

A - CLASSIFICATION TNM 1997

T Tumeur primitive

- Tx Tumeur non évaluable.
- T0 Absence de tumeur primitive.
- T1 Tumeur \leq à 7 cm limitée au rein.**
- T2 Tumeur $>$ à 7 cm limitée au rein.**
- T3 Envahissement de la graisse péri-rénale, de la surrénale, de la veine rénale ou cave.
- T3a Envahissement de la graisse péri-rénale ou de la surrénale.
- T3b Envahissement de la veine rénale ou de la VCI sous-diaphragmatique. Envahissement de la VCI sus-diaphragmatique.
- T3c
- T4 Tumeur franchissant le fascia de Gerota

N Ganglions régionaux

- Nx Non évaluables
- No Absence de métastase ganglionnaire.
- N1 Métastase au niveau d'un ganglion unique.**
- N2 Métastase au niveau de plusieurs ganglions.**

M Métastases à distance

- Mx Non évaluables.
- Mo Absence de métastase à distance.
- M1 Métastases à distance.

Commentaires

L'édition de la classification TNM 1997 a modifié la classification TNM 1992. Les modifications concernent:

- **les stades T1 et T2:** la valeur seuil est maintenant 7 cm et non plus 2,5 cm. Le regroupement de toutes les tumeurs de moins de 7 cm limitées au rein dans le stade T1 risque de compliquer la gestion des dossiers et l'analyse de la littérature. Il est proposé de subdiviser le T1 en T1a (\leq 4cm) et T1b ($>$ 4cm et $<$ 7cm). Ceci permet d'ailleurs de distinguer comme l'avait suggéré Campbell et Novick (1995) des groupes de patients dont le pronostic serait différent.

- **le stade T3d est supprimé.**

- **l'évaluation de l'envahissement ganglionnaire :** la taille des adénopathies n'est plus prise en compte et le stade N3 est supprimé. Cette classification a l'intérêt d'être plus précise pour le statut ganglionnaire car l'affirmation d'un stade pN0 justifie l'analyse de 4 à 8 ganglions négatifs.

A noter, que l'atteinte microscopique veineuse, facteur pronostique indépendant au stade T2, n'est pas prise en compte dans cette nouvelle classification.

Référence

GUINAN P. D., SOBIN L. H., ALGABA F., BADELLINO F., Kameyama S., Mc Lennan G., Novick A.C. TNM staging of renal cell carcinoma. Cancer, 1997, 80, 992-993.

B - RECOMMANDATIONS

La prise en charge d'un patient atteint d'un cancer du rein repose sur une évaluation pré-opératoire précise de l'extension locale et à distance de la tumeur. La chirurgie élargie reste le traitement de référence de ces lésions et l'analyse histologique de la pièce opératoire donnera les éléments pronostiques essentiels pour le patient et le suivi thérapeutique. Les indications de chirurgie conservatrice de principe restent controversées dans la littérature et doivent faire l'objet d'une information précise auprès du patient, lorsqu'elles sont proposées.

I. RECOMMANDATIONS DIAGNOSTIQUES :

1. Le minimum requis :

- **La tomодensitométrie abdominale**, couplé à un cliché d'UIV post injection (uro-TDM) est l'examen radiologique de référence dans le bilan d'extension locorégional du cancer du rein. L'étude des densités en unité Hounsfield, l'injection iodée avec analyse du réhaussement tumoral permettent une bonne étude des lésions et de l'envahissement locorégional et veineux. La TDM hélicoïdale, grâce à la rapidité d'acquisition des images, donne, à la phase vasculaire de l'examen, une analyse plus fine de la prise de contraste péri-tumorale et s'avère plus performante que la tomодensitométrie conventionnelle dans le bilan des petites lésions inférieures à 3 cm.

- **L'échographie abdominale** : elle est souvent à l'origine du diagnostic précoce de petites lésions asymptomatiques. Elle garde une place importante dans l'analyse du parenchyme rénal et hépatique, ainsi que dans la recherche d'un thrombus de la VCI, en particulier dans son segment rétrohépatique, mais les résultats sont dépendants de l'opérateur.

- **La tomодensitométrie thoracique**: elle remplace la radiographie pulmonaire dans la recherche de métastases pulmonaires ou de ganglions médiastinaux.

L'acquisition spiralée permet d'obtenir rapidement

dans les centres équipés de cette technologie un bilan d'extension exhaustif, abdominal et thoracique.

- **Les examens biologiques** : Outre le bilan pré-opératoire (NFS, Ionogramme sanguin, bilan de coagulation, groupe sanguin) et l'étude de la fonction rénale par la créatininémie, le dosage de la vitesse de sédimentation représente un bon marqueur pronostic biologique pré-opératoire.

2. Les examens optionnels :

- **Doppler rénal** : Utilisé en complément de l'échographie, il permet d'étudier la liberté de la veine rénale et de la veine cave inférieure, et apprécie le caractère hypervasculaire de la lésion. Les résultats obtenus dépendent de la qualité de l'appareillage utilisé et du radiologue.

- **Imagerie par résonance magnétique** :

Les progrès technologiques appliqués à l'IRM ont amélioré les performances de cet examen dans l'analyse des tumeurs du rein, en particulier dans les formes kystiques. Dans les tumeurs pleines du rein, l'IRM ne semble pas supérieure à l'uro-TDM abdominale. L'IRM est surtout intéressante dans l'évaluation du rétropéritoine et des gros vaisseaux. L'IRM complète l'échographie dans le bilan des thrombus de la veine cave inférieure et permet d'apprécier le niveau supérieur du thrombus, par rapport aux veines sus-hépatiques. En cas de doute persistant sur la hauteur du thrombus, une échographie trans oesophagienne cardiaque peut s'avérer utile.

