

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE – LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2012

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Bilatéralité des carcinomes à cellules rénales tubulo-papillaires :
Y-a-t-il un intérêt à la néphrectomie controlatérale préventive
dans une population d'insuffisants rénaux chroniques et
transplantés ?**

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2012

Par Yaël BUTET

Jury

Président : Monsieur le Professeur Arnaud VILLERS

Assesseurs : Monsieur le Professeur Marc HAZZAN

Monsieur le Professeur Xavier LEROY

Monsieur le Docteur Yann NEUZILLET

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Sébastien BOUYE

Travail soutenu par le CTAFU ET CCAFU

SOMMAIRE

ABREVIATIONS.....	3
I - INTRODUCTION.....	4
1. Etat des connaissances actuelles.....	4
2. Le carcinome tubulo-papillaire.....	8
a) Historique et épidémiologie.....	9
b) Caractéristiques cliniques.....	9
c) Caractéristiques radiologiques.....	10
d) Macroscopie.....	10
e) Histologie.....	11
f) Cytogénétique.....	14
3. Nouvelles entités histologiques des carcinomes rénaux du patient insuffisant rénal.....	15
II - MATERIELS ET METHODES.....	17
1. Objectif de l'étude.....	17
2. Patients.....	17
a) Critères d'inclusion.....	17
b) Critères d'exclusion.....	17
3. Collecte des données.....	18
a) Etude nationale CTAFU-CCAFU.....	18
b) Notre étude du sous-groupe de CCRP.....	20
4. Classification tumorale.....	23
5. Méthode statistique.....	23

III – RESULTATS.....	25
1. Caractéristiques cliniques et pathologiques de la population.....	25
2. Résultats et devenir des reins controlatéraux.....	29
3. Analyse de survie.....	35
4. Risque de survenue d'un second carcinome à cellules rénales et d'une seconde néphrectomie.....	38
5. Facteurs prédictifs de survenue d'un second CCRP et facteurs ayant pu inciter à réaliser une seconde néphrectomie.....	41
IV – DISCUSSION.....	44
1. Interprétation des résultats de la population et comparaison avec la littérature.....	44
2. Intérêt de la néphrectomie préventive.....	47
3. Rôle de l'immunosuppression.....	53
4. Limites et Avantages	55
5. Perspectives.....	56
V- CONCLUSION.....	58
ANNEXES.....	60
REFERENCES.....	65
RESUME	

ABREVIATIONS

IRCT :	Insuffisance Rénale Chronique Terminale
CCR :	Carcinome à Cellules rénales
USA :	United States Of America
EU :	Union Européenne
AUS :	Australie
NZ :	Nouvelle-Zélande
ACKD :	Acquired Cystic Kidney Disease (Dysplasie rénale multikystique acquise)
CCRP :	Carcinome à Cellules Rénales tubulo-Papillaire
TDM :	TomoDensitoMétrie
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique
FISH :	Fluorescence In Situ Hybridization (Hybridation in situ en fluorescence)
CK7 :	CytoKératine7
CCC :	Carcinome à cellules claires
CCAFU :	Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie
CTAFU :	Comité de Transplantation de l'Association Française d'Urologie
ECOG PS :	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
ANAES :	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
BMI :	Body Mass Index (Indice de masse corporelle ou IMC)
SIR :	Standardized index ratio

INTRODUCTION

1. Etat des connaissances actuelles

En 2010, l'incidence standardisée globale de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) est, en France, de 149 par million d'habitants (1). L'IRCT nécessite la mise en route d'un traitement de suppléance, soit par dialyse, soit par transplantation rénale. Actuellement, 38 000 personnes sont traitées par dialyse et 30 300 personnes sont porteuses d'un greffon rénal fonctionnel (1). La transplantation rénale reste le traitement de choix de l'IRCT. En effet, de nombreuses études montrent qu'elle permet aux patients d'obtenir une meilleure qualité de vie, et d'améliorer leur survie par rapport à ceux restés en dialyse (2) (3). Ogutmen l'illustre très bien en 2006 dans une étude comparative (4), où le score de qualité de vie est supérieur pour les sujets transplantés en ce qui concerne les critères de forme physique, de douleur, d'état général, et de vie sociale. Johnson confirme dans sa série de 174 patients l'amélioration de la survie des patients transplantés en constatant une mortalité globale de 0,096 par patients-années avec une mortalité significativement plus basse chez les patients transplantés que chez les patients dialysés (2).

Depuis le début des années 90, nombre d'auteurs n'ont cessé de rapporter une prévalence du carcinome à cellules rénales (CCR) plus élevée chez les patients insuffisants rénaux que dans la population générale (5) (6) (7).

Maisonneuve, sur une étude internationale rétrospective (USA, EU, AUS, NZ) portant sur une population de plus de 8000 patients hémodialysés, montre que 3 % des patients développent un carcinome à cellules rénales (8) et retrouve une incidence 10 fois plus importante par rapport à la population générale. Chez le dialysé,

l'information la plus pertinente provient d'une série de 260 patients chez qui une néphrectomie ipsilatérale est pratiquée de manière systématique lors de la transplantation (9). La prévalence retrouvée était de 4,5% sur une période de six ans. En revanche l'étude ne précisait pas l'incidence de tumeurs controlatérales. Kasiske s'est attaché à essayer de déterminer les facteurs favorisant à la constitution de ce type de cancer (10). Dans sa cohorte de 35 765 patients américains, il définit trois facteurs prédisposant significatifs : la dysplasie rénale multikystique acquise (ACKD), l'abus d'antalgiques et les antécédents de carcinome à cellules rénales.

La dysplasie rénale multikystique se caractérise par la formation et la substitution progressive du parenchyme rénal normal en multiples kystes bilatéraux de petite taille et cela par dilatation des tubules rénaux (11). Elle atteint aussi bien les patients en dialyse péritonéale que les patients en hémodialyse. Elle se définit par la présence d'au moins 5 kystes bilatéraux, habituellement de taille inférieure à 20mm, qui se développent au sein de petits reins atrophiques.

Plusieurs études soulignent que la préexistence d'une dysplasie rénale multikystique acquise, souvent retrouvée chez ces patients, est significativement associée à l'apparition de tumeurs de reins natifs (12) (7) (13) et que sa prévalence augmente à mesure que la durée de dialyse est longue (14). Schwarz confirme cette relation grâce à l'analyse d'une étude prospective de 561 patients, et décrit une prévalence de tumeurs rénales chez le transplanté de 5%, prévalence qui passe à 19 % pour les patients souffrant de maladie multikystique de l'insuffisant rénal (15).

Ainsi, le risque de cancer du rein est nettement supérieur par rapport à la population générale et augmente avec la durée de dialyse (6). Au total, la prévalence retrouvée chez l'insuffisant rénal est donc de 10 à 100 fois plus élevée que dans la population

générale (16).

Avec l'amélioration des traitements immunodépresseurs et la qualité de la prise en charge des patients, la survie des greffons s'améliore et l'une des causes de plus en plus importante de perte du greffon est le décès du patient. Parmi ces causes, on retrouve les pathologies cardio-vasculaires et les cancers qui constituent la troisième cause de mortalité après les causes infectieuses. Penn, par l'analyse de grandes cohortes américaines, est l'un des premiers à caractériser l'excès de risque que représente le patient transplanté dans la survenue des cancers (17) (18). Les types de cancers les plus fréquemment rencontrés chez ces patients sont les cancers cutanés et les lymphomes non hodgkiniens (19).

Si cette répartition de fréquence est retrouvée dans les pays occidentaux, il n'en est pas de même en Asie où selon Hoshida (20) les cancers des reins natifs sont fréquents et représentent 32,6% de l'ensemble des cancers chez le transplanté. Les cancers des reins natifs font partie des cancers les plus fréquemment observés chez les transplantés. Kasiske (10) retrouve un risque de survenue de cancer sur reins natifs 15 fois supérieure par rapport à celui de la population générale.

Le facteur de risque principal de développement du cancer chez le transplanté serait l'état d'immunodépression au long cours (21) (22). L'effet oncogène des immunosuppresseurs pourrait se faire par inhibition de la surveillance par les lymphocytes T. Le sirolimus, quant à lui, inhiberait certaines molécules qui jouent un rôle dans la progression de différents cancers.

Ainsi, que ce soit chez le patient transplanté ou le patient dialysé, la littérature apporte de nombreuses preuves d'une augmentation de prévalence des tumeurs des reins natifs par rapport à la population générale.

Le cancer des reins natifs chez le transplanté peut différer par certains aspects avec ceux que développe la population générale. Klatte constate que ces cancers sont plus souvent multifocaux (39% versus 15%), bilatéraux (17% versus 4%), de plus petite taille et de plus faible grade (23). Il retrouve aussi une plus grande proportion de carcinome à cellules rénales tubulo-papillaire (CCRP). La prévalence prépondérante du type histologique tubulo-papillaire dans cette sous-population est déjà connue depuis la fin des années 90 par les travaux de Ishikawa et Hoshida (24) (20). Neuzillet a récemment confirmé ces données par une étude multicentrique nationale sur 24 centres français avec une surreprésentation de ce type histologique de 37 % (25) pour une prévalence de 10 % à 15 % dans la population générale. La bilatéralité est une caractéristique souvent rapportée de ces tumeurs tubulo-papillaires aussi bien dans la population générale que chez les insuffisants rénaux (26) (12). Dans la population générale, les plus grandes séries publiées retrouvent des taux de 3,7 % pour la Mayo Clinic (27) et de 8,6 % pour l'étude multicentrique de Klatte (28). Chez l'insuffisant rénal, la bilatéralité est plus conséquente comme le souligne une fois de plus Klatte (23) lorsqu'il retrouve un taux de CCR bilatéraux à 17 % dont 75% de CCRP dans sa série publiée en 2010.

Ainsi, au vu des données précédentes et des facteurs prédisposant à l'apparition du carcinome à cellules rénales chez ce type de patient, il peut paraître licite de proposer un traitement préventif par néphrectomie controlatérale afin d'éviter la

formation de nouveaux processus néoplasiques au sein d'une population de patients fragiles et à risque de développer d'autres cancers. Ce type de prise en charge est déjà réalisé en pratique par certains centres en France mais le rationnel scientifique semble mal évalué. En effet, à ce jour, aucune étude publiée n'étaye cette attitude. Il s'agira de la première étude qui évaluera l'intérêt de ce type de prise en charge préventive au sein d'une population de patients insuffisants rénaux chroniques et transplantés.

2. Le carcinome tubulo-papillaire

Le carcinome à cellules rénales de type tubulo-papillaire, défini ainsi dans la classification de Heidelberg (29), représente 10% à 15% des carcinomes à cellules rénales (30) et constitue le deuxième type histologique le plus fréquent après le carcinome à cellules claires. Actuellement, le CCRP est une entité bien définie sur le plan morphologique, immunohistochimique et cytogénétique.

Il représente le type histologique le plus fréquemment retrouvé chez les hémodialysés ayant développé une dysplasie multikystique acquise (7).

Il a un meilleur pronostic que les carcinomes à cellules claires (31). Mais selon des études récentes, il semble exister une hétérogénéité pronostique au sein de ces tumeurs ; cette hétérogénéité pronostique serait liée à des paramètres cytogénétiques (32) (33).

a) Historique et épidémiologie

La caractérisation des tumeurs tubulo-papillaires est relativement récente. Ce n'est qu'en 1976 que MANCILLA-JIMENEZ réexamine 224 cas d'adénocarcinomes du rein, isole 34 tumeurs à architecture tubulo-papillaire prédominante ou exclusive et établit les premières particularités cliniques et radiologiques (34).

Elles se développent aux dépens des cellules des tubes contournés distaux (35).

Elles peuvent apparaître de façon sporadique ou dans le cadre de formes familiales liées à des mutations du récepteur c-met.

