différentes études publiées occidentales et orientales.

La plus part des patients de notre population d'étude étaient mis sous sunitinib et le reste sous pazopanib. Nous observons que les effets secondaires du sunitinib les plus fréquents, étaient les effets généraux (asthénie, anorexie), suivis par la toxicité hématologique et digestive représentée essentiellement par les nausées, les vomissements et la diarrhée. Concernant les effets secondaires du pazopanib, ils étaient représentés essentiellement par l'asthénie, l'HTA et la diarrhée, suivie par la décoloration des cheveux.

La majorité de nos patients avaient bénéficié d'un traitement symptomatique pour la gestion des effets secondaires des traitements, avec pour le sunitinib un changement du schéma thérapeutique qui a permis la réduction d'une façon considérable l'apparition des effets secondaires, et la réduction des doses pour le pazopanib. On avait recours à faire un changement du médicament chez un patient suite à des diarrhées sévères secondaires au pazopanib, et un deuxième patient sous sunitinib suite à une asthénie sévère.

L'impact de certains facteurs pronostiques, et prédictifs de réponse tumorale était observé dans notre étude, notamment pour l'état général des patients, le taux d'hémoglobine des neutrophiles ainsi que le taux de la LDH.

La répartition de la médiane de survie sans progression en fonction des groupes pronostiques était harmonieuse avec la littérature pour le modèle MSKCC, ce qui n'était pas le cas avec le modèle IMDC, ou le groupe intermédiaire avait une médiane de SSP plus prolongée que celle du groupe bon pronostic.

La discordance avec les données de la littérature, de quelques résultats dans notre population d'étude peut être en rapport avec le profil de notre population, mais peut être aussi en rapport avec la taille de notre échantillon, ainsi les résultats obtenus doivent être interprétés avec précaution, une étude sur une population plus large afin de confirmer les résultats obtenus lors de cette première analyse serait souhaitable.

La lecture de notre travail pourra permettre d'informer les praticiens sur l'évolution des modalités thérapeutiques et des recommandations de la prise en charge du cancer du rein dans le monde et en Algérie. De plus il nous semble important voir primordiale d'intégrer la pluridisciplinarité dans la prise en charge du cancer du rein, ainsi que la mise en place de réseaux de soins et de référentiels afin de standardiser et d'adapter la stratégie thérapeutique du cancer du rein à nos conditions et à nos patients, et de ce fait optimiser, la collaboration entre les services et les établissements hospitaliers.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **Freddie Bray**, BSc, MSc, PhD1; Jacques Ferlay, ME2; Isabelle Soerjomataram, MD, MSc, PhD3; Rebecca L. Siegel, MPH4; Lindsey A. Torre, MSPH5; Ahmedin Jemal, PhD, DVM6, Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, *CANCER J CLIN* 2018;0:1–31.
- [2] **Mejean A.** Epidémiologie des tumeurs du rein .*Progrès en Urologie*.2003 ;(13) : 1193.
- [3] **Börje Ljungberg**, Nigel C. Cowan , Damian C. Hanbury , Milan Hora , Markus A. Kuczyk, Axel S. Merseburger, Jean-Jacques Patard, Peter F.A. Mulders, Ioanel C. Sinescu. *European urology*, 58(3): 398-406, Jul. 2010.
- [4] **Gbenon Goris M**, Bladé M, Fléchon A, Boyle H, Leroy X, Romy P, Rioux-Leclercq N. *Epidémiologie*. Ed: The flying publisher *Guide to Les tumeurs rénales*.2012: 13-24.
- [5] **Hunt JD**, Van der Hel OL, MC Millan GP, Boffetta P, Brennan P, Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: metaanalysis of 24 studies. *International journal of cancer*, 2005, 114, 101-108.
- [6] **Pavlovich CP**, Schmidt LS; searching for the hereditary causes of renal cell carcinoma; *nat.rev cancer* 2004;4:381-93.
- [7] **Ljungberg, B.**, Campbell, S. C. & Cho, H. Y. et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 60, 615–621 (2011).
- [8] **Moch, H.**; Humphrey, P.A.; Ulbright, T.M.; Reuter, V.E. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, 4th ed.; IARC Press: Lyon, France, 2016.
- [9] **Gupta K**, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev*. 2008 May;34 (3):193-205.
- [10] **Escudier B**, Osanto S, Ljungberg B, Porta C, Wagstaff J, Mulders P, et al. Multidisciplinary management of metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapies. *Cancer Treat Rev*. 2012 Apr;38 (2):127-32.
- [11] **Escudier B**, Albiges L, Blesius A, Loriot Y, Massard C, Fizazi K. How to select targeted therapy in renal cell cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol Esmo*. 2010 Oct;21 Suppl 7:vii59-62.
- [12] **Négrier S**, Escudier B, Gomez F, Douillard JY, Ravaud A, Chevreau C, et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the groupe franc,ais d'immunothérapie. *Ann Oncol* 2002;13:1460—8.
- [13] **Motzer RJ**, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17: 2530—40.
- [14] **Motzer RJ**, Murphy BA, Bacik J, Schwartz LH, Nanus DM, Mariani T, et al. Phase III trial of interferon alpha-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2000;18:2972—80.
- [15] **Motzer RJ**, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon alpha as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:289—96.

- [16] **Mejean A**, Correas JM, Escudier B, de Fromont M, Lang H, Long JA, et al. Tumeur du rein. *Prog Urol* 2007;17:1101—44.
- [17] **Ljungberg B**, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PF, Patard JJ, Sinescu IC; European Association of Urology Guideline Group for renal cell carcinoma. Renal cell carcinoma guideline. *Eur Urol* 2007;51:1502—10.
- [18] **Leibovich BC**, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Frank I, Kwon ED, et al. A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *J Urol* 2005;174:1759—63.
- [19] **Choueiri TK**, Rini B, Garcia JA, Baz RC, Abou-Jawde RM, Thakkar SG, et al. Prognostic factors associated with long-term survival in previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2007;18:249—55.
- [20] **Atzpodien J**, Royston P, Wandert T, Reitz M, DGCIN — German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Trials Group. Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system. *Br J Cancer* 2003;88:348—53.
- [21] **Miyao N**, Oda T, Shigyou M, Takeda K, Masumori N, Takahashi A, et al. Preoperatively determined prognostic factors in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1997;31:292—6.
- [22] **Mani S**, Todd MB, Katz K, Poo WJ. Prognostic factors for survival in patients with metastatic renal cancer treated with biological response modifiers. *J Urol* 1995;154:35—40.
- [23] **Merseburger AS**, Hennenlotter J, Kuehs U, Simon P, Kruck S, Koch E, et al. Activation of PI3K is associated with reduced survival in renal cell carcinoma. *Urol Int* 2008;80:372—7.
- [24] **Sato Y**, Yoshizato T, Shiraishi Y, Maekawa S, Okuno Y, Kamura T, et al. Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma. *Nat Genet.* 2013 Aug;45(8):860-7.
- [25] **M.Adé-Damilano**. Département de médecine. Unité d’anatomie université de Fribourg: 2005-2006.
- [26] **Frank H**, netter M. D. Atlas d’anatomie humaine. 2^{ème} édition. Novartis, 1997.
- [27] **Touchard G**. Histologie fonctionnelle du rein. *Encyclopédie médicochirurgicale*1996; [18-016-A-10.
- [28] **Henry N.**, SEBE P. Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie, 18-001-C-10, 2008.
- [29] **Assouad J**, Riquet M, Foucault C, Hidden G, Delmas V. Renal lymphatic drainage and thoracic duct connections: implications for cancer spread. *Lymphology*2006;39:26-32.
- [30] **Sampaio FJ**. Renal anatomy. *UrolClin N Am* 2000;27:585-607.
- [31] **Lacour B**, Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales *Revue Francophone des Laboratoires* Volume 2013, Issue 451, April 2013, Pages 25-37.
- [32] **Fierlay, J.**, Soerjomataram, I., Ervik, M. et al. GLOBOCAN 2012v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (2013).
- [33] Estimation nationale de l’incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012- partie 1 tumeurs solides, INCa.

- [34] **Ferlay J**, soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Maxwell parkin D, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide : sources methods and major patterns in Globocan 2012. *International journal of cancer* .2015: 136; E 359-E 386.
- [35] http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_site_sel.aspx. Agence Internationale de Recherche sur le Cancer GLOBOCAN 2012
- [36] **Globocan 2012** Estimated cancer incidence, mortality and prevalence. Population facts and Sheets. Algeria.
- [37] **Hammouda D**, Maaraf S, Lalaoui R, Kadri C, Bouzerar K, Namaoui M, et al Registre des tumeurs d'Alger(2012).
- [38] Registre du cancer de la wilaya de Sétif.
- [39] **Znaor, A.**, Lortet-Tieulent, J., Laversanne, M., Jemal, A. & Bray, F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur. Urol.* 67, 519–530 (2015).
- [40] **Adibi M**, Karam JA, Wood CG. Reporting Geographic and Temporal Trends in Renal Cell Carcinoma: Why Is This Important? *Eur Uro-5919*; No. Of Pages 2 *European Urology*. Article In Press 2014.
- [41] **Ferlay, J.** et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer* 49, 1374–1403 (2013).
- [42] **Charles.T**, Lindner .V, Matau.A, Roy.C, Lang.H, *Cancer du rein*. EMC Elseiver –Masson 2010 ; 18-0096-A-10.
- [43] **Kabat GC**, Heo M, Kamensky V, et al. Adult height in relation to risk of cancer in a cohort of Canadian women. *Int J Cancer* 2013; 132:1125–1132.
- [44] **Linehan WM**, Srinivasan R, Schmidt LS. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. *Nat Rev Urol* 2010;7:277-85.
- [45] **Maher ER**, Neumann HPH, Richard S. Von Hippel – Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 2011;19:617-23.
- [46] **Hetet. J.-F.**, J. Rigaud, M. Dorel-le theo, F. Leaute, G. Karam P. Blanchet. Tumeur de novo du transplant rénal. *Annales d'urologie*,41,2007,285-297.
- [47] **Neuzillet Y**, Tillou X, Mathieu R, et al. (2011): Renal Cell Carcinoma (RCC) in Patients with End-Stage Renal Disease Exhibits Many Favourable Clinical, Pathologic, and Outcome Features Compared With RCC in the General Population, *European urology*, vol.60 (2): 366-373.
- [48] **Villeneuve PJ**,schaubel DE.fenton SS,shepherd FA,Jiang Y Maoy.cancer incidence among canadian kidney transplant 2007 ;7 :941-8.
- [49] **Weikert S**,Boeing H, Pischon T,weikert C,Olsen A,Tjonneland A,et al. blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition.*Am J epidemiol* 2008;167:438-46.
- [50] **Hidayat K**, Du X, Zou SY, Shi BM. Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 2017; 35: 1333–1344.
- [51] **Gago-Dominguez M**, Castela JE, Yuan J, et al. (2002): Lipid peroxidation: a novel and unifying concept of the etiology of renal cell carcinoma (United States), *Cancer causes control*, vol.13 (3): 287-293.
- [52] **Chow WH**.devesa SS.contemporary epidemiology of renal cell carcinoma .*cancer J* 2008;14:288-301.

- [53] **Inoue M**, Iwasaki M, Outani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S. Diabetes mellitus and Risk of cancer: results from a large scale population based cohort study in Japan. *Arch Intern Med* 2006 ;166:1871-7.
- [54] **Coulange C**, Rambeau JJ. Cancer du rein de l'adulte : clinique. Rapport du 97e Congrès de l'Association Française d'Urologie. *Prog Urol* 1997;7:807-12.
- [55] American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2016*. Atlanta: American Cancer Society 2016. www.cancer.org.
- [56] World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Diet, Nutrition, Physical Activity and Kidney Cancer. 2015. Available at: wcrf.org/kidney-cancer-2015.
- [57] **Hunt JD**, van der Hel OL, McMillan GP, et al. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer* 2005; 114:101-108.
- [58] **Cumberbatch MG**, Rota M, Catto JW, La Vecchia C. The role of tobacco smoke in bladder and kidney carcinogenesis: a comparison of exposures and meta-analysis of incidence and mortality risks. *Eur Urol* 2016; 70:458-466.
- [59] **Agudo A**, Bonet C, Travier N, et al. Impact of cigarette smoking on cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *J Clin Oncol* 2012; 30:4550-4557.
- [60] **Parker AS**, Arnold ML, Diehl ND, et al. Evaluation of awareness of risk factors for kidney cancer among patients presenting to a urology clinic. *Scand J Urol* 2014; 48:239-244.
- [61] **Theis RP**, Dolwick Grieb SM, Burr D, et al. (2008): Smoking, environmental tobacco smoke, and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study, *BMC Cancer*, vol.8 (387).
- [62] **Longueaux S**, Rodrigues-Lima F, Duprte J-M. Carcinome à cellules rénales et facteurs environnementaux. *Prog Urol*.13 ,1194-1196,2003.
- [63] **Rauch H**, Weirich G, Hornauer MA, Storkel S, Wohl T, Bruning T. Trichloroethylene exposure and specific somatic mutations in patients with renal cell cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999 ; 91 : 854-861
- [64] **Weikert S**, Boeing H, Pischon T, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, et al. Fruits and vegetables and renal cell carcinoma: findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2006;118:3133-9.
- [65] **Lee JE**, Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Bernstein L, Van den Brandt PA et al. Intakes of renal cell cancer in a pooled analysis of 13 prospective studies. *Int J Cancer* 2007;121:2246-53.
- [66] **Brock KE**, Ke L, Gridley G, et al. Fruit, vegetables, fibre and micronutrients and risk of US renal cell carcinoma. *Br J Nutr* 2012; 108: 1077-1085.
- [67] **Rohrmann S**, Linseisen J, Overvad K, et al. Meat and fish consumption and the risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2015; 136:E423-E431.
- [68] **Daniel CR**, Cross AJ, Graubard BI, et al. Large prospective investigation of meat intake, related mutagens, and risk of renal cell carcinoma. *Am J Clin Nutr* 2012; 95:155-162.
- [69] **Bellocco R**, Pasquali E, Rota M, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. *Ann Oncol* 2012; 23:2235-2244.

- [70] **Song DY**, Song S, Song Y, Lee JE. Alcohol intake and renal cell cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2012; 106:1881–1890.
- [71] **Colt JS**, Hofmann JN, Schwartz K, et al. Antihypertensive medication use and risk of renal cell carcinoma. *Cancer Causes Control* 2017; 28:289–297.
- [72] **Mackenzie IS**, Morant SV, Wei L, et al. Spironolactone use and risk of incident cancers: a retrospective, matched cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83:653–663.
- [73] **Becker C**, Jick SS, Meier CR, Bodmer M. Metformin and the risk of renal cell carcinoma: a case–control analysis. *Eur J Cancer Prev* 2017; 26:257–262.
- [74] **Kabat GC**, Miller AB, Rohan TE. Reproductive and hormonal factors and risk of lung cancer in women: a prospective cohort study. *Int J Cancer* 2007; 120:2214–2220.
- [75] **Nayan M**, Punjani N, Juurlink DN, et al. Statin use and kidney cancer survival outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2017; 52:105–116.
- [76] **schlehofer B.**, Heuer C., Blettner M., Niehoff D.,Wahrendorf J. Occupation, smoking and demographic factors,and renal cell carcinoma in Germany. *Int. J. Epidemiol.*, 1995, 24,51-57.
- [77] **Brock KE**, Ke L, Gridley G, et al. Fruit, vegetables, fibre and micronutrients and risk of US renal cell carcinoma. *Br J Nutr* 2012; 108: 1077–1085.
- [78] **Daniel CR**, Park Y, Chow WH, et al. Intake of fiber and fiber-rich plant foods is associated with a lower risk of renal cell carcinoma in a large US cohort. *Am J Clin Nutr* 2013; 97:1036 1043.
- [79] **Huang TB**, Ding PP, Chen JF, et al. Dietary fiber intake and risk of renal cell carcinoma: evidence from a meta-analysis. *Med Oncol* 2014; 31:125.
- [80] **Otunctemur A**, Dursun M, Ozer K, et al. Renal cell carcinoma and visceral adipose index: a new risk parameter. *Int Braz J Urol* 2016; 42:955–959.
- [81] **Albiges L**, Hakimi AA, XieW, et al. Body mass index and metastatic renal cell carcinoma: clinical and biological correlations. *J Clin Oncol* 2016. [Epub ahead of print]
- [82] **Atkins MB**. Clinical Manifestations, Evaluation, And Staging Of Renal Cell Carcinoma [Http: // Wwww.Uptodate.Com/ Contents/Clinical-Manifestations-Evaluation-And-Staging-Of-Renal-Cell-Carcinoma](http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-evaluation-and-staging-of-renal-cell-carcinoma).
- [83] **Valeri A and Cussenot O**. Hereditary forms of kidney cancer and genetic screening. *Prog Urol* 2003;13:1201-4.
- [84] **Glenn GM**, Daniel LN, Choyke P, Linehan WM, Oldfield E, Gorin MB, et al. Von Hippel-Lindau (VHL) disease: distinct phenotypes suggest more than one mutant allele at the VHL locus. *Hum Genet* 1991;87:207-10.
- [85] **Poulsen ML**, Budtz-Jorgensen E, Bisgaard ML. Surveillance in von Hippel-Lindau disease (vHL). *Clin Genet* 2010;77:49-59.
- [86] **Choyke PL**, Glenn GM, Walther MM, Zbar B, Weiss GH, Alexander RB, et al. The natural history of renal lesions in von Hippel-Lindau disease: a serial CT study in 28 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159:1229-34.
- [87] **Cussenot O** and Fournier G. Genetics and urology. *Prog Urol* 2000;10:681-1097.

- [88] **Tillou X**, Viart L, Demailly M, Hakamia F, Westeelb PF, Saint F, et al. Résultats Des Néphrectomies Pour Tumeurs Des Reins Natifs Chez Les Patients Transplantés Rénaux Progrès En Urologie. 2011;(21) : 322-326
- [89] The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature* 2013, 499, 43–49.
- [90] **Srigley, J.R.**; Delahunt, B.; Eble, J.N.; Egevad, L.; Epstein, J.I.; Grignon, D.; Hes, O.; Moch, H.; Montironi, R.; Tickoo, S.K.; et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am. J. Surg. Pathol.* 2013, 37, 1469–1489.
- [91] **K. Bensalaha**, L. Albigesa, J.-C. Bernharda, P. Bigota, T. Bodina, R. Boissiera, J.-M. Corréasa, P. Gimela, J.-A. Longa, F.-X. Nouhauda, I. Ouzaïda, P. Paparella, N. Rioux-Leclercq, A. Méjeana. CCAFU french national guidelines 2016-2018 on renal cancer Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie, groupe rein, maison de l'urologie, 11, rue Viète, 75017 Paris, France
- [92] **Eble J**, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. WHO classification of tumors. Tumors of the genitourinary and male genital organs Lyon: IARC Press; 2004.
- [93] **Shen, C.**; Kaelin, W.G., Jr. The VHL/HIF axis in clear cell renal carcinoma. *Semin. Cancer Biol.* 2013, 23, 18–25.
- [94] **Haake, S.M.**; Rathmell, W.K. Renal cancer subtypes: Should we be lumping or splitting for therapeutic decision making? *Cancer* 2017, 123, 200–209.
- [95] **Michelle S.** Hirsch, MD, Sabina Signoretti, MD, Paola Dal Cin, Surg. Adult Renal Cell Carcinoma A Review of Established Entities from Morphology to Molecular Genetics *Pathol Clin.* 2015 Dec; 8(4):587-621. doi: 10.1016/j.path.2015.09.003.
- [96] **Giles, R.H.**; Choueiri, T.K.; Heng, D.Y.; Albiges, L.; Hsieh, J.J.; Linehan, W.M.; Pal, S.; Maskens, D.; Paseman, B.; Jonasch, E.; et al. Recommendations for the management of rare kidney cancers. *Eur. Urol.* 2017, in press.
- [97] **Linehan, W.M.**; Spellman, P.T.; Ricketts, C.J.; Creighton, C.J.; Fei, S.S.; Davis, C.; Wheeler, D.A.; Murray, B.A.; Schmidt, L.; Vocke, C.D.; et al. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2016, 374, 135–145.
- [98] **Davis, C.F.**; Ricketts, C.J.; Wang, M.; Yang, L.; Cherniack, A.D.; Shen, H.; Buhay, C.; Kang, H.; Kim, S.C.; Fahey, C.C.; et al. The somatic genomic landscape of chromophobe renal cell carcinoma. *Cancer Cell* 2014, 26, 319–330.
- [99] **Casuscelli, J.**; Weinhold, N.; Gundem, G.; Wang, L.; Zabor, E.C.; Drill, E.; Wang, P.I.; Nanjangud, G.J.; Redzematovic, A.; Nargund, A.M.; et al. Genomic landscape and evolution of metastatic chromophobe renal cell carcinoma. *JCI Insight* 2017, 2, 92688. [CrossRef] [PubMed]
- [100] **Cheng JX**, Tretiakova M, Gong C, Mandal S, Krausz T, Taxy JB. Renal medullary carcinoma: rhabdoid features and the absence of INI1 expression as markers of aggressive behavior. *Mod Pathol* 2008;21 (6):647—52.
- [101] **Weber A**, Srigley J, Moch H. Mucinous spindle cell carcinoma of the kidney. A molecular analysis. *Pathologie* 2003;24 (6): 453—9.

