
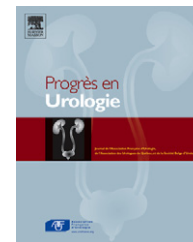




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Intérêt de la néphrectomie partielle pour la préservation de la fonction rénale des patients ayant une tumeur rénale de plus de 4 cm[☆]

Nephron-sparing surgery is superior to radical nephrectomy in preserving renal function outcome in tumors larger than 4 cm

F. Boulière^a, M. Crepel^a, P. Bigot^b, G. Pignot^c,
T. Bessedé^d, A. de la Taille^e, L. Salomon^e, J. Tostain^f,
L. Bellec^g, M. Soulié^g, P. Rischmann^h,
J.-C. Bernhard^h, J.-M. Ferrière^h, C. Pfisterⁱ,
B. Albouyⁱ, M. Colombel^j, L. Zini^k, A. Villers^k,
J. Rigaud^l, O. Bouchot^l, J.-J. Patard^{d,*}

^a Service d'urologie, CHU de Rennes, université Rennes-1, 2, rue Henri-Le-Guilloux, 35033, Rennes, France

^b Service d'urologie, CHU d'Angers, université d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers, France

^c Service d'Urologie, université René-Descartes, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France

^d Service d'urologie, CHU Le-Kremlin-Bicêtre, université Paris-XI, AP-HP, 78, rue Général-Leclerc, 94275 Le-Kremlin-Bicêtre, France

^e Service d'urologie, hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France

^f Service d'urologie-andrologie, CHU de Saint-Étienne, université Jean-Monnet, 34, rue, Francis-Baulier, 42023 Saint-Étienne cedex 2, France

^g Service d'urologie, université Paul-Sabatier, hôpital Rangueil, 1, avenue Jean-Poulhès, 31403 Toulouse cedex 04, France

^h Service d'urologie, CHU de Bordeaux, université Bordeaux-2, hôpital Pellegrin, Victor-Segalen, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux, France

ⁱ Service d'urologie, CHU de Rouen, 1, rue de Germont, 76038 Rouen cedex, France

^j Service d'urologie, CHU de Lyon, 5, place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03, France

^k Service d'urologie, hôpital Huriez, CHU de Lille, 59037 Lille cedex, France

^l Service d'urologie, CHU de Nantes, Hôtel-Dieu, 1, place Alexis-Ricordeau, 44000 Nantes, France

Reçu le 22 septembre 2010 ; accepté le 26 mai 2011

Disponible sur Internet le 16 juillet 2011

[☆] Niveau de preuve : 5.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean-jacques.patard@bct.aphp.fr (J.-J. Patard).

MOTS CLÉS

Cancer du rein ;
Néphrectomie
partielle ;
Fonction rénale ;
Débit de filtration
glomérulaire ;
Insuffisance rénale
chronique ;
Survie

KEYWORDS

Renal cell carcinoma;
Partial nephrectomy;
Renal function;
Glomerular filtration
rate;
End stage renal
disease;
Survival

Résumé

Objectif. — Notre objectif était d'évaluer si en comparaison de la néphrectomie élargie (NE), le bénéfice de la néphrectomie partielle (NP) pour la préservation de fonction rénale se maintient au-delà du seuil des 4 cm de taille tumorale.

Méthodes. — Les données de 888 patients opérés dans huit centres universitaires français ont été analysées de manière rétrospective. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) a été estimé avant et après chirurgie par l'équation du MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Les patients ayant une indication de NP impérative ou un DFG inférieur à 30 mL/min par 1,73 m² étaient exclus de l'étude. Le passage dans un groupe de DFG moins favorable après chirurgie était considéré comme significatif.

Résultats. — Sept cent-trente patients ont été inclus dans cette étude. L'âge médian au diagnostic était de 60 ans (19–88). Parmi les tumeurs, 359 (49,2%) mesuraient plus de 4 cm. La NP et la NE étaient effectués respectivement chez 384 (52,6%) et 346 (47,4%) patients. En analyse univariée, les patients opérés par NP avaient moins de risque que ceux opérés par NE d'avoir une diminution du DFG : pour les tumeurs inférieures ou égales à 4 cm ($p=0,0001$) et les tumeurs supérieures à 4 cm ($p=0,018$). En analyse multivariée, les facteurs prédictifs indépendants de diminution du DGF en postopératoire étaient : la réalisation d'une NE ($p=0,001$), le DFG préopératoire faible ($p=0,006$), l'âge élevé au diagnostic ($p=0,001$) et le score ASA élevé ($p=0,004$).

Conclusion. — Le bénéfice de la NP élective sur la NE pour préserver la fonction rénale persiste lorsque l'on élargit ses indications à des tumeurs mesurant plus de 4 cm dans des cas sélectionnés.

© 2011 Publié par Elsevier Masson SAS.

Summary

Objective. — The objective of the present study was to analyse whether nephron-sparing surgery (NSS) was superior to radical nephrectomy (RN) in preserving renal function outcome in tumors larger than 4 cm.