Il semble exister une prédominance masculine avec un sex ratio qui varie de 8/1 à 4/1. L'âge moyen de découverte se situe dans la sixième décennie (33). Les tumeurs tubulo-papillaires sont souvent multiples et parfois bilatérales (36) (28).

b) Caractéristiques cliniques

Le CCRP est, au moment du diagnostic et en comparaison avec le carcinome rénal à cellules claires, significativement de plus petite taille, de grade de Fuhrman et de stade plus faible (37) (31). Il semble aussi être moins symptomatique (douleurs, hématuries) (38). L'existence d'une forme d'emblée métastatique et la présence d'un thrombus cave sont moins fréquentes par rapport au carcinome à cellules claires (37).

c) Caractéristiques radiologiques

En échographie, le carcinome tubulo-papillaire a plutôt une présentation hypoéchogène, homogène, et à contours réguliers

A l'examen tomodensitométrique (TDM), avant injection, les tumeurs tubulo-papillaires ont un aspect homogène, à contours bien définis. L'interface avec le parenchyme environnant est nette. On dit que classiquement la tumeur est iso ou hypodense par rapport au parenchyme adjacent. Des calcifications punctiformes et de topographie centrale sont présentes dans un tiers des cas (39). Après injection du produit de contraste, le rehaussement est faible, uniforme et homogène pendant toute la phase de néphrographie et la phase excrétoire (40).

De ce fait, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec injection de gadolinium constitue un examen de grande importance pour les petites lésions de moins de 2 cm où les mesures de densité et de rehaussement sont imprécises en tomodensitométrie et pourraient faussement orienter le diagnostic vers une lésion kystique dense. En effet, les dépôts d'hémosidérine et les concrétions calciques que l'on retrouve souvent dans le CCRP entraînent, par effet paramagnétique, un hyposignal sur les séquences pondérées en T2 avec une prise de gadolinium progressive (41).

d) Macroscopie

Le carcinome tubulo-papillaire se présente souvent sous la forme d'une tumeur de petite taille (moins de 3 cm), uniforme, de couleur blanchâtre. Lorsque la tumeur est volumineuse, il peut exister des lésions kystiques dont le contenu nécrotique et

friable est entouré d'une pseudo-capsule (42).

A la coupe, un liquide hémorragique et parfois un contenu séreux peuvent s'extérioriser. De nombreuses calcifications peuvent être retrouvées.

Enfin, il faut souligner que les volumineuses tumeurs sont souvent entourées de petits nodules satellites dans le parenchyme rénal adjacent. Des lésions identiques peuvent apparaître dans le parenchyme rénal controlatéral.

e) Histologie

Les carcinomes tubulo-papillaires sont des cancers dont plus de 75% de la tumeur est composée d'un contingent tubulo-papillaire. Il existe parfois quelques formes tubulaires pures. L'architecture tumorale se compose de tubes allongés, parfois adossés, parsemés de structures papillaires.

En étudiant les caractéristiques chromiques du cytoplasme et du noyau, Delahunt (30) distingue formellement en 1997 deux sous-types histologiques (figure 1 et 2) :

- **Le sous-type 1 (75 %)** qui correspond aux tumeurs à cellules basophiles de petite taille avec cytoplasme réduit, petit noyau ovale, et discret nucléole formant une seule assise de cellules le long de la membrane basale. Les macrophages spumeux y sont fréquents et les calcosphérites sont retrouvées dans 50% des cas. Ce type est corrélé à des tumeurs de bas grade et à une multifocalité plus importante (43).

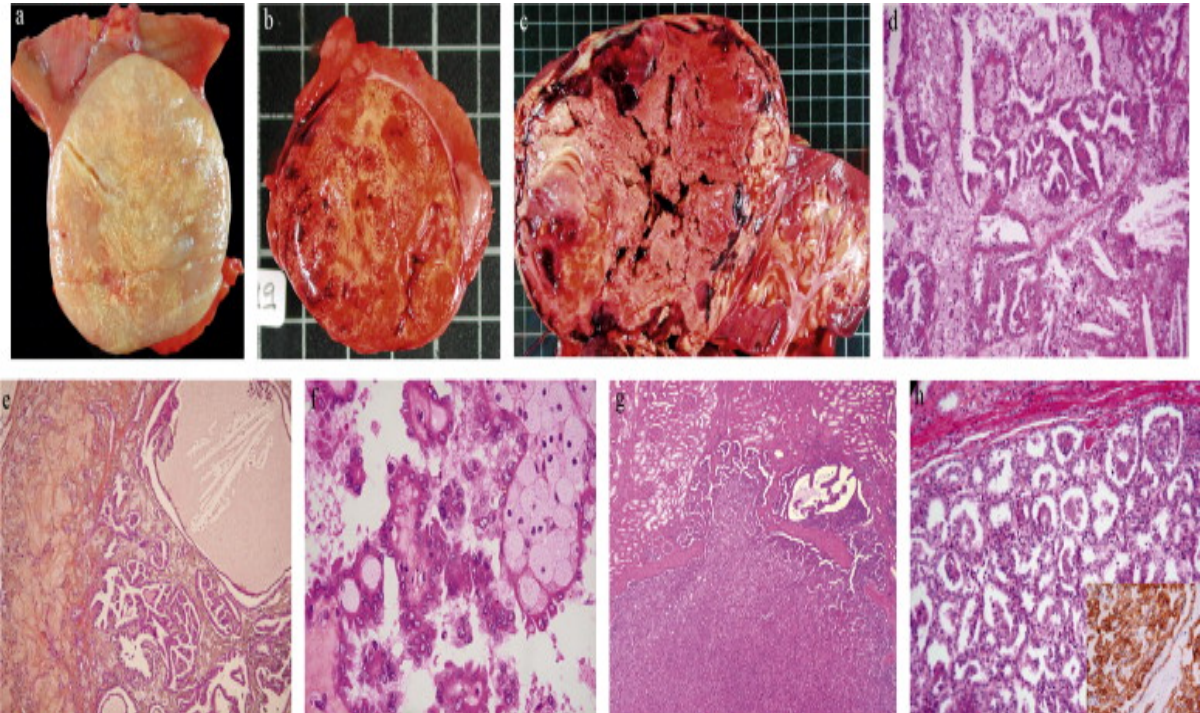


Figure 1 (d'après Sibony (44)). a : carcinome papillaire de type 1 : aspect macroscopique. Tumeur compacte de couleur jaune clair. b : tumeur mi-compacte, mi-kystique. c : tumeur kystique et nécrotique. d : carcinome papillaire de type 1 : aspect histologique. Tumeur constituée de papilles dont les axes renferment des lipophages et des calcosphérites. e : papilles bordées de cellules cubiques d'aspect basophiles aux noyaux allongés, parfois rainurés. f : les axes des papilles renferment de nombreux macrophages spumeux. g : des petits adénomes satellites s'observent souvent en périphérie de la pseudocapsule. h : carcinome papillaire dans une variante gloméruloïde.

- **Le sous- type 2 (15 %)** correspond aux tumeurs à cellules éosinophiles de plus grande taille avec cytoplasme abondant, noyau sphérique et large nucléole. Les macrophages spumeux sont rares et les calcosphérites sont retrouvées dans 10% des cas. Ce type est corrélé à des tumeurs de haut grade, apparaissant de plus grande taille, unifocale et associé à un moins bon pronostic en terme de survie en analyse multivariée (45) (46).

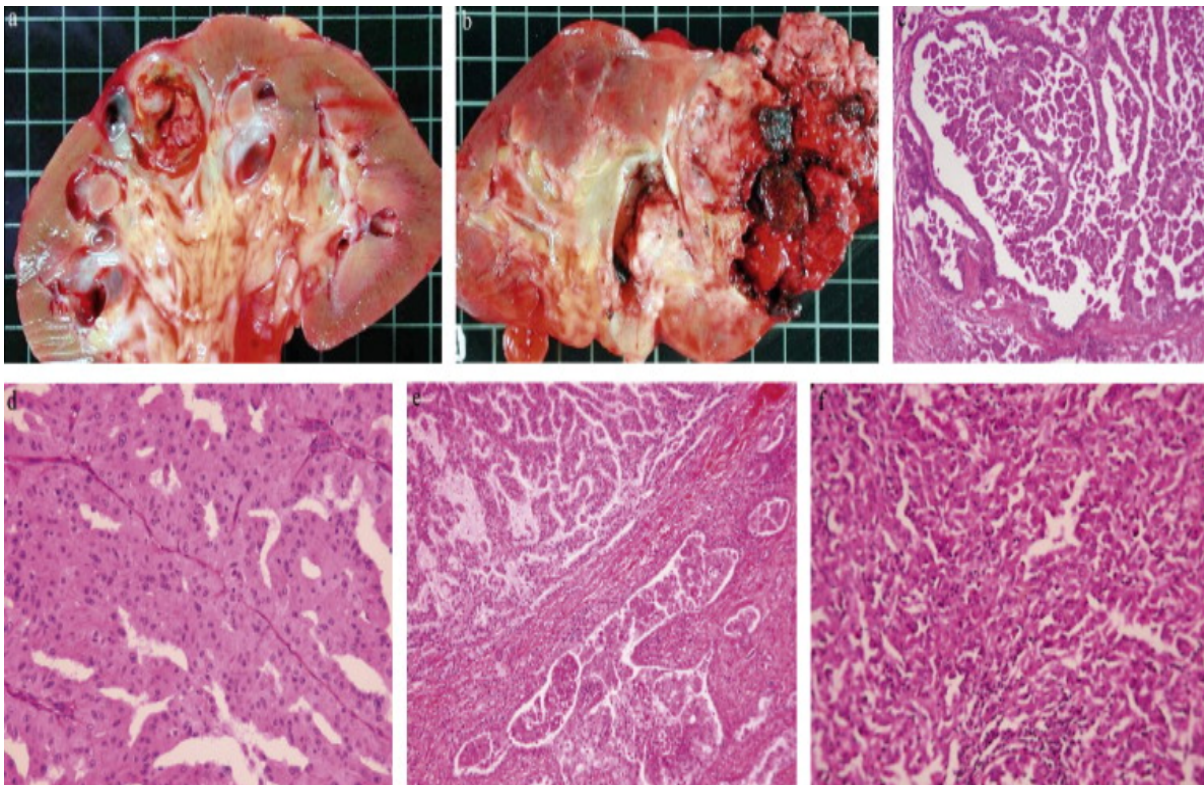


Figure 2 (d'après Sibony (44)). a : *carcinome papillaire de type 2 : aspect macroscopique. Tumeur de petite taille solide, remaniée et mal limitée.* b : *tumeur volumineuse solide, remaniée et mal limitée.* c : *histologie. Grandes cellules éosinophiles cylindriques hautes, à noyaux volumineux et nucléolés avec des aspects de pseudostratification nucléaire.* d : *grandes cellules éosinophiles cylindriques hautes, à noyaux volumineux et nucléolés avec des aspects de pseudostratification nucléaire.* e : *présence de secteurs avec des cellules ressemblant au type 1.* f : *carcinome papillaire inclassé : histologie. Architecture papillaire pouvant faire par défaut identifier la tumeur comme un carcinome papillaire de haut grade.*

f) Cytogénétique

Des études cytogénétiques réalisées sur des tumeurs rénales de type tubulo-papillaire ont permis de mettre en évidence des remaniements chromosomiques non aléatoires récurrents et parfois spécifiques.

De nombreuses anomalies chromosomiques sont observées dans le CCRP (30) :

Duplication des chromosomes 7, 17, 16, 12 ou 20, perte du chromosome Y.

Par des techniques d'hybridation in situ en fluorescence (FISH), Kattar décrit deux groupes de CCRP : le premier se caractérise par des gains chromosomiques (7 et 17) et une perte du Y, le second regroupe des anomalies chromosomiques variées et plus hétérogènes (47). D'autres analyses cytogénétiques montrent que ces groupes correspondent respectivement aux sous-types 1 et 2 du CCRP (32). Ainsi, ces études soulignent la probable corrélation entre les présentations phénotypiques et les anomalies génétiques observées dans les différentes formes de CCRP.