- **L'artériographie** :

L'artériographie peut être réalisée avant un geste de chirurgie partielle, ou dans les gros volumes tumoraux pour emboliser l'artère rénale et faciliter le geste chirurgical. L'artériographie n'a plus aucune place dans le bilan systématique des tumeurs du rein.

- **La cavographie** :

Ses indications ont pratiquement disparu avec le développement de l'imagerie par résonance magné-

tique et les progrès de l'écho-doppler. Elle donne des informations plus complètes sur la collatéralité.

• **L'urographie intraveineuse :**

Le plus souvent, un cliché d'UIV est réalisé après l'injection de produit de contraste effectuée lors de la TDM abdominale. Néanmoins, ce cliché est souvent insuffisant pour éliminer une tumeur de la voie excrétrice, et l'UIV s'avérera alors un examen indispensable couplé à la cytologie urinaire.

• **La scintigraphie rénale :**

Elle est utile lorsque l'on a un doute sur la valeur fonctionnelle du rein controlatéral (pathologie vasculaire associée, antécédents chirurgicaux...) pour décider d'un geste de chirurgie élargie ou partielle.

• **Scintigraphie osseuse et tomодensitométrie cérébrale :**

Ces deux examens seront demandés lors du bilan d'extension, uniquement devant des signes cliniques évocateurs de lésion secondaire. La tomодensitométrie cérébrale est réalisée systématiquement avant de débiter un protocole d'immunothérapie.

• **Dosages biologiques complémentaires :**

- Calcémie
- Bilan hépatique (SGOT, SGPT, Phosphatases alcalines, gammaGT)

Ces dosages, lorsqu'ils sont perturbés, ont une valeur pronostique et peuvent être l'expression d'un syndrome paranéoplasique ou de métastases .

II. RECOMMANDATIONS THÉRAPEUTIQUES :

La néphrectomie élargie reste le traitement de référence du cancer du rein. Le geste comprend la ligature première de l'artère et de la veine, puis l'exérèse du rein tumoral et de la surrénale ipsilatérale entourée de la graisse périrénale et du fascia de Gérota. Les limites du curage ganglionnaire doivent être précisées dans le compte-rendu opératoire, qu'il s'agisse d'un curage étendu allant du diaphragme à la bifurcation aortique, d'un curage régional, limité en haut et en bas par les deux artères mésentériques supérieure et inférieure ou d'un curage hilaire .

La survie à 5 ans après néphrectomie élargie dépasse 80 % pour les stades pT1 pT2 N0 M0. Les progrès de l'imagerie, la découverte précoce par échographie de tumeurs de petite taille asymptomatiques a renforcé la controverse sur la chirurgie conservatrice, et remis en question le principe de la surrénalectomie systématique pour les lésions polaires inférieures. Les mérites thérapeutiques de la lymphadénectomie sont aussi discutés ; seuls les patients présentant un gros volume tumoral et des micro-métastases ganglionnaires pourraient bénéficier d'un curage étendu.

La chirurgie conservatrice du rein doit répondre à certains impératifs carcinologiques et chirurgicaux, et reste surtout discutée devant une petite lésion (< 3 cm) avec un rein controlatéral normal (chirurgie de principe) ou devant une lésion bilatérale ou développée sur un rein unique (chirurgie de nécessité). Dans la chirurgie de principe, le risque de récurrence sur le rein opéré (4 à 6 %) , ainsi que le pourcentage plus important de complications post-opératoires (8 à 20%) doit faire l'objet d'une information précise au patient avant l'intervention.

• **T1 N0 M0 :** + néphrectomie élargie

+ chirurgie conservatrice en cas de tumeur de moins de 3 cm, lorsque la situation de la tumeur ne compromet pas les règles carcinologiques de la chirurgie et après information précise du patient.

• **T2 N0 M0 :** la néphrectomie élargie est le traitement de choix. Aucun traitement complémentaire n'est justifié.

• **T3 a N0 M0 :** la néphrectomie élargie reste le traitement adapté, la radiothérapie complémentaire adjuvante n'a pas fait la preuve de son efficacité.

• **T3 b N0 M0 :** l'envahissement de la veine rénale est moins péjoratif que l'envahissement ganglionnaire. Sous réserve d'avoir fait le diagnostic avant l'intervention, l'existence d'un thrombus dans la veine rénale ne complique pas le geste de néphrectomie élargie ; un clampage partiel de la veine cave inférieure peut s'avérer utile.

• **T3 c N0 M0 :** l'existence d'un thrombus dans la

veine cave inférieure alourdit le geste chirurgical, d'autant plus que le niveau supérieur du thrombus dépasse l'ostium des veines sus-hépatiques.

L'indication chirurgicale doit prendre en considération l'âge du patient et son état général. La chirurgie doit être complète ; la résection de la veine cave inférieure est parfois nécessaire en cas d'envahissement pariétal. De ce fait, elle doit être parfois réalisée dans un environnement de chirurgie cardiaque pour mettre en place une circulation extra-corporelle. Cette chirurgie délicate est surtout justifiée chez les patients indemnes de métastases ganglionnaires.

- **T4 N0 M0** : l'importance du volume tumoral, le caractère symptomatique de la lésion justifie un geste de néphrectomie élargie. L'embolisation pré-opératoire du rein peut s'avérer utile.

- **Lésion rénale avec envahissement ganglionnaire**
La néphrectomie élargie avec curage sera proposée au patient.

La survie dépend du nombre de ganglions envahis. Les études ne permettent pas d'affirmer la valeur thérapeutiques d'un curage étendu. Les traitements complémentaires adjuvants font l'objet d'études randomisées.

