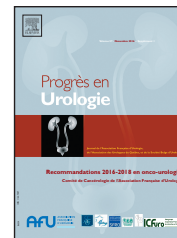




Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS EN ONCO-UROLOGIE 2016-2018

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

CCAFU french national guidelines 2016-2018 on renal cancer

K. Bensalah<sup>a,\*</sup>, L. Albiges<sup>a</sup>, J.-C. Bernhard<sup>a</sup>, P. Bigot<sup>a</sup>,  
T. Bodin<sup>a</sup>, R. Boissier<sup>a</sup>, J.-M. Corréas<sup>a</sup>, P. Gimel<sup>a</sup>,  
J.-A. Long<sup>a</sup>, F.-X. Nouhaud<sup>a</sup>, I. Ouzaid<sup>a</sup>, P. Paparel<sup>a</sup>,  
N. Rioux-Leclercq<sup>a</sup>, A. Méjean<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie, groupe rein,  
maison de l'urologie, 11, rue Viète, 75017 Paris, France

### MOTS CLÉS

Cancer du rein ;  
Recommandations ;  
Chirurgie ;  
Classification ;  
Anti-angiogéniques

### Résumé

Les précédentes recommandations du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie (CCAFU) datent de 2013. Nous avons voulu cette nouvelle version résolument simple, claire et pragmatique. Les nouveautés significatives de la littérature sur le cancer du rein y ont été intégrées. Voici les principaux changements par rapport à 2013 :

- Nous avons ajouté une courte section d'épidémiologie : la prévalence du tabagisme reste très élevée en France et il nous est apparu fondamental que l'urologue sensibilise les patients avec un cancer du rein à l'importance d'arrêter de fumer
- Certaines classifications ont changé : la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a été revue en 2016 et le grade de Fuhrman a été remplacé par le grade nucléolaire de l'*International Society of Urological Pathology* (ISUP).
- Les facteurs pronostiques restent essentiellement cliniques et histologiques ; les systèmes pronostiques sont surtout utiles chez les patients métastatiques ; la classification de l'*International Metastatic Renal Cancer Database Concertium* (IMDC) (ou de Heng) est maintenant celle qui prévaut sur celle du *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC).
- Concernant le traitement du cancer du rein localisé : les bénéfices de la néphrectomie partielle (NP) sont clairement établis ; la voie d'accès robotique s'est beaucoup développée et a montré une morbidité moins importante que la voie ouverte ; elle peut maintenant être recommandée au même titre que la voie ouverte (qui était auparavant la voie de référence).
- Le traitement du cancer du rein localement avancé repose toujours sur la chirurgie ; les premiers essais de traitements adjuvants sont négatifs ; en attendant les résultats d'autres études en cours, les thérapies ciblées ne doivent être prescrites que dans le cadre d'essais cliniques.

\*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : karim.bensalah@chu-rennes.fr (K. Bensalah).

- Le traitement du cancer du rein métastatique (CRM) s'est enrichi de deux molécules (le nivolumab et la cabozantinib) qui sont devenues, suite à des essais de phase III ayant montré un bénéfice en terme de survie, les molécules de référence en deuxième ligne.
  - Enfin, les modalités de suivi après chirurgie du cancer du rein sont toujours imprécises ; en attendant les résultats d'études multicentriques de grande envergure, il faut adapter le suivi au risque d'agressivité tumorale ; les tumeurs de faible risque récidivent rarement et il est donc possible d'utiliser moins fréquemment les imageries irradiantes.
- © 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

Kidney cancer;  
Guidelines;  
Surgery;  
Classification;  
Anti-angiogenics

## Abstract

The previous guidelines from the Cancer Committee of the Association Française d'Urologie were published in 2013. We wanted this new version to be simple, clear and straightforward. All significant recent publications on kidney cancer have been included. The main changes compared to 2013 are the following:

- We added a short section on epidemiology: the prevalence of smoking remains very high in France and we felt that the urologist should warn kidney cancer patients to stop smoking
- Some classifications have changed: the WHO classification has been refined in 2016 and Furhman grade has been replaced by the nuclear grade of the International Society of Urological Pathology (ISUP)
- Prognostic factors remain clinical and histological; prognostic systems are especially useful in metastatic patients; the IMDC classification is now preferentially used compared to the MSKCC classification
- Regarding the treatment of localized kidney cancer: the benefits of partial nephrectomy are clearly established; the robotic access has spread worldwide and was shown to be less morbid than the open access; robotic partial nephrectomy is now recommended on the same level as open partial nephrectomy (that used to be the standard treatment)
- The treatment of locally advanced kidney cancer relies on surgery; first adjuvant trials are negative; targeted therapies should only be given through clinical trials
- Two molecules (nivolumab and cabozantinib) have shown a survival benefit in phase III trials and have become the standard treatment in second line in patients with metastatic kidney cancer
- Finally, follow-up protocols after kidney cancer surgery remain imprecise; large multicentric studies are awaited; meanwhile, follow-up can be adapted according to tumour aggressiveness; low risk tumours rarely recur and the use of X Ray imaging can be less frequent.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Épidémiologie

Il y a deux principaux facteurs de risque du cancer du rein : le tabagisme et l'obésité [1]. L'hypertension artérielle a également été identifiée comme pouvant favoriser le cancer du rein et le contrôle de la tension des patients hypertendus pourrait être bénéfique [2]. Les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique ont un risque augmenté de développer un cancer du rein (jusqu'à dix fois supérieur à celui de la population générale), avec des atteintes fréquemment bilatérales et/ou multifocales [3].

Recommandation	Grade
L'arrêt du tabagisme est recommandé en cas de diagnostic de cancer du rein	B

## Diagnostic et évaluation du cancer du rein

### Quel bilan d'imagerie pour les tumeurs du rein ?

#### Recommandations techniques

##### Échographie

L'échographie des tumeurs du rein doit comprendre un examen précis en mode B et en mode doppler couleur. Le recours à l'injection de produit de contraste (Sonovue®) dépend des objectifs de l'examen, du plateau technique disponible et de l'expérience de l'opérateur.

##### Tomodensitométrie (TDM ou scanner)

La TDM est l'examen de référence en l'absence de contre-indications aux produits de contraste iodés. La TDM 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).

### Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM doit être réalisée de principe chez les patients insuffisants rénaux (clairance MDRD < 60 ml/min) ou qui ont une contre-indication prouvée aux produits de contraste iodés. 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) ;
- une séquence pondérée 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.

## 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 intralésionnels. 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 hypovasculaire d'un kyste, ainsi que pour aider à classer certaines masses kystiques de diagnostic difficile [1,2].

### TDM

En TDM, les trois phases sont indispensables à l'analyse [3-5] :

- Il faut faire des mesures de densité aux différents temps d'acquisition pour identifier les lésions tissulaires (définies par 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. Cette mesure de densité doit se faire à l'aide d'une région d'intérêt de taille suffisante (> 10 mm<sup>2</sup>, soit une ROI de 4 mm de diamètre ou plus).

Les mesures par pixel sont à l'origine de résultats erronés en relation avec un rapport signal sur bruit trop faible.

- Les lésions kystiques doivent être analysées selon la classification de Bosniak.

### IRM

L'IRM est particulièrement intéressante dans l'exploration des tumeurs kystiques et des tumeurs mal caractérisées par les autres examens d'imagerie. Dans ce contexte, il est recommandé de réaliser l'ensemble des séquences, pondérées en T1 (phase/opposition de phase), en T2, en diffusion et séquentielle après injection de produit de contraste [6-9] :

- 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 (lipides intracellulaires) 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.

## Bilan pré-thérapeutique d'une tumeur rénale

### Échographie

En échographie, le bilan se limite souvent à la mesure de la taille tumorale et à l'étude des veines rénales et de la veine cave inférieure à la recherche d'un envahissement.

### TDM

La TDM avec injection est l'examen clé d'une tumeur du rein :

- Elle permet l'évaluation précise de la tumeur : taille, topographie, profondeur d'enclassement par rapport à la graisse du sinus, analyse précise du rein controlatéral.
- L'utilisation des classifications anatomiques (RENAL score ou classification PADUA) peut être utile pour prédire la complexité d'une NP [10].
- Des reconstructions coronales sont souvent utiles pour la planification thérapeutique, en particulier en cas de chirurgie partielle.
- Les acquisitions tardives à la phase excrétoire peuvent être intéressantes en cas de doute diagnostique avec une tumeur des voies excrétrices.
- Elle apprécie l'extension locorégionale, veineuse, ganglionnaire et métastatique :
  - L'extension extra-capsulaire est difficile à affirmer sauf en cas d'infiltration péri-rénale qui doit atteindre un centimètre au moins pour être significative.

- L'extension à la veine rénale et/ou à la veine cave inférieure recherchée à la phase cortico-médullaire doit être analysée également à la phase tubulaire offrant une opacification plus complète et homogène du système veineux cave ; en cas de doute, un complément par échographie ou IRM peut être nécessaire.
- Le niveau d'extension du thrombus cave doit toujours être mentionné en vue de la planification chirurgicale.
- L'extension ganglionnaire est suspectée quand le petit axe des ganglions rétropéritonéaux est supra-centimétrique.
- Une localisation tumorale au rein controlatéral doit toujours être recherchée, de même que des localisations secondaires aux glandes surrénales, au foie et au pancréas.
- La recherche de métastases pulmonaires doit être systématique en cas d'extension tumorale locorégionale. Il n'existe pas de consensus dans le cas d'une pathologie intrarénale stricte.

### IRM

Le recours à l'IRM doit être discuté au cas par cas en fonction du niveau de la fonction rénale ou des résultats du scanner.