- [102] **Williamson, S.R.**; Halat, S.; Eble, J.N.; Grignon, D.J.; Lopez-Beltran, A.; Montironi, R.; Tan, P.H.; Wang, M.; Zhang, S.; MacLennan, G.T.; et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma: Similarities and differences in immunoprofile compared with clear cell renal cell carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2012, 36, 1425–1433.
- [103] **Halat, S.**; Eble, J.N.; Grignon, D.J.; Lopez-Beltran, A.; Montironi, R.; Tan, P.H.; Wang, M.; Zhang, S.; MacLennan, G.T.; Cheng, L. Multilocular cystic renal cell carcinoma is a subtype of clear cell renal cell carcinoma. *Mod. Pathol.* 2010, 23, 931–936.
- [104] **Von Teichman, A.**; Comperat, E.; Behnke, S.; Storz, M.; Moch, H.; Schraml, P. VHL mutations and dysregulation of pVHL- and PTEN-controlled pathways in multilocular cystic renal cell carcinoma. *Mod. Pathol.* 2011, 24, 571–578.
- [105] **Azoulay, S.**; Vieillefond, A.; Paraf, F.; Pasquier, D.; Cussenot, O.; Callard, P.; Sibony, M. Tubulocystic carcinoma of the kidney: A new entity among renal tumors. *Virchows Arch.* 2007, 451, 905–909.
- [106] **Yang, X.J.**; Zhou, M.; Hes, O.; Shen, S.; Li, R.; Lopez, J.; Shah, R.B.; Yang, Y.; Chuang, S.T.; Lin, F.; et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney: Clinicopathologic and molecular characterization. *Am. J. Surg. Pathol.* 2008, 32, 177–187.
- [107] **Amin, M.B.**; MacLennan, G.T.; Gupta, R.; Grignon, D.; Paraf, F.; Vieillefond, A.; Paner, G.P.; Stovsky, M.; Young, A.N.; Srigley, J.R.; et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney: Clinicopathologic analysis of 31 cases of a distinctive rare subtype of renal cell carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009, 33, 384–392.
- [108] **Zhou, M.**; Yang, X.J.; Lopez, J.I.; Shah, R.B.; Hes, O.; Shen, S.S.; Li, R.; Yang, Y.; Lin, F.; Elson, P.; et al. Renal tubulocystic carcinoma is closely related to papillary renal cell carcinoma: Implications for pathologic classification. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009, 33, 1840–1849.
- [109] **Al-Hussain, T.O.**; Cheng, L.; Zhang, S.; Epstein, J.I. Tubulocystic carcinoma of the kidney with poorly differentiated foci: A series of 3 cases with fluorescence in situ hybridization analysis. *Hum. Pathol.* 2013, 44, 1406–1411.
- [110] **Osunkoya, A.O.**; Young, A.N.; Wang, W.; Netto, G.J.; Epstein, J.I. Comparison of gene expression profiles in tubulocystic carcinoma and collecting duct carcinoma of the kidney. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009, 33, 1103–1106.
- [111] **Smith, S.C.**; Trpkov, K.; Chen, Y.B.; Mehra, R.; Sirohi, D.; Ohe, C.; Cani, A.K.; Hovelson, D.H.; Omata, K.; McHugh, J.B.; et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney with poorly differentiated foci: A frequent morphologic pattern of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2016, 40, 1457–1472.
- [112] **Rohit Mehra**, Steven C. Smith, Mukul Divatia, Mahul B. Amin. Emerging Entities in Renal Neoplasia, *Surg Pathol Clin.* 2015 Dec;8 (4):623-56. doi: 10.1016/j.path.2015.08.004.
- [113] **Zhou, H.**; Zheng, S.; Truong, L.D.; Ro, J.Y.; Ayala, A.G.; Shen, S.S. Clear cell papillary renal cell carcinoma is the fourth most common histologic type of renal cell carcinoma in 290 consecutive nephrectomies for renal cell carcinoma. *Hum. Pathol.* 2014, 45, 59–64.
- [114] **Williamson, S.R.**; Eble, J.N.; Cheng, L.; Grignon, D.J. Clear cell papillary renal cell carcinoma: Differential diagnosis and extended immunohistochemical profile. *Mod. Pathol.* 2013, 26, 697–708.
- [115] **Aydin, H.**; Chen, L.; Cheng, L.; Vaziri, S.; He, H.; Ganapathi, R.; Delahunt, B.; Magi-Galluzzi, C.; Zhou, M. Clear cell tubulopapillary renal cell carcinoma: A study of 36 distinctive low-grade epithelial tumors of the kidney. *Am. J. Surg. Pathol.* 2010, 34, 1608–1621.

- [116] **Diolombi, M.L.**; Cheng, L.; Argani, P.; Epstein, J.I. Do clear cell papillary renal cell carcinomas have malignant potential? *Am. J. Surg. Pathol.* 2015, 39, 1621–1634.
- [117] **Gobbo, S.**; Eble, J.N.; Grignon, D.J.; Martignoni, G.; MacLennan, G.T.; Shah, R.B.; Zhang, S.; Brunelli, M.; Cheng, L. Clear cell papillary renal cell carcinoma: A distinct histopathologic and molecular genetic entity. *Am. J. Surg. Pathol.* 2008, 32, 1239–1245.
- [118] **Adam, J.**; Couturier, J.; Molinie, V.; Vieillefond, A.; Sibony, M. Clear-cell papillary renal cell carcinoma: 24 cases of a distinct low-grade renal tumour and a comparative genomic hybridization array study of seven cases. *Histopathology* 2011, 58, 1064–1071.
- [119] **Foshat, M.**; Eyzaguirre, E. Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma: Review of pathogenesis, morphology, ancillary tests, and clinical features. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2017, 141, 600–606.
- [120] **Tickoo, S.K.**; dePeralta-Venturina, M.N.; Harik, L.R.; Worcester, H.D.; Salama, M.E.; Young, A.N.; Moch, H.; Amin, M.B. Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: An experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006, 30, 141–153.
- [121] **Cossu-Rocca, P.**; Eble, J.N.; Zhang, S.; Martignoni, G.; Brunelli, M.; Cheng, L. Acquired cystic disease-associated renal tumors: An immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization study. *Mod. Pathol.* 2006, 19, 780–787.
- [122] **Gill, A.J.** Succinate dehydrogenase (SDH) and mitochondrial driven neoplasia. *Pathology* 2012, 44, 285–292.
- [123] **Gill, A.J.**; Hes, O.; Papathomas, T.; Sedivcova, M.; Tan, P.H.; Agaimy, A.; Andresen, P.A.; Kedziora, A.; Clarkson, A.; Toon, C.W.; et al. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient renal carcinoma: A morphologically distinct entity: A clinicopathologic series of 36 tumors from 27 patients. *Am. J. Surg. Pathol.* 2014, 38, 1588–1602.
- [124] **Gill, A.J.**; Pachter, N.S.; Clarkson, A.; Tucker, K.M.; Winship, I.M.; Benn, D.E.; Robinson, B.G.; Clifton-Bligh, R.J. Renal tumors and hereditary pheochromocytoma-paraganglioma syndrome type 4. *N. Engl. J. Med.* 2011, 364, 885–886.
- [125] **Williamson, S.R.**; Eble, J.N.; Amin, M.B.; Gupta, N.S.; Smith, S.C.; Sholl, L.M.; Montironi, R.; Hirsch, M.S.; Hornick, J.L. Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma: Detailed characterization of 11 tumors defining a unique subtype of renal cell carcinoma. *Mod. Pathol.* 2015, 28, 80–94.
- [126] **Lee, C.H.**; Gundem, G.; Lee, W.; Chen, Y.B.; Cross, J.R.; Dong, Y.; Redzematovic, A.; Mano, R.; Wei, E.Y.; Cheng, E.H.; et al. Persistent severe hyperlactatemia and metabolic derangement in lethal SDHB-mutated metastatic kidney cancer: Clinical challenges and examples of extreme warburg effect. *JCO Precis. Oncol.* 2017, 1, 1–14.
- [127] **Grubb, R.L.**, 3rd; Franks, M.E.; Toro, J.; Middleton, L.; Choyke, L.; Fowler, S.; Torres-Cabala, C.; Glenn, G.M.; Choyke, P.; Merino, M.J.; et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: A syndrome associated with an aggressive form of inherited renal cancer. *J. Urol.* 2007, 177, 2074–2079; discussion 2079–2080.
- [128] **Merino, M.J.**; Torres-Cabala, C.; Pinto, P.; Linehan, W.M. The morphologic spectrum of kidney tumors in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) syndrome. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007, 31, 1578–1585.

- [129] **Bardella, C.**; El-Bahrawy, M.; Frizzell, N.; Adam, J.; Ternette, N.; Hatipoglu, E.; Howarth, K.; O'Flaherty, L.; Roberts, I.; Turner, G.; et al. Aberrant succination of proteins in fumarate hydratase-deficient mice and HLRCC patients is a robust biomarker of mutation status. *J. Pathol.* 2011, 225, 4–11.
- [130] **Trpkov, K.**; Hes, O.; Agaimy, A.; Bonert, M.; Martinek, P.; Magi-Galluzzi, C.; Kristiansen, G.; Luders, C.; Nesi, G.; Comperat, E.; et al. Fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma is strongly correlated with fumarate hydratase mutation and hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome. *Am. J. Surg. Pathol.* 2016, 40, 865–875.
- [131] **Inamura, K.** Translocation Renal Cell Carcinoma: An update on clinicopathological and molecular features. *Cancers* 2017, 9, 111.
- [132] **Kmetec, A.**; Jeruc, J. Xp 11.2 translocation renal carcinoma in young adults; recently classified distinct subtype. *Radiol. Oncol.* 2014, 48, 197–202.
- [133] **Sukov, W.R.**; Hodge, J.C.; Lohse, C.M.; Leibovich, B.C.; Thompson, R.H.; Pearce, K.E.; Wiktor, A.E.; Cheville, J.C. TFE3 rearrangements in adult renal cell carcinoma: Clinical and pathologic features with outcome in a large series of consecutively treated patients. *Am. J. Surg. Pathol.* 2012, 36, 663–670.
- [134] **Smith, N.E.**; Illei, P.B.; Allaf, M.; Gonzalez, N.; Morris, K.; Hicks, J.; Demarzo, A.; Reuter, V.E.; Amin, M.B.; Epstein, J.I.; et al. t(6;11) renal cell carcinoma (RCC): Expanded immunohistochemical profile emphasizing novel RCC markers and report of 10 new genetically confirmed cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2014, 38, 604–614.
- [135] **Argani, P.**; Antonescu, C.R.; Illei, P.B.; Lui, M.Y.; Timmons, C.F.; Newbury, R.; Reuter, V.E.; Garvin, A.J.; Perez-Atayde, A.R.; Fletcher, J.A.; et al. Primary renal neoplasms with the ASPL-TFE3 gene fusion of alveolar soft part sarcoma: A distinctive tumor entity previously included among renal cell carcinomas of children and adolescents. *Am. J. Pathol.* 2001, 159, 179–192.
- [136] **Argani, P.**; Antonescu, C.R.; Couturier, J.; Fournet, J.C.; Sciot, R.; Debiec-Rychter, M.; Hutchinson, B.; Reuter, V.E.; Boccon-Gibod, L.; Timmons, C.; et al. PRCC-TFE3 renal carcinomas: Morphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of an entity associated with the t(X;1)(p11.2;q21). *Am. J. Surg. Pathol.* 2002, 26, 1553–1566.
- [137] **Argani, P.**; Lae, M.; Hutchinson, B.; Reuter, V.E.; Collins, M.H.; Perentesis, J.; Tomaszewski, J.E.; Brooks, J.S.; Acs, G.; Bridge, J.A.; et al. Renal carcinomas with the t(6;11)(p21;q12): Clinicopathologic features and demonstration of the specific alpha-TFEB gene fusion by immunohistochemistry, RT-PCR, and DNA PCR. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005, 29, 230–240.
- [138] **Argani, P.**; Yonescu, R.; Morsberger, L.; Morris, K.; Netto, G.J.; Smith, N.; Gonzalez, N.; Illei, P.B.; Ladanyi, M.; Griffin, C.A. Molecular confirmation of t(6;11)(p21;q12) renal cell carcinoma in archival paraffin-embedded material using a break-apart TFEB FISH assay expands its clinicopathologic spectrum. *Am. J. Surg. Pathol.* 2012, 36, 1516–1526.
- [139] **Argani, P.**; Olgac, S.; Tickoo, S.K.; Goldfischer, M.; Moch, H.; Chan, D.Y.; Eble, J.N.; Bonsib, S.M.; Jimeno, M.; Lloreta, J.; et al. Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults: Expanded clinical, pathologic, and genetic spectrum. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007, 31, 1149–1160.
- [140] **Inamura, K.**; Fujiwara, M.; Togashi, Y.; Nomura, K.; Mukai, H.; Fujii, Y.; Yamamoto, S.; Yonese, J.; Fukui, I.; Ishikawa, Y. Diverse fusion patterns and heterogeneous clinicopathologic features of renal cell carcinoma with t(6;11) translocation. *Am. J. Surg. Pathol.* 2012, 36, 35–42.

- [141] **Argani, P.**; Lal, P.; Hutchinson, B.; Lui, M.Y.; Reuter, V.E.; Ladanyi, M. Aberrant nuclear immunoreactivity for TFE3 in neoplasms with TFE3 gene fusions: A sensitive and specific immunohistochemical assay. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003, 27, 750–761.
- [142] **Inamura K.** Translocation Renal Cell Carcinoma: An Update on Clinicopathological and Molecular Features *Cancers (Basel)*. 2017 Aug 29;9 (9).
- [143] **Delahunt B.** Advances and controversies in grading and staging of renal cell carcinoma. *Mod. Pathol.* 2009; 22; S24–S36.
- [144] **ARNER O**, blanck C, von schreeb T. Renal adenocarcinoma. Morphology, grading of malignancy, prognosis. A study of 197 cases. *Acta Chir. Scand.*, 1965, 346, 1-51.
- [145] **Fuhrman SA**, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1982; 6; 655–663.
- [146] **lechevallier E.** : Le grade de Führman. *Prog. Urol.*, 1996, 6, 979-980.
- [147] **Medeiros LJ**, Jones EC, Aizawa S et al. Grading of renal cell carcinoma. *Cancer* 1997; 80; 990–991.
- [148] **Delahunt B**, Cheville JC, Martignoni G et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am. J. Surg. Pathol.* 2013; 37; 1490–1504.
- [149] **Sika-Paotonu D**, Bethwaite PB, McCredie MRE et al. Nucleolar grade but not Fuhrman grade is applicable to papillary renalà cell carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006; 30; 1091–1096.
- [150] **Delahunt B**, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB et al. Grading of clear cell renal cell carcinoma should be based upon nucleolar prominence. *Am. J. Surg. Pathol.* 2011; 135; 1134–1139.
- [151] **Ficarra V**, Martignoni G, Maffei N et al. Original and reviewed nuclear grading according to the Fuhrman system: a multivariate analysis of 388 patients with conventional renal cell carcinoma. *Cancer* 2005; 103; 68–75.
- [152] **Brett Delahunt**, Lars Egevad,1 Hemamali Samaratunga,2 Guido Martignoni,3 John N Nacey4 & John R Srigley5. Gleason and Fuhrman no longer make the grade. *Histopathology* 2016, 68, 475–481. DOI: 10.1111/his.12803.
- [153] **Patard J-J**, Méjean A, Richard S, Coloby P, Baumert H, Bensalah A, et al. (CCAFU recommandations 2013 : renal cancer). *Progres En Urol J Assoc Française Urol Société Française Urol.* 2013 Nov ; 23 Suppl 2 : S177-204.
- [154] **Ljungberg B**, K Bensalah, Bex A, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, et al. Renal Cell Carcinoma European Association of Urology. 2014
- [155] **Sokoloff MH**, Dekernion JB, Robert A. Figlin, A Belldgrun. Current management of renal cell carcinoma. *Cancer J Clin.* 1996;46:284-302
- [156] **Atkins MB.** Clinical Manifestations, Evaluation, And Staging Of Renal Cell Carcinoma [Http: // Www.Uptodate.Com/ Contents/Clinical-Manifestations-Evaluation-And-Staging-Of- Renal-Cell-Carcinoma](http://www.Uptodate.Com/Contents/Clinical-Manifestations-Evaluation-And-Staging-Of-Renal-Cell-Carcinoma)
- [157] **Gerst S**, Hann LE, Li D, Gonen M, Tickoo S, Sohn MJ, et al. Evaluation of renal masses with contrast-enhanced ultrasound: initial experience. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:897-906.