Methods. — The data from 888 patients who had been operated upon at eight french university hospitals were retrospectively analyzed. Glomerular filtration rate (GFR) pre- and post-surgery was calculated with the abbreviated Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation. For a fair comparison between the two techniques, all imperative indications for NSS and all GFR < 30 mL/min/1.73 m² were excluded from analysis. A shift to a less favorable DFG group following surgery was considered clinically significant.

Results. — Seven hundred and thirty patients were suitable for comparison. Median age at diagnosis was 60 years (19–88). Tumors measuring more than 4 cm represented 359 (49.2%) cases. NSS and RN were performed in 384 (52.6%) and 346 (47.4%) patients, respectively. In univariate analysis, patients undergoing NSS had a smaller risk than RN of developing significant GFR change following surgery. This was true for tumors ≤ 4 cm ($P=0.0001$) and for tumors > 4 cm ($P=0.018$). In multivariate analysis, the following criteria were independent predictive factors for developing significant postoperative GFR loss: the use of RN ($P=0.001$), decreased preoperative DFG ($P=0.006$), increased age at diagnosis ($P=0.001$) and increased ASA score ($P=0.004$).

Conclusion. — The renal function benefit offered by elective NSS over RN persists even when expanding NSS indications beyond the traditional 4 cm cut-off.

© 2011 Published by Elsevier Masson SAS.

Introduction

Les 15 dernières années ont vu les indications de la néphrectomie partielle (NP) évoluer considérablement alors que son usage était initialement limité aux tumeurs sur rein unique fonctionnel, aux tumeurs bilatérales ou unilatéral avec rein controlatéral compromis [1]. Les progrès de l'imagerie ont permis une détection fortuite croissante de petites tumeurs. Cela a placé la NP comme un traitement de choix pour ce

type de tumeurs [2]. Un contrôle carcinologique équivalent de la NP et de la néphrectomie élargie (NE) pour les tumeurs de moins de 4 cm a été solidement établi [3,4]. Dès l'année 2004, notre groupe et d'autres ont établi qu'élargir les indications de la NP aux tumeurs T1b donnait des résultats oncologiques équivalents à la NE [5–7]. Enfin, nous avons démontré que l'extension des indications de NP à des tumeurs de 4 à 7 cm induisait une morbidité certes, accrue mais acceptable [8].

Le risque d'insuffisance rénale chronique (IRC) après néphrectomie a été initialement évalué par la simple mesure du taux de créatinine sérique [9,10], puis par la mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG) selon MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [11]. Ainsi, il a été mis en évidence que le risque de développer une IRC postopératoire était significativement plus grand pour les patients opérés par NE par rapport à ceux ayant une NP et ce dans le traitement des tumeurs de moins de 4 cm [9,10,12]. Récemment, certaines publications ont montré une survie globale supérieure chez les patients opérés par NP pour des tumeurs de moins de 4 cm, comparativement à ceux opérés pour des tumeurs de plus de 4 cm [13]. Une des hypothèses pour expliquer ce bénéfice serait que les comorbidités induites par un certain degré d'insuffisance rénale chronique seraient responsables d'un excès de morbidité cardiovasculaire et par delà de mortalité.

Dans quelle mesure le bénéfice de préservation de la fonction rénale pour la NP se maintient au-delà du seuil des 4 cm n'a pas encore été clairement démontré. En effet, on pourrait supposer que le maintien du résultat oncologique dans des conditions techniques plus difficiles pour les tumeurs de plus de 4 cm se fait au prix d'une augmentation des taux de clampage pédiculaire, des durées d'ischémie chaude et donc, minimise potentiellement le bénéfice fonctionnel.

L'objectif principal de cette étude a été d'évaluer, au travers d'une étude multicentrique française, si le bénéfice de la NP pour la préservation de la fonction rénale, en comparaison à la NE, se maintenait au-delà du seuil des 4 cm.

Patients et méthodes

Recueil des données

Cette étude multicentrique, rétrospective a inclus les données de huit centres universitaires français : Rennes, Saint-Étienne, Toulouse, Bordeaux, Rouen, Lyon, Lille et Nantes. Les données recueillies dans ces centres concernaient 888 patients opérés pour une tumeur rénale (bénigne ou maligne) entre 1985 et 2006 avec évaluation de la fonction rénale préopératoire et postopératoire disponible. Le type de chirurgie réalisée (néphrectomie élargie ou partielle, voie ouverte ou cœlioscopique) dépendait de la taille tumorale et de sa localisation, du choix des opérateurs et des centres et des standards en vigueur aux différentes périodes. Les patients ayant une indication de NP impérative (toute situation à risque de faire basculer le patient vers l'insuffisance rénale terminale en cas de NE) et les patients ayant un DFG préopératoire inférieur à 30 mL/min par 1,73 m² étaient exclus de l'analyse afin d'éviter des biais de sélection entre les groupes NP et le groupe NE concernant la fonction rénale de base.

Les données suivantes étaient recueillies de façon rétrospective chez chaque patient : âge, sexe, score ASA, type de chirurgie, taille tumorale, stade TNM, grade de Fuhrman, type histologique, durée de suivi, créatininémies sériques pré- et postopératoires. L'état général du patient était évalué par le score ASA selon la classification de l'American Society of Anesthesiology [14]. Le stade tumoral était déter-

miné selon la classification TNM de l'Union internationale contre le cancer (UICC) révisée en 2009 [15] et le grade selon la classification de Fuhrman [16]. La taille tumorale était définie par la mesure anatomopathologique du plus grand diamètre de la tumeur en centimètres. Le suivi, adapté au risque évolutif, consistait classiquement en une visite postopératoire à un mois, six mois, puis tous les six mois pendant deux ans et enfin une visite annuelle, avec théoriquement un dosage de créatininémie pour chacune de ces consultations. Tous les créatininémies dosées pendant le suivi ont été relevées.