3. Nouvelles entités histologiques des carcinomes rénaux du patient insuffisant rénal.

Une mise au point récente sur la classification des carcinomes à cellules rénales non à cellules claires par Sibony et Vieillefond met l'accent sur la caractérisation de nouvelles formes histologiques des carcinomes rénaux chez les patients insuffisants rénaux (44).

En effet, même si dans 40% des cas le type histologique classiquement retrouvé est le carcinome papillaire, plus de la moitié des cas retrouve des tumeurs d'aspect inhabituel.

Le carcinome associé à la maladie kystique, tel qu'il est décrit par Tickoo et al. (48), constitue la plus fréquente des tumeurs de l'insuffisant rénal chronique et n'apparaît que chez les patients atteints d'ACKD. Ces tumeurs semblent prendre leur origine depuis la paroi kystique. De façon constante, ces tumeurs sont mal limitées, à foyers hémorragiques et siège de nécrose et de calcifications. L'architecture s'organise en nappes et en travées microkystiques et papillaires. Les cellules sont volumineuses, à cytoplasme éosinophile et granuleux, et à noyau arrondi nucléolé. On y retrouve généralement des cristaux de calcium intratumoraux. En immunohistochimie, les cellules sont CK7 -, P504s (racemase) +. Aucune anomalie chromosomique n'est identifiée en biologie moléculaire.

Le second type histologique retrouvé fréquemment est le carcinome papillaire « à cellules claires » de l'insuffisance rénale terminale, pouvant comprendre des foyers d'architecture papillaire mais dont les aspects restent limités. Les caractéristiques classiques du carcinome à cellules claires (CCC) y sont associées, avec notamment

une vascularisation capillaire proche des cellules tumorales. Des cellules claires avec noyaux supra-basaux, vacuole claire sous- et sus-nucléaire y sont retrouvées et rappellent l'aspect histologique d'un endomètre sécrétoire précoce (*Figure 3*) (44) (49). Classiquement, ces tumeurs sont CK7+ et P504s -.

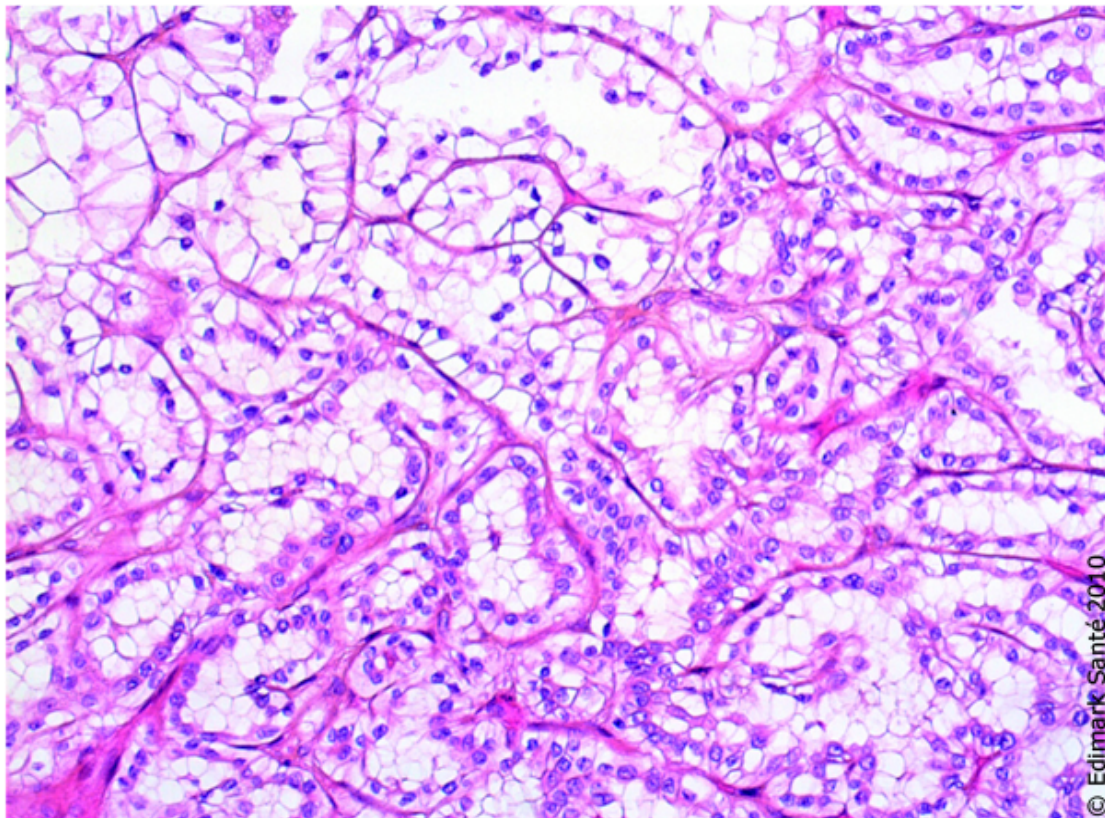


Figure 3. *Carcinome papillaire à cellules claires dit « de l'insuffisant rénal »*

II – MATERIELS ET METHODES

1. Objectif de l'étude

Le but de notre travail est de définir l'intérêt d'une néphrectomie préventive controlatérale au sein d'une population de malades insuffisants rénaux chroniques dialysés et/ou transplantés déjà néphrectomisés sur rein natif pour carcinome rénal tubulo-papillaire.

2. Population de l'étude

L'étude menée est rétrospective, multicentrique, nationale, réalisée sur 62 patients issus de 24 centres référents français en transplantation rénale entre 1995 et 2010.

a) Critères d'inclusion

Tout patient adulte atteint d'une d'insuffisance rénale terminale (définie par un débit de filtration glomérulaire inférieure à 15 ml /min/1,73m² par l'ANAES en 2002

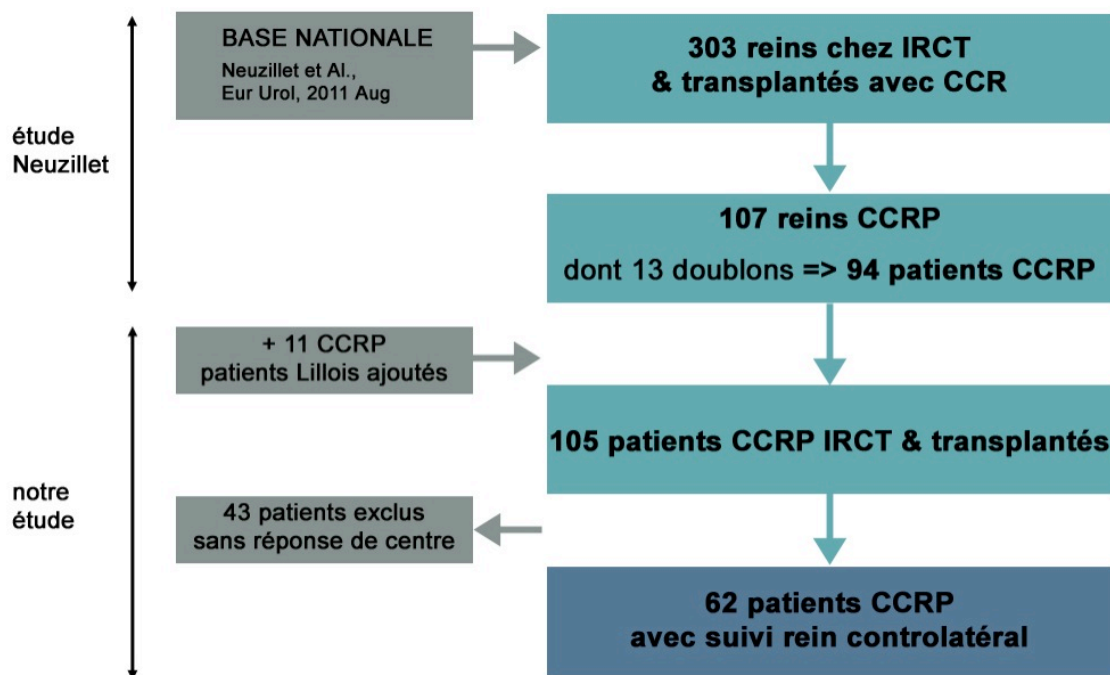
Annexe 1) traité par dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale) et/ou transplantation rénale ayant développé un CCRP sur rein natif entre février 1995 et décembre 2010.

b) Critères d'exclusion

Tout patient ayant développé un CCRP avant le début de l'insuffisance rénale,

Tout patient ayant développé un autre type histologique que le carcinome à cellules rénales tubulo-papillaire,

Tout patient sans réponse sur le suivi du rein controlatéral.



IRCT = insuffisance rénale chronique terminale / CCR = carcinome à cellules rénales / CCRP = carcinome à cellules rénales tubulo-papillaire

Figure 4. Organigramme de la population générale de notre étude.

3. collecte des données

Cette étude rétrospective porte sur des données provenant de 24 centres universitaires en France.

a) Etude nationale CCAFU-CTAFU (25)

Sous l'impulsion des institutions urologiques nationales (Comité de cancérologie de l'association française d'Urologie (CCAFU) et Comité de transplantation de l'association française d'Urologie (CTAFU)) et des différents coordonnateurs régionaux de chaque centre de référence, une base de données nationale est créée par Yann Neuzillet et une cohorte de 303 patients insuffisants rénaux et/ou

transplantés porteur d'un CCR sur reins natifs est ainsi constituée. Grâce à l'exploitation de cette base, il procède alors à une analyse statistique comparative face à 947 patients issus de la population générale et montre que les carcinomes à cellules claires diagnostiqués chez l'insuffisant rénal chronique sont de meilleur pronostic que dans la population générale (25).

Le travail de recueil des informations s'est effectué par l'envoi, dans chaque centre référent, d'une lettre ouverte aux Membres du CCAFU et CTAFU et d'un classeur au format Excel à remplir par un ou plusieurs partenaires locaux. Les documents relatifs à ce recueil de données sont présentés en **Annexe 2 et 3**.

Les variables suivantes étaient relevées : l'âge, le sexe, les symptômes initiaux, le score Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS), la durée de l'insuffisance rénale chronique, la présence d'une dysplasie rénale multikystique acquise (définie par l'existence d'au moins cinq kystes sur chaque rein natif par Tomodensitométrie abdomino-pelvienne (TDM Abdomino-pelvienne) ou échographie rénale) (7)), la présence de multifocalité (définie par l'existence de lésions tumorales homolatérales de plus de 5mm (50)), le type de dialyse ainsi que sa durée, la date de la transplantation et la durée de vie du transplant, le type de traitement immunosuppresseur et les modifications de traitement, le statut tumoral du CCRP, les données histologiques du CCRP selon la classification d'Heidelberg et de Delahunt (29) (30), les survies globale, sans récurrence et spécifique au cancer. Le traitement du CCRP réalisé pour tous les malades était la néphrectomie élargie selon les recommandations européennes et françaises (51). Seul le type d'abord pouvait être différent : la néphrectomie pouvait être effectuée soit par laparoscopie soit par laparotomie.

Nous parvenons à retrouver 107 carcinomes tubulo-papillaires repartis sur 94 patients au sein de cette cohorte de 303 patients insuffisants rénaux chroniques et/ou transplantés de la base nationale (13 patients avec atteinte bilatérale).

b) Notre étude du sous-groupe de CCRP

Dans un second temps, un nouveau travail de collecte visant à obtenir les informations manquantes relatives au second rein est effectué. Les centres référents ont été à nouveau contacté individuellement et une seconde lettre ouverte, co-signée par les présidents des deux comités CCAFU et CTAFU, accompagnée d'une nouvelle fiche de recueil spécifique au rein controlatéral leur a été envoyée.

Ces documents sont présentés en **Annexe 3 et 4**.