- [158] **Kim JK**, Kim SH, Jang YJ, Ahn H, Kim CS, Park H, et al. Renal angiomyolipoma with minimal fat: differentiation from other neoplasms at double-echo chemical shift FLASH MR imaging. *Radiology* 2006;239:174-80.
- [159] **Kim JI**, Cho JY, Moon KC, Lee HJ, Kim SH. Segmental enhancement inversion at biphasic multidetector CT: characteristic finding of small renal oncocytoma. *Radiology* 2009;252:441-8.
- [160] **Guzzo TJ**, Pierorazio PM, Schaeffer EM, Fishman EK, Allaf ME. The accuracy of multidetector computerized tomography for evaluating tumor thrombus in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2009;181:486-90; discussion 491.
- [161] **Bosniak MA**. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. *Radiology* 2012;262:781-5.
- [162] **Lam JS**, Klatter T, Kim HL, Patard JJ, Breda A, Zisman, A et al. Prognostic factors and selection for clinical studies of patients with kidney cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;65:235-62.
- [163] **Cornelis F**, Lasserre AS, Tourdias T, Deminière C, Ferrière JM, Le Bras Y, et al. Combined late gadolinium-enhanced and doubleecho chemical-shift MRI help to differentiate renal oncocytomas with high central T2 signal intensity from renal cell carcinomas. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200:830-8.
- [164] **Hindman N**, Ngo L, Genega EM, Melamed J, Wei J, Braza JM, et al. Angiomyolipoma with minimal fat: can it be differentiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques? *Radiology* 2012;265:468-77.
- [165] **Oliva MR**, Glickman JN, Zou KH, Teo SY, Mortelé KJ, Rocha MS, et al. Renal cell carcinoma: t1 and t2 signal intensity characteristics of papillary and clear cell types correlated with pathology. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:1524-30.
- [166] **Sun MRM**, Ngo L, Genega EM, Atkins MB, Finn ME, Rofsky NM, et al. Renal cell carcinoma: dynamic contrast-enhanced MR imaging for differentiation of tumor subtypes--correlation with pathologic findings. *Radiology* 2009;250:793-802.
- [167] **Yadlapalli S B**, Shi D, Vaishampayan U. Editors : Primo N Lara Jr, Jonash E. *Renal Cell Carcinoma: Clinical Presentation, Staging, and Prognostic Factors. Kidney cancer: Principles and Practice. 2015 ; 105-121.*
- [168] **Sufrin G**, Chasan S, Golio A, Murphy GP. Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. *Semin Urol* 1989;7:158-71.
- [169] **Levey AS**, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA* 2015;313:837-46.
- [170] **Huang WC**, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006;7:735-40.
- [171] **Marconi L**, Dabestani S, Lam TB, Hofmann F, Stewart F, Norrie J, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. *Eur Urol* 2016;69:660-73.

- [172] **Patard JJ**, Verhoest G, Culine S. [Prognostic factors in localized and in metastatic renal cell carcinomas]. *Prog Urol*. 2007 Sep;17 (5):912-6.
- [173] **Frank I**, Blute ML, Leibovich BC et al. Independent validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. *J Urol* 2005;173:1889-92.
- [174] **Ficarra V**, Schips L, Guille F et al. Multi-institutional European validation of the 2002 TNM staging system in conventional and papillary localized renal cell carcinoma. *Cancer* 2005;104:968-74.
- [175] **Bonsib SM**. The renal sinus is the principal invasive pathway: a prospective study of 100 renal cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:1594-600.
- [176] **Thompson RH**, Leibovich BC, Cheville JC et al. Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma? *J Urol* 2005;174:1218-21.
- [177] **Thompson RH**, Cheville JC, Lohse CM et al. Reclassification of patients with pT3 and pT4 renal cell carcinoma improves prognostic accuracy. *Cancer* 2005;104:53-60.
- [178] **Lang H**, Lindner V, de Fromont M et al. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: Assessment of 241 patients with > 15-year follow-up. *Cancer* 2005;103:625-9.
- [179] **Cheville JC**, Lohse CM, Zincke H et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003;27:612-24.
- [180] **Patard JJ**, Leray E, Rioux-Leclercq N et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005;23:2763-71.
- [181] **Delahunt B**, Eble JN, McCredie MR et al. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol* 2001;32:590-5.
- [182] **Patard JJ**, Leray E, Cindolo L et al. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *J Urol* 2004;172:858-62.
- [183] **Lam JS**, Shvarts O, Leppert JT et al. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol* 2005; 173:1853-62.
- [184] **Leibovich BC**, Blute ML, Cheville JC et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003; 97: 1663–1671.
- [185] **Zisman A**, Pantuck AJ, Dorey F et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19:1649–1657.
- [186] **Elson PJ**, Witte RS, Trump DL: Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res* 48:7310-7313, 1988.

- [187] **Fossa SD**, Kramer A, Droz JP: Prognostic factors and survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with chemotherapy or interferon-alpha. *Eur J Cancer* 30A:1310-1314, 1994 (suppl)
- [188] **Motzer RJ**, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:454—63.
- [189] **Escudier B**, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, SiebelsM, et al. Sorafenib in advanced clear—cell renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125—34.
- [190] **Heng DY**C, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009;27:5794-9.
- [191] **Ko JJ**, Xie W, Kroeger N et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a populationbased study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 293–300.
- [192] **Heng DY**, Xie W, Regan MM et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 141–148.
- [193] **Scosyrev E**, Messing EM, Sylvester R, Campbell S, Van Poppel H. Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904. *Eur Urol* 2014;65:372-7.
- [194] **Capitanio U**, Larcher A, Terrone C, Antonelli A, Volpe A, Fiori C, et al. End-Stage Renal Disease After Renal Surgery in Patients with Normal Preoperative Kidney Function: Balancing Surgical Strategy and Individual Disorders at Baseline. *Eur Urol* 2016. doi: 10.1016/j.eururo.2016.03.023. [Epub ahead of print]
- [195] **Capitanio U**, Terrone C, Antonelli A, Minervini A, Volpe A, Furlan M, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. *Eur Urol* 2015;67:683-9.
- [196] **Gill IS**, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007;178:41 6.
- [197] **Lane BR**, Gill IS. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *J Urol* 2010;183:473-9.
- [198] **Gong EM**, Orvieto MA, Zorn KC, Lucioni A, Steinberg GD, Shalhav AL. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *J Endourol Endourol Soc* 2008;22:953-7.
- [199] **Marszalek M**, Meixl H, Polajnar M, Rauchenwald M, Jeschke K, Madersbacher S. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *Eur Urol* 2009;55:1171-8.
- [200] **Kaneko G**, Miyajima A, Kikuchi E, Nakagawa K, Oya M. The benefit of laparoscopic partial nephrectomy in high body mass index patients. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42:619-24.

- [201] **Muramaki M**, Miyake H, Sakai I, Fujisawa M. Prognostic Factors Influencing Postoperative Development of Chronic Kidney Disease in Patients with Small Renal Tumors who Underwent Partial Nephrectomy. *Curr Urol* 2013;6:129-35.
- [202] **Masson-Lecomte A**, Bensalah K, Seringe E, Vaessen C, de la Taille A, Doumerc N, et al. A prospective comparison of surgical and pathological outcomes obtained after robot-assisted or pure laparoscopic partial nephrectomy in moderate to complex renal tumours: results from a French multicentre collaborative study. *BJU Int* 2013;111:256-63.
- [203] **Yu J**, Liang P, Yu X, Cheng Z, Han Z, Mu M, et al. US-guided percutaneous microwave ablation of renal cell carcinoma: intermediate-term results. *Radiology* 2012;263:900-8.
- [204] **Yu J**, Liang P, Yu X, Cheng Z, Han Z, Zhang X, et al. US-guided percutaneous microwave ablation versus open radical nephrectomy for small renal cell carcinoma: intermediate-term results. *Radiology* 2014;270:880-7.
- [205] **Lotfi MA**, McCue P, Gomella LG. Laparoscopic interstitial contact laser ablation of renal lesions: an experimental model. *J Endourol Endourol Soc* 1994;8:153-6.
- [206] **Gettman MT**, Lotan Y, Lindberg G, Napper CA, Hoopman J, Pearle MS, et al. Laparoscopic interstitial laser coagulation of renal tissue with and without hilar occlusion in the porcine model. *J Endourol Endourol Soc* 2002;16:565-70.
- [207] **Singla N**, Gahan J. New technologies in tumor ablation. *Curr Opin Urol* 2016;26:248-53.
- [208] **Lane BR**, Abouassaly R, Gao T, Weight CJ, Hernandez AV, Larson BT, et al. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. *Cancer* 2010;116:3119-26.
- [209] **Volpe A**, Panzarella T, Rendon RA, Haider MA, Kondylis FI, Jewett MAS. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer* 2004;100:738-45.
- [210] **Jewett MAS**, Mattar K, Basiuk J, Morash CG, Pautler SE, Siemens DR, et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol* 2011;60:39-44.
- [211] **Smaldone MC**, Kutikov A, Egleston BL, Canter DJ, Viterbo R, Chen DYT, et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis. *Cancer* 2012;118:997-1006.
- [212] **Simmons MN**, Weight CJ, Gill IS. Laparoscopic radical versus partial nephrectomy for tumors >4 cm: intermediate-term oncologic and functional outcomes. *Urology* 2009;73:1077-82.
- [213] **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.
- [214] **Lane BR**, Tiong H-Y, Campbell SC, Fergany AF, Weight CJ, Larson BT, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol* 2009;181:2430-6; discussion 2436-7.

- [215] **Bekema HJ**, MacLennan S, Imamura M, Lam TBL, Stewart F, Scott N, et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2013;64:799-810.
- [216] **Gratzke C**, Seitz M, Bayrle F, Schlenker B, Bastian PJ, Haseke N, et al. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephronsparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *Bju Int* 2009;104:470-5.
- [217] **Hattori R**, Osamu K, Yoshino Y, Tsuchiya F, Fujita T, Yamada S, et al. Laparoscopic radical nephrectomy for large renal-cell carcinomas. *J Endourol Endourol Soc* 2009;23:1523-6.
- [218] **Laird A**, Choy KCC, Delaney H, Cutress ML, O'Connor KM, Tolley DA, et al. Matched pair analysis of laparoscopic versus open radical nephrectomy for the treatment of T3 renal cell carcinoma. *World J Urol* 2015;33:25-32.
- [219] **Sprenkle PC**, Power N, Ghoneim T, Touijer KA, Dalbagni G, Russo P, et al. Comparison of open and minimally invasive partial nephrectomy for renal tumors 4-7 centimeters. *Eur Urol* 2012;61:593-9.
- [220] **Desai MM**, Strzempkowski B, Matin SF, Steinberg AP, Ng C, Meraney AM, et al. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* 2005;173:38-41.
- [221] **Nadler RB**, Loeb S, Clemens JQ, Batler RA, Gonzalez CM, Vardi IY. A prospective study of laparoscopic radical nephrectomy for T1 tumors--is transperitoneal, retroperitoneal or hand assisted the best approach? *J Urol* 2006;175:1230-3; discussion 1234.
- [222] **Nambirajan T**, Jeschke S, Al-Zahrani H, Vrabec G, Leeb K, Janetschek G. Prospective, randomized controlled study: transperitoneal laparoscopic versus retroperitoneoscopic radical nephrectomy. *Urology* 2004;64:919-24.
- [223] **Hemal AK**, Kumar A. A prospective comparison of laparoscopic and robotic radical nephrectomy for T1-2N0M0 renal cell carcinoma. *World J Urol* 2009;27:89-94.
- [224] **Thompson RH**, Atwell T, Schmit G, Lohse CM, Kurup AN, Weisbrod A, et al. Comparison of partial nephrectomy and percutaneous ablation for cT1 renal masses. *Eur Urol* 2015;67:252-9.
- [225] **Zini L**, Perrotte P, Jeldres C, Capitanio U, Pharand D, Arjane P, et al. Nephrectomy improves the survival of patients with locally advanced renal cell carcinoma. *BJU Int* 2008;102:1610-4.
- [226] **Stewart GD**, Ang WJ, Laird A, Tolley DA, Riddick ACP, McNeill SA. The operative safety and oncological outcomes of laparoscopic nephrectomy for T3 renal cell cancer. *BJU Int* 2012;110:884-90.
- [227] **Verhoest G**, Couapel JP, Oger E, Rioux-Leclercq N, Pignot G, Patard J-J, et al. Safety and Feasibility of Laparoscopic Nephrectomy for Big Tumors (≥ 10 cm): A Retrospective Multicentric Study. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14:e335-40.
- [228] **Capitanio U**, Becker F, Blute ML, Mulders P, Patard JJ, Russo P, et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60:1212-20.

- [229] **Pantuck AJ**, Zisman A, Dorey F, Chao DH, Han K-R, Said J, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes. Impact on survival and benefits of immunotherapy. *Cancer* 2003;97:2995-3002.
- [230] **Capitanio U**, Perrotte P, Zini L, Jeldres C, Shariat SF, Isbarn H, et al. Nephrectomy improves survival in patients with invasion of adjacent viscera and absence of nodal metastases (stage T4N0 renal cell carcinoma). *BJU Int* 2009;104:795-9.
- [231] **Margulis V**, Sánchez-Ortiz RF, Tamboli P, Cohen DD, Swanson DA, Wood CG. Renal cell carcinoma clinically involving adjacent organs: experience with aggressive surgical management. *Cancer* 2007;109:2025-30.
- [232] **Kirkali Z**, Van Poppel H. A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion. *Eur Urol* 2007;52:658-62.
- [233] **Subramanian VS**, Stephenson AJ, Goldfarb DA, Fergany AF, Novick AC, Krishnamurthi V. Utility of preoperative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena caval thrombi. *Urology* 2009;74:154-9.
- [234] **Abel EJ**, Thompson RH, Margulis V, Heckman JE, Merrill MM, Darwish OM, et al. Perioperative outcomes following surgical resection of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus extending above the hepatic veins: a contemporary multicenter experience. *Eur Urol* 2014;66:584-92.
- [235] **Sorbellini M**, Kattan MW, Snyder ME, Reuter V, Motzer R, Goetzl M, et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2005;173:48-51.
- [236] **Bigot P**, Pignot G, Bernhard JC, Patard JJ. [Neoadjuvant targeted therapies in renal cell carcinoma]. *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol* 2016;26:191-6.
- [237] **Ravaud AI**. Adjuvant Sunitinib in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017 Mar 2;376(9):893.
- [238] **Sun M**, Marconi L, Eisen T, Escudier B, Giles RH, Haas NB, Harshman LC, Quinn DI, Larkin J, Pal SK, Powles T, Ryan CW, Sternberg CN, Uzzo R, Choueiri TK, Bex A. Adjuvant Vascular Endothelial Growth Factor-targeted Therapy in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Eur Urol*. 2018 May 18. pii: S0302-2838(18)30349-X. doi: 10.1016/j.eururo.2018.05.002. [Epub ahead of print] Review.
- [239] **Novick AC**, Strem SB. Long-term followup after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *J Urol* 1992;147:1488-90.
- [240] **Walther mm**, Choyke PL, Weiss G, Manolatos C, Long J, Reiter R, et al. Parenchymal sparing surgery in patients with hereditary renal cell carcinoma. *J Urol* 1995;153:913-6.
- [241] **Park BK**, Kim CK. CT-guided radiofrequency ablation of a renal tumor abutting vascular pedicle in a patient with von Hippel Lindau disease. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009;32:840-2.
- [242] **Coleman JA** and Russo P. Hereditary and familial kidney cancer. *Curr Opin Urol* 2009;19:478-85.
- [243] **Mickisch GH**, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet Lond Engl* 2001;358:966-70.

- [244] **Flanigan RC**, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1655–9.
- [245] **Heng DY C**, Wells JC, Rini BI, Beuselinck B, Lee J-L, Knox JJ, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol* 2014;66:704–10.
- [246] **Méjean A**, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval J-B, Bensalah K, et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1803675>.
- [247] **Dabestani S**, Marconi L, Hofmann F, Stewart F, Lam TBL, Canfield SE, et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet Oncol* 2014;15:e549–61.
- [248] **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.
- [249] **Egger SE**, Yossepowitch O, Kundu S, Motzer RJ, Russo P. Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma. *J Urol* 2008;180:873–8; discussion 878.
- [250] **Staehler MD**, Kruse J, Haseke N, Stadler TC, Bruns C, Graeb C, et al. 24th Annual Congress of the European Association of Urology. 241 metastasectomy significantly prolongs survival in patients with metastatic renal cell cancer. *Eur Urol Suppl* 2009;8:181.
- [251] **Fuchs B**, Trousdale RT, Rock MG. Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma: significance of surgical treatment. *Clin Orthop* 2005:187–92.
- [252] **Fokas E**, et al. Radiotherapy for brain metastases from renal cell cancer: should whole-brain radiotherapy be added to stereotactic radiosurgery: analysis of 88 patients. *Strahlenther Onkol* 2010;186:210-7.
- [253] **Hunter G.K.**, et al. The efficacy of external beam radiotherapy and stereotactic body radiotherapy for painful spinal metastases from renal cell carcinoma. *Pract Radiat Oncol* 2012;2:e95-e100.
- [254] **Zelefsky M.J.**, et al. Tumor control outcomes after hypofractionated and single-dose stereotactic image-guided intensity modulated radiotherapy for extracranial metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1744-8.
- [255] **Ljungberg B**, Bensalah K, Bex A, Canfield S, et al. Guidelines Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology 2014.
- [256] **THURET R**, Maurin C, Sun M, et al. (2011): Traitement du carcinome rénal métastatique, *Progrès en urologie*, (21): 233-244.
- [257] **Iliopoulos O**, Kibel A, Gray S and Kaelin WG, Jr. Tumour suppression by the human von Hippel-Lindau gene product. *Nat Med* 1995; 1: 822-6.
- [258] **Vivanco I** and Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 489-501.
- [259] **Everitt JI**, Walker CL, Goldsworthy TW and Wolf DC. Altered expression of transforming growth factor- α : an early event in renal cell carcinoma development. *Mol Carcinog* 1997; 19: 213-9.

- [260] **Schmidt L**, Duh FM, Chen F, Kishida T, Glenn G, Choyke P, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 1997; 16: 68-73.
- [261] **Boccaccio C** and Comoglio PM. Invasive growth: a MET-driven genetic programme for cancer and stem cells. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 637-45.
- [262] Résumé des caractéristiques du produit Bévacicumab.
- [263] Résumé des caractéristiques du produit sunitinib
- [264] **Motzer RJ1**, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):115-24.
- [265] **Cora N. Sternberg**, Ian D. Davis, Jozef Mardiak, Cezary Szczylik, Eunsik Lee, John Wagstaff, Carlos H. Barrios, Pamela Salman, Oleg A. Gladkov, Alexander Kavina, Juan J. Zarba', Mei Chen, Lauren McCann, Lini Pandite, Debasish F. Roychowdhury, and Robert E. Hawkins. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):1061-8. doi: 10.1200/JCO.2009.23.9764. Epub 2010 Jan 25.
- [266] **Motzer RJ1**, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan P, Staehler M, de Souza P, Merchan JR, Boleti E, Fife K, Jin J, Jones R, Uemura H, De Giorgi U, Harmenberg U, Wang J, Sternberg CN, Deen K, McCann L, Hackshaw MD, Crescenzo R, Pandite LN, Choueiri TK. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):722-31. doi: 10.1056/NEJMoa1303989.
- [267] Résumé des caractéristiques du produit pazopanib.
- [268] Résumé des caractéristiques du produit Sorafenib.
- [269] Résumé des caractéristiques du produit axitinib.
- [270] Résumé des caractéristiques du produit cabozantinib.
- [271] Résumé des caractéristiques du produit Everolimus.
- [272] Résumé des caractéristiques du produit Temsirolimus.
- [273] **Bergers G** and Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 592-603.
- [274] **Sosman JA**, Puzanov I and Atkins MB. Opportunities and obstacles to combination targeted therapy in renal cell cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 764s-69s.
- [275] **Parker AS**, Cheville JC, Lohse CM, Igel T, Leibovich BC and Blute ML. Loss of expression of von Hippel-Lindau tumor suppressor protein associated with improved survival in patients with early-stage clear cell renal cell carcinoma. *Urology* 2005; 65: 1090-5.
- [276] **Choueiri TK**, Vaziri SA, Jaeger E, Elson P, Wood L, Bhalla IP, et al. von Hippel-Lindau gene status and response to vascular endothelial growth factor targeted therapy for metastatic clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2008; 180: 860-5; discussion 65-6.