- **Lésion rénale avec métastase à distance** : La place de la néphrectomie reste discuté chez le patient métastatique, de même que le «timing» de la chirurgie au sein du traitement médical.

III. RECOMMANDATIONS DE SUIVI

Le suivi d'un patient opéré d'un cancer du rein dépend du type de chirurgie effectuée (chirurgie élargie ou partielle) et du stade histologique de la tumeur qui fournit les éléments pronostiques. Ces éléments permettent de moduler le rythme des examens paracliniques demandés. Il convient de rappeler la nécessité d'obtenir pour chaque lésion des informations anatomopathologiques sur : l'aspect macroscopique de la tumeur, les critères histologiques tumoraux, le grade de Fuhrman, l'extension microscopique veineuse.

Le suivi du patient répond à 2 objectifs :

- surveillance de la fonction rénale et du rein controlatéral
- diagnostic précoce d'une récurrence locale ou à distance

Il repose avant tout sur l'interrogatoire et l'examen clinique, et sur des examens biologiques (VS, créatininémie) systématiques et des contrôles radiologiques (échographie abdominale, radiographie pulmonaire, TDM thoraco-abdominale).

Les recommandations concernant le suivi d'un patient opéré sont sujettes à discussion : trop d'exams risque d'inquiéter inutilement le patient, par contre des contrôles trop espacés peuvent retarder la prise en charge d'un patient métastatique. Enfin, toute prise en charge par des examens coûteux répétés pose le problème du rapport coût/efficacité. Peu d'études ont évalué ce problème.

Le rythme de la surveillance doit prendre en compte :

- les facteurs pronostiques du cancer du rein :
 - stade TNM
 - envahissement veineux micro ou macroscopique
 - atteinte ganglionnaire.
- le type de chirurgie effectuée (élargie ou conservatrice).
- la fréquence relative des sites métastatiques (poumon, os, foie, cerveau), pour le choix des examens de contrôle.
- l'apparition de nouveaux signes cliniques évocateurs de métastase (douleur osseuse, toux...).

Suivi d'un patient après néphrectomie élargie

- La consultation post-opératoire comprend au minimum un dosage de la créatininémie et de la VS, et une échographie abdominale.
- En cas de lésion de bon pronostic (pT1 - 2 V0 N0 M0), le suivi est annuel avec VS, créatininémie, radiographie pulmonaire et échographie abdominale.
- Si le pronostic est intermédiaire (pT2 - 3, V+ ou N1, M0), le suivi est bi-annuel avec dosage biologique (VS, créatininémie) et alternance tous

les 6 mois de l'échographie abdominale - radiographie pulmonaire et d'une TDM thoraco-abdominale.

- Le groupe de mauvais pronostic (pT4, V+ et N2, grade 3, M+) justifie une prise en charge semestrielle (clinique, biologique et TDM).

Le pronostic de ces patients reste sombre avec une survie à 5 ans de 30 %.

Le dosage biologique répété de la calcémie, des transaminases, des g GT et des phosphatases alcalines est utile surtout s'il existait des anomalies préopératoires.

Suivi d'un patient après chirurgie conservatrice :

En cas de chirurgie conservatrice, le suivi doit prendre en considération le taux de récurrence locale qui varie entre 3 et 10 % en fonction de la durée de suivi des patients, et du stade de la lésion au moment de l'acte chirurgical.

Après une uro-TDM de référence, réalisée en post opératoire (6 mois), le suivi sera annuel avec un dosage de la créatininémie, de la vitesse de sédimentation et une tomodensitométrie.

Le suivi néphrologique doit concerner tous les patients en particulier après chirurgie conservatrice sur rein unique ou lorsque le rein controlatéral est pathologique.

Il comporte:

- des consignes diététiques (boissons abondantes, régime hypoprotidique)
- la suppression des AINS, de certains analgésiques et antibiotiques néphrotoxiques.
- un suivi tensionnel.
- éventuellement, un dosage de la protéinurie des 24 heures.

Au total :

Le suivi des patients opérés doit tenir compte des possibilités de réalisation d'un traitement médical ou chirurgical complémentaire en cas de récurrence tumorale, et des résultats actuels du traitement médical.



C - MISES AUX POINTS

I. ATTITUDE PRATIQUE DANS LES TUMEURS SOLIDES DU REIN DE PETITE TAILLE

C. Coulange

Les tumeurs solides du rein de petite taille (≤ 3 cm) représentent une proportion croissante des tumeurs rénales de découverte fortuite (25%). Dans ce groupe de tumeurs, la fréquence des tumeurs bénignes est importante (15 à 20%), supérieure à celle des tumeurs supérieures à 3 cm.

Les tumeurs du rein de petite taille posent des difficultés de caractérisation en imagerie, surtout lorsque la nature histologique est susceptible de modifier l'attitude thérapeutique.

L'âge et l'état général du patient, la taille et l'aspect de la lésion sur la tomodensitométrie initiale sont les éléments qui vont conditionner l'attitude thérapeutique.

Deux situations sont à envisager :

1. Masses rénales ≥ 1.5 cm

- **densité tomodensitométrique inférieure à 20 UH** et masse rénale régulière et homogène, il s'agit d'une lésion kystique.

- **densité supérieure à 20 UH**, une corrélation avec l'échographie est nécessaire:

* *l'échographie est en faveur d'une lésion kystique*, le diagnostic est établi et aucune autre investigation n'est utile.

* *l'échographie n'est pas contributive*, une nouvelle tomodensitométrie avec injection de produit de contraste est nécessaire à la recherche d'un rehaussement supérieur à 10 UH : si la masse rénale se rehausse, le diagnostic de tumeur solide est établi.