Les variables suivantes ont été relevées par les partenaires locaux: La surveillance avec le type d'examen de surveillance (TDM abdomino-pelvienne, échographie abdominale, échographie de contraste, IRM) et le rythme, l'existence d'un CCR controlatéral sur la pièce de néphrectomie, le type histologique du CCR, le stade TNM et la taille lésionnelle, la date de traitement, le type de traitement effectué (néphrectomie de principe ou néphrectomie sur découverte de masse tumorale controlatérale suspecte). La néphrectomie était considérée de principe ou « prophylactique » lorsqu'aucune image suspecte n'était retrouvée sur le rein controlatéral lors de la surveillance morphologique et lorsqu'une décision pluridisciplinaire oncologique avait statué sur la nécessité de cette intervention (risque de bilatéralité et de multifocalité important, patients fragiles sous immunosuppression).

Des 94 patients sélectionnés, 11 patients issus du centre de Lille étaient rajoutés à l'effectif obtenu. 43 patients dont nous n'avons reçu aucune information du rein controlatéral étaient exclus de l'étude.

Une cohorte de 62 patients insuffisants rénaux chroniques dialysés et/ou transplantés était ainsi obtenue. L'organigramme de notre population est schématisé sur la **figure 4**.

L'ensemble des données recueillies pour chaque patient permet alors de retracer l'évolution de la maladie et les événements intercurrents néoplasiques au cours du temps sous la forme d'une frise chronologique. Ainsi, la période historique de l'étude s'étalait entre mai 1981 et juin 2012.

Deux exemples de frises de patient sont représentés sur la **figure 5**.

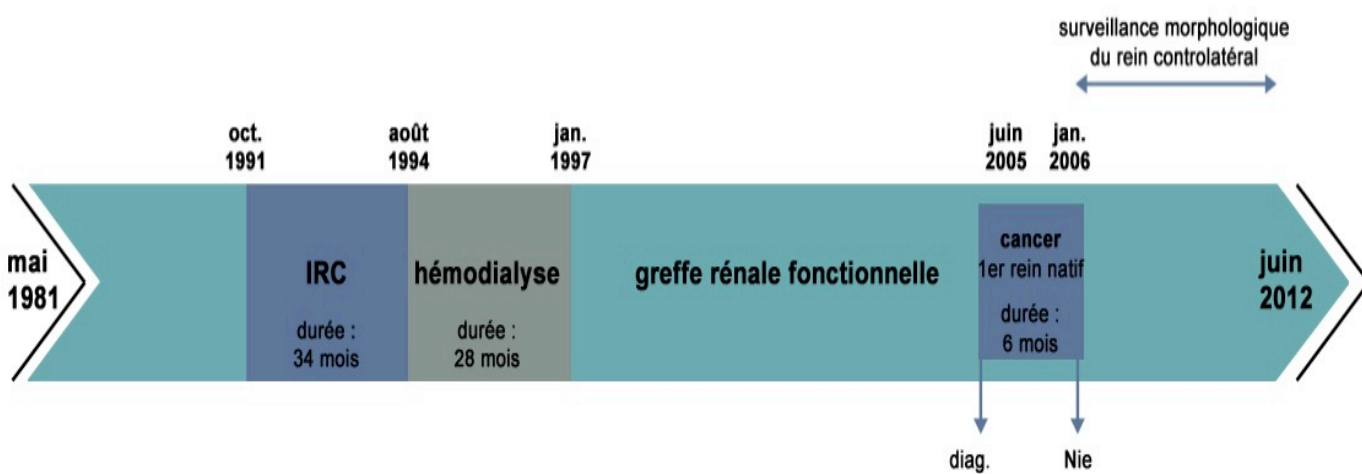
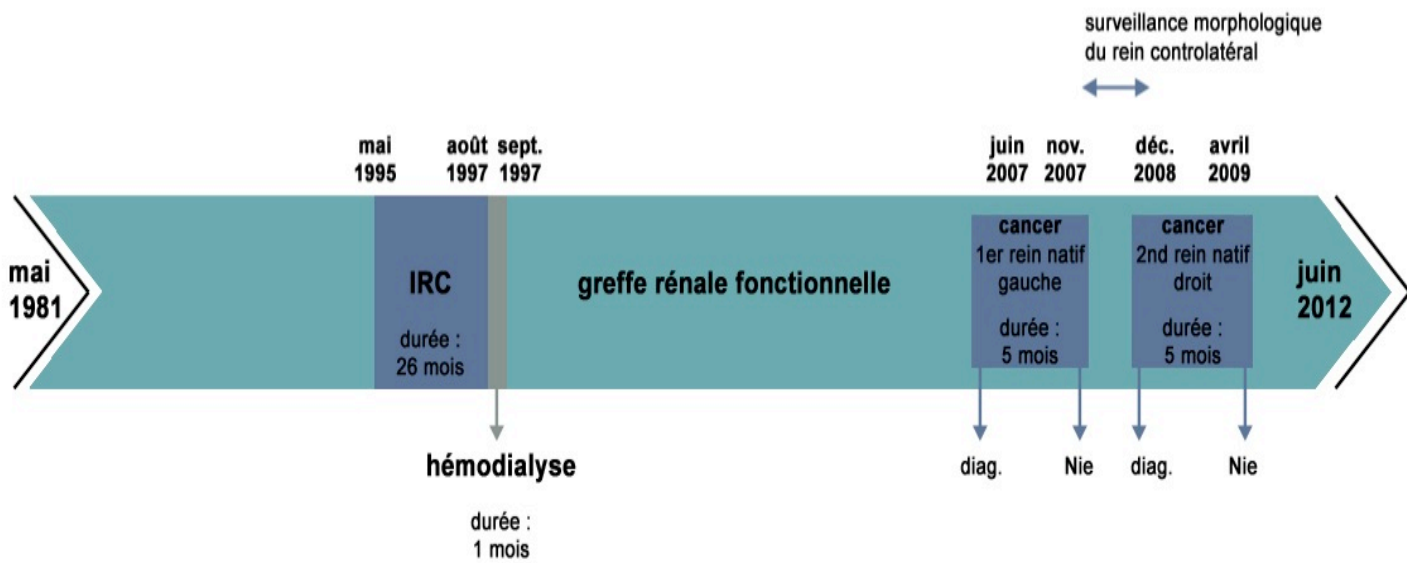


Figure 5. Exemple de frise chronologique de patients.

4. Classification tumorale

Le stade tumoral du CCRP était déterminé selon la classification TNM de 2002 (52).

Le type histologique était enregistré selon la classification de l'OMS en 2004 (53).

Les tumeurs étaient classées selon le schéma de classement Fuhrman par les pathologistes de chaque institution (54).

5. Méthode Statistique

L'analyse statistique s'est déroulée en deux temps.

En premier lieu, l'essentiel du travail a consisté en la réalisation d'une analyse descriptive de la population avec calcul des moyennes, des écart-types, des médianes pour l'âge des patients au moment du diagnostic de l'IRCT et du CCRP, du BMI, du délai moyen d'IRCT et d'hémodialyse avant l'apparition du CCRP, et du délai moyen d'IRCT et d'hémodialyse avant transplantation.

La seconde partie a consisté en une analyse comparative de la survie spécifique liée au cancer entre deux groupes de patients : les sujets opérés et ceux qui ne l'ont pas été (surveillance morphologique). Les tests de Student et du Khi2 étaient utilisés respectivement pour les comparaisons des moyennes et des proportions de chaque groupe. La probabilité de survie spécifique, pour chaque groupe, et dans l'ensemble de la cohorte était calculée selon la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison des taux de survie entre les différents groupes était réalisée avec le test de Log-Rank.

Afin de déterminer l'excès risque de survenue d'un CCRP controlatéral chez les patients traités par immunosuppresseurs, une analyse comparative, par test exact de Fisher, a été réalisée entre le groupe des patients exposés à l'immunosuppression (transplantés) et ceux non exposés (dialysés non transplantés).

Enfin, des analyses univariées puis multivariées de co-variables pertinentes ont été effectuées par régression logistique binaire afin d'évaluer leurs effets sur la survenue d'un second CCR et d'un second CCRP. Ces co-variables ont été aussi analysées par les mêmes tests statistiques afin d'identifier les critères clinico-pathologiques ayant pu inciter la réalisation d'une seconde néphrectomie. Les co-variables étudiées étaient : l'âge, le stade tumoral \geq au stade T2 du 1^{er} CCRP, le grade de Fuhrman élevé (3-4) du 1^{er} CCRP, la présence d'une multifocalité sur la 1^{ère} pièce de néphrectomie, l'existence de lésions de dysplasie multikystique acquise sur la 1^{ère} pièce de néphrectomie et l'exposition à l'immunosuppression.

Pour l'ensemble des tests, le seuil de significativité était établi à 0,05. L'analyse statistique était réalisée à l'aide du logiciel SPSS, version 16.0 (IBM Corp, Somers, NY, USA).

III – RESULTATS

1. Caractéristiques cliniques et pathologiques de la population

Entre les années 1995 et 2010, 62 patients insuffisants rénaux chroniques terminaux dialysés et/ou transplantés ont été néphrectomisés sur rein natif pour carcinome rénal tubulo-papillaire parmi les 24 centres de référence français en transplantation. On comptait 45 hommes (72,6%) et 17 femmes (27,4%) soit un sex-ratio homme/femme de 2,6/1.

L'âge moyen du début de l'insuffisance rénale chronique était estimé à 36 +/- 12 ans avec une médiane de 35 ans (extrêmes 16-58 ans). 39 patients ont été transplantés (62,9%) dont 4 de manière préemptive et 23 patients ont été traités par dialyse (37,1%) dont 21 par hémodialyse (91,3%) et 2 par dialyse péritonéale (8,7%). La durée moyenne d'insuffisance rénale chronique terminale avant le début de dialyse était de 38 +/- 39 mois. Le délai moyen d'IRCT avant transplantation était de 56 +/- 46 mois. La transplantation rénale survenait après 36 +/- 34 mois d'hémodialyse en moyenne. L'âge moyen au moment du diagnostic de tumeur était de 49 +/- 12 ans avec une médiane de 52 ans (extrêmes 26-71 ans). Le délai moyen d'apparition du CCRP chez les patients hémodialysés était de 89 +/- 86 mois (médiane de 61 mois) soit un peu plus de 7 ans. La durée moyenne d'exposition à l'IRC avant apparition d'un carcinome à cellules rénales de type tubulo-papillaire était de 125 +/- 98 mois soit presque 11 ans. Les néphropathies initiales et les traitements immunosuppresseurs de la population avant l'apparition du cancer sont décrits dans les Figure 7a et 7b.

Les tumeurs étudiées concernaient aussi bien le côté droit (30,6%) que le gauche (51,7%) et elles étaient d'emblée bilatérales dans 17,7% des cas (11 patients). Le

diamètre tumoral moyen retrouvé était de 3,2 +/- 2,1 cm avec une médiane de 2,9 cm (extrêmes 0,5-10 cm). La découverte des masses tumorales était fortuite dans 92% des cas et aucune forme métastatique n'était objectivée. Un traitement chirurgical était réalisé pour les 62 patients. 61 patients (98,4%) bénéficiaient d'une néphrectomie élargie et 1 seul patient (1,6%) avait été traité par néphrectomie partielle pour une tumeur découverte d'une taille de moins de 4 cm (IRC pré-terminale non encore dialysée).

L'examen anatomopathologique des pièces opératoires permettait de retrouver les histologies suivantes : carcinome tubulo-papillaire de type 1 (48,6%), carcinome tubulo-papillaire de type 2 (11,3%), carcinome tubulo-papillaire à cellules claires (3,2%), carcinome tubulo-papillaire à cellules oncocytaires (3,2%), et carcinome tubulo-papillaire sans distinction du sous-type histologique (35,5%). Des lésions de dysplasie multikystique acquise étaient associées aux tumeurs dans près d'un cas sur deux (40,3%). Des lésions multifocales étaient retrouvées aussi dans les mêmes proportions (40,3%). Le petit stade tumoral (proportion de T1 à 90,3%) et le bas grade de Fuhrman (grade 1 & 2 à 56,5%) caractérisaient notre population. Aucune forme ganglionnaire n'était retrouvée. La figure 6 récapitule les caractéristiques cliniques et anatomopathologiques de la population.