- [277] **Bui MH**, Seligson D, Han KR, Pantuck AJ, Dorey FJ, Huang Y, et al. Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: implications for prognosis and therapy. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 802-11.
- [278] **Patel P**, Chadalavada R and Ishil N. HIF1 α and HIF2 α levels in cell lines and human tumor predicts response to sunitinib in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26s: 5008.
- [279] **Pantuck AJ**, Seligson DB, Klatter T, Yu H, Leppert JT, Moore L, et al. Prognostic relevance of the mTOR pathway in renal cell carcinoma: implications for molecular patient selection for targeted therapy. *Cancer* 2007; 109: 2257-67.
- [280] **Cho D**, Signoretti S, Dabora S, Regan M, Seeley A, Mariotti M, et al. Potential histologic and molecular predictors of response to temsirolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2007; 5: 379-85.
- [281] Résumé des caractéristiques du produit Nivolumab.
- [282] **Motzer RJ**, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378(14):1277—90.
- [283] Résumé des caractéristiques du produit Ipilimumab.
- [284] **Billemont B**, Barete S, Rixe O. Scrotal cutaneous side effects of sunitinib. *N Engl J Med* 2008;359:975-6 [discussion 976].
- [285] **Motzer RJ**, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:16-24.
- [286] **Motzer RJ**, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295:2516-24.
- [287] **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.
- [288] **Cohen R**, Bihan H, Uzzan B, et al. Sunitinib et hypothyroïdie. *Ann Endocrinol* 2007;68:332-6.
- [289] **Chu TF**, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007;370:2011-9.
- [290] **Chorianopoulos E**, Jager D, Katus HA, et al. Severe cardiomyopathy in a patient with renal cell carcinoma after treatment with the novel tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Clin Res Cardiol* 2007;96:829-30.
- [291] **Force T**, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer* 2007;7:332-44.
- [292] **Joensuu H**. Cardiac toxicity of sunitinib. *Lancet* 2007;370:1978-80.
- [293] <http://www.doctissimo.fr/medicament-SUTENT.htm>
- [294] <http://www.doctissimo.fr/medicament-VOTRIENT.htm>

- [295] **Ueda K**, Suekane S, Hirano T, Ogasawara N, Chikui K, Uemura K, Nakiri M, Nishihara K, Matsuo M, Igawa T. Efficacy of Axitinib as Second-line Treatment in Locally Advanced and Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Anticancer Res.* 2018 Sep;38(9):5387-5392. doi: 10.21873/anticancer.12868.
- [296] **Choueiri TK**, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the AllianceA031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol* 2017;35(6):591—7.
- [297] **Motzer RJ**, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803—13.
- [298] **Choueiri TK**, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):917—27.
- [299] **K. Bensalaha**,^b, L. Albigea,^c, J.-C. Bernhardt,^d, P. Bigota,^e, T. Bodina,^f, R. Boissiera,^g, J.-M. Correas,^h, P. Gimela,ⁱ, J.-F. Heteta,^j, J.-A. Longa,^k, F.-X. Nouhauda,^l, I. Ouzaïda,^m, N. Rioux-Leclercq,ⁿ, A. Méjean. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU — Actualisation 2018—2020 : prise en charge du cancer du rein. French ccAFU guidelines — Update 2018—2020: Management of kidney cancer.
- [300] **Armstrong AJ**, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(3):378—88.
- [301] **Tannir NM**, et al. Everolimus versus sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ESPN): a randomized multicenter phase 2 trial. *Eur Urol* 2016;69(5):866—74.
- [302] **Wood SL**, Brown JE. Skeletal metastasis in renal cell carcinoma: Current and future management options. *Cancer Treat Rev* (2011, doi: 10.1016/j.ctrv.2011.06.011).
- [303] **Lipton A**, Zheng M, Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2003; 98:962–93.
- [304] **Henry H**, Costa L, Goldwasser FJ, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011; [Epub ahead of print].
- [305] **Janzen NK**, Kim HL, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003;30:843-52.
- [306] **Jemal A**, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
- [307] **Bernhard JC**, Pantuck AJ, Wallerand H, Crepel M, Ferrière JM, After Nephron-sparing Surgery in Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2010;57:1080-6.
- [308] **Tollefson MK**, Takahashi N, Leibovich BC. Contemporary imaging modalities for the surveillance of patients with renal cell carcinoma. *Curr Urol Rep* 2007;8:38-43.
- [309] **Antonelli A**, Cozzoli A, Zani D, Zanotelli T, Nicolai M, Cunico SC, et al. The follow-up management of non-metastatic renal cell carcinoma: definition of a surveillance protocol. *BJU Int* 2007;99:296-300.
- [310] **Dimarco DS**, Lohse cm, Zincke H, Cheville JC, Blute ML. Longterm survival of patients with unilateral sporadic multifocal renal cell carcinoma according to histologic subtype compared with patients with solitary tumors after radical nephrectomy. *Urology* 2004;64:462-7.
- [311] **Herold CJ**, Bankier AA, Fleischmann D. Lung metastases. *Eur Radiol* 1996;6:596-606.

- [312] **Go AS**, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-1305.
- [313] **Lau WK**, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1236-42.
- [314] **k/doqi** clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
- [315] **Casalino DD**, Remer EM, Bishoff JT, Coursey CA, Dighe M, Harvin HJ, et al. ACR appropriateness criteria post-treatment follow-up of renal cell carcinoma. *J Am Coll Radiol* 2014;11:443-9.
- [316] **Eisenhauer EA**, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228—47.
- [317] **Benjamin RS**, Choi H, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, Chen LL, et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol* 2007;25:1760—4.
- [318] **Choi H**, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gas-trointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007;25:1753—9.
- [319] **Nathan PD**, Vinayan A, Stott D, Juttla J, Goh V. CT response assessment combining reduction in both size and arterial phase density correlates with time to progression in metastatic renal cancer patients treated with targeted therapies. *Cancer Biol Ther* 2010;9(1):15—9.
- [320] **Smith AD**, Lieber ML, Shah SN. Assessing tumor response and detecting recurrence in metastatic renal cell carcinoma on targeted therapy: importance of size and attenuation on contrast-enhanced CT. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(1):157—65.
- [321] **Thibault F**. Aspects pratiques de la prescription du sunitinib. *Progrès FMC*, 2010, 20, 1, F6-F12
- [322] **Yildiz I**, Sen F, Kilic L, Ekenel M, Ordu C, Kilicaslan I, Darendeliler E, Tunc HM, Varol U, Bavbek S, Basaran M. Prognostic factors associated with the response to sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Curr Oncol*. 2013 Dec;20(6):e546-53. doi: 10.3747/co.20.1596
- [323] **Bozkurt O**, Hacibekiroglu I, Kaplan MA, Duzkopru Y, Uysal M, Karaca H, Berk V, Inanc M, Duran AO, Ozaslan E, Ucar M, Ozkan M. Is Late Recurrence a Predictive Clinical Marker for Better Sunitinib Response in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients? *Clin Genitourin Cancer*. 2015 Dec;13(6):548-54. doi: 10.1016/j.clgc.2015.07.005. Epub 2015 Aug 3.
- [324] **Song Y**, Du C, Zhang W, Sun Y, Yang L, Cui C, Chi Y, Shou J, Zhou A, Wang J, Sun Y. Body mass index and age are additional prognostic factors in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors. *Urol Oncol*. 2016 Jun;34(6):258.e15-22. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.12.008. Epub 2016 Jan 20.
- [325] **Ameziane N**. Sunitinib dans le cancer du rein à cellules claires localement évolué et/ou métastatique en première ligne. Faculté de médecine, université d'Oran. 2016.

- [326] **Narayanan Sujata**, Patel Priti H, Fan A, Srinivas S. Editors: Primo N Lara Jr, Jonash E. Epidemiology of renal cell carcinoma: Kidney cancer Principles and Practice. 2015: 3-15.
- [327] **Yadlapalli S B**, Shi D, Vaishampayan U. Editors : Primo N Lara Jr, Jonash E. Renal Cell Carcinoma: Clinical Presentation, Staging, and Prognostic Factors. Kidney cancer: Principles and Practice. 2015 ; 105-121.
- [328] **Mignon F**, Mesurolle B. Récidives et disséminations métastatiques du cancer du rein : particularités cliniques et implications en imagerie. Journal de radiologie 2003; 84 : 275-284.
- [329] **Johnsen JA**, Hellsten S. Lymphatogenous spread of renal cell carcinoma: an autopsy study. J Urol 1997;157:450-3.
- [330] **Noe A**, de Bruijn RE, Blank C, Horenblas S, Haanen J, Bex A. Comparison of pre-treatment MSKCC and IMDC prognostic risk models in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma treated in the era of targeted therapy. World J Urol. 2016 Aug;34(8):1067-72. doi: 10.1007/s00345-016-1769-7. Epub 2016 Feb 1.
- [331] **Kwon WA**, Cho IC, Yu A, Nam BH, Joung JY, Seo HK, Lee KH, Chung J. Validation of the MSKCC and Heng risk criteria models for predicting survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. Ann Surg Oncol. 2013 Dec;20(13):4397-404. doi: 10.1245/s10434-013-3290-1. Epub 2013 Oct 1.
- [332] **Motzer RJ1**, Bukowski RM, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Kim ST, Baum CM, Kattan MW. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. Cancer. 2008 Oct 1;113(7):1552-8. doi: 10.1002/cncr.23776.
- [333] **Achermann C**, Stenner F, Rothschild SI. Treatment, Outcome and Prognostic Factors in Renal Cell Carcinoma – A Single Center Study. J Cancer. 2016 May 8;7(8):921-7. doi: 10.7150/jca.15228. e Collection 2016.
- [334] **Lee J.L**, Kim M.K, Park I, Ahn J.H, Lee D.H, Ryoo H.M, Song C, Hong B, Hong J.H, Ahn H. RandomizEd phase II trial of Sunitinib four weeks on and two weeks off versus Two weeks on and One week off in metastatic clear-cell type RENal cell carcinoma: RESTORE trial. Ann Oncol 2015; 26 (11): 2300-2305.doi: 10.1093/annonc/mdv357
- [335] **Zivi A**, Cerbone L, Recine F, Sternberg CN. Safety and tolerability of pazopanib in the treatment of renal cell carcinoma. Expert Opin Drug Saf. 2012 Sep;11(5):851-9. doi: 10.1517/14740338.2012.712108. Epub 2012 Aug 4.
- [336] **Escudier B1**, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, Gschwend JE, De Giorgi U, Parikh O, Hawkins R, Sevin E, Négrier S, Khan S, Diaz J, Redhu S, Mehmud F, Cella D. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. J Clin Oncol. 2014 May 10;32(14):1412-8. doi: 10.1200/JCO.2013.50.8267. Epub 2014 Mar 31

- [337] **Powles T**, Sarwar N, Jones R, Wilson P, Boleti E, Protheroe A, Crabb SJ, Shamash J, Stockdale A, Rashid S, Nathan P, Chowdury S. An indirect comparison of the toxicity of sunitinib and pazopanib in metastatic clear cell renal cancer. *Eur J Cancer*. 2012 Nov;48(17):3171-6. doi: 10.1016/j.ejca.2012.05.022. Epub 2012 Jul 4.
- [338] **Najjar YG**, mittal k, elson p, wood l, garcia ja, dreicer r, rini bi. A 2 weeks on and 1 week off schedule of sunitinib is associated with decreased toxicity in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2014 Apr;50(6):1084-9. doi: 10.1016/j.ejca.2014.01.025. Epub 2014 Feb 19.
- [339] **Motzer RJ**, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, Jassem J, Zolnierek J, Maroto JP, Mellado B, Melichar B, Tomasek J, Kremer A, Kim HJ, Wood K, Dutcus C, Larkin J. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1473–82.
- [340] **Choueiri TK**, Larkin J, Oya M, Thistlethwaite F, Martignoni M, Nathan P, Powles T, McDermott D, Robbins PB, Chism DD, Cho D, Atkins MB, Gordon MS, Gupta S, Uemura H, Tomita Y, Compagnoni A, Fowst C, di Pietro A, Rini BI. Preliminary results for avelumab plus axitinib as first-line therapy in patients with advanced clear-cell renal-cell carcinoma (JAVELIN Renal 100): an open-label, dose-finding and dose-expansion, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2018 Apr;19(4):451-460. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30107-4. Epub 2018 Mar 9.
- [341] **Atkins MB**, McDermott DF, Powles T, Motzer RJ, Rini BI, Fong L. IMmotion150: a phase II trial in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts) of atezolizumab (atezo) and bevacizumab (bev) vs and following atezo or sunitinib (sun). *J Clin Oncol*. 2017;35:4505.
- [342] **Atkins MB**, Plimack ER, Puzanov I, Fishman MN, McDermott DF, Cho DC, Vaishampayan U, George S, Olencki TE, Tarazi JC, Rosbrook B, Fernandez KC, Lechuga M, Choueiri TK. Axitinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: a non-randomised, open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):405–15.
- [343] **Ueda K**, Suekane S, Kurose H, Chikui K, Nakiri M, Nishihara K, Matsuo M, Kawahara A, Yano H, Igawa T. Prognostic value of PD-1 and PD-L1 expression in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2018 Nov;36 (11):499.e9-499.e16. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.07.003. Epub 2018 Aug 18.
- [344] **Wang J**, Liu L, Qu Y, Xi W, Xia Y, Bai Q, Xiong Y, Long Q, Xu J, Guo J. HLA class I expression predicts prognosis and therapeutic benefits from tyrosine kinase inhibitors in metastatic renal-cell carcinoma patients. *Cancer Immunol Immunother*. 2018 Jan;67 (1):79-87. doi: 10.1007/s00262-017-2064-1. Epub 2017 Sep 16.
- [345] **Takamatsu K**, Mizuno R, Omura M, Morita S, Matsumoto K, Shinoda K, Kosaka T, Takeda T, Shinojima T, Kikuchi E, Asanuma H, Oyama M, Mikami S, Oya M. Prognostic Value of Baseline Serum C-Reactive Protein Level in Intermediate-Risk Group Patients With Metastatic Renal-Cell Carcinoma Treated by First-Line Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Therapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2018 Aug;16(4):e927-e933. doi: 10.1016/j.clgc.2018.03.012. Epub 2018 Mar 27.

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire

Numéro	Variable	Résultat
Identification du patient		
1	Numéro de dossier	
2	Année d'admission	
3	Nom et prénom	
4	Âge	1=20-29 2=30-39 3=40-49 4=50-59 5=60-69 6=70-79
5	Sexe	1=Homme 2=Femme
6	Situation familiale	1=Célibataire 2=Marié (e) 3=Divorcé (e) 4=Veuf (ve)
7	Enfant	0 1
8	Résidence	1=Sétif 2=BBA 3=Mila 4=Msila 5=Oum el bouaghi
9	Milieu urbain ou rural	1=Urbain 2=Rural
10	Numéro de téléphone	
11	Profession	
12	Arrêt de travail	0=Non 1=Oui 2= Femme au foyer 3= Retraité(e)

Facteurs de risque

13	IMC	1<Normale 2=Normale 3=Surpoids 4=Obésité
14	ATCDP HTA	0 1
15	ATCDP Diabète	0 1
16	ATCDP Hémodialyse	0 1
17	ATCDP de cancer	
18	Autres pathologies prédisposant	
19	ATCDP Transplantation rénale	0 1
20	ATCDP Chirurgie urologique	
21	ATCDP Chirurgie extra urologique	
22	ATCDF prédisposant	
23	ATCDF de cancer	
24	Lien de parenté	0=Pas d'ATCDF 1=1 ^{er} degré 2=2 ^{eme} degré
25	Tabac	0 1
26	Alcool	0 1
27	Exposition professionnelle	0 1

Diagnostic

CDD

28	CDD	1=Découverte fortuite 2=Suite à une symptomatologie
29	CDD Hématurie	0 1
30	CDD Douleur	0=Pas de douleur 1=Douleur lombaire 2=Douleur abdominale 3=Douleur osseuse
31	CDD Troubles mictionnels	0 1
32	CDD Asthénie	0 1
33	CDD Anorexie	0 1
34	CDD Amaigrissement	0 1
35	Autres CDD	

36	Délai entre le début de la symptomatologie et la 1 ^{ère} consultation	
37	Première consultation faite chez	1=Médecin généraliste 2=Médecin urologue 3=Autre spécialiste
Examen clinique à l'admission		
38	IK	
39	Hématurie	0 1
40	Douleur	0 1
41	Troubles mictionnels	0 1
42	Syndrome paranéoplasique	0 1
43	Signe en rapport avec une métastase	
44	Signes généraux	0=Pas de signe généraux 1=asthénie 2=anorexie 3=amaigrissement 4=AAA
45	Inspection	
46	Palpation	1=Masse palpable 2=Douleur 3=Masse palpable + douleur 4=Ni masse palpable ni douleur
Examens radiologiques		
47	Echographie avant scanner	0 1
48	Délai entre la première consultation et l'uro-scanner	
49	Uro scanner	
50	T	0=0 1=1 2=2 3=3 4=4 5=X
51	N	0=0 1=1 2=2 3=X

52	Coté	1=Droit 2=Gauche 3=Bilatéral
53	Siège	1=Polaire supérieur 2=Médiane 3=Polaire inférieur 4 =Pan rénale 5= Moitié supérieur 6=Moitié inférieur
54	Thrombose sur scanner	0 1
55	M	0=0 1=1 2=X
56	Stade	0=0 1=I 2=II 3=III 4=IV 5=X
57	Scanner abdomino-pelvien	0=Absence de métastase 1=Métastase synchrone 2=Métastase métachrone
58	Métastase hépatique	0=Pas de métastase 1=Métastase synchrone 2=Métastase métachrone
59	Nombre de métastase hépatique	
60	Segment de métastase hépatique	
61	Métastase splénique	0=Pas de métastase 1=Métastase synchrone 2=Métastase métachrone
62	Récidive locale	0=Pas de récurrence 1=Récidive locale
63	Métastase ganglionnaire	0=Pas de métastase 1=Métastase synchrone 2=métastases métachrone
64	Scanner thoracique	0=Absence de métastase 1=Métastase synchrone 2=Métastase métachrone
65	Métastase pulmonaire	0=Pas de métastase 1=Métastase synchrone 2=Métastase métachrone
66	Nombre de métastase pulmonaire	

67	Aspect de métastase pulmonaire	0=Pas de métastase 1=Micronodule 2=Nodule 3=Réticulomicronodulaire 4=Lacet de ballon
68	Siège de métastase pulmonaire	0=Pas de métastase 1=Poumon droit 2=Poumon gauche 3=Les deux poumons
69	Métastase ganglionnaire	0=Pas de métastase 1=Métastase synchrone 2=Métastase métachrone
70	Pleurésie	0=Pas de métastase 1=Métastase synchrone 2=Métastase métachrone
71	Scintigraphie osseuse	0=Absence de métastase 1=Métastase synchrone 2=Métastase métachrone
72	Nombre de métastase osseuse	
73	Siège de métastase osseuse	
74	TDM/ IRM cérébrale	0=pas de métastase 1=Métastase synchrone 2=Métastase métachrone
75	Nombre de site métastatique	
Métastase métachrone		
76	Délai d'apparition d'une métastase métachrone	
77	Métastase métachrone diagnostiquée lors d'un examen de surveillance ou suite à une symptomatologie	0=Métastase synchrone 1=Surveillance 2=Symptomatologie
78	Symptomatologie d'une métastase métachrone	
79	Métastase métachrone confirmée sur examen histologique	0 1
Examen histo-pathologique		
80	Délai entre uroscanner et diagnostic histologique	10 → 26 (1= biopsie, 2= chirurgie) (1-6= 1-6 mois), (0<01 mois)