Le DFG a été estimé en préopératoire et au cours du suivi postopératoire à partir de la formule du MDRD simplifiée [11,17], calculé dans chaque cas à partir de l'âge, du sexe, de la créatininémie, en tenant compte de l'origine ethnique, et exprimé en mL/min par 1,73 m² de surface corporelle. Nous avons stratifié les patients en quatre groupes de DFG, définis à partir d'une classification modifiée de la maladie rénale chronique de la National Kidney Foundation [18]. Ces groupes étaient les suivants :

- groupe 1 : supérieur ou égal à 60 mL/min par 1,73 m² ;
- groupe 2 : 45–59 mL/min par 1,73 m² ;
- groupe 3 : 30–44 mL/min par 1,73 m² ;
- groupe 4 : inférieur à 30 mL/min par 1,73 m².

Comme décrit précédemment, les patients du groupe 4 en préopératoire n'étaient pas inclus dans l'étude. Le passage en postopératoire à la date des dernières nouvelles vers un groupe de DFG moins favorable était considéré comme cliniquement significatif. La diminution moyenne du DFG après chirurgie a été calculée à partir du DFG préopératoire et du DFG postopératoire de la date des dernières nouvelles.

Analyse statistique

Les différentes variables ont été comparées en fonction du type de chirurgie (néphrectomie partielle versus néphrectomie élargie) et selon la taille tumorale à partir du test de χ^2 (test de Fisher) pour les variables qualitatives et du test *t* de Student pour les variables quantitatives. Les courbes de survie sans modification significative du DFG ont été visualisées et analysées par la méthode de Kaplan-Meier. Le *log rank* test a été appliqué pour tester la différence entre les courbes des différents groupes. Les analyses univariées et multivariées ont été réalisées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et de Cox respectivement. Le seuil de significativité de ces tests était fixé à $p < 0,05$. Toutes les données ont été analysées à l'aide du logiciel de statistique SPSS 17.0 (Chicago, IL).

Résultats

Caractéristiques des patients et des tumeurs

Au total, 730 patients opérés d'une tumeur rénale dans huit centres universitaires français ont pu être inclus dans cette étude. Les hommes représentaient 448 patients (61,4%) et les femmes 282 patients (38,6%). L'âge médian au moment du diagnostic était de 60 ans (19–88). La taille tumorale médiane était de 4 cm (1–41). Trois cent soixante et onze

Tableau 1 Caractéristiques clinicopathologiques et biologiques de la population en fonction du type de chirurgie (néphrectomie partielle versus élargie) et de la taille tumorale.

Variables	Néphrectomies pour tumeurs ≤ 4 cm			Néphrectomies pour tumeurs > 4 cm		
	Partielle	Élargie	<i>p</i>	Partielle	Élargie	<i>p</i>
Nombre de patients	316	55		68	291	
Âge moyen (ans)	58,0 ± 12,6	62,4 ± 10,1	0,014	55,8 ± 13,2	60,2 ± 13,1	0,01
Sexe masculin	200 (63,3%)	33 (60%)	0,64	35 (51,5%)	180 (61,9%)	0,12
Score ASA ≥ 3 (<i>n</i> = 518)	33 (15,5%)	4 (8,0%)	0,20	9 (20,5%)	13 (6,2%)	0,002
Taille tumorale moyenne (cm)	2,5 ± 0,8	3,3 ± 0,6	0,0001	6,0 ± 1,68	8,8 ± 3,8	0,0001
Tumeurs malignes (<i>n</i> = 634)	252 (79,7%)	54 (98,2%)	0,001	44 (64,7%)	284 (97,6%)	0,0001
Stade pT (<i>n</i> = 634)						
Stades pT1-T2	244 (96,4%)	51 (94,4%)	0,49	40 (90,9%)	163 (57,4%)	0,0001
Stades pT3-T4	9 (3,6%)	3 (5,6%)		4 (9,1%)	121 (42,6%)	
Invasion ganglionnaire, N ≥ 1 (<i>n</i> = 634)	0 (0%)	1 (1,9%)	0,03	1 (2,3%)	36 (12,7%)	0,049
Extension métastatique, M1 (<i>n</i> = 634)	0 (0%)	9 (16,7%)	0,0001	1 (2,2%)	66 (23,3%)	0,0001
Grade de Fuhrman (<i>n</i> = 634)						
Grades G1–G2	203 (80,6%)	34 (63,0%)	0,005	36 (81,8%)	87 (30,6%)	0,0001
Grades G3–G4	49 (19,4%)	20 (37,0%)		8 (18,2%)	19,7 (69,4%)	
Suivi moyen (mois)	31,4 ± 29,3	31,5 ± 24,4	0,98	23,9 ± 22,5	29,5 ± 31,9	0,18
DFG préop. (mL/min par 1,73 m ²)						
Moyen	77,7 ± 16,8	71,5 ± 16,2	0,010	76,2 ± 15,7	71,8 ± 16,6	0,048
DFG < 60	49 (15,5%)	10 (18,2%)	0,62	11 (16,2%)	70 (24,1%)	0,16
Par groupes :			0,14			0,24
Groupe 1 : ≥ 60	267 (84,5%)	45 (81,8%)		57 (83,8%)	221 (75,9%)	
Groupe 2 : 45–59	47 (14,9%)	8 (14,5%)		11 (16,2%)	63 (21,6%)	
Groupe 3 : 30–44	2 (0,6%)	2 (3,6%)		0	7 (2,4%)	