	Population IRC & transplantés CCRP (n= 62)
Age moyen au diagnostic (années) +/- écart-type médiane (extrêmes)	49,3 +/- 12,37 52 (15-70)
Age moyen d'IRCT (années) +/- écart-type médiane (extrêmes)	36,2 +/- 12,3 35 (16-58)
Sex ratio (homme/femme)	2,6 /1 (45/17)
ECOG ECOG>0, n, (%)	7 (11,3)
BMI moyen +/- écart-type (extrêmes)	24 +/- 4,6 (16-38)
Patients transplantés (%)	39 (62,9)
Patients dialysés (%) Hémodialyse Dialyse péritonéale seule	23 (37,1) 21 (91,3) 2 (8,7)
Délai moyen d'IRCT avant apparition du CCRP (mois) +/- écart-type médiane (extrêmes)	125,9 +/- 98,7 133 (0,8-450)
Délai moyen d'hémodialyse avant apparition du CCRP (mois) +/- écart-type médiane (extrêmes)	89,4 +/- 86,4 61 (0,1-312)
Délai moyen d'IRCT avant transplantation (mois) +/- écart-type médiane (extrêmes)	56,6 +/- 46,8 41(3,2-207)
Délai moyen d'hémodialyse avant transplantation (mois) +/- écart-type médiane (extrêmes)	36,7 +/- 34,3 29,7 (1,7-176,2)
Délai moyen d'IRCT avant début dialyse (mois) +/- écart-type médiane (extrêmes)	38,9 +/- 39,8 30,4 (0,6-177,4)
Diamètre tumoral moyen (cm) +/- écart-type médiane (extrêmes)	3,2 +/- 2,1 2,85 (0,5-10)
Côté (%) Gauche Droit Bilatéralité	19 (30,6) 32 (51,7) 11 (17,7)
Lésion multifocale (%) -Non connu	25 (40,3) 1 (1,6)
Dysplasie multikystique acquise (%) -Non connu	25 (40,3) 7 (11,3)
Traitement 1^{er} Rein (%) -Néphrectomie Partielle Elargie -Voie d'abord Coelioscopie Laparotomie (toutes voies comprises)	62 (100) 1 (1,6) 61 (98,4) 39 (62,9) 22 (35,5)
Type histologique (%) Tubulo-papillaire 1 Tubulo-papillaire 2 Tubulo-papillaire à cellules claires Tubulo-papillaire à cellules oncocytaires Tubulo-papillaire indéterminé	29 (48,6) 7 (11,3) 2 (3,2) 2 (3,2) 22 (35,5)
Stade T (%) pT1a pT1b pT2 pT3	50 (80,6) 6 (9,7) 5 (8,1) 1 (1,6)
Stade N (%) N0 Nx	54 (87,1) 8 (12,9)
Métastase (%) M0 Mx	60 (96,8) 2 (3,2)
Grade de Fuhrman (%) 1 & 2 3 & 4 Non connu	35 (56,5) 16 (25,8) 11 (17,7)
Décès liés au CCRP (%)	2 (3,2)

Figure 6. Caractéristiques cliniques et pathologiques de la population étudiée.

Néphropathies initiales	n =
Néphroangiosclérose	14
Néphropathie diabétique	4
Néphropathie tubulo-interstitielle (ciclosporine, uropathies obstructives...)	5
Néphropathie Glomérulaire	20
Primitives (GEM, GMNP, GNRP, maladie de berger, néphrose lipoïdique)	14
Secondaires (Amylose, Vascularite (Wegener), lupus)	6
Néphropathie héréditaire	3
Polykystose rénale	4
Néphropathie indéterminée	12
Total	62

Figure 7a. *Etiologies des néphropathies initiales de l'ensemble de la population.*

Immunosuppression avant cancer	n =
Stéroïdes + Ciclosporine + Mycophénalote Mofétil (MMF)	9
Stéroïdes + Tacrolimus + Mycophénalote Mofétil (MMF)	12
Stéroïdes + Ciclosporine	8
Stéroïdes + Tacrolimus	3
Stéroïdes + Mycophénalote Mofétil (MMF)	3
Tacrolimus + Azathioprine	2
Non renseigné	2
Total	39

Figure 7b. *Traitements immunosuppresseurs avant cancer des patients transplantés.*

2. Résultats et devenir des reins controlatéraux

Durant la période s'étalant de 1995 à 2010, 10 patients bénéficiaient (16,1%) d'une néphrectomie controlatérale de principe dite « prophylactique » et 11 (17,8%) patients étaient opérés de leurs reins controlatéraux devant la découverte synchrone de lésions controlatérales suspectes. Les 41 autres patients (66,1%) étaient surveillés par imagerie. Parmi eux, 15 patients (36,6%) ont été opérés du rein controlatéral devant l'apparition d'images suspectes au cours de la surveillance morphologique. 26 patients (63,4%) n'ont, à ce jour, pas été opérés et bénéficient toujours d'une surveillance morphologique.

Les 10 néphrectomies « prophylactiques » permettaient de retrouver 3 tumeurs malignes (30%). Toutes étaient des carcinomes tubulo-papillaires. 7 pièces opératoires revenaient blanches (70%).

Les 11 néphrectomies réalisées pour masses bilatérales synchrones suspectes retrouvaient 8 tumeurs malignes (72,7%) dont 7 carcinomes tubulo-papillaires (87,5%) et 1 carcinome chromophile (12,5%). Seules 3 pièces blanches (27,3%) étaient constatées par le pathologiste.

Dans le groupe des 41 patients surveillés, les 15 néphrectomies réalisées sur apparition asynchrone de lésions suspectes controlatérales révélaient 9 tumeurs malignes (60%) dont 7 carcinomes tubulo-papillaires (77,8%), 2 carcinomes à cellules claires (22,2%). 6 pièces opératoires étaient blanches (40%). Le délai moyen d'apparition tumorale asynchrone était de 15 +/- 19 mois.

Au total, 36 patients étaient opérés du rein controlatéral (58,1%) et 20 tumeurs malignes étaient constatées (32,3%) dont 17 CCRP (85%). Le taux de bilatéralité tumorale de la série était donc de 32,3% (20/62). Le taux de bilatéralité du CCRP de

la série était donc de 27,4 % (17/62). 16 reins controlatéraux opérés (25,8%) étaient indemnes de toute tumeur (16/62). Le taux de bilatéralité synchrone retrouvé du CCRP était de 11,3% puisque 7 carcinomes tubulo-papillaires étaient retrouvés en analyse anatomopathologique lorsque l'imagerie initiale suspectait d'emblée une lésion controlatérale (7/62).

Le taux de bilatéralité asynchrone retrouvé du CCRP était de 16,9% puisque parmi les 51 patients n'ayant pas présenté d'image suspecte controlatérale synchrone, 10 CCRP étaient retrouvés en analyse histologique (10/62).

Ces résultats sont résumés sous la forme d'un organigramme en figure 8.

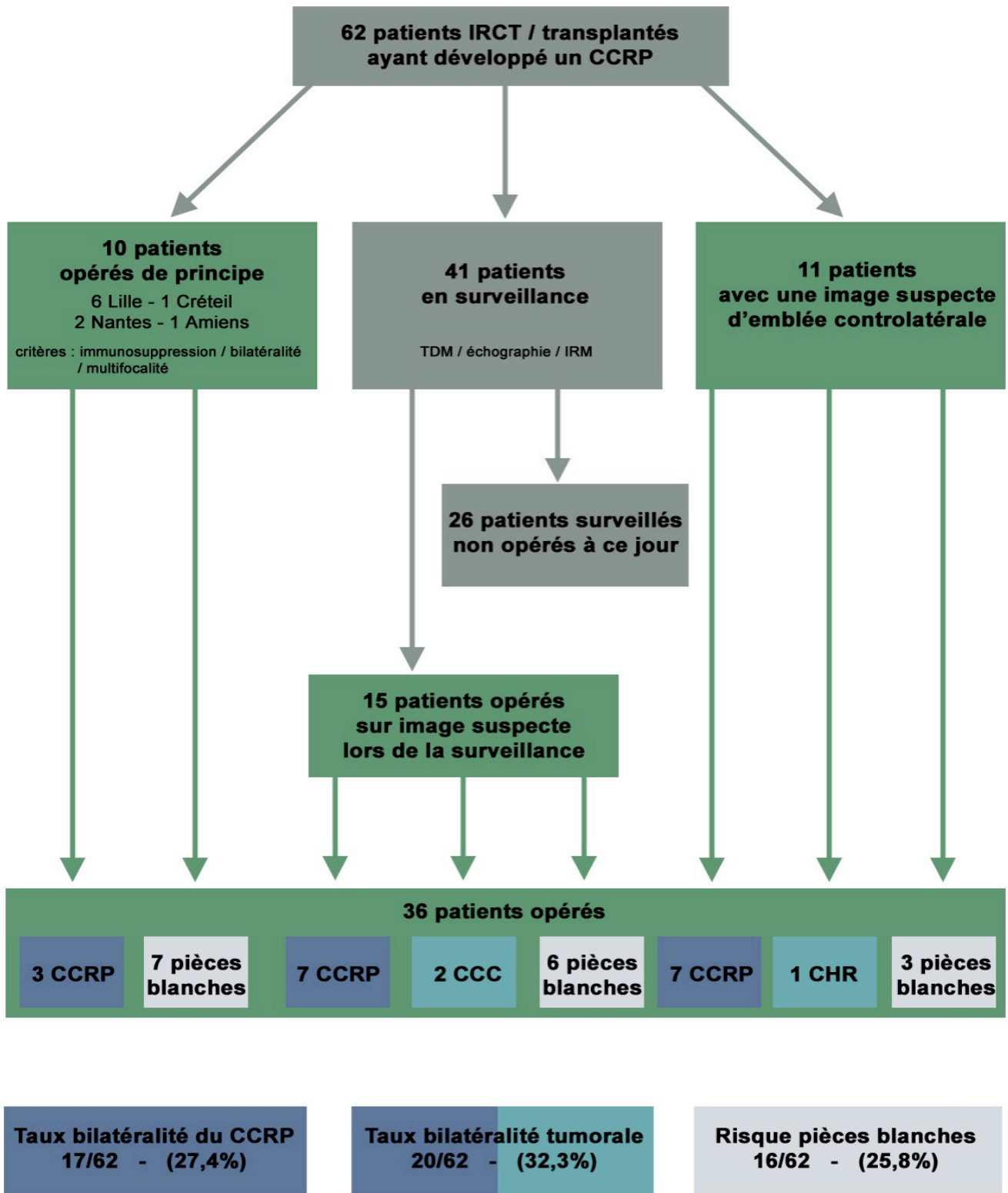
La figure 9 présente les résultats concernant le taux de développement de CCR et de CCRP selon que les patients étaient exposés à la dialyse ou à l'immunosuppression instaurée au décours de la greffe. Parmi les 39 patients transplantés, on comptait 35 patients qui avaient développé une image suspecte du rein controlatéral après leur transplantation. 4 patients avaient été opérés du rein controlatéral avant transplantation. Par conséquent, ils n'avaient pas pu être exposés à l'immunosuppression. Les taux de bilatéralité sous immunosuppression des carcinomes à cellules rénales et des carcinomes à cellules rénales tubulo-papillaires étaient respectivement de 28,6% (10/35) et de 25,7% (9/35). Dans le groupe des patients dialysés, ces taux étaient respectivement de 37% (10/27) pour les CCR et de 29,6% (8/27) pour le taux de CCRP. Ainsi, on ne retrouvait pas plus de CCR et de CCRP dans le sous-groupe des patients sous immunosuppression. En effet, Il n'y avait pas de différence significative sur la survenue d'un second carcinome tubulo-papillaire et d'un second CCR dans les deux groupes aussi bien en analyse univariée ($p= 0,48$) que multivariée ($p=0,9$) (figure 16a, 16b, 16c et 16d).