81	Chirurgie ou biopsie	1=Chirurgie 2=Biopsie rénale 3=Biopsie pleurale
82	Voie de chirurgie ou de biopsie	1=Néphrectomie par voie chirurgicale 2=Néphrectomie par voie endoscopique 3=Biopsie rénale par voie chirurgicale 4=Biopsie rénale transcutanée 5=Biopsie pleurale
83	Voie d'abord de la chirurgie	0=Pas de chirurgie 1=Antérieur 2=Postérieur
84	Type de chirurgie	0=pas de chirurgie 1=Néphrectomie partielle 2=néphrectomie simple de cytoréduction 3=néphrectomie radicale 4=néphrectomie radicale élargie 5=néphrectomie radicale avec curage ganglionnaire 6=néphrectomie radicale élargie avec curage ganglionnaire
85	Étude histologique faite sur	1=Pièce de néphrectomie 2=Biopsie rénale 3=Biopsie ganglionnaire 4=Biopsie d'une métastase
86	Type histologique	1=Carcinome a cellule claire 2=Carcinome papillaire 3=Carcinome chromophile 4=Carcinome rénal 5=Carcinome rénal avec composante sarcomatoïde
87	pT	0=0 1=1 2=2 3=3 4=4 5=X

88	pN	0=0 1=1 2=2 3=X
89	pM	1=1 2=x
90	Embole vasculaire	0=Non 1=Oui
91	Grade	0=X 1=I 2=II 3=III 4=IV

Examens biologiques

92	urée
93	Créatinine
94	Clearance de la créatinine
95	Hémoglobine
96	Neutrophile
97	Plaquette
98	Calcémie
99	LDH
100	Glycémie
101	TGO
102	TGP
103	Phosphatase alcaline
104	Bilirubine
105	NA
106	K
107	VS
108	CRP
109	ECBU

Classification pronostique

110	Classification pronostique MSKCC (Motzer 2002)	1=Faible risque 2=Risque intermédiaire 3=Haut risque
111	Classification pronostique IMDC (Heng 2009)	1=Faible risque 2=Risque intermédiaire 3=Haut risque
112	IK	0= 1=
113	LDH	0= 1=
114	Calcémie	0= 1=
115	Hémoglobine	0= 1=
116	Délai entre le diagnostic et la métastase	0= 1=
117	Neutrophile	0= 1=
118	Plaquette	0= 1=

Traitement

Bilan pré thérapeutique

119	Echographie cardiaque (FEVG)	1=41-50 % 2=51-60 % 3=61-70 % 4=71-80 % 5=81-90%
120	ATCDP de cardiopathie	0=Pas de cardiopathie 1=Pas sévère 2=Sévère
121	Tension Artérielle (TA)	1=Normale 2=Anormale
122	TSH	1=Normale 2=Anormale

Traitement

123	Délai entre le diagnostic et le début du traitement	
124	Traitement	1=Sunitinib 2=Sorefenib
125	Date de la première cure	

Effets secondaires

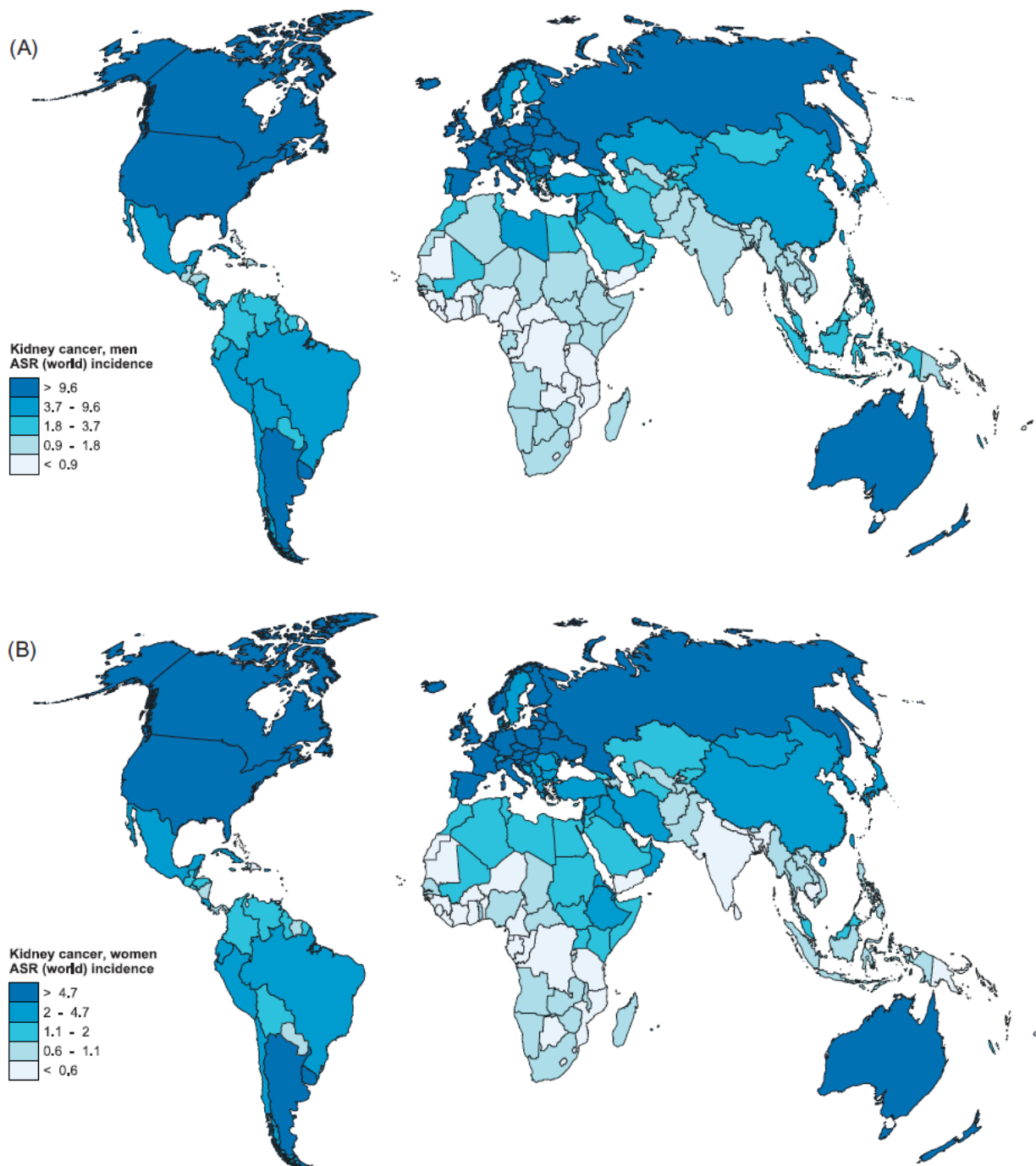
126	Thrombopénies	0=G0, 1=G1, 2=G2, 3=G3, 4=G4
127	Anémie	0=G0, 1=G1, 2=G2, 3=G3, 4=G4
128	Leucopénie	0=G0, 1=G1, 2=G2, 3=G3, 4=G4
129	Traitement symptomatique	0 1
130	Report de la cure	0 1
131	Changement du schéma thérapeutique	0 1
132	Réduction des doses	0 1
133	Changement du médicament	0 1
134	Arrêt définitif du traitement	0 1
135	Dysthyroïdie	0=G0, 1=G1, 2=G2, 3=G3, 4=G4
136	Traitement symptomatique	0 1
137	Report de la cure	0 1
138	Changement du schéma thérapeutique	0 1
139	Réduction des doses	0 1
140	Changement du médicament	0 1
141	Arrêt définitif du traitement	0 1
142	HTA	0=G0, 1=G1, 2=G2, 3=G3, 4=G4
143	Traitement symptomatique	0 1
144	Report de la cure	0 1
145	Changement du schéma thérapeutique	0 1
146	Réduction des doses	0 1
147	Changement du médicament	0 1
148	Arrêt définitif du traitement	0 1
149	Toxicité cardiaque	0=G0, 1=G1, 2=G2, 3=G3, 4=G4
150	Traitement symptomatique	0 1
151	Report de la cure	0 1
152	Changement du schéma thérapeutique	0 1
153	Réduction des doses	0 1
154	Changement du médicament	0 1
155	Arrêt définitif du traitement	0 1

156	Asthénie	0=G0, 1=G1, 2=G2, 3=G3, 4=G4
157	Traitement symptomatique	0 1
158	Report de la cure	0 1
169	Changement du schéma thérapeutique	0 1
160	Réduction des doses	0 1
161	Changement du médicament	0 1
162	Arrêt définitif du traitement	0 1
163	Coloration jaunâtre de la peau	0=G0, 1=G1, 2=G2, 3=G3, 4=G4
164	Décoloration de la peau	0 1
165	Décoloration des cheveux	0=Non 1=Décoloration 2=Chute des cheveux 3=Décoloration et chute des cheveux
166	Gestion de la décoloration	Voir 128
167	Rash cutané	0=G0, 1=G1, 2=G2, 3=G3, 4=G4
168	Gestion de la toxicité cutanée	Voir 128
169	Syndrome main pied	0=G0, 1=G1, 2=G2, 3=G3, 4=G4
170	Traitement symptomatique	0 1
171	Report de la cure	0 1
172	Changement du schéma thérapeutique	0 1
173	Réduction des doses	0 1
174	Changement du médicament	0 1
175	Arrêt définitif du traitement	0 1
176	Douleur abdominale	0=G0, 1=G1, 2=G2, 3=G3, 4=G4
177	Mucite	0=G0, 1=G1, 2=G2, 3=G3, 4=G4
178	Nausée et vomissement	0=G0, 1=G1, 2=G2, 3=G3, 4=G4
179	Diarrhée	0=G0, 1=G1, 2=G2, 3=G3, 4=G4
180	Constipation	0=G0, 1=G1, 2=G2, 3=G3, 4=G4
181	Perturbation du gout	0=G0, 1=G1, 2=G2, 3=G3, 4=G4
182	Anorexie	0=G0, 1=G1, 2=G2, 3=G3, 4=G4
183	Dyspepsie	0=G0, 1=G1, 2=G2, 3=G3, 4=G4
184	Stomatite	0=G0, 1=G1, 2=G2, 3=G3, 4=G4

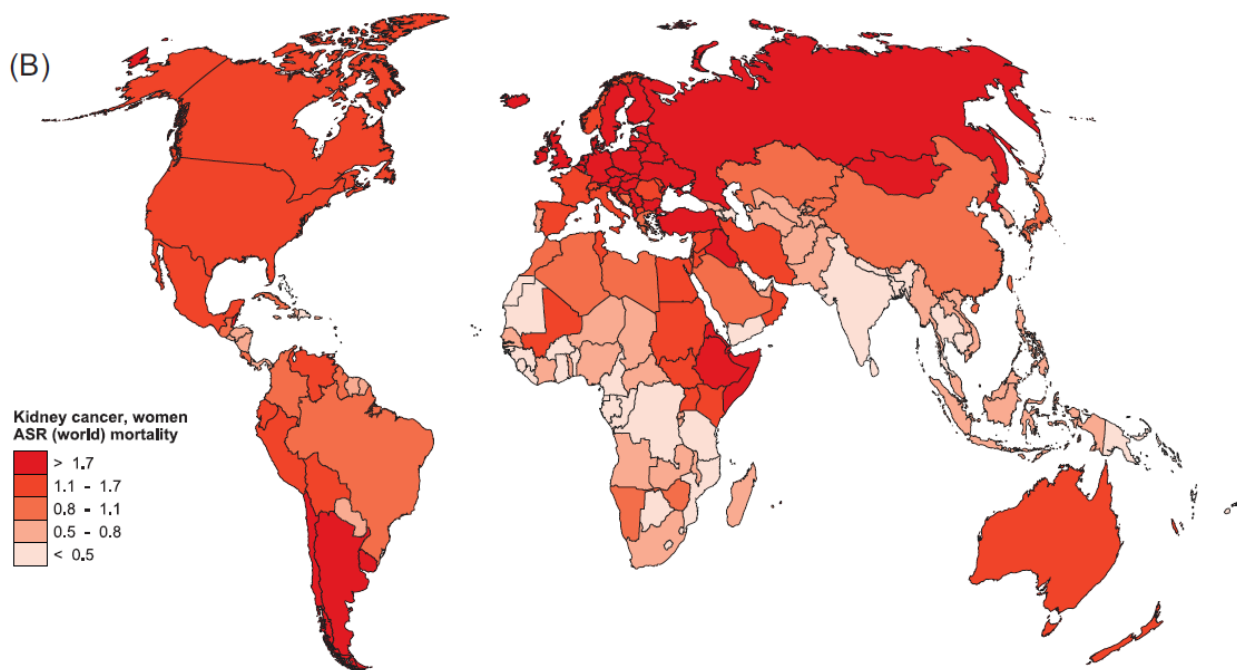
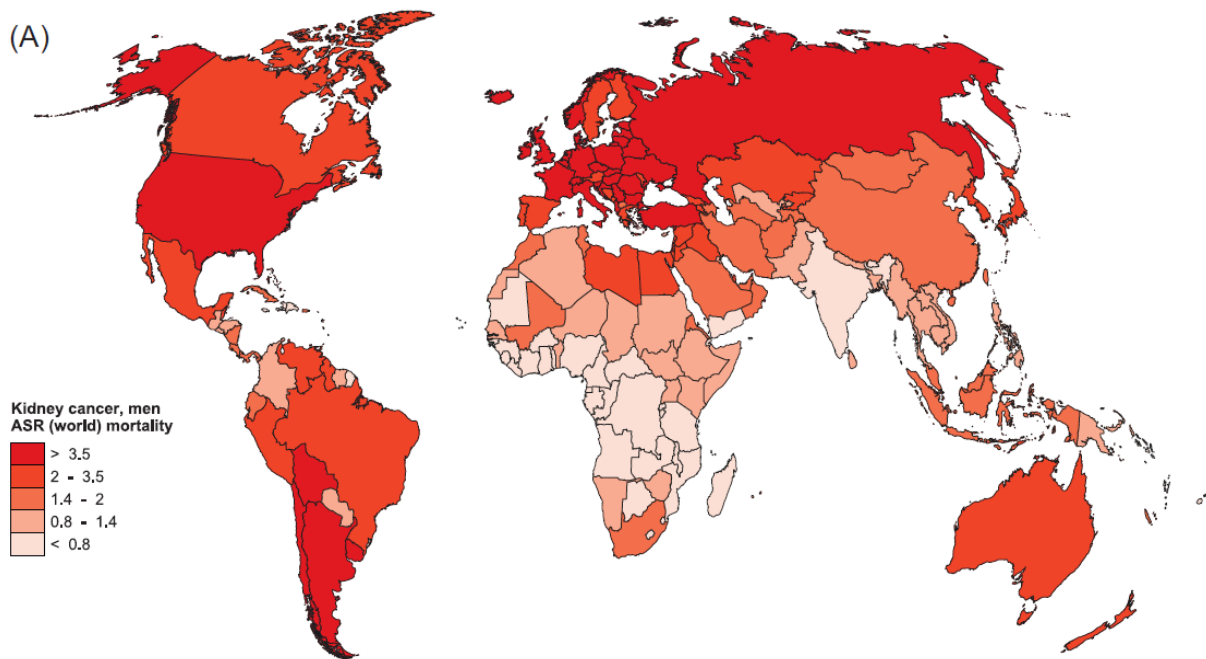
185	Traitement symptomatique	0 1
186	Report de la cure	0 1
187	Changement du schéma thérapeutique	0 1
188	Réduction des doses	0 1
189	Changement du médicament	0 1
190	Arrêt définitif du traitement	0 1
191	Toxicité rénale	0=G0, 1=G1, 2=G2, 3=G3, 4=G4
192	Traitement symptomatique	0 1
193	Report de la cure	0 1
194	Changement du schéma thérapeutique	0 1
195	Réduction des doses	0 1
196	Changement du médicament	0 1
197	Arrêt définitif du traitement	0 1
198	Toxicité hépatique	0=G0, 1=G1, 2=G2, 3=G3, 4=G4
199	Traitement symptomatique	0 1
200	Report de la cure	0 1
201	Changement du schéma thérapeutique	0 1
202	Réduction des doses	0 1
203	Changement du médicament	0 1
204	Arrêt définitif du traitement	0 1
205	Grade des toxicités	0=G0, 1=G1, 2=G2, 3=G3, 4=G4
206	Aucune gestion	0 1
207	Traitement symptomatique	0 1
208	Cure reportée	0 1
209	Changement du schéma thérapeutique	0 1
210	Réduction des doses	0 1
211	Changement du médicament	0 1
212	Arrêt définitif du Traitement	0 1
Nombre de cures et durée du traitement		
213	Nombre de cures	
214	Date de la dernière nouvelle	
215	Délai entre la 1 ^{ère} cure et la dernière nouvelle	

216	Délai entre le diagnostic et la dernière nouvelle	
217	Dernière nouvelle	0=Progression 1=Décès 2=Date de point
Suivi et réponse thérapeutique		
218	Réponse thérapeutique	0=Stabilité 1=Réponse partielle 2=Réponse complète 3=Progression
219	Autres traitements des métastases	0=Aucun traitement 1=Radiothérapie 2=Biphosphonate
220	Suivi	1=Décès 2=02eme ligne de traitement 3=03eme ligne de traitement 4=PDV
221	Date du décès	

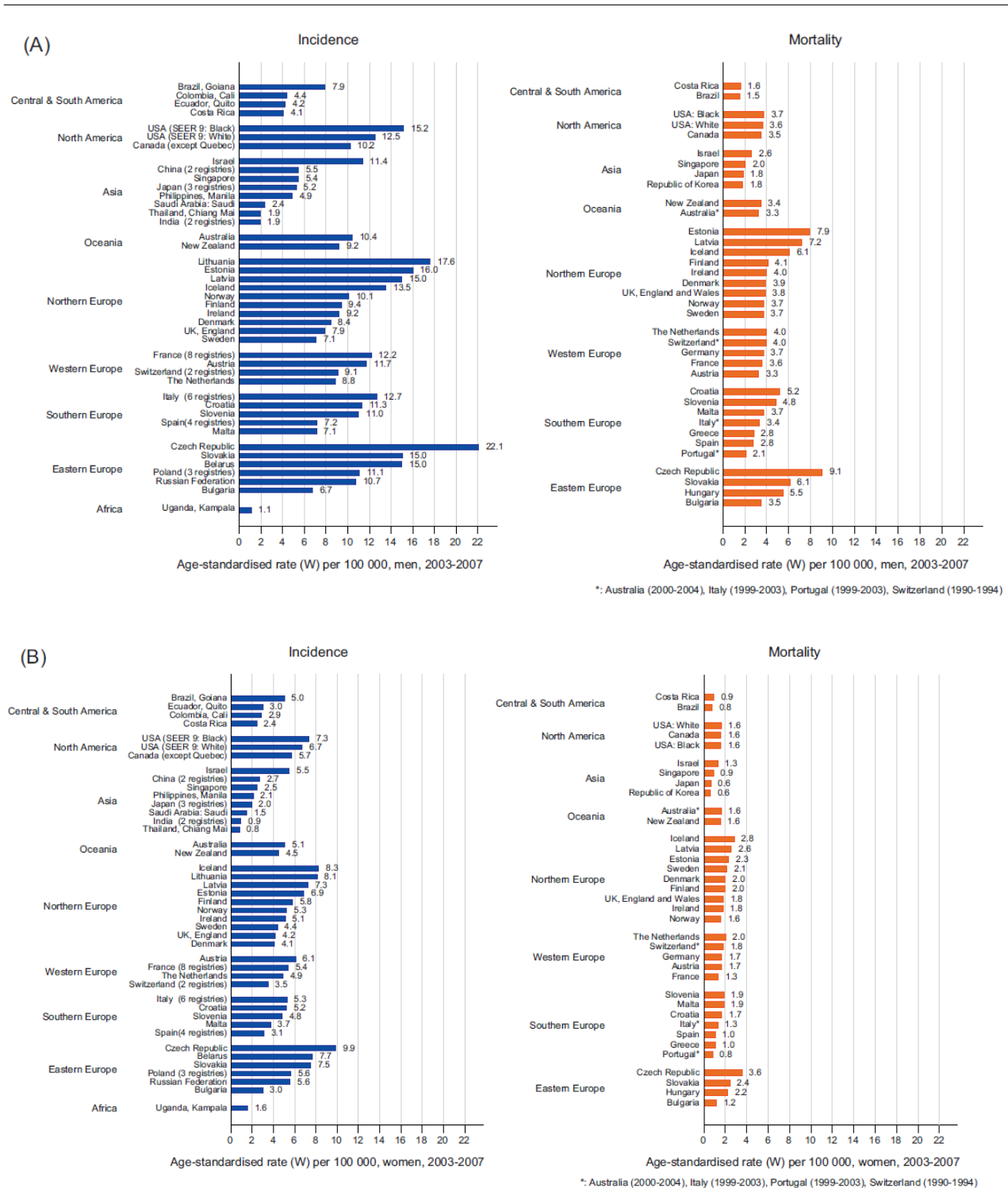
Annexe 2 : Variations internationales de l'ASR (Age-Standardised-Rate) incidence, A : Homme, B : Femme 2012 (32)