Le rehaussement d'une masse rénale est en faveur du caractère vasculaire de la lésion ; ce critère tomodensitométrique est le plus important dans l'évaluation d'une masse rénale.

L'IRM avec injection de gadolinium peut à ce stade apporter des renseignements utiles, surtout si la tomodensitométrie est équivoque.

Dans certains cas, il peut être licite d'avoir recours à une ponction biopsie percutanée.

2. Masses rénales < 1.5 cm

Lorsque ces lésions ont une **densité supérieure à 20 UH**, l'attitude dépend de l'âge du patient.

* Chez le *sujet de moins de 70 ans*, une échographie permet d'établir le diagnostic de kyste.

Si l'échographie est équivoque, une nouvelle tomodensitométrie est nécessaire.

En l'absence de rehaussement, il s'agit d'un kyste hyperdense qui justifie une surveillance tomodensitométrique.

Si la lésion se rehausse, il peut s'agir d'une petite tumeur et une chirurgie conservatrice peut être proposée.

* Une attitude différente est souhaitable en cas de masse rénale chez un *sujet fragile ou âgé*. En effet, la croissance tumorale est en général lente (< 0.5 cm par an) et il est rare que la masse rénale menace la survie de ces patients.

En conclusion, l'échographie et la tomodensitométrie rénales ont un rôle complémentaire dans l'évaluation des masses rénales équivoques.

La découverte de ces petites tumeurs solides du rein devrait à terme améliorer le pronostic du carcinome à cellules rénales.

Référence

BOSNIAK M. A. The small (≤ 3.0 cm) renal parenchymal tumor: detection, diagnosis and controversies. Radiology, 1991, 179, 307-317.



II. LES SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES

J. L. Descotes

1 Définition

On appelle syndrome paranéoplasique un ensemble de symptômes, de signes cliniques ou d'anomalies découverts dans le cadre d'une tumeur du rein, qui sont en rapport avec cette tumeur et liés à la sécrétion de «médiateurs».

Il correspond à un ensemble de symptômes «non urologiques» dont certains peuvent mettre en jeu le pronostic vital (ex : hypercalcémie). La reconnaissance des syndromes paranéoplasiques est importante pour deux raisons :

- le syndrome paranéoplasique peut permettre de faire un diagnostic précoce d'une tumeur rénale asymptomatique sur le plan urologique.
- dans les formes métastatiques, le traitement chirurgical de la tumeur rénale peut permettre la guérison du syndrome paranéoplasique et le suivi du syndrome paranéoplasique peut représenter un marqueur de la maladie métastatique.

2 Mécanismes

Les mécanismes d'apparition des syndromes paranéoplasiques restent inconnus. On retrouve dans les syndromes paranéoplasiques les plus fréquents (hypercalcémie, hypertension, ...) une production anormale de facteurs hormonaux.

Les syndromes paranéoplasiques peuvent s'expliquer par la sécrétion exagérée de certaines hormones dont la production est effectuée de manière physiologique par le rein (Parathormone, Rénine, Erythropoïétine). Ils peuvent aussi correspondre à la production par le rein de facteurs qui dans les conditions physiologiques ne sont pas sécrétés par cet organe (HCG, Insuline...).

Plusieurs classifications des syndromes paranéoplasiques ont été décrites en fonction, soit des signes cliniques, soit de critères biologiques.

En pratique, compte tenu de la complexité et de la multiplicité des syndromes paranéoplasiques, la classification la plus fréquemment rencontrée différencie les syndromes paranéoplasiques endocriniens des formes non-endocriniennes.

Plusieurs critères définis par RICH caractérisent le SP «hormonal» :

- élévation de la concentration hormonale sérique responsable du symptôme,
- normalisation de ce dosage et régression des conséquences cliniques de cette hypersécrétion après exérèse tumorale,
- élévation de la concentration hormonale au niveau de la tumeur mesurée par des dosages effectués au sein de la vascularisation tumorale,
- persistance d'une concentration élevée du dosage hormonal si la tumeur n'est pas enlevée ou si l'on pratique l'exérèse de la glande normalement en cause dans cette hyperproduction hormonale (ex : parathyroïdectomie, surrénalectomie),
- possibilité de synthèse in vitro de cette hormone par le tissu tumoral,
- réascension du dosage de l'hormone en cas de reprise évolutive de la maladie.

En pratique, l'urologue doit, dans le cadre du cancer du rein, évoquer certains syndromes paranéoplasiques et demander des dosages biologiques adaptés à la sémiologie clinique. La reconnaissance d'un syndrome paranéoplasique peut justifier un traitement chirurgical d'exérèse tumorale même chez un patient métastatique.

Le tableau ci dessous résume les principaux syndromes paranéoplasiques décrits dans la littérature.

Signes cliniques associés à l'hypersecretion	Hormone impliquée	Signes biologiques associés
Nausée, Anorexie, Constipation, Faiblesse musculaire, Asthénie, Anorexie, Douleur abdominale, Syndrome confusionnel, Comas polyurique, Déshydratation.	Parathormone ?? Probablement autres mécanismes hormonaux indépendants de la production ectopique de PTH.	Hypercalcémie, Hypophosphatémie, Elévation PTH.
Hypertension, Erythrocytose	Rénine	Hypokaliémie, Alcalose métabolique, (Hyperaldostéronisme secondaire)
Hypertension	Erythropoïétine	
Puberté précoce, Gynécomastie, Hirsutisme, Oligoménorrhée Gonadotropine	HCG	Elévation HCG
Galactorrhée, Oligoménorrhée, Aménorrhée, Impuissance, Baisse de la libido, Infertilité	Prolactine	Hyperprolactinémie
Malabsorption digestive, Dysfonction intestinale	Entéroglucagon	
Malaises, Polyurie	Insuline like hormone	Hypoglycémie
«Masculinisation»	Hormone placentaire	HCG ↑- FSH ↑
Hypotension	Prostaglandines	
Syndrome de Cushing Obésité Hyperpigmentation cutanée Ostéoporose HTA...	ACTH	Hypokaliémie Alcalose métabolique Hyperinsulinisme