Concernant les 4 patients transplantés de manière préemptive, ils n'ont à ce jour développé aucune atteinte controlatérale.

Le groupe des malades opérés de principe (n=10) venait de 4 centres : Lille, Amiens, Nantes, Créteil. Le diamètre tumoral moyen pour ces malades était de 1,2 +/- 0,5 cm avec une médiane de 1,3 cm (extrêmes 0,7-1,6 cm). Les 3 CCRP retrouvés étaient de stade pT1a N0 M0. Le grade de Fuhrman était faible pour les 3 tumeurs malignes (grade 1 (66,7%) et grade 2 (33,3%)).

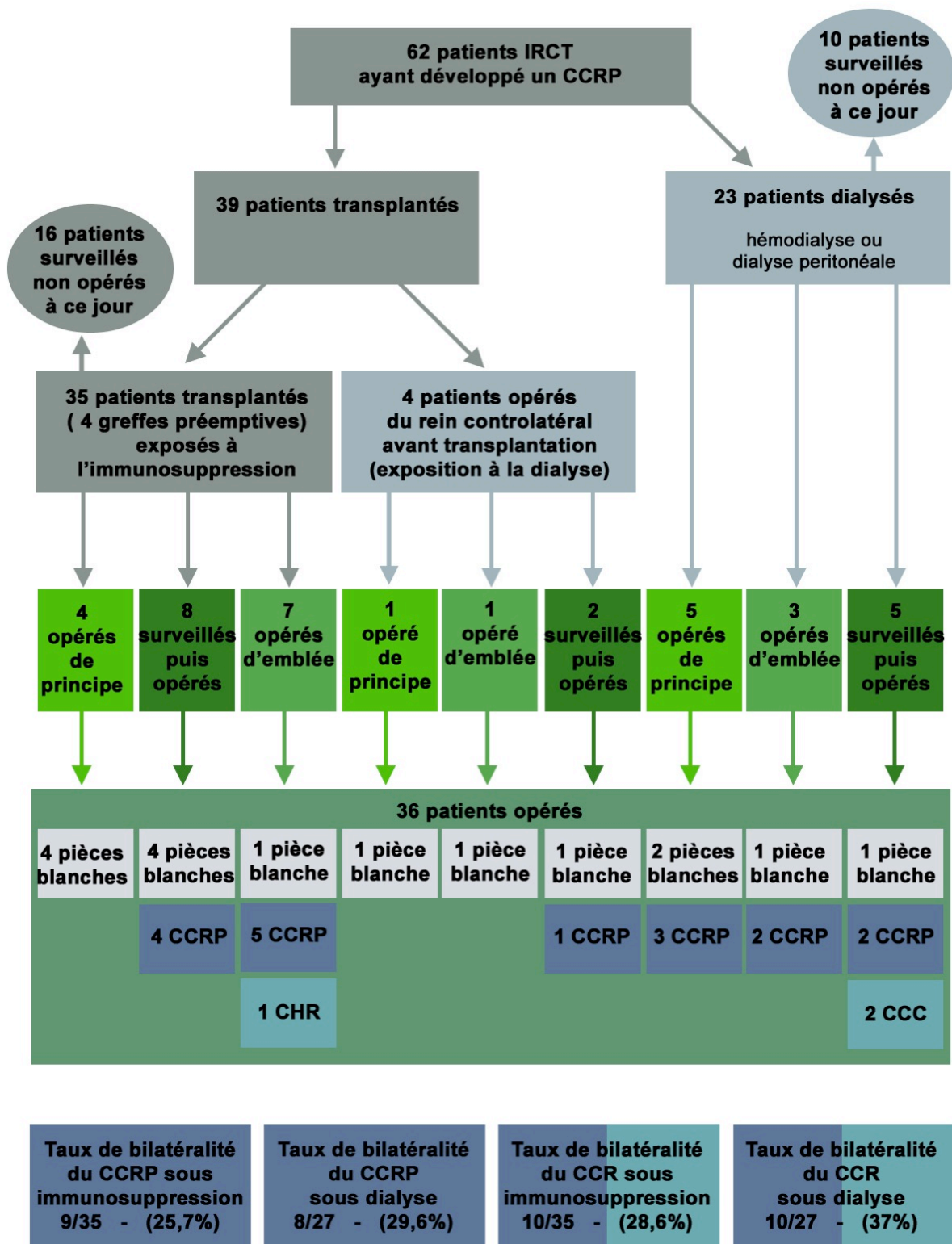
Au sein du groupe des opérés sur masses rénales controlatérales suspectes (n= 15 patients opérés sur lésions asynchrones + 11 patients opérés sur lésions synchrones = 26 patients), le diamètre tumoral moyen était de 2,5 +/- 0,88 cm avec une médiane de 2,5 cm (extrêmes 1,5-4 cm). 14 carcinomes à cellules rénales tubulo-papillaires (82,3%), 2 carcinomes à cellules claires (11,8%) et 1 carcinome chromophile (5,9%) étaient retrouvés. Le stade tumoral était bas puisque 82,4 % des tumeurs étaient classées pT1 et le grade de Fuhrman était faible avec 70,6% des pièces cotées grade 1 & 2. Aucune forme métastatique ganglionnaire ou à distance n'était relevée.

La figure 10 témoigne de ces résultats.



CCRCP = carcinome à cellules rénales tubulo-papillaire / CCC = carcinome à cellules claires / CHR = carcinome chromophile
TDM = tomodensitométrie / IRM = imagerie par résonance magnétique / IRCT = Insuffisance Rénale Chronique Terminale

Figure 8. Organigramme des résultats du devenir des reins controlatéraux



CCRP = carcinome à cellules rénales tubulo-papillaire / CCC = carcinome à cellules claires / CHR = carcinome chromophile

Figure 9. Organigramme du devenir des reins controlatéraux selon l'immunosuppression ou l'état de dialyse des patients.

Opérés n = 36 (58,1)	Opérés de Principe n = 10 (27,8)	Opérés sur images suspectes n= 26 (72,2)
Pièces Blanches (%)	n= 7 (70)	n= 9 (34,6)
Tumeurs malignes (%)	n= 3 (30)	n= 17 (65,4)
Histologie (%)	carcinome tubulo-papillaire : 3 (100)	carcinome tubulo-papillaire : 14 (82,3) carcinome à cellules claires : 2 (11,8) carcinome chromophile : 1 (5,9)
Diamètre tumoral moyen (cm) +/- écart-type médiane (extrêmes)	1,2 +/- 0,46 1,3 (0,7-1,6)	2,5 +/- 0,88 2,5 (1,5-4)
Grade de Fuhrman (%)	grade 1 : 2 (66,7) grade 2 : 1 (33,3)	grade 1 & 2 : 12 (70,6) grade 3 & 4 : 4 (23,5) inconnu : 1 (5,9)
Stade T (%)	pT1a : 3 (100)	pT1a : 13 (76,5) pT1b : 1 (5,9) pT2 : 2 (11,8) pT3a : 1 (5,9)
Stade N & M (%)	NOM0 : 3 (100)	NOM0 : 15 (88,2) NxMx : 2 (11,8)

Figure 10. *Caractéristiques cliniques et pathologiques des patients opérés du rein controlatéral.*

Tous les malades bénéficiaient d'une surveillance morphologique après leur première néphrectomie soit de manière annuelle soit de manière semestrielle. L'examen de surveillance réalisé le plus souvent était le scanner (33%). Ce résultat s'explique par la place de cet examen dans les recommandations actuelles de surveillance oncologique du patient opéré pour cancer du rein. Le couple TDM-échographie était la seconde modalité de surveillance la plus utilisée. L'IRM était retrouvée dans les modalités de surveillance pour 7 malades (transplantés hépatiques, meilleure caractérisation en cas de lésions suspectes). La figure 11 rapporte les modalités de surveillance réalisées pour tous les patients.

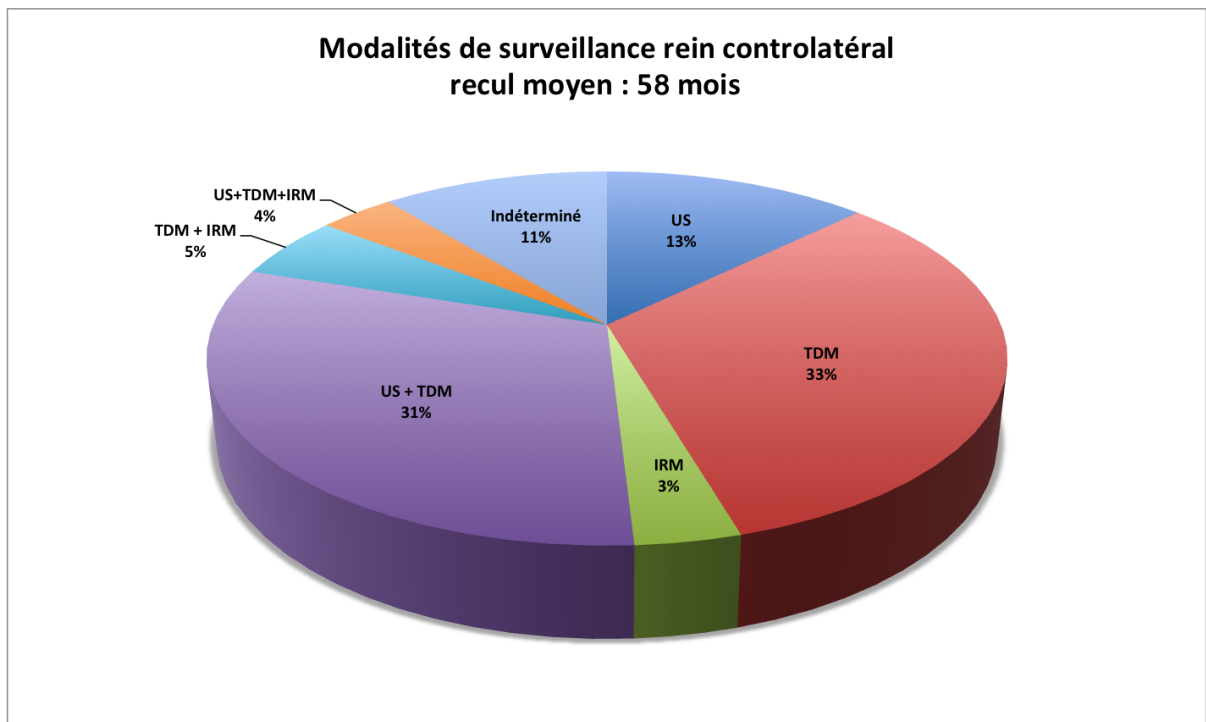


Figure 11. Modalités de surveillance du rein controlatéral.

3. Analyse de survie

Le suivi moyen des patients était de 58 +/- 44 mois. Deux d'entre eux sont décédés de la maladie (3,2%) et 4 sont décédés d'une autre cause. La survie moyenne spécifique liée au cancer à 5 ans était de 98,4%. Le décès des deux malades était survenu après la seconde néphrectomie avec un recul de surveillance respectif de 30 et de 21 mois. Les tumeurs controlatérales respectives de chaque patient décédé étaient classées carcinome à cellules rénales tubulo-papillaire de type 1 pT1a N0 M0 grade 2 de Fuhrman et carcinome à cellules claires pT3a N0 M0 grade 2 de Fuhrman.