Annexe 3 : Variations internationales de l'ASR (Age-Standardised-Rate) mortalité, A : Homme, B : Femme 2012 (32)

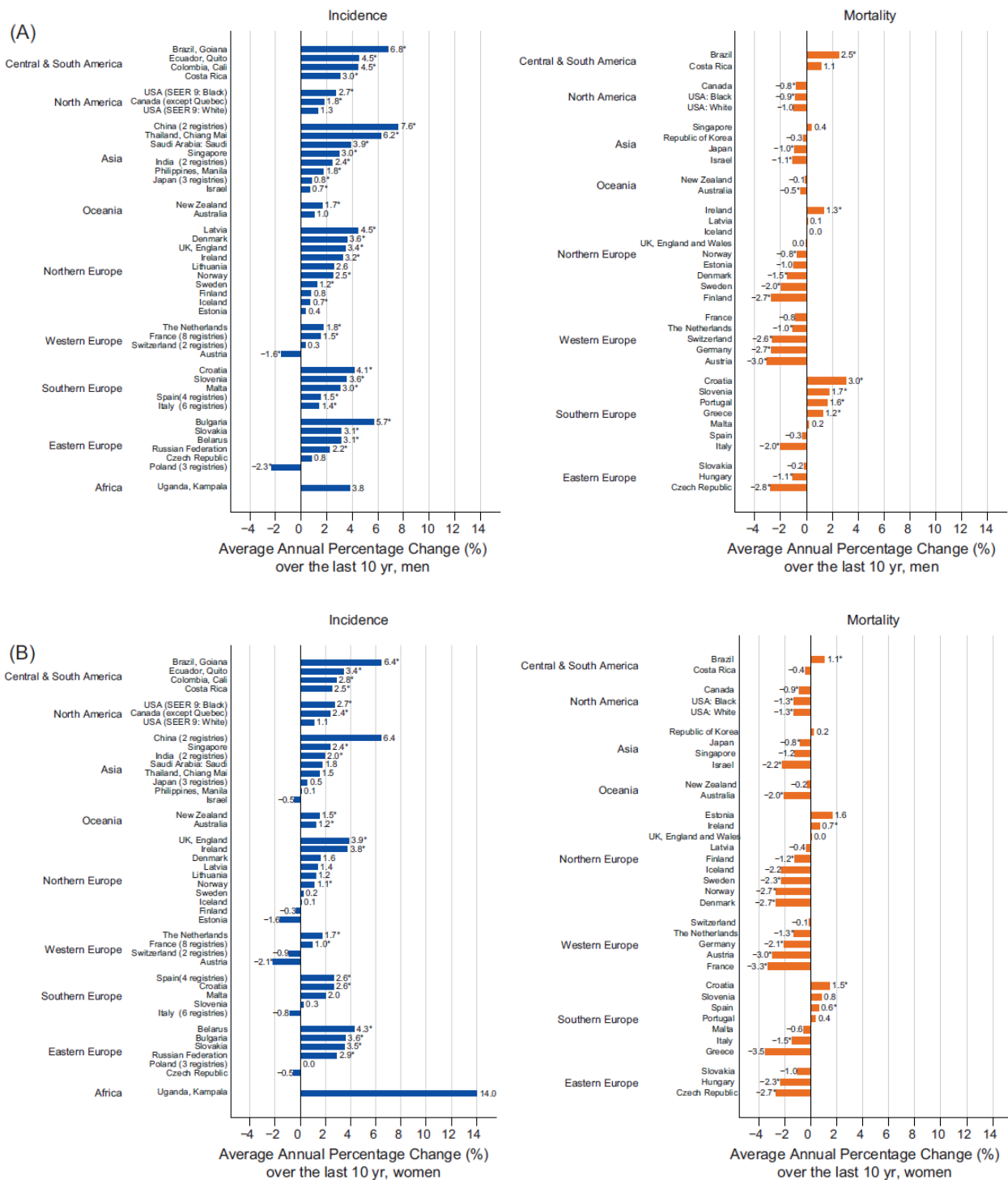


Annexe 4 : Taux d'incidence et taux de mortalité du carcinome à cellule rénale (2003-2007) dans certains pays, A : Homme, B : Femme



ASR (W): Age-Standardised-Rate (World); SEER: Surveillance Epidemiology and End Results.

Annexe 5 : Le taux de l'AAPC (Average Annual Percentage Change) de l'incidence et de la mortalité du carcinome à cellule rénale pendant les 10 dernières années dans certains pays. A : Homme, B : Femme



Annexe 6 : Les prédispositions héréditaires au cancer rénal de l'adulte (6,44)

Affection	Gene	Fréquence et type des tumeurs rénales	Autres manifestations cliniques
Maladie de von Hippel-lindau	VHL 3p25-26	40-70% Carcinomes a cellules claires Kystes renaux	Hemangioblastomes du SNC (60-80%) et de la retine (50%) Kystes (78%) et tumeurs endocrnes du pancreas (5-10%), pheochromocytomes (24%), tumeurs du sac endolymphatique (2-11%) , cystadenomes de l'epidyme (54%)
Cancer rénal Papillaire héréditaire	MET 7q31	50-67% Carcinomes papillaires de type 1	Néant
Léiomyomatose cutané-utérine héréditaire avec cancer rénal	FH 1q42-43	15-18% carcinomes papillaires de type 2, carcinomes des tubes collecteurs	Léiomyomes cutanés (75%) et utérins (100% des femmes)
Syndromede Birtt-Hogg-Dubé	BHD 17-q11.2	20-34% cancers chromophobes tumeurs hybrides oncocytomes, carcinomes à cellules claires	Fibrofolliculomes cutanés (75%), pneumothorax (24%), Kystes pulmonaires (80%), polypes et carcinomes colorectaux dans certaines familles
Cancer à cellules claires familial	Inconnu	carcinomes à cellules claires	Néant
Translocations constitutionnelles du chromosome 3	VHL ?	80% ? carcinomes à cellules claires	Néant
Syndrome des paragangliomes héréditaires	SDHB 1P36 SDHC 1q21	Carcinomes à cellules claires	Paragangliomes et phéochromocytomes
Sclérose tubereuse de bouenville	TSC1 9q34 TSC2 16p13	1% Carcinome à cellules claires Carcinomes papillaires (angiomyolipomes fréquents)	Epilepsie, retard mental, angiofibromes faciaux tumeurs de Koenen, plaques fibreuses du front et du cuir chevelu, nodules sous-épendymaire ou tubers corticaux multiples, hamartomes rétiniens
Syndrome de Cowden	PTEN 10q23	5-17% Carcinomes chromophobes Carcinomes papillaires	Hamartomes multiples (peau et muqueuses). macrocephalie, cancers du sein, l'endometre, de la thyroide
Mutations du gene BAP1	BAP1 3P21-1	En cours d'évaluation Carcinomes a cellules claires	mééanomes choroidiens, mésotheliomes pulmonaires mélanomes cutanés

Annexe 7 : Classification de Bosniak modifiée des lésions kystiques du rein

(161)

Critères diagnostiques	
Type I ‘Kyste simple’	Densité hydrique (< 20 UH) Homogène Limites régulières sans paroi visible Absence de rehaussement (< 10UH)
Type II ‘Kyste atypique’	Cloisons fines Fines calcifications pariétales Kyste hyperdense (> 50UH) Absence de rehaussement (< 10 UH)
Type II F	Cloisons nombreuses et fines Paroi légèrement épaissie Calcifications pariétales et des cloisons, régulières Kyste hyperdense et entièrement intra-rénal et ≥ 3CM
Type III ‘Kyste suspect’	Cloisons nombreuses et épaisses Paroi épaisse Limites irrégulières Calcifications épaisses, irrégulières Contenu dense (> 20 UH) Rehaussement de la paroi ou des cloisons
Type IV ‘Cancer à forme Kystique’	Paroi épaisse et irrégulière Végétations ou nodule mural Rehaussement de la paroi ou des végétations

Annexe 8 : Scores pronostiques dans les CCR localisés

Score pronostique Size, stage, Grade, and Necrosis (SSIGN) dans les RCC localisés (184)

SSIGN score for localised RCC		
Features	Score	
Pathological T category of primary tumour (TNM 2002)		
pT1a	0	
pT1b	2	
pT2	3	
pT3a-4	4	
Regional lymph node status (TNM 2002)		
pNx or pN0	0	
pN1 or pN2	2	
Tumour size		
<10 cm	0	
10 cm or more	1	
Nuclear grade		
1 or 2	0	
3	1	
4	3	
Histological tumour necrosis		
No	0	
Yes	1	
Scores	Group	5-year metastasis-free survival
0-2	Low risk	97.1%
3-5	Intermediate risk	73.8%
6 or more	High risk	31.2%

Reprinted from [reference], with permission from John Wiley & Sons, Inc.
 SSIGN, size, stage, grade, and necrosis; RCC, renal cell carcinoma; TNM, tumour-node-metastases.

Score pronostique University of California Los Angeles Integrated Staging System (UISS) dans les RCC localisés (185)

UISS (UCLA Integrated Staging System)				
Patient group	Prognostic group			
	T stage	Fuhrman's grade	ECOG status	5-year disease-specific survival
Localized disease (N0, M0)				
Low risk	1	1-2	0	91.1%
Intermediate risk	1	1-2	1 or more	80.4%
	2	3-4	Any	
	3	Any	Any	
	3	1	Any	
High risk	3	2-4	1 or more	54.7%
	4	Any	Any	
Metastatic disease				
Low risk	N ₁ M ₀	Any	Any	32%
	N ₂ M ₀ /M ₁	1-2	0	
Intermediate risk	N ₂ M ₀ /M ₁	1-2	1 or more	19.5%
		3	0, 1, or more	
	4	0		
High risk	N ₂ M ₀ /M ₁	4	1 or more	0%

Risk groups and 5-year disease-specific survival.
 UCLA, University of California Los Angeles; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

Annexe 9 : Résumé des principaux systèmes pronostiques dans le cancer du rein

Resumé des principaux systèmes pronostiques dans le cancer du rein					
Modeles cancer du rein localisé			Modeles cancer du rein métastatique		
	UISS	SSIGN	Nomogramme de KaraKiewicz	Modèles du MSKCC 2002	Modèle de heng
Stade TNM	X	X	X		
ECOG ou Karnofsky	X			X	X
Symptomes liés au cancer			X		
Grade de fuhrman	X	X	X		
Nécrose tumorale		X			
Taille tumorale		X	X		
Délai entre le diagnostic et le traitement				X	X
LDH				X	
Calcium corrigé				X	X
Hémoglobine				X	X
Polynucléaires neutrophiles					X
Plaquettes					X
Précision pronostique	0,81	0,82	0,86	ND	0,73

Annexe 10 : Autres effets indésirables du sunitinib rapportés dans les essais cliniques [263]

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et Infestations		Infections virales, Infections respiratoires, Abscesses, Infections fongiques, Infections des voies urinaires, Infections cutanées, Sepsis	Fasciite nécrosante, Infections Bactériennes	
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	Angio-oedème
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	Déshydratation, Hypoglycémie		Syndrome de lyse tumorale
Affections Psychiatriques	Insomnie	Dépression		
Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse, Céphalées, Troubles du goût	Neuropathie Périphérique, Paresthésie, Hypoesthésie, Hyperesthésie	Hémorragie, cérébrale, Accident vasculaire cérébral, Accident ischémique transitoire	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible
Affections Oculaires		OEdème périorbitaire, OEdème des paupières, Augmentation Des sécrétions lacrymales		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée, Epistaxis, Toux	Embolie pulmonaire, Épanchement pleural, Hémoptysie, Dyspnée d'effort, Douleur oro-pharyngéenne, Congestion nasale Sècheresse nasale	Hémorragie Pulmonaire, Insuffisance Respiratoire	
Affections musculosquelettiques et systémiques	Douleurs des extrémités, Arthralgie, Mal de dos	Douleur musculosquelettique, Spasmes musculaires, Myalgie, Faiblesse musculaire	Ostéonécrose de la mâchoire, Fistule	Rhabdomyolyse Myopathie

Affections du rein et des voies urinaires		Insuffisance rénale, Chromaturie, Protéinurie	Hémorragie Des voies urinaire	Syndrome néphrotique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Inflammation des muqueuses, Fatigue, Œdème, Pyrexie	Douleur thoracique, Douleur, Syndrome pseudogrippal, Frissons	Trouble de La cicatrisation	
Investigations		Perte de poids, Leucopenie, Élévation de la lipase, Diminution des plaquettes, Diminution du taux d'hémoglobine, Élévation de l'amylase, Élévation de l'aspartate aminotransférase, Élévation de l'alanine aminotransférase, Élévation de la créatinine sérique, Augmentation de la tension artérielle, Élévation de l'uricémie	Élévation de La créatinine, phosphokinase sérique, Augmentation de la concentration de thyrotropine (TSH)	

Annexe 11 : Autres effets indésirables du pazopanib rapportés dans les essais cliniques [267]

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations			Infections (avec ou sans neutropénie), Infection gingivale, Péritonite infectieuse	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopénie, Neutropénie, Leucopénie	Polyglobulie	Microangiopathie thrombotique (incluant purpura thrombocytopénique, thrombotique et syndrome urémique hémolytique)
Affections endocriniennes		Hypothyroïdisme		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétiti	Déshydratation, Hypophosphatémie	Hypomagnésémie	
Affections psychiatriques		Insomnie		
Affections du système nerveux	Dysgueusie, Maux de tête	Sensation Vertigineuse, Neuropathie Périphérique, Paresthésie	Hypoesthésie, Accident vasculaire cérébral, Accident ischémique transitoire, Somnolence	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible
Affections Oculaires		Vision trouble	Décollement de la rétine, Déchirure rétinienne, Décoloration des cils	
Affections vasculaires	Hypertension	Bouffées de chaleur Evènements thromboemboliques veineux, Bouffées vasomotrices	Crise hypertensive, Hémorragie	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée, Dysphonie, Epistaxis, Hémoptysie	Hémorragie Pulmonaire, Rhinorrhée, Pneumothorax	Pneumopathie interstitielles

Affections gastro-intestinales	Diarrhée, Nausées, Vomissements, Douleur abdominale, Dyspepsie	Stomatite, Dyspepsie, Flatulences, Distension abdominale, Ulcération buccale, Sécheresse buccale	Pancréatite, Hémorragie rectale, Selles sanglantes, Hémorragie gastro-intestinale, Méléna, Selles fréquentes, Hémorragie anale, Perforation colique, Hémorragie buccale, Hémorragie du tractus digestif supérieur, Fistule entérocutanée, Hématémèse, Hémorragie hémorroïdaire, Perforation iléale, Hémorragie oesophagienne, Hémorragie rétro-péritonéale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Modification de la couleur des cheveux, Erythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome main-pied), Alopecie, Eruption cutanée/rash	Hypopigmentation de la peau, Sécheresse cutanée, Prurit, Erythème, Dépigmentation de la peau, Hyperhidrose	Affections des ongles, Exfoliation cutanée, Réaction de photosensibilité, Eruption cutanée/rash érythémateux, Affections cutanées Eruption cutanée/rash maculaire, Eruption cutanée/rash prurigineux, Rash/éruption cutanée vésiculaire, Prurit généralisé, Eruption cutanée/rash généralisé, Eruption cutanée/rash papulaire, Erythème plantaire
Affections Musculosquelettiques et systémiques		Arthralgie, Spasmes musculaires, Myalgie	Douleur musculosquelettique
Affections du rein et des voies urinaires	Protéinurie		Hémorragie des voies urinaires
Affections des organes de reproduction et du sein			Ménorragie, Hémorragie vaginale, Métorragie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Inflammation des muqueuses, Asthénie, Œdème, Douleur thoracique	Frissons, Lésions des muqueuses

Investigations

Perte de poids, Diminution des globules blancs, Élévation de la lipase, Diminution des plaquettes, Diminution du taux d'hémoglobine, Élévation de l'amylase, Élévation de l'aspartate aminotransférase Élévation de l'alanine aminotransférase Élévation de la créatinine sérique, Hypertension artérielle, Élévation de l'uricémie	Élévation de la créatinine phosphokinase sérique, Augmentation de la concentration de thyrotropine (TSH)
--	---

Annexe 12 : Effets indésirables des traitements systémiques

1 : Sorafenib, 2 : Axitinib, 3 : Bévacicumab, 4 : Everolimus, 5 : Temsirolimus, 6 : Cabozantinib, 7 : Nivolumab (262,268-272,281).