Cette description des syndromes paranéoplasiques n'est pas exhaustive, et certains SP apparaissent plus importants que d'autres:

Syndromes paranéoplasiques	Incidence (%)
- Hypercalcémie	10-20
- Cachexie	33
- Hypertension	25
- Anémie	20-40
- Hyperglycémie	10-20
- Syndrome de Stauffer	3-20
- Erythrocytose	1-8
- Amylose	3-5

3. L'hypercalcémie

a) Les points essentiels:

Syndrome paranéoplasique le plus fréquent dans le cancer du rein

L'hypercalcémie associée au cancer du rein n'est pas synonyme de SP (certaines hypercalcémies sont la conséquence de l'activité ostéolytiques des métastases osseuses)

Dans sa forme sévère, l'hypercalcémie est une urgence thérapeutique

En cas d'échec du traitement médical, la néphrectomie peut s'imposer.

b) Les signes cliniques :

L'hypercalcémie doit être évoquée devant des signes cliniques variés qui dépendent de nombreux facteurs dont l'état général du patient et l'ancienneté du désordre biologique. L'asthénie, des nausées, un syndrome confusionnel inexplicé justifie la réalisation de ce dosage et peut faire découvrir une tumeur du rein asymptomatique. Certains signes sont plus spécifiques qu'ils soient neurologiques (faiblesse musculaire, abolition des réflexes ostéotendineux...), cutanés (rashes) ou cardiaques (troubles du rythme, bradycardie, ...)

c) Les anomalies biologiques: L'hypercalcémie est rarement isolée

On retrouve le plus souvent l'association

Hypercalcémie ; hypercalciurie.

Hypophosphorémie

Élévation de l'élimination urinaire de l'AMPc

d) Les signes électriques : ils sont spécifiques

Allongement de PR

Raccourcissement de QT

Allongement du QRS, mais aussi,

Troubles du rythme. (bradyarythmie, asystolie..)

e) Les facteurs hormonaux en cause :

Pendant de nombreuses années l'hypercalcémie paranéoplasique a été attribuée à une sécrétion inappropriée par la tumeur de PTH. Il semble que d'autres facteurs hormonaux soient aussi impliqués:

- PTHrP (Parathormone Related Protéine) : ce facteur agit en compétition avec la PTH sur les récepteurs et entraînerait, par l'intermédiaire de facteurs de croissance, et de l'AMP cyclique, une augmentation in vitro de la résorption osseuse et une hypercalcémie chez l'animal.

- OAF (Osteoclast Activating Factor)

- TGF-alpha (Transforming Factor Alpha)

- Interleukine 1

- Prostaglandine E

- TNF (Tumor necrosis factor)

Ces facteurs agissent essentiellement par la stimulation des ostéoclastes.

f) Le traitement :

Le traitement de l'hypercalcémie maligne est une urgence thérapeutique qui permet de soulager rapidement les symptômes aigus et de prévenir le décès secondaire aux troubles cardiaques.

Le traitement est fonction de l'étiologie de l'hypercalcémie et diffère s'il existe des métastases ostéolytiques responsables d'une libération excessive du calcium squelettique.

Il repose sur :

- l'hydratation de ces patients déshydratés en raison des vomissements et de la diminution de la concentration des urines induite par l'hypercalcémie.

- puis l'apport sodé

- les diurétiques qui favorisent l'élimination du calcium

On peut associer des médicaments bloquant la résorption osseuse :

+ Mitramycine

+ Diphosphonates

+ Glucocorticoïdes

4 L'hypertension :

a) Les points essentiels :

Première description par HOLLIFFIELD en 1975

Plusieurs mécanismes évoqués dont la sécrétion de rénine par la tumeur retrouvée chez 1/3 des patients.

Résistance aux traitements antihypertenseurs habituels

La néphrectomie permet le plus souvent le contrôle de l'HTA

b) Autres mécanismes évoqués :

Comme dans l'hypercalcémie paranéoplasique, l'hypertension associée à une tumeur du rein peut avoir d'autres explications :

- Compression de l'artère rénale par la tumeur
- Shunt artérioveineux lié à l'hypervascularisation tumorale
- Obstruction urétérale
- Hypertension liée à des métastases cérébrales
- Tumeur de la zone juxtaglomérulaire (hémangiopéricytomes)
- Compression sous capsulaire liée à des hémorragies sous capsulaires responsables de foyers ischémiques,
- Iatrogènes, post embolisation.

Dans l'HTA paranéoplasique liée à une hypersécrétion de rénine, le taux de cette hormone doit se normaliser après néphrectomie.

Lorsque l'hypertension artérielle régresse après la néphrectomie on peut considérer qu'il s'agit d'un syndrome paranéoplasique, et certaines études ont pu confirmer l'existence d'une hypersécrétion de rénine d'origine tumorale. L'utilisation de ce dosage comme marqueur tumoral peut s'envisager ainsi que le dosage de son précurseur (prorenine). Néanmoins, il n'existe pas toujours de corrélation entre la clinique et les valeurs biologiques de ces dosages.

c) Pronostic

L'HTA dans le cancer du rein n'est pas considérée comme un facteur de mauvais pronostic. La néphrectomie normalisera la tension artérielle dans 70 à 85 % des cas, et il faut souligner la fréquence de certaines formes histologiques (tumeur de Wilms, adénocarcinomes à cellules claires de bas grade) associées à ces formes hypertensives, et la possible valeur prédictive de la réapparition de l'HTA corrélée avec une récurrence tumorale.