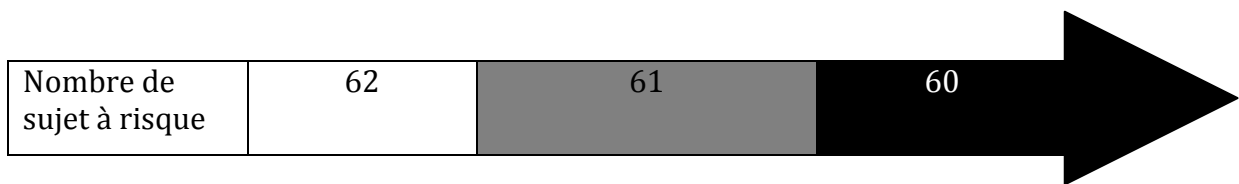
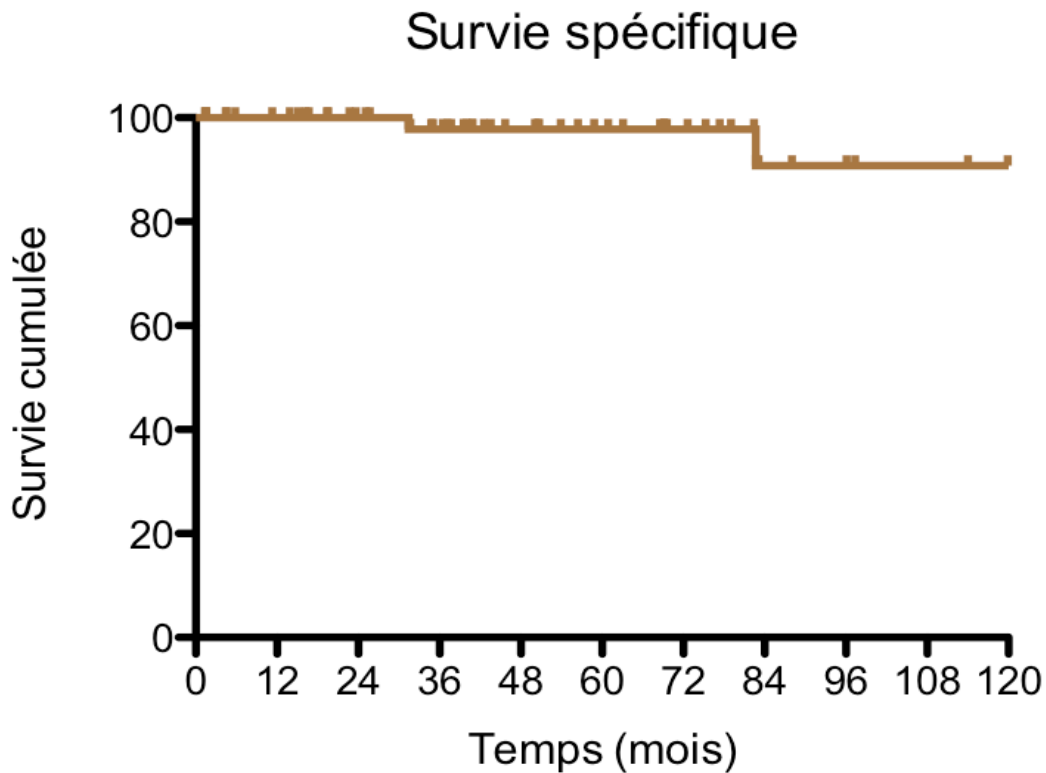
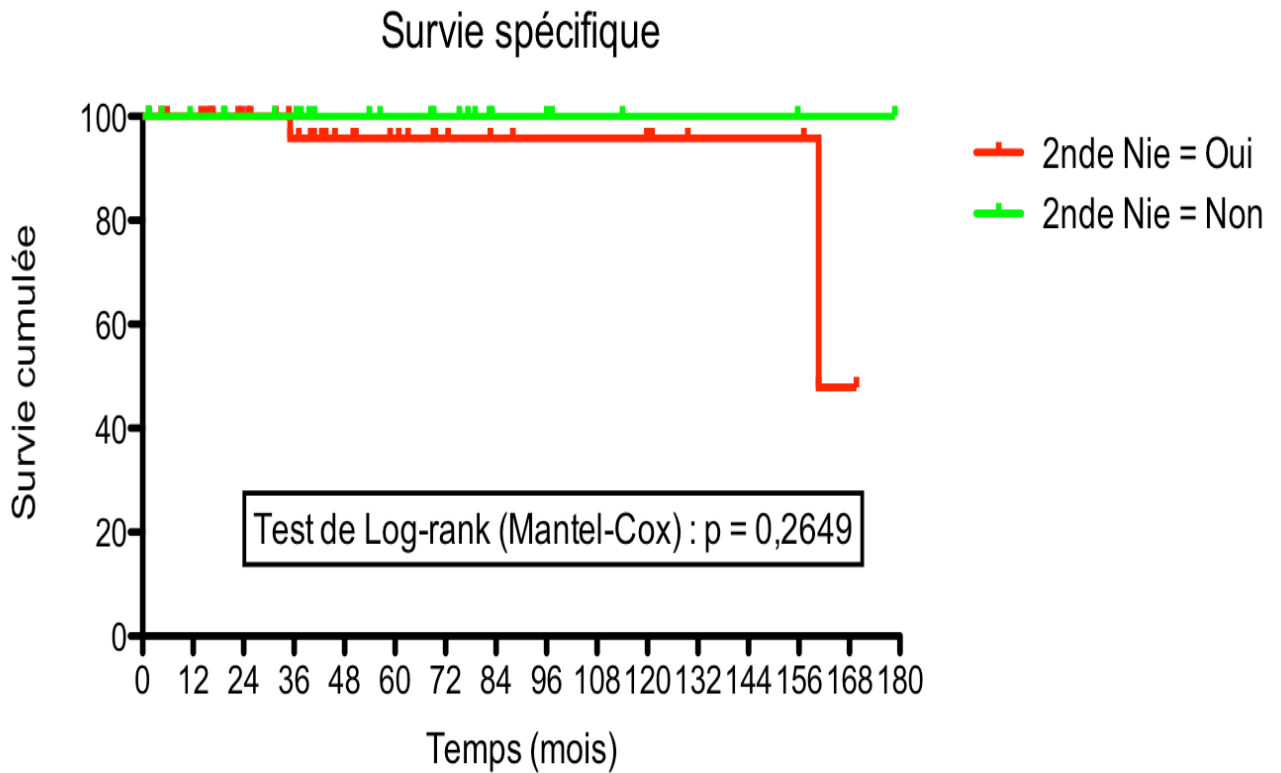


Figure 12a. Courbe de survie spécifique liée au cancer de la cohorte.

La survie moyenne spécifique liée au cancer à 5 ans dans le sous-groupe des opérés était de 97,2% puisque les décès liés au cancer surviennent après la seconde néphrectomie. Celle du sous-groupe des non-opérés était de 100% à 5 ans. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes ce qui signifie que la probabilité d'avoir un décès lié au cancer du rein au cours du suivi n'est significativement pas différente selon que les patients aient eu une seconde néphrectomie ou pas. Les figures 12a, 12b et 13 illustrent ces données.



Sujets opérés du second rein	36	35	34
Sujets non opérés	26	26	26

Figure 12b. Courbe de survie spécifique liée au cancer .Comparaison entre le groupe des patients opérés du 2nd rein et les non opérés surveillés.

	1er rein natif	2nd rein natif
Patient décédé n°1 07/07/11	<u>Août 2004</u> CCRP de type 1 pT1a N0 M0 Furhman 1 lésions multifocales lésions d'ACKD	<u>Décembre 2008</u> CCRP de type 1 pT1a N0 M0 Furhman 2
Patient décédé n°2 20/07/00	<u>Décembre 1997</u> CCRP pT3a N0 M0 Furhman 2 lésions multifocales	<u>Octobre 1998</u> Carcinome cellules claires pT3a N0 M0 Furhman 2

Figure 13. *Caractéristiques anatomopathologiques des décès liés au cancer.*

4. Risque de survenue d'un second carcinome à cellules rénales et d'une seconde néphrectomie.

La figure 14 représentée ci-contre précise la probabilité comparée de développer un second CCR et d'avoir une seconde néphrectomie au cours de la surveillance après une première néphrectomie pour CCRP.

La probabilité d'avoir une seconde néphrectomie au cours du suivi était significativement plus importante que celle d'avoir un second CCR ($p= 0,037$)

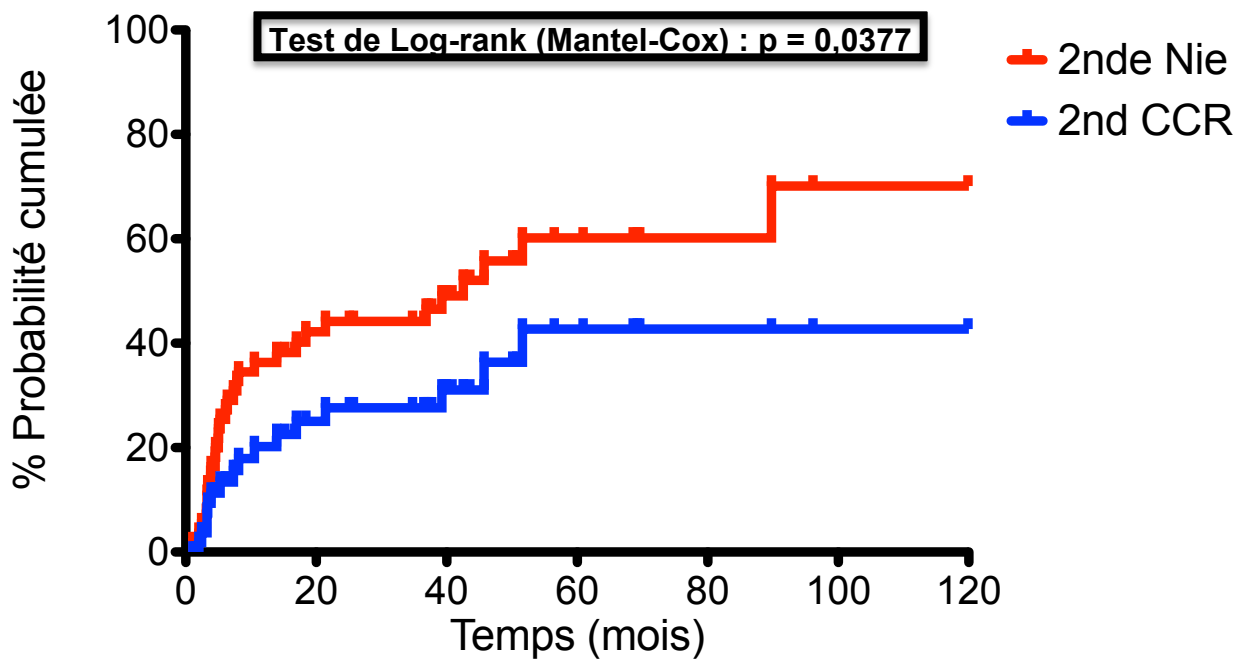


Figure 14. Probabilité comparée de survenue controlatérale d'un second CCR et d'une seconde néphrectomie.

Les délais de survenue en fonction des différents types histologiques du second CCR ont été déterminés. La figure 15 en rapporte les résultats. Des analyses comparatives réalisées entre les délais des différents types histologiques ont permis de montrer de manière significative que les carcinomes à cellules rénales tubulo-papillaires et à cellules claires controlatéraux étaient de survenue plus rapide que les tumeurs bénignes (*respectivement* $p=0,0095$ et $p=0,0177$). Il en était de même pour les carcinomes chromophobes mais l'unicité du cas rend l'interprétation discutable ($p=0,045$). En revanche, il n'existait pas de différence significative entre les délais d'apparition des carcinomes à cellules rénales tubulo-papillaires controlatéraux et ceux des carcinomes à cellules claires ($p=0,9296$).