tumeurs (50,8%) mesuraient moins de 4 cm et 359 plus de 4 cm (49,2%). La majorité des tumeurs était malignes (86,8% soit 634 patients). Le suivi moyen dans cette étude était de 30 mois.

Les caractéristiques cliniques, tumorales et biologiques des patients en fonction du type de chirurgie et de la taille tumorale sont détaillées dans le **Tableau 1**. Les caractéristiques cliniques des patients opérés pour tumeurs de moins de 4 cm étaient similaires pour les groupes NP et NE, hormis l'âge qui était significativement moins élevé dans le groupe NP ($p=0,001$). La taille tumorale moyenne était significativement plus élevée ($p=0,0001$), avec plus de tumeurs malignes, plus de grades de Fuhrman élevés et de patients métastatiques dans le groupe néphrectomie élargie. Pour les patients opérés d'une tumeur de plus de 4 cm, l'âge ($p=0,01$) et la taille tumorale moyenne ($p=0,0001$) étaient de même significativement moins élevés dans le groupe NP. Ces patients avaient des comorbidités mesurées par le score ASA plus importantes que ceux du groupe NE ($p=0,002$), avec des tumeurs moins fréquemment malignes, un stade TNM moins évolué et un grade de Fuhrman moins élevé. Le suivi moyen était comparable entre les deux groupes. Les durées moyennes d'ischémie des NP dans les deux groupes de taille tumorale étaient de $18,4 \pm 7,7$ min (tumeurs de moins de 4 cm) versus $20,0 \pm 7,8$ min (tumeurs de plus de 4 cm) ($p=0,22$).

Fonction rénale préopératoire

Le DFG moyen préopératoire de la population étudiée, évalué selon MDRD, était de $74,8 \pm 16,8$ mL/min par $1,73 \text{ m}^2$ avec 19,2% des patients de notre série qui avaient une IRC préopératoire. Le DFG moyen préopératoire était significativement plus élevé dans le groupe NP comparativement au groupe NE: pour les tumeurs de moins de 4 cm ($p=0,01$) et pour les tumeurs de plus de 4 cm, ($p=0,048$, limite de significativité). Cependant cette différence n'était pas cliniquement significative (DFG moyen > 60 dans les quatre groupes). De plus, la répartition des groupes de DFG et la proportion de patients insuffisants rénaux chroniques n'étaient statistiquement pas différentes entre patients opérés par NP et patients opérés par NE (**Tableau 1**).

Fonction rénale postopératoire

Les résultats concernant la fonction rénale postopératoire sont détaillés dans le **Tableau 2**. Le DFG postopératoire moyen était significativement plus faible dans le groupe NE comparativement au groupe NP pour les patients opérés d'une tumeur de moins de 4 cm ($54,7 \pm 12,8$ versus $73,9 \pm 17,9$ mL/min par $1,73 \text{ m}^2$, $p=0,0001$). Cela était également retrouvé pour les patients avec tumeurs de plus de 4 cm ($62,8 \pm 18,4$ versus $73,2 \pm 15,8$ mL/min par $1,73 \text{ m}^2$, $p=0,0001$). Les patients opérés d'une tumeur de moins de 4 cm par NE avaient une diminution moyenne du DFG en postopératoire significativement plus importante que les patients opérés par NP ($17,3 \pm 14,5$ versus $9,9 \pm 7,5$ mL/min par $1,73 \text{ m}^2$, $p=0,0001$). Cela était également vérifié pour les patients opérés pour une tumeur de plus de

Tableau 2 Comparaison de la fonction rénale postopératoire en fonction du type de chirurgie et de la taille tumorale.

Variables	Tumeurs \leq 4 cm		Tumeurs > 4 cm		p
	NP	NE	NP	NE	
DFG postopératoire (mL/min/1 par 73 m^2)					
Moyen	$73,9 \pm 17,9$	$54,7 \pm 12,8$	$73,2 \pm 15,8$	$62,8 \pm 18,4$	0,0001
DFG < 60	63 (19,9%)	39 (70,9%)	14 (20,6%)	150 (51,5%)	0,0001
Par groupes:					0,0001
Groupe 1: ≥ 60	253 (80,1%)	16 (29,1%)	54 (79,4%)	141 (48,5%)	
Groupe 2: 45–59	54 (17,1%)	32 (58,2%)	11 (16,2%)	114 (39,2%)	
Groupe 3: 30–44	8 (2,5%)	5 (9,1%)	3 (4,4%)	33 (11,3%)	
Groupe 4: < 30	1 (0,3%)	2 (3,6%)	0 (0%)	3 (1,0%)	
Patients avec diminution significative du DFG	36 (11,4%)	31 (56,4%)	10 (14,7%)	118 (40,5%)	0,0001
Diminution moyenne du DFG	1 (0,3%)				
En mL/min par $1,73 \text{ m}^2$	$9,9 \pm 7,5$	$17,3 \pm 14,5$	$8,6 \pm 6,5$	$13,1 \pm 12,2$	0,0001
En % du DFG préopératoire	$11,3 \pm 9,0$	$22,8 \pm 16,1$	$10,1 \pm 8,0$	$15,8 \pm 15,2$	0,0001