Résumé des recommandations pour l'imagerie des tumeurs du rein	Grade
L'échographie doit comprendre un examen précis en mode B et en mode doppler couleur	B
L'injection de produit de contraste lors de l'échographie est en cours d'évaluation	D
La TDM est l'examen de référence en l'absence de contre-indications aux produits de contraste iodés. Elle doit comprendre au minimum trois phases	B
L'extension locorégionale, veineuse, ganglionnaire et métastatique de la tumeur est basée sur la TDM rénale, abdominale et thoracique	B
Les masses à composante kystique doivent être analysées selon la classification de Bosniak	B
L'IRM est particulièrement intéressante en cas d'insuffisance rénale, dans l'exploration des tumeurs kystiques et des tumeurs mal caractérisées par les autres examens d'imagerie	B

## Quels examens biologiques ?

### Bilan standard

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 [11,12].

## 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) [13].

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 [14].

## La place de la biopsie

### Quelles indications ?

La biopsie percutanée est recommandée lorsque le diagnostic histologique est susceptible de modifier la prise en charge thérapeutique d'une tumeur du rein.

La biopsie d'une tumeur rénale est recommandée dans les situations suivantes :

- avant la décision de surveillance active d'une petite tumeur rénale (grade C) ;
- avant de faire un traitement ablatif percutané (grade C) ;
- avant tout traitement systémique s'il n'y a pas de preuve histologique (grade C) ;
- dans le cas d'une NP techniquement difficile pour éliminer une tumeur bénigne (grade C) ;
- en cas d'incertitude diagnostique sur l'imagerie : lymphome, sarcome, « pseudotumeur » du rein, métastase rénale d'une autre tumeur (grade C).

La biopsie rénale n'est pas conseillée et doit être discutée en RCP en cas :

- de suspicion de carcinome urothélial ;
- de risque hémorragique élevé ;
- de tumeur kystique ;
- de suspicion clinique d'angiomyolipome.

## Techniques de biopsie

La biopsie de la tumeur rénale peut être effectuée sous anesthésie locale, en ambulatoire, avec un guidage échographique ou scannographique. Il n'y a pas de consensus sur le nombre de prélèvements à faire mais le groupe du CCAFU

rein recommande d'utiliser une aiguille 16 Gauge (niveau de preuve 2b), de type coaxiale pour prévenir le risque de dissémination tumorale (niveau de preuve 3), d'éviter de biopsier en zone nécrotique et de faire au moins deux prélèvements. La cytoponction n'est pas performante et n'est plus conseillée [15].

## Résultats et morbidité

Dans les centres expérimentés, 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 [15] :

- 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 %. Pour les tumeurs rénales < 4 cm, la concordance était de 67 % (86,5 % en utilisant une classification simplifiée haut/bas grade). Dans la majorité des cas, les erreurs sur le grade nucléolaire consistaient en une sous-estimation sur la biopsie par rapport à la pièce opératoire.

Sur un total de plus de 3 900 biopsies, les complications les plus fréquentes étaient : l'hématome (5 %), l'hématurie (3 %) et les douleurs lombaires (3 %). Les complications majeures étaient peu fréquentes : un faux anévrisme (Clavien 3a), un choc septique, deux pneumothorax, une dissémination tumorale sur le trajet de ponction d'un carcinome urothélial [15].

En cas de biopsie non contributive (parenchyme rénal sain, fibrose, matériel biopsique insuffisant), une deuxième biopsie peut être envisagée (niveau de preuve 4).

Synthèse du niveau de preuve	Grade
La biopsie percutanée a une bonne performance diagnostique	2b
La biopsie percutanée a une faible morbidité	2b
La biopsie percutanée est plus performante que la cytoponction	3

Recommandations	Grade
Il est recommandé de faire une biopsie percutanée d'une tumeur du rein dans les situations où les résultats influenceront la décision thérapeutique	C

## Classifications et facteurs pronostiques du cancer du rein

### Classification UICC TNM 2009 et classification OMS 2016

L'utilisation de la classification TNM 2009 est recommandée pour la pratique clinique et scientifique [1-6].

Tableau 1 Classification pTNM 2009.

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

La classification OMS 2004 a été revue par les membres de l'ISUP en 2012 et une nouvelle version a été publiée début 2016.

Les principales informations à retenir sont [1,7,8] :

- Le grade nucléaire de Fuhrman a été modifié au profit du grade nucléolaire de l'ISUP. Ce grade n'est plus utilisé que pour les carcinomes du rein à cellules claires et papillaires.
- Le carcinome rénal à cellules claires se caractérise par des anomalies somatiques du gène VHL dans plus de 80 % des cas (mutation, délétion ou hyperméthylation du promoteur) et peut être d'une aide au diagnostic en cas de tumeur difficile à typer.
- Les carcinomes papillaires doivent être classés en sous types 1 ou 2, les sous types 2 représentant un groupe très hétérogène de tumeurs.
- - Le diagnostic d'adénome papillaire correspond dorénavant à une tumeur papillaire dont la taille est  $\leq 15$  mm.
- Une translocation TFE3 doit être systématiquement recherchée par immunohistochimie et technique FISH pour tout carcinome rénal survenant avant 40 ans.
- Le carcinome des tubes collecteurs de Bellini ainsi que le carcinome médullaire (survenant chez des patients avec un trait drépanocytaire) sont des tumeurs hautement agressives dont le diagnostic repose sur des critères purement histologiques.
- Les carcinomes du rein survenant avant 30 ans doivent faire éliminer une maladie héréditaire, d'autant plus qu'ils sont multiples et/ou bilatéraux.
- Les angiomyolipomes avec une composante épithélioïde ont un risque plus élevé de récurrence et de métastase.
- Certaines entités nouvelles de la classification OMS 2016 sont en règle générale d'évolution indolente (carcinome papillaire à cellules claires, carcinome associé à la maladie kystique acquise, carcinome tubulokystique, tumeur hybride, tumeur mixte épithéliale et stromale).

**Tableau 2.** Classification OMS 2016.

<p><b>Tumeurs malignes à cellules rénales</b>            Carcinome à cellules claires du rein            Néoplasie kystique multiloculaire rénale de faible potentiel de malignité            Carcinome rénal papillaire            Carcinome rénal associé à la HLRCC            Carcinome à cellules chromophores            Carcinome des tubes collecteurs            Carcinome du rein médullaire            Carcinome associé aux translocations MITF            Carcinome lié un déficit en succinate déshydrogénase (SDHB)            Carcinome tubuleux et mucineux à cellules fusiformes            Carcinome tubulo-kystique            Carcinome associé à la maladie kystique acquise            Carcinome rénal papillaire à cellules claires            Carcinome inclassé</p> <p><b>Tumeurs métanéphriques</b>            Adénome métanéphrique            Adénofibrome métanéphrique            Tumeur stromale métanéphrique</p> <p><b>Tumeurs néphroblastiques</b>            Restes néphrogéniques            Néphroblastome</p> <p><b>Tumeurs mésenchymateuses de l'enfant</b>            Sarcome à cellules claires            Tumeur rhabdoïde            Néphrome mésoblastique congénital            Tumeur rénale ossifiante de l'enfant</p>	<p><b>Tumeurs mésenchymateuses de l'adulte</b>            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><b>Tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses</b>            Néphrome kystique            Tumeur mixte épithéliale et stromale            Synoviosarcome</p> <p><b>Tumeurs neuroendocrines</b>            Tumeur carcinoïde            Carcinome neuroendocrine            Tumeur primitive de neuroectodermiques            Neuroblastome            Phéochromocytome</p> <p><b>Tumeurs lymphoïdes et hématopoïétiques</b>            Lymphome            Leucémie            Plasmocytome</p> <p><b>Tumeurs germinales</b>            Tératome            Choriocarcinome</p> <p><b>Tumeurs métastatiques</b></p>
--	--

## Les scores anatomiques

Les classifications anatomiques telles que le PADUA *Classification System*, le RENAL *Nephrometry Score* [10] et le C-index [11] permettent de décrire les tumeurs rénales selon les critères anatomiques (taille, localisation antérieure ou postérieure, caractère exo/endophytique, proximité avec le sinus rénal) [9].

Elles sont surtout utiles pour décrire de façon standardisée la complexité tumorale et assurer une certaine uniformisation des publications.

Leur utilité en pratique clinique n’a pas été démontrée.

## Facteurs et systèmes pronostiques

### Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques reconnus sont résumés dans le tableau 3. Ils sont essentiellement cliniques et histologiques. De nombreux facteurs biologiques sériques et tissulaires ont été rapportés mais n’ont pas fait la preuve de leur utilité en pratique clinique.

Les facteurs histopronostiques doivent être rapportés dans le compte rendu du pathologiste. Ce sont :

- le sous-type histologique (les carcinomes à cellules claires du rein étant de plus mauvais pronostic que les carcinomes papillaires ou les carcinomes chromophobes) ;
- le grade nucléaire de Fuhrman/grade nucléolaire de l’ISUP ;
- la présence d’une composante sarcomatoïde ou rhabdoïde ;
- la présence d’emboles vasculaires microscopiques ;
- la présence de nécrose ;
- le stade pTNM.

**Tableau 3.** Résumé des facteurs pronostiques du cancer du rein.

Facteurs cliniques	Performance status, score ECOG, index de Karnofsky
	Cachexie
	Symptômes locaux
Facteurs anatomiques	Classification pTNM
Facteurs histologiques	Grade de Fuhrman/Grade nucléolaire
	Sous-type histologique
	Composante sarcomatoïde et/ou rhabdoïde
	Présence d’emboles vasculaires
	Présence de nécrose tumorale
Facteurs biologiques	Polynucléaires neutrophiles, hémoglobine, plaquettes
	LDH
	Calcémie corrigée

## Systèmes pronostiques [12-18]

De nombreux modèles pronostiques ont été publiés pour le cancer du rein localisé ou métastatique. Ils sont surtout utilisés lors de la sélection des patients pour les études cliniques.