5. Erythrocytose - Polycythémie

L'existence d'une érythrocytose isolée sans hypoxie, sans leucocytose, sans thrombocytose, sans splénomégalie associée, doit faire évoquer en priorité le diagnostic de tumeur rénale associée, que l'on retrouve dans 3 à 10 % des cas.

Mécanismes de production de l'érythropoïétine dans le cancer du rein

- Dans ce syndrome paranéoplasique, des études sur l'animal ont mis en évidence la production directe d'érythropoïétine par la tumeur, de même que le rôle stimulant de l'AMP cyclique et le rôle inhibiteur du calcium et de la calmoduline dans la sécrétion d'érythropoïétine.

- L'érythropoïétine peut aussi être synthétisée par les cellules endothéliales du tissu interstitiel en réponse à l'hypoxie.

- D'autres mécanismes de production sont décrits dont une sécrétion secondaire à l'élévation de la pression intrarénale liée à l'effet de masse tumorale.

6. La fièvre

Il s'agit bien sûr d'une manifestation non spécifique, isolée dans 2% des cas, et associée à d'autres symptômes dans 12 à 40 % des cas.

Les mécanismes en jeu sont nombreux:

- Synthèse de toxines
- Nécrose tumorale
- Sécrétion des substances «pyrogènes»:

Prostaglandines

Interleukine 1

Tumor necrosis factor

La néphrectomie doit entraîner la défervescence thermique.

Blay JY, Rossi JF, Wijdenes J, Menetrier-Caux C, Schemann Sn Négrier S, Philip T and Favrot M. Role of interleukine-6 in the paraneoplastic inflammatory syndrome associated with renal cell carcinoma. *Int. J. Cancer*, 1997, 72 : 424-430

Gold PJ, Fefer A and Thompson JA. Paraneoplastic manifestation of renal cell carcinoma. *Seminars in Urologic Oncology*, 1996, 14 : 216-222

Walther McM, Patel B, , Choyke PL, Lubensky IA, Vocke CD, Harris C, Venzon D, Burtis WJ and Linehan WM. Hypercalcemia in patients with metastatic renal cell carcinoma : effect of nephrectomy and metabolic evaluation. *J. Urol.*, 1997, 158 : 733-739.



7. Syndrome de Stauffer :

Dysfonctionnement hépatique en l'absence de métastases

Signes cliniques : Fièvre, perte de poids, fatigue...

Biologie : élévation des phosphatases alcalines (> 100 Unités), éventuellement des transaminases ; hypoprothrombinémie...

Associé à une tumeur de moins bon pronostic surtout si autres syndromes paranéoplasiques sont associés.

La persistance d'anomalies biologiques hépatiques après néphrectomie peut traduire l'existence de métastases à distance ou d'une exérèse incomplète.

Conclusion :

L'existence d'un syndrome para-néoplasique dans le cadre d'une tumeur du rein justifie souvent une attitude chirurgicale, même chez des patients métastatiques, afin d'améliorer la sémiologie fonctionnelle clinique et biologique des patients. La physiopathologie de ces syndromes reste imprécise et fait probablement appel à des phénomènes immunologiques comme en témoignent de nombreuses corrélations faites entre ces syndromes et l'augmentation des cytokines.

Références

Chuang YC, Lin ATL, Chen KKC, Chang YH, Chen MT and Chang LS. Paraneoplastic elevation of serum alkaline phosphatase in renal cell carcinoma : incidence and implication on prognosis. *J. Urol*, 1997, 158 : 1684-1687

Gil H, de Wazières B, Desmurs H, Fest T et Dupond JL. Syndrome de Stauffer révélateur d'un cancer du rein : une cause de syndrome inflammatoire avec cholestase anictérique. *Rev. Med. Interne*, 1995, 16 : 775-777

III. PLACE DE LA CHIRURGIE DANS LES FORMES MÉTASTATIQUES

Th. Piéchaud

Le problème d'une décision chirurgicale se pose à deux niveaux :

- la néphrectomie,
- la chirurgie d'exérèse des métastases.

1. Néphrectomie élargie

Elle ne pourrait être proposée à visée curatrice que dans des cas exceptionnels de cancer rénal, avec métastase unique, dont l'exérèse est envisageable au cours du même temps opératoire [6].

Dans les autres cas de tumeur métastatique, la durée de survie après néphrectomie est dépendante de facteurs pronostiques (thrombus veineux, grade, localisations métastatiques multiples, facteurs biologiques), et peut aller de 6 mois à + 5 ans selon le nombre de facteurs associés [3, 6].

Le rôle de la néphrectomie comme facteur de régression des lésions métastatiques ou de ralentissement de leur évolution est très discuté (inférieur à 1 %), ce d'autant qu'il a été constaté de véritables régressions spontanées de métastases.

De plus, la néphrectomie élargie dans le cas de tumeur métastatique est grevée d'un taux de mortalité objectif de l'ordre de 5 à 6 % [5].

L'indication de la néphrectomie reste justifiée en cas de tumeur symptomatique (douleurs, signes compressifs et surtout hématuries), car elle offre un meilleur contrôle local. Cependant l'embolisation peut aussi être proposée dans ce type d'indication.

Par contre, elle ne pourra garantir une amélioration des manifestations systémiques liées au développement de la tumeur qui peuvent être entretenues par les foyers métastatiques.