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	1	2	3	4	5	6	7
Infections et infestations	Infection	+++		++	+++	+++	++	++
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	++		++	+	++		++
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	++	++	++	+++	+++	+++	+++
	Thrombocytopénie	++	++	+++	++	+++	+++	+++
	Neutropénie	++	+	+++	++	+++	+++	+++
	Leucopénie	++	+	+++	++	++		+++
Affections endocriniennes	Hypothyroïdie	++	+++				+++	++
	Hyperthyroïdie	+	++					++
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++
	Déshydratation	+	++	++	++	++	++	+
	Hypokaliémie	++			++	+++	+++	+++
	Hyperkaliémie		++				+++	+++
	Hypocalcémie	++			++	++	+++	+++
	Hypercalcémie		++					+++
	Hyponatrémie	++		+++			+++	+++
	Hypophosphatémie						+++	
	Hypomagnésémie							+++
	Hyperglycémie				+++	+++	+++	+++
	Hypercholestérolémie				+++	+++		
Affections du système nerveux	Céphalée	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++
	Dysgueusie	++	+++	+++	+++	+++	+++	
	Sensation vertigineuse		++				+++	++

	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible	+	+	+				
	neuropathie sensitive périphérique	++		+++				++
Affections oculaires	Affection oculaire			+++	++	++		+++
Affections de l'oreille	Acouphène	++	++				++	
Affections cardiaques	Événements d'insuffisance cardiaque	++	++	++	+	+		+
Affections vasculaires	Hypertension	+++	+++	+++	++	++	+++	++
	Hémorragie	+++	+++	++	++			
	Événements veineux emboliques et thrombotiques		++	+++	+	++		
	Événements artériels emboliques et thrombotiques		++	++				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée		+++	+++	++	+++	+++	++
	Toux		+++	+++	+++	+++	+++	++
	Dysphonie	++	+++	++			+++	
	Douleur oropharyngée	+++	++					
	pneumopathie interstitielle	+			+++	++		++
	Hémoptysie			++	+			
	Epistaxis				+++	+++		
	Embolie pulmonaire épanchement pleural					+	++	+
Affections gastrointestinales	Diarrhée	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	Vomissement	+++	+++	+++	++	+++	+++	++

	Nausée	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	Douleur abdominale	+++	+++	+++	++		+++	++
	Constipation	+++	+++	+++		+++	+++	++
	Stomatite	++	+++	+++	+++	+++	+++	++
	Dyspepsie	++	+++		++		+++	
	Dysphagie	++			++	++		
	Douleur abdominale haute		++				++	
	Hémorroïde		++				++	
	Glossodynie		++					
	Perforation gastrointestinale et fistule	+	++	++		+		
	Rectorragie			+++		++		
Affections hépatobiliaires	Hyperbilirubinémie	+	++					
Affections de la peau et du tissu souscutané	Érythrodysesthésie palmoplantaire (syndrome main- pied)	+++	+++		++		+++	
	Eruption						+++	
	Rash	+++	+++		+++			+++
	Sécheresse cutanée	+++	+++	+++	++	+++	+++	++
	Prurit	+++	++		+++	+++	++	+++
	Érythème	+++	++		++			
	Alopécie	+++	++		++		++	++
Affections musculosquelettiques et systémiques	Arthralgie	+++	+++	+++	++	+++	+++	++
	Douleur des membres		+++					
	Myalgie	++	++	+++		++		++
Affections du rein et des voies urinaires	Protéinurie	++	+++	+++	++		+++	
	Insuffisance rénale	++	++		++	++		+
Troubles généraux et	Fatigue	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

anomalies au site d'administration	Asthénie	++	+++	+++	+++	+++	+++	
	Inflammation des muqueuses	++	+++	+++		+++	+++	
	Oedème					+++	++	++
	Fièvre					+++		++
Investigations	Diminution du poids	+++	+++	+++	+++		+++	++
	↑ de la lipase	+++	++					
	↑ de l'alanine aminotransférase		++		++	++		
	↑ de l'amylase	+++	++					
	↑ de l'aspartate aminotransférase		++		++	++		
	↑ de la phosphatase alcaline	+	++					
	↑ de la créatinine		++			+++	+++	+++
	↑ du taux de la thyroïdostimuline		++					
	↑ du taux d'ASAT							+++
	↑ du taux d'ALAT							+++
	↑ du taux de phosphatases alcalines							+++
	↑ de la lipase							+++
	↑ de l'amylase							+++

Annexe 13 : Méthodes d'évaluation de l'efficacité des nouvelles thérapies ciblées utilisant la taille et ou la densité tumorale (316-320)

Critères	Choix des lésions	Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Maladies progressives
RECIST 1.1	Taille des lésions ≥ 10 mm en scanner Taille des lésions ≥ 15 mm en radiographie thoracique Maximum 5 lésions	Régression complète de l'ensemble des lésions	Régression $\geq 30\%$ en taille des lésions cibles	Ni réponse partielle Ni maladies progressives	Augmentation de taille $\geq 20\%$ Apparition de nouvelle lésion
Critères RECIST modifiés	Taille des lésions ≥ 10 mm en scanner Maximum 10 lésions	Non défini	Régression $\geq 10\%$ en taille des lésions cibles	Non défini	Non défini
Critères Choi	Tailles des lésions ≥ 15 mm maximum 10 lésions	Régression complète de l'ensemble des lésions	Régression $\geq 10\%$ en taille OU Régression $\geq 15\%$ en densité moyenne des lésions cibles	Ni réponse partielle Ni maladie progressive	Augmentation $\geq 10\%$ en taille des lésions cibles et non répondeurs en fonction de la densité Apparition de nouvelle lésion
Critères Choi modifiés	Taille des lésions ≥ 15 mm Maximum 10 lésions	Régression complète de l'ensemble des lésions	Régression $\geq 10\%$ en taille ET Régression $\geq 15\%$ en densité moyenne des lésions cibles	Ni réponse partielle Ni maladie progressive	Augmentation $\geq 10\%$ en taille des lésions cibles et non répondeurs en fonction de la densité Apparition de nouvelle lésion

Critères SACT	Taille des lésions \geq 10 mm maximum 10 lésions	Régression \geq 20% en taille des lésions cibles OU régression \geq 40 UH de la densité moyenne sur au moins une lésion cible (poumon exclu) OU régression \geq 10% en taille de la tumeur ET une régression de \geq 20 UH densité sur la moitié des lésions cibles (poumon exclu)	Augmentation \geq 20% en taille Apparition de nouvelle lésion
----------------------	---	--	--

Annexe 14 : Formulaire de consentement éclairé du patient

Je soussignéené(e) le

à Demeurant

.....
Déclare avoir été clairement informé sur l'étude clinique en cours portant sur le cancer du rein avancé, avec ses conditions, son déroulement, sa durée, ses contraintes, la fréquence des consultations, les complications éventuelles et accepte d'y participer en toute connaissance de cause et en toute liberté, dirigée par :

Docteur

Etablissement hospitalier

J'ai été informé sur la possibilité qui m'est réservée en participant à l'étude de retirer mon consentement à tout moment.

J'accepte que toutes les données concernant ma pathologie soient enregistrées dans le cadre de cette étude afin d'être informatisées et analysées.

Fait à.....Le

Signature du patient Signature du médecin

Annexe 15 : Index de Karnofsky

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

Karnofsky D. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. Columbia University Press, New-York 1949 :191-205

Annexe 16 : Critères de toxicité NCI-CTC version 4.0

CTCAE v4.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Définition du terme CTCAE v4.0
Affections cardiaques						
Insuffisance cardiaque	Asymptomatique avec anomalies biologiques (ex : BNP [peptide natriurique B]) ou à l'imagerie	Symptomatique lors d'un effort léger ou modéré	Sévère ; symptomatique au repos ou lors d'une activité ou effort minimale : nécessite un traitement	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex : traitement IV ou support hémodynamique mécanique)	Décès	Trouble caractérisé par l'incapacité du myocarde à assurer le débit sanguin nécessaire aux besoins de l'organisme ou sa capacité à le faire uniquement en augmentant la pression de remplissage.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Alopécie	Perte des cheveux => 50%, non visible à distance mais visible de près ; un changement de coiffure peut s'avérer nécessaire pour masquer la perte de cheveux mais ne nécessite pas de perruque	Perte de cheveux > 50%, visible ; nécessité d'une perruque pour masquer complètement la perte de cheveux ; associée à un impact psychosocial	-	-	-	Trouble caractérisé par une diminution de la densité des cheveux par rapport à la normale pour un individu donné à un âge donné et une localisation donnée.
Rash acnéiforme	Papules et/ou pustules couvrant < 10 % de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée	Papules et/ou pustules couvrant 10 – 30 % de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée ; impact psychosocial ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Papules et/ou pustules couvrant > 30 % de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; surinfection locale et nécessitant une antibiothérapie orale	Papules et/ou pustules couvrant une partie quelconque de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité cutanée et associées à une surinfection cutanée importante nécessitant une antibiothérapie IV ; mise en jeu du pronostic vital	Décès	
Affections du rein et des voies urinaires						
Protéinurie	Protéinurie à 1+ ; protéines urinaires < 1,0 g/24 h	Adultes : protéinurie à 2+ ; protéines urinaires entre 1,0 et 3,4 g/24 h ; enfants : rapport P/C urinaire (protéines/créatinine) 0,5 - 1,9	Adultes : protéines urinaires > 3,5 g/24 h ; enfants : rapport P/C urinaire > 1,9	-	-	Trouble caractérisé par un résultat biologique indiquant une présence excessive de protéines dans les urines. Il s'agit principalement d'albumine mais également de globuline.

CTCAE v4.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Définition du terme CTCAE v4.0
Affections endocriniennes						
Hypothyroïdie	Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement	Symptomatique ; nécessitant un traitement thyroïdien substitutif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; nécessitant une hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès	Trouble caractérisé par une diminution de la production d'hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde.
Affections gastro-intestinales						
Constipation	Symptômes occasionnels ou intermittents ; recours occasionnels à des émoullients fécaux, laxatifs, adaptations diététiques ou lavements	Symptômes persistants avec utilisation régulière de laxatifs ou de lavements ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Constipation opiniâtre avec nécessité d'évacuation manuelle ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès	Trouble caractérisé par une évacuation intestinale irrégulière et peu fréquente ou difficile.
Diarrhée	Augmentation de 4 ou moins du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; légère augmentation des volumes de stomie par rapport à l'état initial	Augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; augmentation modérée des volumes de stomie par rapport à l'état initial	Augmentation de 7 ou plus du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; incontinence ; hospitalisation requise ; augmentation sévère des volumes de stomie par rapport à l'état initial ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès	Trouble caractérisé par la survenue fréquente de selles liquides.
Douleur abdominale	Douleur légère	Douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-	Trouble caractérisé par une sensation de gêne marquée dans la région abdominale.
Dyspepsie	Symptômes légers ; ne nécessitant aucun traitement	Symptômes modérés ; nécessitant un traitement médical	Symptômes sévères ; intervention chirurgicale requise	-	-	Trouble caractérisé par un inconfort, souvent douloureux, de l'estomac, résultant de troubles digestifs. Les symptômes comprennent : brûlures d'estomac, ballonnements, nausées et vomissements.
Dysphagie	Symptomatique, alimentation normale	Symptomatique et troubles pour manger / déglutir	Troubles sévères pour déglutir ; nécessitant une sonde de nutrition entérale ou une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès	Trouble caractérisé par une difficulté à la déglutition.

CTCAE v4.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Définition du terme CTCAE v4.0
Nausées	Perte de l'appétit sans modification des habitudes alimentaires	Diminution des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition	Apport calorique oral et apport hydrique insuffisants ; nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation	-	-	Trouble caractérisé par une sensation d'écoeurement et/ou l'envie impérieuse de vomir.
Vomissement	1 - 2 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24 h	3 - 5 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24 h	>= 6 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24 h ; nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès	Trouble caractérisé par l'acte réflexe de rejeter le contenu de l'estomac par la bouche.
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Anémie	Hémoglobine (Hb) < LIN - 10,0 g/dL ; < LIN - 6,2 mmol/L ; < LIN - 100 g/L	Hb < 10,0 - 8,0 g/dL ; < 6,2 - 4,9 mmol/L ; < 100 - 80g/L	Hb < 8,0 - 6,5 g/dL ; < 4,9 - 4,0 mmol/L ; < 80 - 65 g/L ; transfusion indiquée	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès	Trouble caractérisé par une diminution de la quantité d'hémoglobine dans 100 ml de sang. Les signes et symptômes d'une anémie peuvent comporter une pâleur de la peau et des muqueuses, un essoufflement, des palpitations cardiaques, un murmure systolique, une léthargie et une fatigabilité
Neutropénie fébrile	-	-	Présent	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès	Trouble caractérisé par une diminution des neutrophiles associée à une fièvre
Affections vasculaires						
Événement thromboembolique	Thrombose veineuse (ex : superficielle)	Thrombose veineuse (ex : thrombose veineuse profonde non compliquée), nécessitant un traitement médical	Thrombose (ex : embolie pulmonaire non compliquée [veineuse], thrombus cardiaque non embolique [artériel]), nécessitant un traitement médical	Mise en jeu du pronostic vital (ex : embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral, insuffisance artérielle) ; instabilité hémodynamique ou neurologique ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès	Trouble caractérisé par l'occlusion d'un vaisseau par un thrombus ayant migré d'un site distal via la circulation sanguine.

CTCAE v4.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Définition du terme CTCAE v4.0
Hypertension	Pré-hypertension (PA systolique 120 - 139 mm Hg ou PA diastolique 80 – 89 mm Hg)	Hypertension niveau 1 (PA systolique 140 - 159 mm Hg ou PA diastolique 90 - 99 mm Hg) ; Nécessitant un traitement médical ; répété ou persistant (≥ 24 h) ; augmentation symptomatique > 20 mm Hg (diastolique) ou $> 140/90$ mm Hg si valeurs précédentes dans la normales ; nécessitant une monothérapie Pédiatrie : PA supérieures aux valeurs limites hautes de façon répétée ou persistante (≥ 24 h) ; nécessitant une monothérapie	Hypertension niveau 2 (PA systolique ≥ 160 mm Hg ou PA diastolique ≥ 100 mm Hg) ; nécessitant un traitement médical ; nécessitant un traitement plus intensif que celui précédemment prescrit Pédiatrie : idem	Mise en jeu du pronostic vital (ex : hypertension maligne, déficit neurologique transitoire ou permanent, crise hypertensive) ; nécessitant une prise en charge en urgence Pédiatrie : idem	Décès	Trouble caractérisé par une augmentation pathologique de la pression sanguine ; une augmentation répétée de la pression sanguine supérieure à 140 / 90 mm Hg.
Investigations						
Bilirubinémie augmentée	$> \text{LSN} - 1,5 \times \text{LSN}$	$> 1,5 - 3,0 \times \text{LSN}$	$> 3,0 - 10,0 \times \text{LSN}$	$> 10,0 \times \text{LSN}$	-	Résultats biologiques indiquant un taux anormalement élevé de bilirubine dans le sang. Un excès de bilirubine est associé à un ictère.
Créatinine augmentée	$> 1 - 1,5 \times$ valeur de base ; $> \text{LSN} - 1,5 \times \text{LSN}$	$> 1,5 - 3,0 \times$ valeur de base ; $> 1,5 - 3,0 \times \text{LSN}$	$> 3,0 \times$ valeur de base ; $> 3,0 - 6,0 \times \text{LSN}$	$> 6,0 \times \text{LSN}$	-	Résultats biologiques indiquant une augmentation du taux de créatinine dans un échantillon biologique.
Fraction d'éjection diminuée	-	Fraction d'éjection au repos de 50-40 % ; baisse de 10 à 19 % par rapport à la valeur de base	Fraction d'éjection au repos de 39 – 20 % ; baisse > 20 % par rapport à la valeur de base	Fraction d'éjection au repos < 20 %	-	Pourcentage calculé lorsque la quantité de sang éjectée pendant la contraction ventriculaire est comparée à la quantité présente avant la contraction.
Neutrophiles diminués	$< \text{LIN} - 1500/\text{mm}^3$; $< \text{LIN} - 1,5 \times 10^9 /\text{L}$	$< 1500 - 1000/\text{mm}^3$; $< 1,5 - 1,0 \times 10^9 /\text{L}$	$< 1000 - 500/\text{mm}^3$; $< 1,0 - 0,5 \times 10^9 /\text{L}$	$< 500/\text{mm}^3$; $< 0,5 \times 10^9 /\text{L}$	-	Résultats biologiques indiquant une diminution du nombre de neutrophiles dans un échantillon sanguin.
Phosphatase alcaline augmentée	$> \text{LSN} - 2,5 \times \text{LSN}$	$> 2,5 - 5,0 \times \text{LSN}$	$> 5,0 - 20,0 \times \text{LSN}$	$> 20,0 \times \text{LSN}$	-	Résultats biologiques indiquant une augmentation du taux de phosphatase alcaline dans un échantillon sanguin.
Plaquettes diminuées	$< \text{LIN} - 75,000/\text{mm}^3$; $< \text{LIN} - 75,0 \times 10^9 /\text{L}$	$< 75,000 - 50,000/\text{mm}^3$; $< 75,0 - 50,0 \times 10^9 /\text{L}$	$< 50,000 - 25,000/\text{mm}^3$; $< 50,0 - 25,0 \times 10^9 /\text{L}$	$< 25,000/\text{mm}^3$; $< 25,0 \times 10^9 /\text{L}$	-	Résultats biologiques indiquant une diminution du nombre de plaquettes dans un échantillon sanguin.

Annexe 17 : Gestion des effets secondaires du sunitinib [293]

Effets indésirables	Conduite et traitement à tenir.
Asthénie	Asthénie GI, GII : pas de modification de dose. Asthénie GIII, GIV : suspension temporaire de traitement, rechercher une hypothyroïdie, un soutien psychologique.
HTA -La prise d'un traitement antihypertenseur précédant la mise sous sunitinib impose l'ajustement de ce dernier avant le début du traitement. -Trois mesures doivent être réalisées le matin et le soir, trois jours par semaine lorsque les patients sont sous traitement. -Les objectifs tensionnels sont : une pression artérielle systolique inférieure à 140 mmHg et une pression artérielle diastolique inférieure à 90 mmHg.	L'HTA transitoire (< 24H) et asymptomatique : pas de modification thérapeutique. L'HTA > 24H et asymptomatique : poursuite du traitement sans modification + traitement antihypertenseur en monothérapie. Crise hypertensive : -Réduction de la dose en cas de HTA traitée et persistante -Suspension jusqu'à normalisation de la HTA puis repris à une dose inférieure après normalisation de l'HTA.
Protéinurie	Protéinurie à ++ ou +++ à la BU: Dosage de la protéinurie des 24h avant la prochaine administration. Protéinurie > 3g /24h: Arrêt du traitement Protéinurie > 1g /24h et <3g /24h : Poursuite du traitement sous réserve d'un avis néphrologique et d'un nouveau dosage avant chaque nouvelle administration tant que la protéinurie reste > 1g /24h.
Effets cardiaques (allongement du PR, du QT, diminution de la fraction d'éjection ventriculaire)	Une diminution de la FEVG en dessous de 50 % ou de 20 % par rapport à la mesure de référence impose une diminution de dose. En cas de symptômes d'insuffisance cardiaque gauche, le sunitinib doit être interrompu.

**Anorexie
GI, GII.**

L'anorexie impose rarement une diminution de dose. Après avoir recherché une cause curable, une consultation avec un diététicien permet d'améliorer la qualité de vie du patient.

**Nausées
GI, GII.**

en traitement préventif :
antiémétiques centraux : l'APREPITANT (EMEND® 80mg par jour) peut être prolongé jusqu'à 4 jours.

Si insuffisant, ajouter des corticoïdes (1mg/kg) ou des antiémétiques de type SETRON (ex. ZOPHREN® ou KYTRIL®)

si nécessaire :
antiémétiques prokinétiques (ex. MOTILYO®, VOGALENE®, PRIMPERAN®) toutes les 4 heures au besoin.

en cas d'échec :
anxiolytiques de type Benzodiazépines ou Neuroleptiques.

En cas de vomissements non contrôlés par le traitement médical :
Hospitalisation pour hydratation IV.

Diarrhée

Diarrhée GI, GII dans 90% des cas : pas de modification de dose, l'hydratation et les traitements anti-diarrhéiques oraux suffisent.

Diarrhée GIII, GIV le traitement doit être interrompu jusqu'à diminution de l'intensité des diarrhées .

En cas de diarrhées sévères (grade III ou IV) récidivantes, une diminution de dose du sunitinib a 37,5 mg/j sur le long cours doit être envisagée.