En pratique quotidienne, les modèles du MSKCC et de l’IMDC (ou modèle de Heng) doivent être utilisés pour établir le pronostic des patients qui ont un CRM et choisir la thérapeutique adaptée. Les nomogrammes n’ont pas fait la preuve de leur utilité pour la prise en charge des tumeurs localisées.

**Tableau 4.** Modèles pronostiques utilisés pour les cancers du rein localisés.

	UISS	SSIGN	Nomogramme de Karakiewicz
Symptômes liés à la tumeur			×
ECOG Performance Status	×		
Classification TNM	×	×	×
Taille tumorale		×	×
Grade de Fuhrman	×	×	×
Nécrose tumorale		×	

**Tableau 5.** Modèles Pronostiques utilisés au stade métastatique.

	Modèle du MSKCC	Modèle de Heng/IMDC
Karnosky/Performance Status	×	×
Délai entre le diagnostic et le traitement	×	×
Hémoglobine	×	×
Polynucléaires neutrophiles		×
Plaquettes		×
Calcémie corrigée	×	×
LDH	×	

Recommandations	Grade
Il est recommandé d’utiliser la classification TNM 2009	B
Il est recommandé de classer les tumeurs selon leur type histologique et le grade nucléolaire	B
Il est recommandé d’utiliser les systèmes pronostiques (nomogrammes) chez les patients qui ont un cancer du rein métastatique	B
Les marqueurs moléculaires pronostiques ne doivent pas être utilisés en pratique quotidienne	C

## Traitement du cancer du rein localisé

### En cas de petite tumeur du rein (< 4 cm)

#### Place de la NP

##### Intérêt et objectifs

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 [1]. Cette meilleure fonction rénale comparée à la NT pourrait expliquer une meilleure survie observée dans plusieurs études rétrospectives [2,3].

La NP sans clampage a été rapportée pour diminuer la durée d'ischémie chaude [4]. Cependant, dans la limite d'une durée de clampage raisonnable (< 25 min), la préservation du volume parenchymateux semble être le facteur le plus déterminant pour la préservation néphronique [5].

Sur le plan technique, une marge de tissu sain minimale est suffisante, l'essentiel étant de ne pas faire d'effraction de la pseudocapsule tumorale. L'énucléation tumorale ne semble pas accroître le taux de récurrence locale [6]. La marge chirurgicale positive augmente le risque de récurrence locale mais semble avoir un impact oncologique à moyen terme limité sous réserve d'une surveillance rapprochée qui permette un traitement de rattrapage en cas de récurrence [7].

Le seul essai randomisé évaluant NT vs NP n'a pas montré d'avantage de survie dans le groupe NP après un suivi médian de plus de 9 ans [8]. Cependant, cette étude pose de nombreux problèmes méthodologiques et ne peut être considérée comme de haut niveau de preuve dans les recommandations.

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

Quelle que soit la voie d'abord (ouverte vs laparoscopie) de la NP, il n'existe pas de différence en termes de survie spécifique et de survie globale [9-12].

Comparée à la voie ouverte, la voie coelioscopique a montré une supériorité en termes de pertes sanguines et de durée de séjour. À l'inverse, les durées opératoires et d'ischémie chaude sont plus longues [9,13,14]. Les complications postopératoires et la fonction rénale résiduelle à long terme sont similaires [15].

La voie 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, les complications, les marges de résection et la fonction rénale résiduelle sont similaires [16].

Une méta-analyse a comparé les voies mini-invasives (laparoscopie conventionnelle vs robot-assistée) et a montré un avantage du robot en termes de durée d'ischémie et de conversion à la voie ouverte, de variation du débit de filtration glomérulaire et de durée de séjour [17].

Synthèse du niveau de preuve	Grade
La néphrectomie partielle assure une survie similaire à la néphrectomie totale pour les tumeurs T1a ≤ 4 cm	2a
La néphrectomie partielle peut être réalisée par voie ouverte, laparoscopique, ou avec assistance robotique selon l'expertise du chirurgien et le plateau technique disponible	2b
La voie mini-invasive est moins morbide que la voie ouverte	2b

Recommandations	Grade
La néphrectomie partielle est le traitement de première intention des tumeurs T1a lorsqu'elle est techniquement faisable avec une morbidité acceptable	B
Elle peut être faite par voie ouverte, laparoscopique, ou par assistance robotique	B

#### Place de la NT

La NT n'est pas recommandée en première intention en cas de petite tumeur du rein.

Certaines séries rétrospectives comparant NT et NP pour carcinome rénal < 4 cm suggèrent une augmentation de la mortalité toutes causes confondues chez les patients ayant une NT [18-20]. Cependant, dans un essai randomisé fermé prématurément, comparant NT et NP pour des CCR < 5 cm, il n'existait pas de différence de survie globale [21].

Des séries comparant NP et NT ouverte n'ont pas montré de différence en terme de durée d'hospitalisation, de taux de transfusions ou de perte sanguine [22,23]. Les études sont discordantes sur les avantages en termes de durée opératoire [24].

Une série rétrospective comparant NP ouverte et NT coelioscopique pour des tumeurs T1b a montré une augmentation moindre de la créatinine après NP [25]. Une autre étude comparant NP et NT coelioscopique retrouvait une baisse moins importante du débit de filtration glomérulaire dans le groupe NP [26]. La taille tumorale a un rôle dans la perte de fonction rénale après NP. Les patients ayant une tumeur pT1a ont un meilleur DFG que ceux ayant une tumeur pT1b et plus [27].

Deux séries rapportent une meilleure qualité de vie pour les patients opérés par NP. Ceux opérés par NT avaient une angoisse plus importante de vivre avec un rein unique [22].

Aucun essai randomisé comparant les résultats oncologiques entre voie ouverte et laparoscopique n'existe. On dispose d'une étude de cohorte et d'études rétrospectives de faible qualité méthodologique [28]. Des résultats



oncologiques équivalents ont été rapportés. Les données de deux études prospectives [22,28] montraient une hospitalisation plus courte et moins de consommations d'analgésiques dans le groupe laparoscopie. La durée de convalescence était également plus courte, les taux de transfusion étaient identiques malgré des pertes sanguines inférieures chez les patients opérés par laparoscopie [29]. Les complications chirurgicales étaient faibles, sans différence significative mais la durée d'intervention était plus courte chez les patients opérés par voie ouverte.

Les voies d'abord laparoscopiques trans- ou rétropéritonéales ont des résultats oncologiques et de qualité de vie équivalents dans deux essais randomisés [30,31].

Il y a très peu d'études comparant la technique robot-assistée et la coelioscopie standard dont les résultats semblent équivalents [32].

### 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 [33,34], le laser [35,36], les ultrasons focalisés d'intensité élevée, l'électroporation irréversible ou la radiothérapie stéréotaxique [37].

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.

Des indications ponctuelles peuvent être discutées en RCP mais nécessitent de disposer d'un plateau technique adapté et d'un radiologue expérimenté : lésions kystiques, tumeurs > 4 cm de diamètre, tumeurs sinusales, tumeurs multiples (> 3), récurrence après tumorectomie. Ces indications n'ont pas fait l'objet d'un consensus.

Il est difficile d'établir des recommandations en l'absence d'études randomisées comparant les thermo-ablations et la NP. Les données concernant la cryothérapie et la radiofréquence sont rétrospectives et hétérogènes, la plupart du temps sur des populations peu importantes avec un recul limité (recommandation de grade C, niveau de preuve 3) [38]. On peut juste dire que ces deux techniques ne s'appliquent pas aux mêmes populations. Le taux de récurrence locale après thermo-ablation est supérieur à celui de la chirurgie partielle. En conséquence, la radiofréquence et/ou la cryothérapie peuvent être proposées pour le traitement des petites masses rénales chez les patients âgés, porteurs de multiples facteurs de comorbidité ou dont l'espérance de vie est limitée (recommandation de grade C) [38].

La thermo-ablation peut être faite sous anesthésie générale ou sous sédation consciente. La position des électrodes nécessite le plus souvent un contrôle par TDM ou tomographie volumétrique à faisceau conique (*cone-beam* CT), la mise en place des électrodes étant guidée souvent par échographie.

Les taux de récurrence locale (qui regroupent les traitements incomplets et les récurrences locales à distance de l'ablation [39]) varient considérablement dans la littérature et peuvent atteindre 5 % pour la cryoablation et 13 % pour la radiofréquence (vs 3 % pour la chirurgie) [40,41]. Il faut noter que dans la littérature, la cryoablation est le plus souvent réalisée par une approche laparoscopique alors que la radiofréquence est faite de façon quasi exclusive par voie percutanée. D'autres études comme celle publiée récemment par l'équipe de la Mayo Clinic ne montrent pas de différence significative pour la survie sans récurrence entre NP (1 057 patients), cryoablation (187 patients) et radiofréquence (180 patients) pour des tumeurs T1a [42]. Cependant il y avait une différence de suivi qui était beaucoup plus court dans le groupe des thermo-ablations.

Les thermo-ablations sont considérées comme moins morbides que la chirurgie (7,4 % vs 11,1 % de complications globales et 2,3 % vs 5 % de complications majeures respectivement).

Une méta-analyse publiée en 2012 par El Dib comparant cryoablation (457 patients, 13 études par voie laparoscopique, 6 par voie percutanée, 1 par voie ouverte) et radiofréquence (426 patients, 7 études par voie percutanée, 1 par voie laparoscopique, 3 études mixtes) ne montre pas de différence significative en termes d'efficacité (89 % et 90 %, respectivement) ou de complications pour des lésions de taille similaire (2,5 cm et 2,7 cm de diamètre) [43]. Le taux de complication global était comparable malgré des données hétérogènes (19,9 % pour la cryoablation et 19 % pour la radiofréquence).