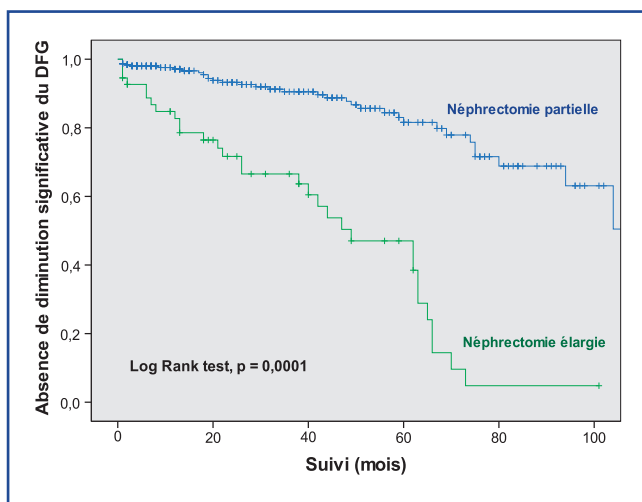


Figure 1. Survie sans diminution significative du débit de filtration glomérulaire des patients opérés d'une tumeur de moins de 4 cm, en fonction du type de chirurgie.

4 cm ($13,1 \pm 12,2$ versus $8,6 \pm 6,5$ mL/min par $1,73$ m², $p = 0,0001$).

Survie sans diminution du débit de filtration glomérulaire et analyse multivariée

Les courbes de Kaplan-Meier, représentant la survie sans modification significative du DFG après NP et NE, sont reportées sur les Fig. 1 et 2. Celles-ci ont montré que les patients ayant une NP avaient un risque moins grand d'avoir une altération significative du DFG après chirurgie que ceux opérés par NE. Cela était vrai pour les patients qui présentaient une tumeur de moins de 4 cm (*log rank test*, $p = 0,0001$) et également pour ceux avec tumeurs de plus de 4 cm (*log rank test*, $p = 0,018$).

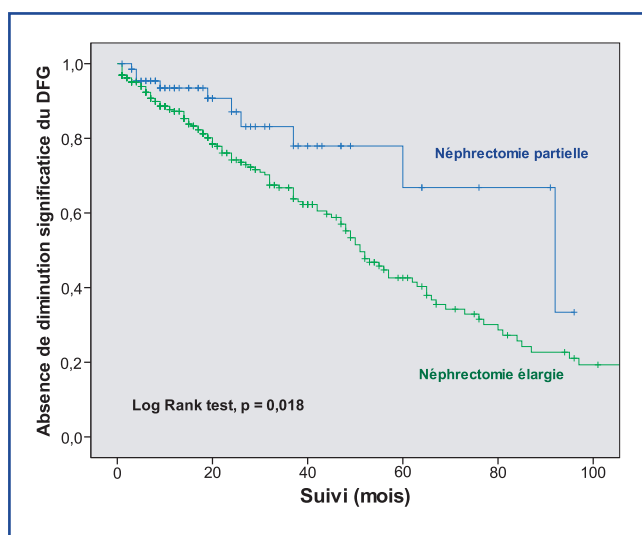


Figure 2. Survie sans diminution significative du débit de filtration glomérulaire des patients opérés d'une tumeur de plus de 4 cm, en fonction du type de chirurgie.

Tableau 3 Facteurs prédictifs de diminution significative du débit de filtration glomérulaire après néphrectomie pour tumeur rénale en analyse multivariée.

Variables	Hazard ratios (95% IC)	<i>p</i>
Score ASA		
ASA < 3	1	
ASA ≥ 3	1,70 (1,19–2,43)	0,004
DFG préopératoire		
≥ 60 mL/min par $1,73$ m ²	1	
< 60 mL/min par $1,73$ m ²	1,90 (1,19–3,02)	0,006
Âge au diagnostic		
< 60 ans	1	
≥ 60 ans	2,24 (1,58–3,17)	0,001
Type de chirurgie		
Néphrectomie partielle	1	
Néphrectomie élargie	2,73 (1,54–4,83)	0,001

En analyse multivariée, les variables suivantes étaient identifiées comme facteurs prédictifs indépendants de diminution significative du DFG après néphrectomie : le score ASA élevé (ASA ≥ 3, $p = 0,004$), le DFG préopératoire faible (DFG < 60 mL/min par $1,73$ m², $p = 0,006$), l'âge élevé au diagnostic (âge ≥ 60 ans, $p = 0,001$) et le recours à la néphrectomie élargie ($p = 0,001$) (Tableau 3). Le sexe et la taille tumorale n'avaient pas d'impact sur la fonction rénale après néphrectomie.