L'influence de la néphrectomie sur le pronostic vital dans le cas de cancer rénal découvert à un stade métastatique (30 %), est très discutée : une série comparative de FLAMM [3] donnerait un avantage, en terme de survie, au groupe néphrectomisé par rapport à un groupe sans chirurgie. Toutefois, cette

interprétation est difficile car les patients du groupe opéré présentent de meilleurs facteurs pronostiques que ceux du groupe opposé, et que l'on ne peut préciser ceux qui reviennent dans cette différence de résultats, à la néphrectomie et aux facteurs pronostics généraux.

La néphrectomie reste enfin une indication de principe comme premier temps du traitement lorsque le patient est inclus dans un protocole d'immunothérapie. La chirurgie semble apporter une différence significative en termes de taux de réponse à l'immunothérapie et de survie. Toutefois, ces résultats sont issus d'études non randomisées et comparent des groupes de patients numériquement très différents.

Au total, la néphrectomie ne doit pas être une indication de principe devant un cancer rénal métastatique au moment de sa découverte. Elle reste logique pour le traitement des formes compliquées (dououreuses, hématuriques). Des études prospectives randomisées devraient être initiées pour préciser son efficacité en complément de l'immunothérapie.

2. Chirurgie des métastases

Les sites préférentiels pour les métastases du cancer rénal sont le poumon, le foie, le squelette, la glande surrénale. Tous les organes cependant peuvent être concernés.

Les métastases sont présentes au moment du diagnostic de la tumeur rénale dans près de 30 % des cas. Pour le reste, elles apparaissent dans l'évolution à distance de la néphrectomie, avec un délai d'apparition dont la longueur avait pour certains une valeur pronostique. Toutefois, cette notion est encore discutée par d'autres séries qui ne reconnaissent aucune corrélation entre le délai d'apparition de ces métastases et la durée de la survie [11, 1].

L'attitude chirurgicale dépend bien sûr du site et du nombre des métastases, ainsi que des facteurs pronostiques généraux qui conditionnent l'accès à une chirurgie d'exérèse.

Dans le cas de métastases pulmonaires, la présence d'une localisation unique peut justifier l'exérèse qui, pour certains, améliore le pronostic, ce d'autant que le temps de doublement de la taille de cette métastase est long [11].

L'association de la chirurgie pulmonaire a un protocole d'immunothérapie générale pour assurer l'éra-

dication du tissu résiduel après ce type de traitement, semble prolonger la période de rémission [10]. Toutefois, ces résultats proviennent d'études rétrospectives avec un recul trop court pour être encore une certitude.

Les métastases cérébrales sont fréquentes, le plus souvent radio-résistantes et exposent à des complications locales à type d'hémorragies intra-tumorales ou d'hématomes intra-cérébraux. Une exérèse chirurgicale est donc logique à envisager et WRONSKI, [12] sur une série de 50 patients opérés de métastases cérébrales d'origine rénale, estime avoir pu assurer une résection en bloc dans 36 cas et reconnaît obtenir des survies prolongées et un pourcentage de malades pouvant aspirer à des survies prolongées plus importantes que dans les séries habituelles, certainement grâce à cette chirurgie cérébrale. Il existe néanmoins des facteurs pronostiques importants pour les résultats et en particulier l'absence de déficit neurologique au moment de la craniotomie.

Les localisations osseuses sont également fréquentes. La chirurgie de ces lésions n'offre aucun avantage en terme de survie, mais peut apporter un confort de survie en contrôlant la douleur et en améliorant l'aspect fonctionnel [4].

La radiothérapie peut également être proposée au traitement des métastases douloureuses avec des doses de 30 à 42 GY et une probabilité de résultat sur la douleur de l'ordre de 60 % [11].

L'apparition d'une tumeur sur le rein controlatéral, peut être considérée comme une localisation métastatique de la tumeur initiale, ou comme une authentique tumeur primitive du rein restant. Dans tous les cas, la chirurgie doit être proposée comme traitement de ce type de lésion, et, dans la mesure du possible, être une chirurgie partielle et conservatrice.

L'existence de métastases surrenaliennes est fréquente lorsqu'il s'agit d'une localisation homolatérale découverte au moment du diagnostic de la lésion rénale, la néphrectomie élargie emporte dans le même temps la glande surrenale et assure l'exérèse de la métastase. Lors de l'apparition d'une localisation secondaire controlatérale, une solution chirurgicale se justifie associée à un traitement hormonal substitutif. L'indication d'une surrenalectomie homolatérale préventive au cours de la néphrectomie reste encore discutée et suscite des avis très contradictoires [11, 8].

D'autres localisations, moins fréquentes, peuvent justifier l'indication d'une chirurgie d'exérèse, surtout en cas de métastase unique (pancréas, thyroïde, parotide) [11].