Synthèse du niveau de preuve	Grade
Des études de faible niveau de preuve suggèrent que le taux de récurrence est plus élevé pour les thermo-ablations que pour la néphrectomie partielle	3
Selon ces mêmes études, il semblerait que les thermo-ablations soient moins morbides que la néphrectomie partielle	3

Recommandations	Grade
Les thérapies ablatives (radiofréquence et cryothérapie) peuvent être proposées pour traiter des petites tumeurs rénales chez les patients âgés avec des comorbidités qui ne sont pas de bons candidats à la chirurgie	C
Le niveau de preuve est insuffisant pour privilégier une technique, ou une voie d'abord par rapport à une autre	C

## 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 [44].

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 [45].

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 [46,47].

Une étude comparative chez les plus de 75 ans avec une tumeur T1 a montré que la survie globale était diminuée chez les patients ayant bénéficié d'une surveillance ou d'une NT comparé à une NP. Cependant, les patients dans le groupe surveillance avaient plus de comorbidités. En analyse multivariée, la survie n'était pas associée au type de traitement après ajustement sur l'âge et les comorbidités [44,48].

Chez des patients sélectionnés avec un âge avancé ou des comorbidités, la surveillance active est un traitement permettant de ne traiter que les patients présentant une progression [49]. Après 5 ans de recul, la surveillance active n'était pas inférieure à une attitude interventionniste en termes de survie [50].

Recommandation	Grade
La surveillance active d'une petite tumeur du rein peut être proposée comme une option aux patients âgés qui ont des comorbidités importantes	C

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

### Place de la NP

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 [1,2]. La NP doit donc être privilégiée dès qu'elle est techniquement possible.

Le taux de complication de la NP est en revanche supérieur à celui de la NT et augmente avec la taille de la tumeur [3]. Il faut tenir compte de ce risque chez les sujets fragiles et/ou âgés.

L'évaluation de la complexité de la tumeur peut être effectuée par les scores morphométriques (RENAL Score, PADUA Score, C-index). Ces scores pourraient avoir une valeur pronostique lorsque la tumeur est > 7 cm [4-6].

### Place de la NT

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 surrenale [7]. La surrenalectomie 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 [8].

Aucune différence n'a été retrouvée concernant les résultats carcinologiques de la NT par laparoscopie vs chirurgie ouverte [14-21]. La laparoscopie permet une diminution des pertes sanguines, de la douleur postopératoire de la durée d'hospitalisation et de la convalescence [14,16,20,22-24] et peut donc être privilégiée par rapport à la voie ouverte lorsque techniquement réalisable. Il n'a pas été mis en évidence de différence oncologique entre les résultats de la voie d'abord rétropéritonéale vs transpéritonéale [25-27]. C'est également le cas pour la laparoscopie standard et la chirurgie robotique [28].

## 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 [29].

Recommandations pour la néphrectomie totale chez les patients T1-T2 NOM0	Grade
Si elle est possible, la néphrectomie partielle est recommandée pour les tumeurs T1b	B
La néphrectomie totale est recommandée pour les tumeurs localisées du rein (stades T1-T2 NOM0) pour lesquelles une chirurgie partielle n'est pas réalisable	C
La laparoscopie est la voie d'abord de choix pour la réalisation d'une néphrectomie totale pour les cancers limités au rein (stades T1-T2 NOM0) quand une chirurgie partielle n'est pas réalisable	C
L'ablation de la surrenale n'est pas recommandée s'il n'y a pas d'envahissement constaté en per-opératoire ou sur l'imagerie préopératoire	B
Le curage ganglionnaire n'est pas recommandé chez les patients N0	A

## Traitement d'un cancer du rein localement avancé

### 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).

## Les principes de la néphrectomie élargie

### Technique : voie ouverte vs laparoscopique

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 [1]. 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 [2,3].

### Intérêt et indications du curage ganglionnaire

Un curage ganglionnaire est recommandé en cas de ganglions palpables ou identifiés sur l'imagerie préopératoire [4]. Son utilité carcinologique n'est pas démontrée mais il permet une meilleure évaluation du stade tumoral (tous les ganglions visibles en imagerie ne sont pas forcément envahis) et de réduire la masse tumorale.

L'utilité oncologique et l'étendue du curage chez les patients cN0 sont discutées [5,6]. En cas d'atteinte ganglionnaire avérée, le taux de survie après néphrectomie est de 10 à 20 % à 5 ans [7].

### Quelle place pour les traitements adjuvants et néo-adjuvants ?

Les patients présentant une tumeur localement avancée ont un risque important de progression métastatique. 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 [8].

À ce jour, aucune étude de phase III n'a montré qu'un traitement adjuvant pouvait apporter un bénéfice en termes de survie [9]. Les résultats des essais évaluant l'efficacité de l'immunothérapie sont négatifs [10]. Plusieurs études testant les thérapies ciblées en adjuvant sont en cours. Les premiers résultats présentés en 2015 sont négatifs [11].

Lorsque les thérapies ciblées sont utilisées en néo-adjuvant, on observe une réponse limitée au niveau de la tumeur primitive (de 9 à 28 %) chez environ 60 % des patients. Le traitement néo-adjuvant par thérapie ciblée ne doit être utilisé que dans le cadre d'essais cliniques ou discuté en RCP au cas par cas [12].

### Situations particulières

#### En cas d'envahissement des organes de voisinage

L'envahissement des organes de voisinage est difficile à prédire. De nombreux patients cT4 sont sur-stadiés 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 [13,14].

#### En cas de thrombus tumoral de la veine cave

Il est recommandé de pratiquer une néphrectomie élargie associée à une thrombectomie cave [15]. L'embolisation artérielle préopératoire ne semble pas apporter de bénéfices [16]. 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 [15,17]. Un plateau technique suffisant incluant la possibilité de circulation extracorporelle et de cardioplogie, 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 [15].

Recommandations	Grade
En cas de tumeur localement avancée, une exérèse chirurgicale avec des marges négatives est recommandée	A
En cas de tumeur localement avancée, la valeur thérapeutique du curage est incertaine. Il peut être recommandé en cas de ganglions pathologiques identifiés sur l'imagerie préopératoire	C
En cas de tumeur avec thrombus cave, une néphrectomie associée à une thrombectomie chirurgicale est recommandée	A
Aucun traitement néoadjuvant ne doit être proposé en dehors d'essais cliniques	A
Aucun traitement adjuvant après néphrectomie ne doit être proposé en dehors d'essais cliniques	A

## Traitement du CRM

### Place de la néphrectomie cyto-réductrice

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 CRM [1-3]. Depuis l'utilisation des thérapies ciblées, aucune étude de haut niveau de preuve n'a évalué la place de la chirurgie dans le CRM. Cependant, dans le modèle de l'IMDC, la NCR semble être un facteur de survie prolongée chez les patients de pronostic bon et intermédiaire. En effet, seuls les patients atteints d'un CRM qui avaient plus de 12 mois de survie et ayant moins de 4 points selon le score de l'IMDC semblaient bénéficier de la NCR [4]. L'essai CARMENA (NCT00930033), essai randomisé de phase III, évalue l'utilité de la NCR chez les patients atteints de CRM et traités par un anti-angiogénique. L'essai SURTIME

(NCT01099423) 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. À l'inverse, il est recommandé de ne pas faire de néphrectomie d'emblée chez les patients en mauvais état général.

Synthèse du niveau de preuve	
La néphrectomie de cytoréduction améliore la survie avant le traitement par INF-alpha chez les patients qui ont un bon état général	1a
La néphrectomie de cytoréduction améliore la survie avant le traitement par anti-angiogénique chez les patients qui ont un bon état général	3
Recommandations	
Une néphrectomie est recommandée chez les patients en bon état général avant un traitement par interféron	A
Chez les patients de pronostic intermédiaire, on peut proposer une néphrectomie cyto-réductrice avant un traitement anti-angiogénique mais l'inclusion dans le protocole CARMENA doit être discutée	C
Chez les patients de mauvais pronostic, la néphrectomie avant traitement antiangiogénique n'est pas recommandée	C
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	C

## Chirurgie des métastases

Les études évaluant la place de la chirurgie des métastases dans le cancer du rein ont fait l'objet d'une revue systématique qui a retenu 16 études d'intérêt ayant inclus 2 235 patients [5]. 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 avec une médiane de 41 mois (intervalle : 23-122) lorsque la métastasectomie était complète contre 15 mois (intervalle : 8,4-55,5) en cas d'absence de métastasectomie ou lorsqu'elle était incomplète [6-11]. En cas de métastase osseuse unique la chirurgie d'exérèse, de stabilisation ou de curetage, améliore la survie globale à 5 ans [12].

Synthèse du niveau de preuve	
Les études sur la chirurgie des métastases sont toutes rétrospectives et de faible niveau de preuve et doivent être interprétées avec les biais qui en découlent	3
Ces études rétrospectives montrent que l'exérèse complète d'une ou de plusieurs métastases chez les patients avec un CRM permet d'obtenir des survies sans récurrence prolongées et retarder la mise en route d'un traitement systémique	3
Recommandations	
Chez les patients oligo-métastatiques, la décision d'exérèse chirurgicale des métastases peut être proposée si elle permet d'obtenir une réponse complète	C
La décision doit être prise au cas par cas en fonction de la localisation des métastases, de l'état général du patient et du plateau technique disponible	C

## 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 [13-16].

Pour les métastases osseuses, une dose unique de radiothérapie ( $\geq 24$  Gy) semble apporter un meilleur contrôle local que la radiothérapie hypofractionnée [16]. Pour les métastases osseuses rachidiennes, il n'y a pas de différence entre une dose unique de radiothérapie stéréotaxique et la radiothérapie conventionnelle [14].

Pour les métastases cérébrales, la chirurgie stéréotaxique ou la radiothérapie stéréotaxique donnent de meilleurs résultats que la radiothérapie pan-encéphalique qui doit être réservée aux patients avec de nombreuses lésions ou aux patients de mauvais pronostic [13]. La radiothérapie concomitante à un traitement antiangiogénique ne semble pas augmenter leur toxicité [17].