Discussion

La maladie rénale chronique constitue un problème majeur de santé publique en France comme dans la plupart des pays industrialisés avec notamment une incidence de l'IRC terminale en constante augmentation. Les données les plus récentes estiment qu'en France [19] en 2008, 68 000 patients présentaient une IRC terminale, le nombre total de malades traités par dialyse ou greffe augmentant de 4% par an environ. L'incidence des patients ayant débuté un traitement de suppléance en 2008 était de 147 personnes par millions d'habitants. Le coût de la prise en charge de l'IRC terminale en France est estimé à plus de quatre milliards d'euros par an. Notre étude confirme le bénéfice de la NP élective sur la NE pour la préservation de la fonction rénale des patients avec tumeurs de moins de 4 cm. Nous avons montré que ce bénéfice existe toujours pour la prise en charge des tumeurs de plus de 4 cm. En effet, nous rapportons que les patients opérés par NP pour cette taille tumorale présentaient un risque plus faible de diminution significative du DFG ($p = 0,018$) comparativement aux patients opérés par NE. L'essentiel des études de la littérature comparant NP et NE en termes de fonction rénale postopératoire ont concerné des patients avec tumeurs corticales de moins de 4 cm, taille tumorale considérée jusqu'à

peu comme le standard des indications de NP. Les premières d'entre elles ont simplement mesuré et comparé les taux de créatininémie sérique postopératoire. La série de Mc Kiernan et al. [10] par exemple, comparait de façon rétrospective 117 patients traités par NP élective à 173 NE pour des tumeurs de 4 cm ou moins. Le risque d'IRC (définie dans cette série par une créatininémie sérique supérieure à 2 mg/dL) était significativement plus élevé dans le groupe NE ($p=0,008$) après ajustement du suivi. En 2006, Huang et al. [12], publiaient une étude comparative et rétrospective basée sur 662 patients bénéficiant d'une NP ou NE pour tumeurs rénales de moins de 4 cm, en utilisant les définitions et classifications de la National Kidney Foundation [20] de la maladie rénale chronique. Cette estimation du DFG par l'équation du MDRD est maintenant considérée comme un standard et apparaît supérieure au calcul par la formule de Cockcroft et Gault [21]. Huang et al. montraient ainsi, que 26% des patients candidats à une néphrectomie partielle ou totale (avec créatininémie normale et deux reins en apparence sains) avaient une IRC préalable à la chirurgie ($\text{DFG} < 60 \text{ mL/min par } 1,73 \text{ m}^2$). Ces patients représentaient 19,2% de la population de notre série. Cette proportion, loin d'être négligeable, montre la nécessité d'une évaluation préopératoire rigoureuse de la fonction rénale. Dans la série de Huang, la probabilité à trois ans et cinq ans d'IRC après chirurgie, était de 20% et 33% respectivement après NP, contre 65% et 77% après NE ($p < 0,0001$). L'analyse multivariée montrait que le recours à la NE constituait un facteur de risque indépendant pour le développement d'une IRC (Hazard ratio = 3,82, $p < 0,0001$).

Peu d'études ont comparé en termes de fonction rénale les deux techniques chirurgicales pour les patients avec tumeurs de plus de 4 cm. La publication récente de Simmons [22] compare le DFG postopératoire de 75 NP laparoscopique (NPL) à 35 NE laparoscopique (NEL), de façon rétrospective, pour des tumeurs > 4 cm. L'incidence d'IRC était de 62% après NEL, versus 41% après NPL (risque relatif : 1,5, $p=0,003$). Ces résultats même s'ils s'appliquent à une sous-population de néphrectomie laparoscopique vont dans le sens des résultats rapportés par notre étude. Dans notre série, en analyse multivariée, les facteurs prédictifs indépendants d'altération significative du DFG post-néphrectomie étaient : le score ASA élevé ($\text{HR} = 1,70$), l'âge supérieur ou égal à 60 ans ($\text{HR} = 1,90$), le DFG préopératoire faible ($\text{HR} = 2,24$) et le recours à la néphrectomie élargie ($\text{HR} = 2,73$). Ces facteurs étaient également retrouvés dans l'étude de Huang et al. [12], hormis le score ASA qui n'était pas étudié. La réduction de fonction rénale post-néphrectomie partielle est multifactorielle, les facteurs prédictifs indépendants d'altération du DFG post NP classiquement identifiés dans la littérature sont [23–25] : le temps d'ischémie, l'âge élevé, le DFG préopératoire faible. La taille tumorale est inconstamment retrouvée comme facteur indépendant.