**Toxicité muqueuse : mucite, stomatite.
GI, GII**

Prévention de la mucite :
-un brossage régulier avec une brosse à dents douce.
-bains de bouche 3 à 4 fois par jour au Bicarbonate (solution à 1,4%)
-augmentation de la consommation en eau

	<p>Traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Les antalgiques par voie générale, éventuellement de palier 3 (privilégier la libération immédiate). -Les antifongiques locaux et généraux en cas de mycose surajoutée. -Les antibiotiques ne sont généralement pas nécessaires.
<p>Syndrome mains-pieds GI, GIV - mineur : engourdissement, inconfort. - œdème majeur : érythème douloureux, desquamation, ulcérations avec retentissement fonctionnel.</p>	<p>Conseils Hygiéno-diététiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Eviter l'exposition solaire, les douches et bains très chauds, les chaussettes et vêtements serrés, les traumatismes des mains et des pieds (jardinage, bricolage, ...). -Hydratation locale : crèmes émoullientes BEPANTHENE. -Photo protection. <p>En cas de forme sévère : réduction posologique voire interruption transitoire du traitement.</p>
<p>Xérose, hyperkératose, éruptions "acnéiformes"</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Crème émoulliente, cyclines ou dermocorticoïdes. -Antihistaminiques +/- corticoïdes si prurit. -Utilisation savon doux et hydratation. -Eviter les expositions au soleil.
<p>Thrombopénie GI, GIV</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Réversible. -Surveillance saignements ou apparition de pétéchies.
<p>Anémie</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Bilan d'anémie à réaliser (bilan martial, vitaminique, réticulocytes...). -Prescription EPO après élimination des autres causes.
<p>Hémorragie</p>	<p>GI, GII dans 90% des cas : pas de modification de dose.</p> <p>GIII, GIV suspension temporaire de traitement.</p> <p>Les anticoagulants oraux et les antiagrégants plaquettaires sont contre indiqués.</p>

Hypothyroïdie

-Pas de modification de dose.

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

Troubles hydro-électriques

-Bilan biologique pour correction des désordres biologiques.

Annexe 18 : Gestion des effets secondaires du pazopanib [294]

Effets indésirables	Conduite et traitement à tenir.
Hypertension artérielle -L'incidence de l'HTA sous Pazopanib est de 41%. -De façon rare, l'HTA peut se compliquer de leuco-encéphalopathie postérieure (HTA, céphalées, confusion, vomissement, troubles visuels, convulsions). -Ce syndrome grave est le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement.	La pression artérielle doit être surveillée après l'instauration du pazopanib. Le constat d'une HTA avant ou pendant le traitement par Pazopanib doit conduire à l'introduction d'un traitement antiHTA sans arrêter le Pazopanib, mais en diminuant la dose, sauf HTA non contrôlée. Adaptation de la posologie par l'oncologue Arrêt du traitement en cas de crise hypertensive avéré ou de HTA sévère et persistante. (malgré la réduction de la dose du pazopanib et un traitement antiHTA).
Protéinurie	Protéinurie > 3g /24h: Arrêt du traitement Protéinurie > 1g /24h et <3g /24h : Poursuite du traitement sous réserve d'un avis néphrologique et d'un nouveau dosage avant chaque nouvelle administration tant que la protéinurie reste > 1g /24h
Syndrome mainpieds/ érythrodysesthésies 18% des patients - mineur : engourdissement, inconfort, - majeur : oedème, érythème douloureux, desquamation, ulcérations avec retentissement fonctionnel	Conseils Hygiéno-diététiques : -Eviter l'exposition solaire, les douches et bains très chauds, les chaussettes et vêtements serrés, les traumatismes des mains et des pieds (jardinage, bricolage...) -Hydratation locale : crèmes émollientes de type DEXERYL, cold cream, IALUSET.
Modification des cheveux 35% des patients	Alopécie temporaire et incomplète, modification de la couleur des cheveux qui disparaît spontanément en quelques semaines à l'arrêt du pazopanib.
Troubles de la cicatrisation	Un arrêt du PAZOPANIB est recommandé 07 jours avant une intervention chirurgicale

<p>Toxicité hépatique Augmentation ASAT/ALAT 20 à 60 % des patients</p>	<p>Arrêt du pazopanib : Transaminases > à 8 fois la normale. Transaminases > à 3 fois la normale et bilirubine > à 2 fois la normale.</p>
<p>Toxicité vasculaire</p>	<p>Arrêt du PAZOPANIB en cas de micro angiopathie thrombotique.</p>
<p>Diarrhées 53% des patients sont concernés et 6% présentent une diarrhée sévère</p>	<p>-Surveillance de la fréquence des selles et des signes de retentissement clinique (signes de déshydratation, poids, fonction rénale). -Traitement symptomatique : conseils d'hydratation orale, fractionnement des repas, limitation des aliments riches en fibres. -Traitement médicamenteux par LOPERAMIDE.</p>
<p>Asthénie, hypothyroïdie 36% des patients</p>	<p>-Nous recommandons que les patients tentent de rester le plus actifs possible : l'exercice physique augmente la résistance à l'effort. -Une hypothyroïdie survient chez 12% des patients sous Pazopanib : la TSH doit être régulièrement surveillée (tous les mois pendant 4 mois puis tous les 3 mois) et systématiquement en cas d'asthénie anormale.</p>
<p>Toxicité digestive légère (nausées, vomissements)</p>	<p>Si nécessaire :antiémétiques prokinétiques (ex. MOTILYO®, VOGALENE®, PRIMPERAN®) toutes les 4 heures.</p>
<p>Effets cardiaques</p>	<p>-A utiliser avec précautions chez les patients avec allongement de l'intervalle QT et torsades de pointe. -Surveillance ECG et maintien des électrolytes dans les valeurs normales (Ca, Mg et K).</p>
<p>Pneumothorax</p>	<p>Surveillance des signes et symptômes.</p>
<p>Encéphalopathie</p>	<p>-Arrêt du traitement en cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure.</p>
<p>Hémorragies</p>	<p>-A utiliser avec précautions chez les patients ayant des risques significatifs.</p>

Annexe 19 : Résultats des analyses univariés avec le test Log-Rank, Yildiz I et al

[322]

Caractéristiques des patients	Patient N = 77 N	Survie sans progression Médiane (Mois)	P
Facteurs clinicopathologique			
IK			
>80%	56	20	
≤80%	19	07	
Sexe			
Homme	50	11	0,5
Femme	27	18	
Age			
>60ans	30	13	0,47
≤60ans	47	18	
Temps du diagnostique au traitement			
≤12 mois	50	13	0,74
>12 mois	24	18	
Nephrectomie			
Oui	68	18	0,54
Non	09	08	
Nombre de site métastatique			
≤02	46	18	0,04
>02	30	07	
Métastase pulmonaire			
Oui	49	11	0,07
Non	28	28	
Métastase hépatique			
Oui	15	07	0,02
Non	62	19	
Métastase osseuse			
Oui	31	11	0,47
Non	46	18	
Métastase cérébrale			
Oui	08	09	0,16
Non	69	18	
Type histologique			
A cellule claire	67	19	0,04
Non à cellule claire	10	07	
Facteurs biologiques			
Hémoglobine			
≥ LLN	51	19	0,006
< LLN	26	07	

Calcémie corrigée			
> ULN	12	07	0,03
≤ ULN	63	19	
Lactate déshydrogénase			
> 1.5 normale	07	07	0,01
≤ 1.5 normale	68	19	
Neutrophile			
> ULN	23	09	0,3
≤ ULN	51	19	
Plaquette			
> ULN	19	19	0,5
≤ ULN	56	13	
Groupes pronostiques			
MSKCC			
Favorable	15	28	
Intermédiaire	41	21	0,01
Mauvais	21	06	

**Annexe 20 : Résultats des analyses univariés avec le test Log-Rank, Bozkurt O
et al [323]**

Caractéristiques des patients	Patient N	N = 86	Survie sans progression (Mois)	P
Facteurs clinicopathologique				
IK				
>80%	49		14	0,71
≤80%	37		11	
Sexe				
Homme	63		13	0,54
Femme	23		11	
Age				
>60ans	39		14	0,66
≤60ans	47		10	
Temps du diagnostique au traitement				
<12 mois	33		15	0,35
≥12 mois	-		-	
Nombre de site métastatique				
≤01	45		13	0,028
>01	41		09	
Type histologique				
A cellule claire	70		13	0,71
Non à cellule claire	16		07	
Facteurs biologiques				
Hémoglobine				
≥ LLN	39		14	0,21
< LLN	47		09	
Calcémie corrigée				
> ULN	28		12	0,72
≤ ULN	58		12	
Lactate déshydrogénase				
> 1.5 normale	16		07	0,019
≤ 1.5 normale	70		14	
Neutrophile				
> ULN	16		08	0,018
≤ ULN	70		14	
Plaquette				
> ULN	10		12	0,76
≤ ULN	76		13	
Groupes pronostiques				
MSKCC				
Favorable	13		16	
Intermédiaire	50		13	0,003
Mauvais	23		06	

Annexe 21 : Résultats des analyses univariés avec le test Log-Rank, Song Y et al

[324]

Caractéristiques des Patient	N = 155 N	Survie sans progression (Mois)	P
Facteurs clinicopathologique			
Sexe			
Homme	118	13,2	0,29
Femme	37	10,6	
Age			
>45ans	121	13,8	0,001
≤45ans	34	6,4	
Temps du diagnostique au traitement			
<12 mois	81	09	0,019
≥12 mois	74	14,8	
Nephrectomie			
Oui	37	09	0,21
Non	23	8,6	
Nombre de site métastatique			
≤02	88	14 10,6	0,008
>02	67		
Métastase pulmonaire			
Oui	124	12,1	0,16
Non	31	9,1	
Métastase ganglionnaire			
Oui	29	06	0,001
Non	126	12,9	
Métastase hépatique			
Oui	21	10,6	0,82
Non	134	12,1	
Facteurs biologiques			
Hémoglobine			
≥ LLN	120	13,8	0,000
< LLN	35	6,7	
Calcémie corrigée			
≤ ULN	138	13,1	0,000
> ULN	17	4,1	
Lactate déshydrogénase			
≤ 1.5 normale	124	13,7	0,000
> 1.5 normale	31	05	

**Annexe 22 : Résultats des analyses univariés avec le test Log-Rank, Ameziane
et al [325]**

Caractéristiques des patients	Patient N	N = 43 (%)	Survie sans progression (Mois)	P
Facteurs clinicopathologique				
IK				
>70%	38	88%	11,3	0,002
≤70%	5	12%	05	
Age				
≥65ans	-		6,1	0,2
<65ans	-		10,5	
Temps du diagnostique au traitement				
≤12 mois	31	72,1%	9,2	NS
>12 mois	12	27,95	11,3	
Nombre de site métastatique				
≤02				0,005
>02	11	26%	10,1	
	32	74%	5,6	
Métastase ganglionnaire				
Oui				0,004
Non	26	60,4	6,7	
	17	39,6	19,1	
Métastase hépatique				
Oui	8	19%	11,3	0,03
Non	35	81%	5,1	
Facteurs biologiques				
Hémoglobine				
≥ LLN	20	46%	19,1	0,004
< LLN	23	54%	6,7	
Lactate déshydrogénase				
≤ 1.5 normale	29	67%	11,3	0,05
> 1.5 normale	12	28%	4,9	
Neutrophile				
≤ ULN	32	74%	11,3	0,04
> ULN	11	26%	2,8	
Groupes pronostiques				
MSKCC				
Favorable	4	9%		0,01
Intermédiaire	28	65%	11,3	
Mauvais	11	26%	4,9	
IMDC				
Favorable	5	12%	11,3	0,1
Intermédiaire	23	53%	5,6	
Mauvais	15	35%		

**Annexe 23 : Résultats des analyses univariés avec le test Log-Rank de notre
étude Population d'étude -2015/2017- Oncologie CLCC Sétif**

Caractéristiques des patients	Patient N	N = 30 (%)	SSP (Mois)	P
Facteurs clinicopathologique				
IK				
>80%	24	80	12,7	<0,0001
≤80%	06	20	3,0	
Sexe				
Homme	18	60	12,2	0,34
Femme	12	40	12,1	
Age				
>65ans	21	70	12,1	0,90
≤65ans	09	30	12,3	
Temps du diagnostique au traitement				
≤12 mois	23	77	12,1	0,94
>12 mois	07	23	13,2	
Nephrectomie				
Oui	26	87	12,6	0,22
Non	04	13	09	
Nombre de site métastatique				
≤01	18	60	12,7	0,51
>01	12	40	11,4	
Métastase pulmonaire				
Oui	19	63	12,1	0,49
Non	11	37	12,6	
Métastase ganglionnaire				
Oui	10	33	12,1	0,74
Non	20	67	12,3	
Métastase hépatique				
Oui	06	20	5,6	0,09
Non	24	80	12,4	
Métastase osseuse				
Oui	08	27	12,1	0,65
Non	22	73	12,6	
Métastase cérébrale				
Oui	02	07	8,9	0,22
Non	28	93	12,2	
Type histologique				
A cellule claire	24	80	12,6	0,23
Non à cellule claire	06	20	9,7	
Facteurs biologiques				
Hémoglobine				
≥ LLN	16	53	13,6	0,03
< LLN	14	47	8,0	

Calcémie corrigée				
≤ ULN	27	90	12,6	0,19
> ULN	03	10	5,2	
Lactate déshydrogénase				
≤ 1.5 normale	27	90	12,6	0,006
> 1.5 normale	03	10	4,1	
Neutrophile				
≤ ULN	25	83	12,3	0,03
> ULN	05	17	4,1	
Plaquette				
≤ ULN	26	87	12,5	0,59
> ULN	04	13	9,3	
Groupes pronostiques				
MSKCC				
Favorable	04	13	14,15	<0,0001
Intermédiaire	19	67	12,7	
Mauvais	07	23	3,7	
IMDC				
Favorable	02	07	11,9	
Intermédiaire	20	66	12,7	
Mauvais	08	27	3,5	

ملخص

حالات سرطان الكلى يتزايد باستمرار في العالم وكذلك في الجزائر. تصنيف موتزر 2002 هو الأكثر استعمالاً من طرف الممارسين، لتوجيه استخدام العلاج المستهدف الذي يشكل العلاج المرجعي لسرطان الكلى في المراحل المتقدمة. ولكن العوامل المستعملة في هذا التصنيف تم تحديدها قبل استخدام هذا العلاج. الهدف من هذه الدراسة هو تحليل أثر العوامل المختلفة في تطور سرطان الكلى في المراحل المتقدمة، لمحاولة تحديد أفضل الخيارات العلاجية حسب مواصفات المريض، وهي دراسة استقصائية وصفية على مستوى مركز واحد، تشمل كل حالات سرطان الكلى في مراحل متقدمة و التي جمعت على مستوى مصلحة طب الأورام السرطانية، بمركز مكافحة السرطان سطيف خلال الفترة الممتدة من جانفي 2015 إلى جوان 2017 بمتوسط متابعة 12 شهراً. تم علاج المرضى بواسطة Pazopanib أو Sunitinib، ومن ثم طبق تحليل موحد التنوعات باستعمال اختبار Log-Rank. ثلاثون مريض تم شملهم في هذه الدراسة وبلغ متوسط السن 61 سنة، مع نسبة الجنس 1.5. متوسط فترة البقاء دون تطور المرض كان بمعدل 12.58 شهراً، مع نسبة البقاء دون تطور المرض إلى غاية 12 شهراً 56.67% (IC à 95% :37.33%-72.08%). في التحليل موحد التنوعات ثلاثة من خمسة من عوامل التوقعات لتصنيف MSKCC كانت مرتبطة بمدة قصيرة للبقاء دون تطور المرض، وهذه العوامل هي مؤشر Karnofsky، فقر الدم، ارتفاع معدل LDH، ويضاف إلى ذلك ارتفاع معدل الكريات البيضاء (Neutrophiles)، الذي يشكل أحد العوامل في تصنيف IMDC، بالنسبة لبقية العوامل التي تم دراستها تحليل LOG-RANK كان بدون معنى. متوسط فترة البقاء دون تطور المرض حسب تصنيف MSKCC كان يعدل بـ 14.88، 12.58، 3.44 شهراً وذلك للمرضى المصنفين في مجموعات، تطور جيد، تطور متوسط، تطور سيء للمرض على التوالي (P=0.01). التصنيفات الجديدة لتوقع تطور مرض سرطان الكلى في حالاته المتقدمة يجب أن تتوافق مع المراجع العلاجية الجديدة التي ادمجت العلاجات المستهدفة.

المفاتيح:

سرطان الكلى في الحالات المتقدمة، عوامل التوقعات لتطور المرض، تصنيف MSKCC، العلاج المستهدف.

RÉSUMÉ

L'incidence du cancer du rein est en augmentation constante dans le monde ainsi qu'en Algérie. La classification pronostique de Motzer 2002 est celle couramment utilisée par les cliniciens pour guider l'utilisation des thérapies ciblées, qui constitue le traitement standard du cancer du rein métastatique, or ses facteurs pronostiques définis à partir de populations sélectionnées, sont pour la plupart antérieurs à ces molécules. Le but de cette étude est d'analyser l'impact des différents facteurs pronostiques du carcinome rénal métastatique afin de chercher à mieux définir le choix thérapeutique en fonction du profil du patient. C'est une enquête descriptive mono centrique type pronostique, portant sur l'ensemble des cas du carcinome rénal métastatique, colligés au niveau du service d'oncologie médicale du centre de lutte contre le cancer de Sétif, sur une période allant de janvier 2015 à Juin 2017, avec un suivi médian de 12 mois. Les patients étaient traités par sunitinib ou pazopanib, une analyse univarié a été pratiquée, en utilisant le test Log-Rank. Trente patients ont été inclus dans l'étude. L'âge médian était de 61 ans avec un sex-ratio de 1,5. La médiane de survie sans progression (SSP) était de 12,58 mois avec un taux de SSP à 12 mois de 56.67% et (IC à 95% :37.33%-72.08%). A l'analyse univariée, trois des cinq facteurs pronostiques du score Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) ont été associés à une SSP courte, notamment l'indice de Karnofsky, l'anémie et l'élévation du taux de la LDH. A ces facteurs s'ajoute l'élévation du taux des neutrophiles qui est un des paramètres du score International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC). Pour le reste des facteurs le test Log-Rank était non significatif. La médiane de SSP selon la classification MSKCC était de 14.88, 12.58 et 3.44 mois pour le patient bon, intermédiaire et mauvais pronostic respectivement (P = 0,01). Les nouvelles classifications pronostiques du carcinome rénal métastatique doivent être adaptées aux recommandations thérapeutiques récentes intégrant les thérapies ciblées.

Mots-clés : Carcinome rénal métastatique, facteurs pronostiques, classification MSKCC, thérapie ciblée.

ABSTRACT

The incidence of kidney cancer in the world and in Algeria is steadily increasing. The prognostic classification of Motzer 2002 is usually used by the clinicians to guide the use of targeted therapie, which is the standard treatment for metastatic kidney cancer, yet these prognostic factors define from selected populations, are for most part previous to the targeted therapies. The aim of this study was to analyze prognostic factors, to define the best therapeutic choice according to the profile of the patient. It is a descriptive prospective mono centrique study, it was conducted at the Medical Oncology department of the cancer treatment centre of Sétif, between January 2015 and June 2017, with a follow-up of 12 months. We enrolled all the patients with Métastatic renal cell carcinoma (mRCC), they received sunitinib or pazopanib. Univariate analyses were performed using the log-rank test. Thirty patients with mRCC were included in the study. The median patient age was 61 years and the sex ratio was 1.5. The median PFS was 12,58 months with a PFS rate at 12 months of 56.67% (IC à 95% :37.33%-72.08%). In univariate analyses, poor PFS was associated with 3 of the 5 factors in the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) score: Karnofsky Performance Status Scale \leq 80%, low hemoglobin and high lactate dehydrogenase. In addition to those factors, high rate of neutrophil, which is one of the parameters of the score International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC), for the rest of the factors the Log-Rank test was not significant. Median PFS stratified by MSKCC risk status was 14.88, 12.58, and 3.44 months for favourable, intermediate, and poor-risk patients respectively (p = 0.01). The new mRCC prognostic score must be adapted to the recent therapeutic recommendations integrating the targeted therapie.

Keywords: Métastatic renal cell carcinoma (mRCC), prognostic factors, MSKCC score, targeted therapy.