L'embolisation des métastases peut être proposée pour réduire le saignement avant chirurgie ou réduire les symptômes de métastases osseuses ou paravertébrales [18, 19].

Peu de données sont disponibles concernant l'utilisation des traitements ablatifs des métastases. Les premières études rétrospectives évoquent l'obtention possible de rémissions prolongées après le traitement de métastases pulmonaires [20, 21]. Ils peuvent être envisagés en cas de métastases uniques ou peu nombreuses, non accessibles à la chirurgie chez des patients de pronostic bon ou intermédiaire.

Synthèse du niveau de preuve	
Les données concernant les traitements locaux des métastases dans le CRM sont limitées et proviennent d'études rétrospectives de faible niveau de preuve	3
Recommandation	
Le traitement local d'une ou de plusieurs métastases peut être proposé dans les situations suivantes : À visée symptomatique Pour prévenir l'apparition de complications locales Pour différer l'instauration ou le changement d'un traitement systémique Pour obtenir une rémission complète et envisager une pause thérapeutique	C

## Traitement médical du cancer du rein

### Classifications pronostiques au stade métastatique

Le modèle de Motzer (ou modèle du MSKCC), qui était utilisé pour définir les groupes pronostiques des patients métastatiques traités par immunothérapie [22], a été validé et mis à jour chez les patients traités par thérapies ciblées. En parallèle, la classification de Heng, développée par l'IMDC, a été établie [23] et régulièrement mise à jour. Elle s'impose désormais comme l'outil le plus utilisé en pratique clinique [24]. La classification de l'IMDC a aussi été validée en deuxième ligne [25] et dans les carcinomes non à cellules claires [26]. Les médianes de survie globale sont respectivement de 43, 23 et 8 mois dans ces trois groupes [24].

### Traitement médical du cancer du rein

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

- quatre inhibiteurs des tyrosines kinases (TKIs) (le sunitinib, le sorafenib, le pazopanib et l'axitinib) ;
- un inhibiteur du VEGF : le bevacizumab associé à l'interféron (IFN) ;
- deux inhibiteurs de mTOR (le temsirolimus et l'everolimus) [27-34].

Leur efficacité a été principalement évaluée dans les carcinomes à cellules claires. Les recommandations de

traitement varient en fonction de l'histologie tumorale et des groupes pronostiques [35]. Il n'a pas été démontré qu'un traitement précoce améliorerait la survie et, en cas de maladie indolente, une période d'observation doit être considérée avant de débiter le traitement médical.

**Tableau 6.** La classification du MSKCC.

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

0 facteur : Bon Pronostic

1 ou 2 facteurs : Pronostic Intermédiaire

3 facteurs ou plus : Mauvais Pronostic

**Tableau 7.** La classification de Heng.

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

0 facteur : bon pronostic

1 ou 2 facteurs : pronostic intermédiaire

3 facteurs ou plus : mauvais pronostic

Recommandations	Grade
Il est recommandé d'utiliser la classification du MSKCC ou de l'IMDC pour évaluer le pronostic d'un patient qui a un cancer du rein métastatique au moment de l'instauration du traitement systémique	C

## Cancers du rein à cellules claires

Les recommandations concernent principalement les cancers du rein à cellules claires et dépendent de la classification pronostique et de la ligne de traitement.

Chez les patients de pronostic bon ou intermédiaire : la mise en route du traitement peut souvent être retardée. En effet, du fait de l'évolution souvent indolente de certains CRM, une période d'observation est recommandée [35].

### Première ligne

Trois médicaments peuvent être recommandés :

- sunitinib ;
- pazopanib ;
- bevacizumab + IFN.

Ces trois options ont le même niveau de preuve (IA). La seule étude comparative entre ces options a montré que le sunitinib et le pazopanib étaient équivalents en termes d'efficacité [33]. Mais une majorité de patients préfère le pazopanib [36]. L'association bevacizumab + IFN est volontiers utilisée dans les formes indolentes.

Chez les patients de mauvais pronostic, le temsirolimus est le traitement de référence [30]. Un TKI (sunitinib ou autre) peut aussi être prescrit en option, en particulier chez les patients avec un bon PS.

### Seconde ligne

Depuis septembre 2015, deux nouvelles thérapies ont modifié les standards de seconde ligne, où deux médicaments avaient antérieurement démontré leur efficacité en cas d'échec d'un premier traitement anti-VEGF (l'everolimus [37] et l'axitinib [34]).

En 2015, le nivolumab, premier inhibiteur de check-point immunitaire (anticorps monoclonal anti PD-1), a montré son efficacité dans les cancers du rein métastatique après échec d'un (ou deux) anti-angiogénique(s), avec un bénéfice en survie par rapport à l'everolimus [38], un profil de tolérance favorable et une amélioration de la qualité de vie.

En parallèle, le cabozantinib, inhibiteur des tyrosines kinases possédant une activité anti-MET, anti VEGFR2, et anti-AXL, a également montré un bénéfice en survie sans progression [39] et en survie globale [40] par rapport à l'everolimus.

Les deux molécules sont désormais approuvées par la *Food and Drug Administration* (FDA). Le nivolumab a reçu

un avis favorable de l'agence européenne du médicament (EMA) en avril 2016 et les étapes de remboursement sont en cours en France. Le cabozantinib est en attente de l'avis de l'EMA. En absence d'accès au nivolumab ou cabozantinib, l'everolimus et l'axitinib sont à recommander après un anti-angiogénique. Le sorafenib représente également une option.

### Troisième ligne

Du fait de l'avènement du nivolumab et du cabozantinib, plusieurs situations cliniques distinctes sont désormais à identifier :

- Après une séquence thérapeutique utilisant deux anti-angiogéniques, le nivolumab et le cabozantinib sont les nouveaux standards. En leur absence, l'everolimus est l'option à privilégier.
- Après une séquence thérapeutique utilisant un anti-VEGF et l'everolimus, le nivolumab et le cabozantinib peuvent être proposés, ainsi que le sorafenib ou un autre TKI (axitinib) ou le rechallenge d'un TKI déjà utilisé [41].
- Après une séquence par un antiangiogénique et le nivolumab, le cabozantinib est la molécule de choix. L'axitinib et l'everolimus sont deux options à envisager en absence d'accès au cabozantinib.
- Après une séquence par antiangiogénique et cabozantinib, le nivolumab est la molécule de choix. S'il n'est pas disponible, l'everolimus et l'axitinib sont les deux options à envisager.

## Cancers du rein 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 cependant inférieure en première ligne aux anti-VEGFR [42-44]. L'inclusion dans un essai clinique doit être encouragée chaque fois que possible. Du fait de la rareté de ces formes, toute tumeur du rein non à cellules claires métastatiques doit être présentée en RCP CARARE du fait de l'existence de ce réseau national depuis 2013 (joignable pour avis sur [carare@gustaveroussy.fr](mailto:carare@gustaveroussy.fr)). Pour les carcinomes des tubes collecteurs (carcinomes de Bellini), ou les cancers médullaires, la chimiothérapie de type urothéliale est une option possible.

**Tableau 8.** Synthèse des recommandations des traitements systémiques dans le CRM.

Sous type histologique et ligne thérapeutique	Classification pronostique	Standard	Option
Carcinome à cellules claires Première ligne	Bon ou intermédiaire	Sunitinib Bevacizumab + IFN Pazopanib	IL2 haute dose Sorafenib Bevacizumab + faible dose IFN
	Mauvais	Temsirolimus	Sunitinib Sorafenib Pazopanib
Carcinome à cellules claires Deuxième ligne	Post cytokines	Axitinib Sorafenib Pazopanib	Sunitinib
	Post-TKI anti-VEGFRs	Nivolumab* Cabozantinib**	Axitinib Everolimus Sorafenib
Carcinome à cellules claires Troisième ligne	Post-deux TKI anti VEGFRs	Nivolumab Cabozantinib	Everolimus
	Post-TKI anti-VEGFR et mTOR	Sorafenib Nivolumab Cabozantinib	Autre TKI anti-VEGFR Rechallenge (TKI qui a été prescrit au début)
	Post-TKI VEGFR / Nivolumab	Cabozantinib	Axitinib Everolimus
	Post-TKI anti-VEGFR / Cabozantinib	Nivolumab	Everolimus Axitinib
Carcinomes non à cellules claires		Sunitinib	Temsirolimus Sorafenib Pazopanib Everolimus

\* Approuvé par l'EMA, en attente de remboursement en France.

\*\* En cours d'approbation par l'EMA, en attente de remboursement en France.

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

## Situations particulières

### Formes génétiques de cancer du rein : les principales anomalies et les indications à la consultation d'oncogénétique

Les formes génétiques représentent 2 à 3 % des cancers du rein. Un diagnostic précoce permet de mettre en place une prise en charge et une surveillance spécifique de ces patients et, lorsque l'anomalie génétique est identifiée, de proposer un dépistage aux apparentés. Ces tumeurs rénales surviennent 20 à 30 ans plus tôt que les formes sporadiques et sont fréquemment bilatérales et multifocales. Une dizaine d'affections de transmission autosomique dominante sont actuellement connues dont quatre principales, prédisposant chacune à un type histologique particulier de tumeurs rénales (Tableau 9).

L'urologue est en première ligne dans le traitement et la surveillance des tumeurs rénales mais l'association fréquente à d'autres manifestations cliniques nécessite le plus souvent une prise en charge multidisciplinaire.

Dans ces maladies génétiques, les tumeurs du rein sont volontiers multifocales et bilatérales, survenant chez des patients jeunes. Cela impose une attitude la plus conservatrice possible du parenchyme rénal (tumorectomie rénale ou thérapies ablatives). Pour la maladie de VHL, le syndrome de Birt-Hogg-Dubé et le carcinome papillaire de type 1, le seuil thérapeutique communément admis est de 3 cm [7,8].