L'intérêt d'élargir les indications de NP aux tumeurs de grande taille afin de préserver la fonction rénale n'a de sens que si le contrôle carcinologique est conservé et sous réserve d'une morbidité raisonnable. Depuis les études principes de Patard et Leibovich en 2004 [5,6], de nombreuses séries ont démontré un contrôle oncologique équivalent (survie spécifique, récurrence locale et métastatique) de la NP élective chez des patients bien sélectionnés

comparativement à la NE pour le traitement des cancers du rein T1b. De plus, notre groupe avait également pu montrer [8] au travers d'une large série multicentrique rétrospective de 730 NP que la NP au-delà de 4 cm induisait plus de saignements peropératoires ($p=0,01$), plus de taux de transfusions ($p=0,001$), plus de fistules urinaires ($p=0,01$) comparée à la NP pour tumeur de moins de 4 cm. Cependant, cet excès de morbidité restait acceptable car le taux global de complications médicales ($p=0,4$), chirurgicales ($p=0,6$), ainsi que la durée d'hospitalisation ($p=0,9$) n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes.

Il est prouvé que dans la population générale, l'IRC est associé à un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires, d'hospitalisations et de décès [26]. Quelques études récentes font évoquer l'hypothèse que la NP serait associée à une survie globale meilleure que la NE pour des tumeurs inférieures ou égales à 4 cm [27]. Cela serait potentiellement lié à une réduction des comorbidités inhérentes à une fonction rénale altérée au premier rang desquels se trouvent les complications cardiovasculaires. Enfin, de manière tout à fait cohérente avec nos résultats, une étude récente dans le groupe des tumeurs T1b, est venue confirmer que la NE était associée à un excès d'événements cardiovasculaires et de décès non liés au cancer comparée à la NP [28]. Cela n'a pas été vérifié par l'étude randomisée EORTC de phase 3, publiée par Van Poppel [29]. Celle-ci a mis en évidence au contraire, une survie globale moindre après NP que dans les suites d'une NE, différence non expliquée par les décès liés au cancer. Cependant, cela n'était vrai que dans la population en intention de traiter et de plus les tumeurs sélectionnées mesuraient moins de 5 cm. La publication de cette étude pose d'ailleurs problème car elle n'a pas inclus les 1300 patients planifiés et n'a donc pas la puissance statistique nécessaire pour répondre à son objectif principal.

Élargir les indications de NP aux tumeurs de plus de 4 cm apporte donc un bénéfice sur la fonction rénale, tout en conservant un contrôle carcinologique similaire à la NE. Cependant ce type d'indication impose une double sélection. Une sélection des tumeurs est nécessaire : la tumorectomie doit être techniquement faisable avec des marges saines et un respect des temps d'ischémie limites, facteur essentiel pour la préservation de la fonction rénale postopératoire [30,31]. Cette intervention pour cette taille tumorale impose nécessairement un opérateur entraîné. L'évaluation de la faisabilité technique de la NP peut s'appuyer notamment sur la classification anatomique préopératoire des tumeurs rénales PADUA, publiée par Ficarra [32] en 2009. Cette classification est un outil efficace, prédictif du temps d'ischémie chaude et du risque de complications postopératoires. Nous n'avons malheureusement pas pu l'appliquer aux tumeurs de notre étude. Nous ne disposons pas pour cette étude d'information sur le caractère « froid » ou « chaud » de l'ischémie des NP et nous savons que les pratiques sont hétérogènes en France. Il aurait été intéressant de savoir s'il y avait plus d'ischémie froide dans le groupe des grosses tumeurs, cependant les durées d'ischémie dans les deux groupes étaient de $18,4 \pm 7,7$ min versus $20,0 \pm 7,8$ ($p=0,22$), il y a donc peu de probabilité que le type d'ischémie soit différent dans les deux groupes. Une sélection des patients s'impose également, cela en

fonction de l'âge, des comorbidités et de l'état général. En effet, les NP électives pour tumeurs de grande taille s'accompagnent d'une morbidité accrue. En outre, le bénéfice de la NP en termes de préservation de fonction rénale postopératoire est moindre pour les patients âgés, avec comorbidités et/ou IRC préopératoire. Tout le challenge des publications et recommandations futures sur le sujet est de définir des critères de sélection solides des patients et des tumeurs.

Notre étude présentait cependant quelques limites. Le caractère rétrospectif exposait à un certain nombre de biais de sélection habituellement rencontrés dans ce type d'étude. Dans les deux groupes de taille tumorale, il existait une différence significative entre patients opérés par NP et NE concernant : la taille tumorale moyenne, l'âge et le DFG moyen préopératoire en faveur du groupe NP. Cela constitue un biais de sélection pouvant influencer sur la fonction rénale postopératoire. Cependant, concernant le DFG préopératoire, la différence n'avait pas de signification clinique puisque que dans les deux groupes le DFG moyen était nettement au-dessus du seuil de l'IRC de 60 mL/min par 1,73 m². De plus, la différence était à la limite de la significativité statistique pour le groupe de tumeurs supérieur ou égal à 4 cm ($p=0,048$). Enfin, la répartition entre les trois groupes prédéfinis de DFG n'était pas différente entre NP et NE. Une autre limite est que nous ne disposons pas des données pour évaluer le taux de dialyse postopératoire et de protéinurie dans chaque sous-groupe. Cela aurait pu avoir un intérêt pour étayer nos résultats concernant la diminution de la fonction rénale post NP et NE. Cependant, on peut imaginer que très peu de patients sont concernés par la dialyse postopératoire sur la durée de notre étude. En effet, le taux de patient ayant un DFG inférieur à 30 mL/min est relativement faible dans chaque sous-groupe (0 à 3,6%), donc a priori des taux de dialyse faibles voire nuls, peu accessibles à une comparaison statistique.