Références

1. Dineen M.K., Pastore R.D., Emrich L.H., Huben R.P. Results of surgical treatment of renal cell carcinoma with solitary metastases J.Urol, 140, 277-279, 1998
2. Flamm J., Wober J. Status of surgery in the treatment of metastatic renal cell carcinoma Wien Klin Wochenschr, 1987, 99, 838-842,
3. Giberti C., Oneto F., Martorana C., Rovida S., Carmignani G. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma Eur.Urol., 1997, 31, 40-48
4. Katzner M., Schvingt E. Operative treatment of bone metastases secondary for metastatic renal carcinoma Prog. Clin. Biol. Res., 1990, 348, 151-168
5. Middleton A.W. Indications for and results of nephrectomy for metastatic renal carcinoma Urol.Clin.North Am., 1980, 7, 711-717
6. Miyao N., Oda T., Shigyou M., Takeda K., Masumori M., Takahashi A., Kitamura A., Tsukamoto T. Pre-operatively determined prognostic factors in metastatic renal carcinoma Eur.Urol., 1997, 31, 292-296
7. Neves R.J., Zincke H.Z., Taylor W.F. Metastatic renal cell carcinoma and radical nephrectomy : identification of prognostic factors and patients survival J.Urol, 1988, 139, 1173-1176
8. Sandock D.S., Steffel A.D., Resnick M.I. Adrenal metastases from renal cell carcinoma Role of ipsilateral adrenalectomy and definition of stage Urology, 1997, 49, 1, 28-31,
9. Snow R.M., Schellhammer R.F. Spontaneous regression of metastatic renal cell carcinoma Urology, 1982, 20, 177-181
10. Tanguay S., Swanson D.A., Pitnam J.B. Renal cell carcinoma metastatic of the lung : Potentiel benefit in the combination of biological therapy and surgery J.Urol, 1996, 156, 1586-1589
11. Van Poppel H., Baert L. Nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma and surgery for distant metastases Acta Belgica Urologica, 1996, 64, 2, 11-17
12. Wronski M., Arbit E., Russo P., Galichi J.H. Surgical resection of brain metastases from renal cell carcinoma in 50 patients Urology, 1996, 47, 2, 187-193



IV. L'IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU REIN MÉTASTATIQUE

C. Pfister

Le cancer du rein représente 3% de l'ensemble des tumeurs malignes de l'adulte et se place au 3^{ème} rang des cancers urologiques. Son évolution reste imprévisible puisque certaines localisations métastatiques peuvent apparaître après un recul de 10 ans. Dans 15 à 25% des cas, il existe d'emblée une diffusion métastatique lors du diagnostic. L'organe le plus volontiers intéressé est le poumon (60% des cas). Le pronostic spontané de tels patients demeure sombre avec une survie moyenne de 10 mois.

L'originalité du cancer du rein métastatique réside dans l'existence d'une chimio-résistance spontanée des cellules tumorales, par une expression anormalement élevée de la glycoprotéine membranaire 170 du gène MDR. L'immunothérapie représente de ce fait un modèle privilégié de traitement médical. Si les résultats initiaux de la thérapie cellulaire (LAK et TIL) sont encourageants, cette approche thérapeutique demeure encore aujourd'hui expérimentale. En pratique courante, après réduction du volume tumoral par néphrectomie élargie, le traitement de référence repose, depuis l'étude multicentrique CRECY [1], sur l'association interleukine 2 et interféron alpha. La toxicité liée à l'interleukine 2 intraveineuse demeurant le point critique. Utilisant cette association par voie sous cutanée en ambulatoire, Atzpodien [2] a rapporté 28% de réponse au traitement avec une durée moyenne de survie de 23 mois pour les réponses complètes. Ces données très optimistes n'ont pas été confirmées par différentes publications récentes. L'étude SCAPP II a permis de tester la tolérance et d'analyser l'efficacité en terme de réponse et de survie de l'association concomitante de l'interleukine 2, de l'interféron alpha et du 5 FU [3]. Le taux global de survie était respectivement de 55% à un an, de 33% à deux ans. Le taux de réponse objective étant donc inférieur à 20% et ce d'autant qu'il existe des facteurs de mauvais pronostic désormais bien définis : performance status > 2, nombre de sites métastatiques > 2 et localisation au niveau du système nerveux central, délai entre le diagnostic de la tumeur et l'apparition de

la métastase < 12 mois. Des résultats similaires ont été publiés par le Groupe Français d'Immuno-thérapie, démontrant ainsi que l'administration de 5 FU ne permet pas d'améliorer les taux de réponse et de survie[4]. Enfin, aucune corrélation entre la toxicité et la réponse tumorale n'a été démontrée dans la littérature.

En conclusion, il paraît aujourd'hui raisonnable d'exclure d'un programme d'immunothérapie, les malades ayant un cancer du rein métastaté avec de trop nombreux facteurs de mauvais pronostic. Il est nécessaire d'élaborer une possibilité de «traitement à la carte», visant à obtenir des programmes comparables aux études de référence tout en permettant de limiter la toxicité des produits (étude SCAPP III en cours). L'enjeu des prochaines années repose sans doute sur la définition de facteurs pronostiques susceptibles de prévoir une évolution métastatique, permettant peut être d'envisager alors un traitement adjuvant post-opératoire immédiat par immunothérapie.

Références

1. S. Negrier, B. Escudier. The FNCLCC Crecy trial : Interleukin 2 + Interferon is the optimal treatment to induce responses in metastatic renal cell carcinoma. In proceedings of ASCO, 628, May 1996.
2. E. Lopez Hanninen, H. Kirchner, J. Atzpoiden. Interleukin-2 based home therapy for metastatic renal cell carcinoma : risks and benefits in 215 consecutive single institution patients. J. of Urol., 1996, 156 : 19-25.
3. J.M. Touani, C. Pfister, J.F. Berdah et al. for the Subcutaneous Administration Proleukin Program Cooperative Group. Outpatient treatment with subcutaneous Interleukin 2 and Interferon alpha administration in combination with Fluorouracil in patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma : results of a sequential non randomized phase II study. J. Clin. Oncol., 1998, 16, 7 : 2505-2513.
4. A. Ravaud, B. Audhuy, F. Gomez et al. for the Groupe Français d'Immunothérapie. Subcutaneous Interleukin 2, Interferon alfa 2 a and continous infusion of Fluorouracil in Metastatic Renal Cell Carcinoma : a multicenter phase II trial. J. Clin. Oncol., 1998,16, 8: 2728-2732.