Recommandations	Grade
Une forme génétique de cancer du rein doit être suspectée en présence de tumeurs rénales survenant chez au moins deux apparentés du premier degré	B
Un avis oncogénétique est conseillé dans les situations suivantes : tumeur survenant avant 50 ans, tumeurs bilatérales, tumeur multifocale	B
En cas de tumeurs génétiques multiples, la prise en charge doit être la plus conservatrice possible	C

### Tumeurs kystiques du rein

Les tumeurs du rein ont un aspect kystique dans 5 à 7 % des cas. Les tumeurs kystiques sont généralement peu agressives et de bas grade. La forme anatomopathologique la plus fréquente est le carcinome à cellules claires. Une imagerie en coupes (TDM ou IRM) est recommandée pour caractériser au mieux les lésions kystiques du rein [9-11]. Une échographie de contraste peut être faite en cas de contre-indication au TDM ou à l'IRM [12]. Les tumeurs kystiques sont classées selon la classification de Bosniak en 5 stades allant de I à IV [13,14]. Il n'est pas recommandé de biopsier les tumeurs kystiques, à part éventuellement les kystes Bosniak 4 où un contingent tissulaire est clairement identifié sur les examens d'imagerie.

**Tableau 9.** Les principales prédispositions héréditaires au cancer du rein [1-6].

Affection	Gène	Fréquence et type des tumeurs rénales	Autres manifestations cliniques
Maladie de von Hippel-Lindau	VHL 3p25-26	40-70 % de carcinomes à cellules claires Kystes rénaux	Hémangioblastomes du SNC (60-80 %) et de la rétine (50 %) Kystes (78 %) et tumeurs endocrines du pancréas (5-10 %) Phéochromocytome (24 %) Tumeurs du sac endolymphatique (2-11 %) Cystadénomes de l'épididyme (54 %)
Cancer rénal papillaire héréditaire	MET 7q31	50-67 % de carcinomes papillaires de type 1	Néant
Léiomyomatose cutanéou-utérine héréditaire avec cancer rénal	FH 1q42-43	15-18 % de carcinomes papillaires type 2, carcinome des tubes collecteurs	Léiomyomes cutanés (75 %) et utérins (100 % des femmes)
Syndrome de Birt-Hogg-Dubé	BHD 17p11.2	20-34 % de cancers chromophobes, tumeurs hybrides, oncocytomes, carcinomes à cellules claires	Fibrofolliculomes cutanés (75 %), pneumothorax (24 %), kystes pulmonaires (80 %), polypes et carcinomes colorectaux dans certaines familles



**Tableau 10.** Recommandations thérapeutiques en fonction de la classification des lésions kystiques.

Grade	Caractéristiques	Diagnostic
I	Kyste bénin avec une paroi fine Pas de cloisons, calcifications ou composante tissulaire Densité hydrique Pas de rehaussement à l'injection du produit de contraste	Bénin Aucune surveillance
II	Kyste bénin pouvant contenir une fine cloison De petites calcifications peuvent être présentes dans la paroi du kyste Pas de rehaussement à l'injection du produit de contraste	Bénin Kyste atypique ne nécessitant aucune surveillance
IIIF	Cloisons nombreuses et fines Minime épaissement des parois ou des cloisons Minime rehaussement de la paroi et/ou des cloisons Calcifications régulières de la paroi et des cloisons Kyste hyperdense et entièrement intrarénal et > 3 cm	Probablement bénin Une imagerie en coupe est conseillée tous les ans pendant 5 ans à la recherche d'un rehaussement
III	Paroi épaisse et irrégulière Calcifications épaisses et irrégulières Rehaussement significatif de la paroi et des cloisons	Kyste suspect avec un risque > 50 % de malignité Exérèse du dôme saillant proscrite Chirurgie conseillée selon les règles oncologiques des tumeurs du rein
IV	Kyste avec végétations intrakystiques se rehaussant Paroi épaisse et irrégulière se rehaussant	Kyste malin Indication chirurgicale selon les règles oncologiques

Recommandations	
Les lésions rénales kystiques doivent être classées selon la classification de Bosniak	C
La chirurgie d'exérèse est recommandée pour les lésions classées Bosniak 3 et 4	C

## Suivi

### L'intérêt du suivi

Il n'y a pas de réel consensus sur la surveillance après traitement du cancer du rein. Il n'a pas été prouvé que le dépistage précoce d'une récurrence améliore la survie. Des projets de recherche de grande ampleur sont en cours pour évaluer le bénéfice de la surveillance.

Le suivi après traitement du cancer du rein a pour objectifs : 1) de détecter les complications postopératoires ; 2) de dépister une récurrence locale ou à distance et ; 3) de surveiller la fonction rénale.

De plus, le suivi permet d'améliorer notre connaissance de l'évolution du cancer du rein notamment lorsque les données sont intégrées dans une base de données performante.

La récurrence locale est rare après exérèse de tumeurs localisées (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 [1]. Plus de 95 % des récurrences surviennent dans les 5 premières années du suivi [2].

La TDM abdominale est plus performante que l'échographie pour dépister une récurrence locale [2].

Le risque de développement d'une tumeur sur le rein controlatéral est rare (évalué à 2 %) [3].

Le risque d'apparition de métastases après chirurgie a été évalué entre 30 et 40 % avec un délai médian de 15 mois [3-5].

Le premier site métastatique est pulmonaire. La TDM est supérieure à la radiographie pour la détection de lésions pulmonaires [6].

Plusieurs modèles pronostiques ont été développés pour prédire le risque de survenue de métastases à distance de la chirurgie. Le système UISS est simple d'utilisation et a la meilleure valeur prédictive [7,8].

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.

Il est conseillé de suivre la fonction rénale régulièrement notamment chez les patients qui avaient une insuffisance rénale préopératoire. La fonction rénale est au mieux évaluée par le dosage plasmatique de la créatinine qui permet d'estimer le degré de filtration glomérulaire.

### Quel schéma peut être recommandé après traitement chirurgical d'un cancer du rein localisé ou localement avancé ?

En l'absence de schéma validé, on peut proposer d'adapter le suivi au risque de récurrence tumorale qui peut être évalué simplement par le système UISS (Tableaux 11 et 12).

On peut limiter l'utilisation des examens d'imagerie irradiants pour les patients du groupe de faible risque.

### Quel 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 (niveau de preuve 4).

Les examens les plus performants sont l'IRM et la TDM [9]. Lorsque la surveillance repose sur l'IRM, la recherche de lésions secondaires pulmonaires nécessite un examen scannographique pulmonaire annuel (sans injection de produit de contraste iodé). 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 ovaire, le plus souvent située en périphérie de la lésion au contact de la partie profonde ou du parenchyme rénal non tumoral.

**Tableau 11.** Algorithme de classification du cancer du rein localisé et localement avancé selon l'UISS.

Stade T	T1		T2		T3		T4
Fuhrman	1-2		3-4	1-4	1	2-4	1-4
ECOG	0	1-3	0-3			0	1-3
Groupe à risque	Faible		Intermédiaire			Élevé	

**Tableau 12.** 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 un TDM thoracique sans injection	TDM TAP L'IRM abdominale peut aussi être utilisée associée à un TDM thoracique sans injection
Fréquence	À 6 mois, Puis tous les ans pendant 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

## Quel 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 RECIST ou de Choi. Le suivi au cours d'une thérapie systémique dépend de la molécule et du schéma d'administration utilisés.

Synthèse du niveau de preuve	Grade
Il n'y a pas de consensus sur les modalités de suivi	4
La surveillance après traitement d'un cancer du rein permet de détecter les récurrences et de surveiller la fonction rénale	4

Recommandations	Grade
Le schéma de surveillance après traitement d'un cancer du rein doit être adapté à l'agressivité tumorale, à l'état général du patient et au type de traitement	C
Pour les maladies de faible risque, on peut limiter l'utilisation du scanner	C
Après néphrectomie partielle, le risque de récurrence est plus élevé en cas de marge positive ou de volumineuse tumeur et le suivi doit être plus fréquent chez ces patients	C

## Liens d'intérêts

K. Bensalah : Formateur pour la société Intuitive Surgical ; don de Pfizer pour financer la recherche translationnelle sur le cancer du rein.

L. Albiges : non transmis.

J.-C. Bernhard : non transmis.

P. Bigot : Interventions ponctuelles : rapports d'expertise (Novartis) ; Interventions ponctuelles : activités de conseil (Novartis) ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant (Novartis, Pfizer, Ipsen) ; Conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) (Takeda).

T. Bodin : non transmis.

R. Boissier : Interventions ponctuelles : activités de conseil (Janssen) ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant (Janssen) ; Conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) (Janssen, Ipsen).

J.-M. Corréas : non transmis.

P. Gimel : Interventions ponctuelles : activités de conseil (Pfizer, Novartis, Takeda) ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant (Pfizer, Novartis) ; Conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) (Pfizer, Novartis).

J.-A. Long : Essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (Intuitive) ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant (GSK, Janssen).

F.-X. Nouhaud : Essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (Astellas, Janssen) ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant (Novartis, Ferring, Janssen).

I. Ouzaid : Interventions ponctuelles : activités de conseil (Janssen) ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant (Ipsen) ; Conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) (Pfizer, Ipsen).

P. Paparel : non transmis.

N. Rioux-Leclercq : Conférences : invitations en qualité d'intervenant (Pfizer) ; Conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) (Pfizer).

A. Méjean : Conseil (Pfizer, GSK, Novartis) ; Conférences : intervenant (Pfizer) ; Conférences : auditeur (Novartis, GSK, Zambon).

## Références

### Épidémiologie

- [1] Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Cho HY, Jacqmin D, Lee JE, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60:615-21. doi:10.1016/j.eururo.2011.06.049.
- [2] 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. doi:10.1093/aje/kwm321.
- [3] Hora M, Hes O, Reischig T, Urge T, Klecka J, Ferda J, et al. Tumours in end-stage kidney. *Transplant Proc* 2008;40:3354-8. doi:10.1016/j.transproceed.2008.08.135.