Conclusion

Notre travail a montré que le bénéfice de la NP élective sur la NE pour préserver la fonction rénale est conservé lorsqu'on élargit ses indications aux tumeurs de plus de 4 cm dans des cas sélectionnés. Le recours à la NE, ainsi que le DFG préopératoire faible, l'âge et le score ASA élevés sont apparus comme des facteurs prédictifs indépendants d'altération de la fonction rénale post-néphrectomie. La NP doit donc être systématiquement discutée pour les tumeurs supérieures à 4 cm en cas de DFG préopératoire faible, d'âge et de score ASA élevés si la NP est oncologiquement et techniquement faisable (faible score de PADUA). Il est assez probable enfin que pour les petites tumeurs, la NP sera de plus en plus en compétition avec la surveillance active et les techniques ablatives alors que l'indication chirurgicale de NP demeurera et s'élargira pour les tumeurs T1b.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Lam JS, Shvarts O, Pantuck AJ. Changing concepts in the surgical management of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2004;45:692–705.
- [2] Patard JJ, Tazi H, Bensalah K, Rodriguez A, Vincendeau S, Rioux-Leclercq N, et al. The changing evolution of renal tumours: a single center experience over a two-decade period. *Eur Urol* 2004;45:490–3 [discussion 493–4].
- [3] Lerner SE, Hawkins CA, Blute ML, Grabner A, Wollan PC, Eickholt JT, et al. Disease outcome in patients with low-stage renal cell carcinoma treated with nephron-sparing or radical surgery. *J Urol* 1996;155:1868–73.
- [4] Beldegrun A, Tsui KH, deKernion JB, Smith RB. Efficacy of nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: analysis based on the new 1997 tumor-node-metastasis staging system. *J Clin Oncol* 1999;17:2868–75.
- [5] Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Nephron-sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol* 2004;171:1066–70.
- [6] Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, Pantuck AJ, Kim HL, Ficarra V, et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol* 2004;171:2181–5 [quiz 435].
- [7] Peycelon M, Hupertan V, Comperat E, Renard-Penna R, Vaessen C, Conort P, et al. Long-term outcomes after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *J Urol* 2009;181:25–41.
- [8] Verhoest G, Crepel M, Bernhard JC, Bellec L, Albouy B, Lopes D, et al. Élargir les indications de la néphrectomie partielle induit-il un surcroît de morbidité? Une étude multicentrique française. *Prog Urol* 2008;18:207–13.
- [9] Lau WK, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1236–42.
- [10] McKiernan J, Simmons R, Katz J, Russo P. Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. *Urology* 2002;59:816–20.
- [11] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. *Ann Intern Med* 1999;130:461–70.
- [12] 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.
- [13] Hafez KS, Fergany AF, Novick AC. Nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. *J Urol* 1999;162:1930–3.
- [14] Wolters U, Wolf T, Stutzer H, Schroder T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth* 1996;77:217–22.
- [15] Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. International Union Against Cancer (UICC), TNM classification of malignant tumors. 7th edition. Wiley-Blackwell: New York; 2009.
- [16] Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6:655–63.
- [17] Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:155A [abstract].

- [18] Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137–47.
- [19] Couchoud C, Lassalle M, Stengel B, Jacquelinet C. Réseau épidémiologie et information en néphrologie (REIN): rapport annuel 2008; 2010.
- [20] Foundation NK. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1–266.
- [21] Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:763–73.
- [22] 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.
- [23] Lane BR, Babineau DC, Poggio ED, Weight CJ, Larson BT, Gill IS, et al. Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy. *J Urol* 2008;180:2363–8 [discussion 8–9].
- [24] Jeldres C, Bensalah K, Capitanio U, Zini L, Perrotte P, Suardi N, et al. Baseline renal function, ischaemia time and blood loss predict the rate of renal failure after partial nephrectomy. *BJU Int* 2009;103:1632–5.
- [25] Song C, Bang JK, Park HK, Ahn H. Factors influencing renal function reduction after partial nephrectomy. *J Urol* 2009;181:48–53 [discussion 4].
- [26] Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296–305.
- [27] Touijer K, Jacqmin D, Kavoussi LR, Montorsi F, Patard JJ, Rogers CG, et al. The expanding role of partial nephrectomy: a critical analysis of indications, results, and complications. *Eur Urol* 2010;57:214–22.
- [28] Weight CJ, Larson BT, Fergany AF, Gao T, Lane BR, Campbell SC, et al. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol* 2010;183:1317–23.
- [29] 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.
- [30] Becker F, Van Poppel H, Hakenberg OW, Stief C, Gill I, Guazzoni G, et al. Assessing the impact of ischaemia time during partial nephrectomy. *Eur Urol* 2009;56:625–34.
- [31] Neuzillet Y, Long JA, Paparel P, Baumert H, Correas JM, Escudier B, et al. Modalités de clampage au cours de la néphrectomie partielle: aspects techniques et conséquences fonctionnelles. *Revue du sous-comité rein du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie (CCAFU)*. *Prog Urol* 2009;19:524–9.
- [32] Ficarra V, Novara G, Secco S, Macchi V, Porzionato A, De Caro R, 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.