### Diagnostic et évaluation du cancer du rein

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. *Radiology* 2012;262:781-5.
- [6] Cornelis F, Lasserre AS, Tourdias T, Deminière C, Ferrière JM, Le Bras Y, et al. Combined late gadolinium-enhanced and double-echo 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.
- [7] Hindman N, Ngo L, Genega EM, Melamed J, Wei J, Braza JM, et al. Angiomyolipoma with minimal fat: can it be differen-

- tiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques? *Radiology* 2012;265:468-77.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009;182:844-53.
- [11] Heng DYC, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009;27:5794-9.
- [12] Sufirin G, Chasan S, Golio A, Murphy GP. Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. *Semin Urol* 1989;7:158-71.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [10] Kutikov A & Uzzo R G. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J. Urol* 2009;182:844-53.
- [11] Simmons M N, Ching C B, Samplaski M K, Park CH & Gill IS. Kidney tumor location measurement using the C index method. *J. Urol* 2010;183:1708-13.
- [12] Sorbellini M, et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J. Urol* 2005;173:48-51.
- [13] Zisman A, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol* 2001;19:1649-57.
- [14] Frank I, et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J. Urol* 2002;168:2395-400.
- [15] Leibovich BC, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003;97:1663-71.
- [16] Patard JJ, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol* 2004;22:3316-22.
- [17] Karakiewicz PI, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol* 2007;25:1316-22.
- [18] Zigeuner R, et al. External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear-cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology. *Eur. Urol* 2010;57:102-9.

## Classifications et facteurs pronostiques du cancer du rein

- [1] Sobin L, Gospodarowicz M & Wittenkind C. TNM Classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009:255-7.
- [2] Gospodarowicz M K, et al. The process for continuous improvement of the TNM classification. *Cancer* 100, 2004:1-5.
- [3] Kim S P, et al. Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort. *J. Urol* 2011;185:2035-9.
- [4] Novara, G, et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur. Urol* 2010;58:588-595.
- [5] Wittenkind C, Compton, C & Sobin L. A Commentary on uniform Use. UICC International Union Against Cancer. 4th edition. Wiley-Backwell. P. 106-106.
- [6] Moch H, Cubilla A L, Humphrey PA, Reuter VE & Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur. Urol* 2016;70:93-105.
- [7] Delahunt B, et al. Grading of clear cell renal cell carcinoma should be based on nucleolar prominence. *Am. J. Surg. Pathol* 2011;35:1134-9.
- [8] Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM & Reuter VE. WHO classification of tumors of the urinary system and male genitale organs. Lyon:IARC 2016;11-76.
- [9] Ficarra V, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur. Urol* 2009;56:786-93.
- [1] 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.
- [2] 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]
- [3] 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.
- [4] Rais-Bahrami S, George AK, Herati AS, Srinivasan AK, Richstone L, Kavoussi LR. Off-clamp versus complete hilar control laparoscopic partial nephrectomy: comparison by clinical stage. *BJU Int* 2012;109:1376-81.
- [5] Simmons MN, Hillyer SP, Lee BH, Fergany AF, Kaouk J, Campbell SC. Functional recovery after partial nephrectomy: effects of volume loss and ischemic injury. *J Urol* 2012;187:1667-73.
- [6] Minervini A, Ficarra V, Rocco F, Antonelli A, Bertini R, Carmignani G, et al. Simple enucleation is equivalent to traditional partial nephrectomy for renal cell carcinoma: results of a nonrandomized, retrospective, comparative study. *J Urol* 2011;185:1604-10.
- [7] Bensalah K, Pantuck AJ, Rioux-Leclercq N, Thuret R, Montorsi F, Karakiewicz PI, et al. Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2010;57:466-71.
- [8] Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup

- phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;59:543-52.
- [9] 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.
- [10] Lane BR, Gill IS. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *J Urol* 2010;183:473-9.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Choi JE, You JH, Kim DK, Rha KH, Lee SH. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015;67:891-901.
- [18] Zini L, Perrotte P, Capitanio U, Jeldres C, Shariat SF, Antebi E, et al. Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality. *Cancer* 2009;115:1465-71.
- [19] Thompson RH, Kaag M, Vickers A, Kundu S, Bernstein M, Lowrance W, et al. Contemporary use of partial nephrectomy at a tertiary care center in the United States. *J Urol* 2009;181:993-7.
- [20] Jang HA, Kim JW, Byun SS, Hong SH, Kim YJ, Park YH, et al. Oncologic and Functional Outcomes after Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy in T1b Renal Cell Carcinoma: A Multicenter, Matched Case-Control Study in Korean Patients. *Cancer Res Treat* 2016;48:612-20.
- [21] Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2007;51:1606-15.
- [22] 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 nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009;104:470-5.
- [23] D'Armiento M, Damiano R, Feleppa B, Perdonà S, Oriani G, De Sio M. Elective conservative surgery for renal carcinoma versus radical nephrectomy: a prospective study. *Br J Urol* 1997;79:15-9.
- [24] Butler BP, Novick AC, Miller DP, Campbell SA, Licht MR. Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery. *Urology* 1995;45:34-40; discussion 40-1.
- [25] Dash A, Vickers AJ, Schachter LR, Bach AM, Snyder ME, Russo P. Comparison of outcomes in elective partial vs radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma of 4-7 cm. *BJU Int* 2006;97:939-45.
- [26] 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.
- [27] Simmons MN, Chung BI, Gill IS. Perioperative efficacy of laparoscopic partial nephrectomy for tumors larger than 4 cm. *Eur Urol* 2009;55:199-207.
- [28] Hemal AK, Kumar A, Kumar R, Wadhwa P, Seth A, Gupta NP. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol* 2007;177:862-6.
- [29] Ebbing J, Wiebach T, Kempkensteffen C, Miller K, Bachmann A, Günzel K, et al. Evaluation of perioperative complications in open and laparoscopic surgery for renal cell cancer with tumor thrombus involvement using the Clavien-Dindo classification. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:941-52.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Singla N, Gahan J. New technologies in tumor ablation. *Curr Opin Urol* 2016;26:248-53.
- [38] Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol* 2015;67:913-24.
- [39] Ahmed M, Solbiati L, Brace CL, Breen DJ, Callstrom MR, Charboneau JW, et al. Image-Guided Tumor Ablation: Standardization of Terminology and Reporting Criteria - A 10-Year Update. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25:1691-705.e4.
- [40] Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG. Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma--a meta-analysis and review. *J Urol* 2008;179:1227-33; discussion 1233-4.
- [41] Kunkle DA, Uzzo RG. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass : a meta-analysis. *Cancer* 2008;113:2671-80.
- [42] 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.
- [43] El Dib R, Touma NJ, Kapoor A. Cryoablation vs radiofrequency ablation for the treatment of renal cell carcinoma: a meta-analysis of case series studies. *BJU Int* 2012;110:510-6.
- [44] 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.

- [45] 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.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] Patel N, Cranston D, Akhtar MZ, George C, Jones A, Leiblich A, et al. Active surveillance of small renal masses offers short-term oncological efficacy equivalent to radical and partial nephrectomy. *BJU Int* 2012;110:1270-5.
- [49] Crispin PL, Viterbo R, Boorjian SA, Greenberg RE, Chen DYT, Uzzo RG. Natural history, growth kinetics, and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance. *Cancer* 2009;115:2844-52.
- [50] Pierorazio PM, Johnson MH, Ball MW, Gorin MA, Trock BJ, Chang P, et al. Five-year analysis of a multi-institutional prospective clinical trial of delayed intervention and surveillance for small renal masses: the DISSRM registry. *Eur Urol* 2015;68:408-15.
- [11] Terrone C, Cracco C, Porpiglia F, Bollito E, Scoffone C, Poggio M, et al. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006;49:324-31.
- [12] Kim S, Thompson RH, Weight C, Chevillie J, Lohse C, Boorjian S, et al. The Relationship of Lymph Node Dissection with Recurrence and Survival for Patients Treated with Nephrectomy for High-Risk Renal Cell Carcinoma. *J Urol* 2012;187:e233-e4.
- [13] Hutterer GC, Patard JJ, Perrotte P, Ionescu C, de La Taille A, Salomon L, et al. Patients with renal cell carcinoma nodal metastases can be accurately identified: external validation of a new nomogram. *Int J Cancer* 2007;121:2556-61.
- [14] 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 nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *Bju Int* 2009;104:470-5.
- [15] 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.
- [16] Hemal AK, Kumar A, Kumar R, Wadhwa P, Seth A, Gupta NP. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol* 2007;177:862-6.
- [17] Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a population-based competing risk analysis. *Cancer* 2007;109:1763-8.
- [18] Jeon SH, Kwon TG, Rha KH, Sung GT, Lee W, Lim JS, et al. Comparison of laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a retrospective analysis of multi-center results. *Bju Int* 2011;107:817-21.
- [19] Kwon T, Song C, Hong JH, Kim CS, Ahn H. Reassessment of renal cell carcinoma lymph node staging: analysis of patterns of progression. *Urology* 2011;77:373-8.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Ebbing J, Wiebach T, Kempkensteffen C, Miller K, Bachmann A, Günzel K, et al. Evaluation of perioperative complications in open and laparoscopic surgery for renal cell cancer with tumor thrombus involvement using the Clavien-Dindo classification. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2015;41:941-52.
- [23] Peng B, Zheng JH, Li H. Effect of retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy of renal carcinoma (nephroma) on perioperative cell immunity. *J Endourol Endourol Soc* 2008;22:2161-4.
- [24] Steinberg JR, Matin SF. Laparoscopic radical nephroureterectomy: dilemma of the distal ureter. *Curr Opin Urol* 2004;14:61-5.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.

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

- [1] 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.
- [2] Leibovich BC, Blute ML, Chevillie 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.
- [3] Patard JJ, Pantuck AJ, Crepel M, Lam JS, Bellec L, Albouy B, et al. Morbidity and clinical outcome of nephron-sparing surgery in relation to tumour size and indication. *Eur Urol* 2007;52:148-54.
- [4] Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009;182:844-53.
- [5] Kopp RP, Liss MA, Mehrazin R, Wang S, Lee HJ, Jabaji R, et al. Analysis of Renal Functional Outcomes After Radical or Partial Nephrectomy for Renal Masses  $\geq 7$  cm Using the RENAL Score. *Urology* 2015;86:312-9.
- [6] Kopp RP, Mehrazin R, Palazzi KL, Liss MA, Jabaji R, Mirheydar HS, et al. Survival outcomes after radical and partial nephrectomy for clinical T2 renal tumours categorised by R.E.N.A.L. nephrometry score. *Bju Int* 2014;114:708-18.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Blom JHM, van Poppel H, Maréchal JM, Jacqmin D, Schröder FH, de Prijck L, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 2009;55:28-34.
- [10] Dimashkieh HH, Lohse CM, Blute ML, Kwon ED, Leibovich BC, Chevillie JC. Extranodal extension in regional lymph nodes is associated with outcome in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2006;176:1978-82; discussion 1982-1983.

- [29] 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.

## Traitement d'un cancer du rein localement avancé

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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 ( $\geq 10$  cm): A Retrospective Multicentric Study. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14:e335-40.
- [4] 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.
- [5] Capitanio U, Suardi N, Matloob R, Abdollah F, Castiglione F, Briganti A, et al. Staging lymphadenectomy in renal cell carcinoma must be extended: a sensitivity curve analysis. *BJU Int* 2013;111:412-8.
- [6] Sun M, Trinh QD, Bianchi M, Hansen J, Abdollah F, Tian Z, et al. Extent of lymphadenectomy does not improve the survival of patients with renal cell carcinoma and nodal metastases: biases associated with the handling of missing data. *BJU Int* 2014;113:36-42.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Scherr AJO, Lima JPSN, Sasse EC, Lima CSP, Sasse AD. Adjuvant therapy for locally advanced renal cell cancer: a systematic review with meta-analysis. *BMC Cancer* 2011;11:115.
- [10] Wood C, Srivastava P, Bukowski R, Lacombe L, Gorelov AI, Gorelov S, et al. An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372:145-54.
- [11] Hass NB. Adjuvant sorafenib or sunitinib for unfavorable renal carcinoma, an ECOG-ACRIN-led, NCTN phase III trial. *J Clin Oncol* 2015;33:A4508.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Kirkali Z, Van Poppel H. A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion. *Eur Urol* 2007;52:658-62.
- [16] 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.

- [17] Abel EJ, Thompson RH, Margulis V, Heckman JE, Merril 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.

## Traitement du CRM

- [1] 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- $\alpha$ -based immunotherapy compared with interferon  $\alpha$  alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet Lond Engl* 2001;358:966-70.
- [2] Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon  $\alpha$ -2b compared with interferon  $\alpha$ -2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1655-9.
- [3] Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171:1071-6.
- [4] Heng DY, Wells JC, Rini BI, Beuselinck B, Lee J-L, Knox JJ, et al. Cytoreductive nephrectomy with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol* 2014;66:704-10.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Eggener 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.
- [8] Kwak C, Park YH, Jeong CW, Lee SE, Ku JH. Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: comparison with conservative treatment. *Urol Int* 2007;79:145-51.
- [9] Lee SE, Kwak C, Byun S-S, Gill MC, Chang IH, Kim YJ, et al. Metastasectomy prior to immunochemotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Int* 2006;76:256-63.
- [10] Petralia G, Roscigno M, Zigeuner R, Strada E, Sozzi F, Da Pozzo L, et al. 25th Annual Congress of the European Association of Urology. 450 complete metastasectomy is an independent predictor of cancer specific survival in patients with clinically metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol Suppl* 2010;9:162.
- [11] 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.
- [12] Fuchs B, Trousdale RT, Rock MG. Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma: significance of surgical treatment. *Clin Orthop* 2005;187-92.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Ikushima, H., et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1389-93.

- [16] 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.
- [17] Langrand-Escure, J., et al. Safety assessment of molecular targeted therapies in association with radiotherapy in metastatic renal cell carcinoma: a real-life report. *Anticancer Drugs* 2016;27:427-32.
- [18] Forauer, A.R., et al. Selective palliative transcatheter embolization of bony metastases from renal cell carcinoma. *Acta Oncol* 2007;46:1012-8.
- [19] Kickuth, R., et al. Interventional management of hypervascular osseous metastasis: role of embolotherapy before orthopedic tumor resection and bone stabilization. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:W240-7.
- [20] Shu Yan Huo A., L.M.D., King J., Glenn D. Use of percutaneous radiofrequency ablation in pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16:3169-75.
- [21] Soga, N., et al. Percutaneous radiofrequency ablation for unresectable pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009;104:790-4.
- [22] 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.
- [23] Heng DYC, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27:5794-9.
- [24] Heng DYC, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013;14:141-8.
- [25] Ko JJ, Choueiri TK, Rini BI, Lee J-L, Kroeger N, Srinivas S, et al. First-, second-, third-line therapy for mRCC: benchmarks for trial design from the IMDC. *Br J Cancer* 2014;110:1917-22.
- [26] Kroeger N, Xie W, Lee J-L, Bjarnason GA, Knox JJ, Mackenzie MJ, et al. Metastatic non-clear cell renal cell carcinoma treated with targeted therapy agents: Characterization of survival outcome and application of the International mRCC Database Consortium criteria. *Cancer* 2013;119:2999-3006.
- [27] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon  $\alpha$  in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-24.
- [28] Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-34.
- [29] Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon  $\alpha$ -2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103-11.
- [30] Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon  $\alpha$ , or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-81.
- [31] Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32:760-7.
- [32] Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061-8.
- [33] Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722-31.
- [34] Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931-9.
- [35] Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Algaba F, Patard JJ, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii49-56.
- [36] Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, et al. 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;32:1412-8.
- [37] Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-56.
- [38] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-13.
- [39] Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1814-23.
- [40] Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:917-27.
- [41] Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ, Sternberg CN, Szczylik C, Zolnierok J, et al. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;15:286-96.
- [42] Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32:2765-72.
- [43] Tannir NM, Jonasch E, Albiges L, Altinmakas E, Ng CS, Matin SF, et al. Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial. *Eur Urol* 2016;69:866-74.
- [44] Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, Broderick S, Stadler WM, Jones RJ, 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;17:378-88.

## Situations particulières

- [1] Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. *Nat Rev Urol* 2010;7:277-85.
- [2] Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan W, et al. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003;361:2059-67.
- [3] Maher ER, Neumann HPH, Richard S. Von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 2011;19:617-23.
- [4] Schmidt LS, Nickerson ML, Angeloni D, Glenn GM, Walther MM, Albert PS, et al. Early onset hereditary papillary renal carcinoma: germline missense mutations in the tyrosine kinase domain of the Met proto-oncogene. *J Urol* 2004;172:1256-61.
- [5] Grubb RL, Franks ME, Toro J, Middleton L, Choyke L, Fowler S, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a syndrome associated with an aggressive form of inherited renal cancer. *J Urol* 2007;177:2074-9.
- [6] Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, Friis-Hansen L, Richard S, Ungari S, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2009;10:1199-206.



- [7] Joly D, Mejean A, Correas JM, Timsit MO, Deveaux S, Landais P, et al. Progress in nephron-sparing therapy of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *J Urol* 2011;185:2056-60.
- [8] Herring JC, Enquist EG, Chernoff A, Linehan WM, Choyke PL, Walthler MM. Parenchymal sparing surgery in patients with hereditary renal cell carcinoma: 10-year experience. *J Urol* 2001;165:777-81.
- [9] 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.
- [10] Kim JI, Cho JY, Moon KC, Lee HJ, Kim SH. Segmental enhancement inversion at biphasic multidetector CT: characteristic finding of small renal oncytoma. *Radiology* 2009;252:441-8.
- [11] Guzzo TJ, Pierorazio PM, Schaeffer EM, Fishman EK, Allaf M.E. The accuracy of multidetector computerized tomography for evaluating tumor thrombus in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2009;181:486-90.
- [12] Gerst S, Hann LE, Li D, Gonen M, Tickoo S, Sohn MJ. Evaluation of renal masses with contrast-enhanced ultrasound: initial experience. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:897-906.
- [13] Bosniak M.A. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. *Radiology* 2012;262:781-5.
- [14] Warren K.S. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int* 2005;95:939.
- After Nephron-sparing Surgery in Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2010;57:1080-6.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Eggener SE, Yossepowitch O, Pettus JA, Snyder ME, Motzer RJ, Russo P. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence. *J Clin Oncol* 2006;24:3101-6.
- [5] Ljungberg B, Alamdari FI, Rasmuson T, Roos G. Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. *BJU Int* 1999;84:405-11.
- [6] Herold CJ, Bankier AA, Fleischmann D. Lung metastases. *Eur Radiol* 1996;6:596-606.
- [7] Han KR, Bleumer I, Pantuck AJ, Kim HL, Dorey FJ, Janzen NK, et al. Validation of an integrated staging system toward improved prognostication of patients with localized renal cell carcinoma in an international population. *J Urol* 2003;170:2221-4.
- [8] Cindolo L, Chiodini P, Gallo C, Ficarra V, Schips L, Tostain J, et al. Validation by calibration of the UCLA integrated staging system prognostic model for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy. *Cancer* 2008;113:65-71.
- [9] 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.

## Suivi

- [1] Bernhard JC, Pantuck AJ, Wallerand H, Crepel M, Ferrière JM, Bellec L, et al. Predictive Factors for Ipsilateral Recurrence