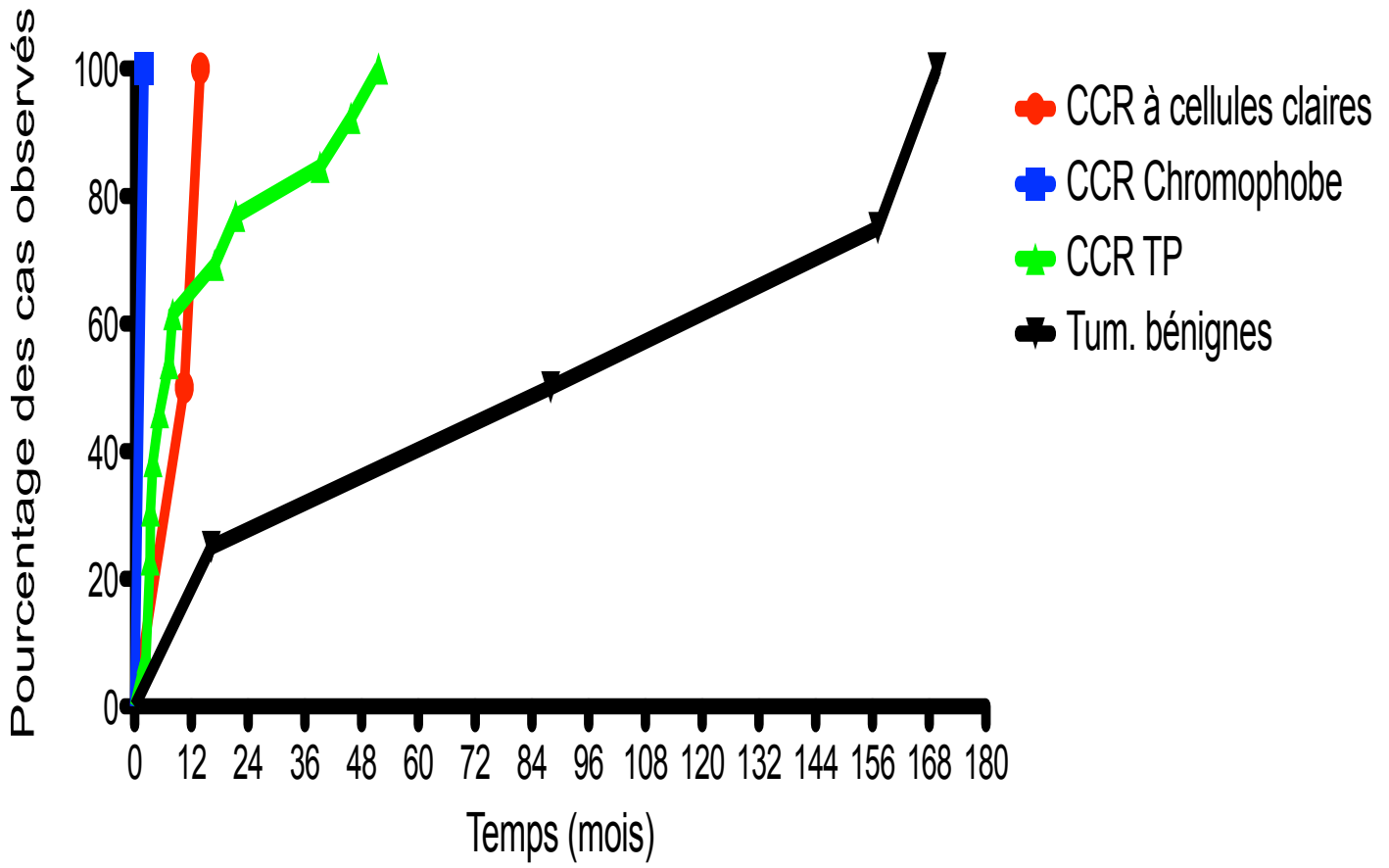


Figure 15. Délais de survenue des tumeurs sur le rein controlatéral en fonction du type histologique

5. Facteurs prédictifs de survenue d'un second CCRP et facteurs ayant pu inciter à réaliser une seconde néphrectomie.

Afin de déterminer d'éventuels facteurs prédictifs de survenue d'un second CCR et d'un second CCRP, une analyse univariée puis multivariée selon le modèle de régression logistique binaire des critères qui semblaient être les plus pertinents ont été effectués: l'âge, la présence de lésions multifocales sur la 1^{ère} pièce de néphrectomie, le grade de Fuhrman élevé du 1^{er} CCRP (3-4) , le stade tumoral conséquent (> T2) du 1^{er} CCRP, la présence de lésions de dysplasie multikystique acquise sur la 1^{ère} pièce de néphrectomie et l'exposition à l'immunosuppression n'étaient pas prédisposant à la survenue d'un second CCR et d'un second CCRP. Aucun de ces facteurs ne pouvait être considéré comme favorisant car ils n'étaient pas statistiquement et indépendamment corrélés à la survenue de l'événement « second CCR » et « second CCRP ».

Afin d'identifier les critères clinico-pathologiques ayant pu inciter à réaliser une seconde néphrectomie, une analyse univariée & multivariée selon le modèle de régression logistique binaire ont été effectuées sur les mêmes co-variables. Seule la présence de lésions multifocales sur la première pièce de néphrectomie était statistiquement prédisposant à la réalisation d'une seconde néphrectomie (respectivement $p= 0,02$ et $p= 0,03$).

Les figure 16a, 16b, 16c et 16d expriment ces résultats.

Covariables	OR (IC 95% de l'OR) ; p-value		
	Second CCR	Second CCRP	Seconde Nie
Age découverte 1 ^{er} CCRP	1 (0,9-1,1) ; 0,45	1,01 (1-1,1) ; 0,52	0,98 (0,9-1) ; 0,3
Multifocalité 1 ^{er} CCRP	2,44 (0,8-7,3) ; 0,11	2,03 (0,7-6,3) ; 0,22	3,73 (1,2-11,4) ; 0,02
ACKD 1 ^{er} CCRP	0,98 (0,3-2,9) ; 0,97	0,75 (0,2-2,4) ; 0,62	1,5 (0,5-4,3) ; 0,44
Grade de Fuhrman élevé 1 ^{er} CCRP (3-4)	1,6 (0,4-5,8) ; 0,47	1,18 (0,3-4,3) ; 0,8	1,56 (0,5-4,9) ; 0,45
Stade pT 1 ^{er} CCRP >pT2	0,94 (0,2-5,7) ; 0,95	2 (0,2-18,5) ; 0,54	1,44 (0,3-7,8) ; 0,68
Exposition Immunosuppression	1,47 (0,5-4,3) ; 0,48	1,26 (0,4-3,7) ; 0,73	1,43 (0,5-4) ; 0,49

Figure 16a. Résultats de l'analyse univariée, selon le modèle de régression logistique binaire, des facteurs prédictifs de survenue d'un 2nd CCR, d'un 2nd CCRP et des facteurs ayant pu inciter à réaliser une 2^{nde} Néphrectomie.

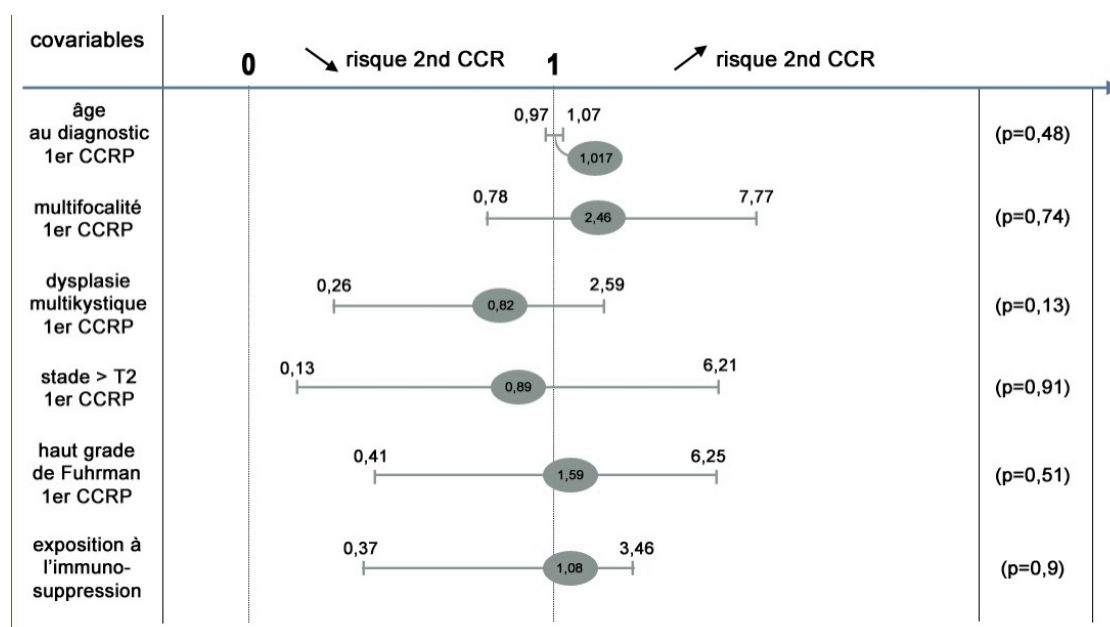


Figure 16b. Résultats de l'analyse multivariée, selon le modèle de régression logistique binaire, des facteurs prédictifs de survenue d'un 2nd CCR.

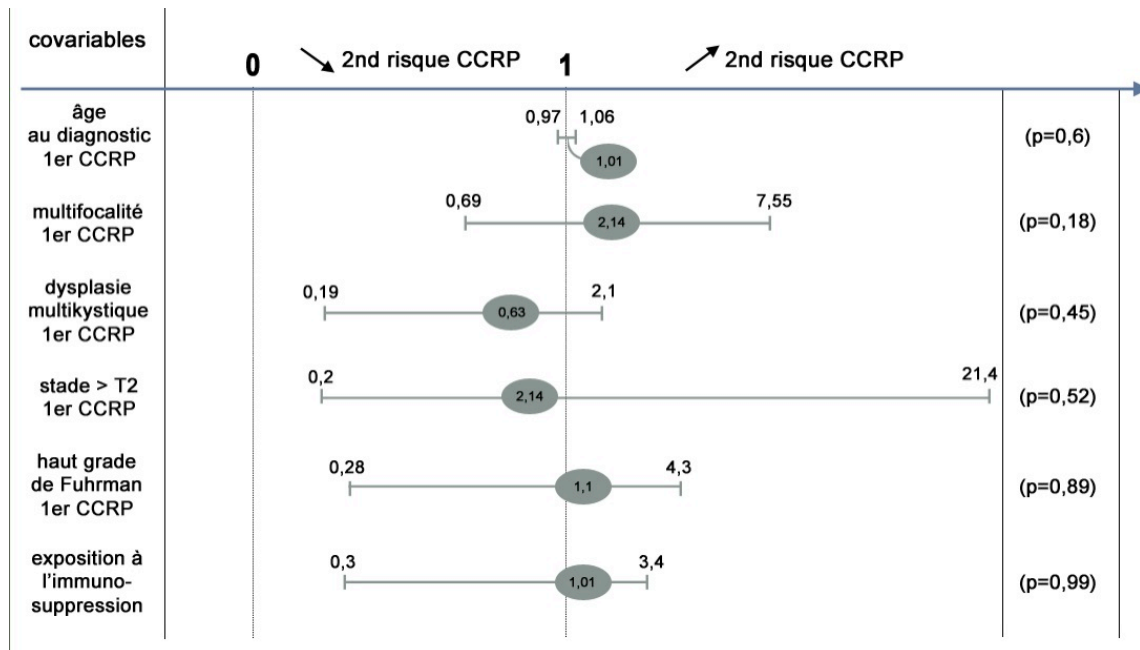


Figure 16c. Résultats de l'analyse multivariée, selon le modèle de régression logistique binaire, des facteurs prédictifs de survenue d'un 2nd CCRP.

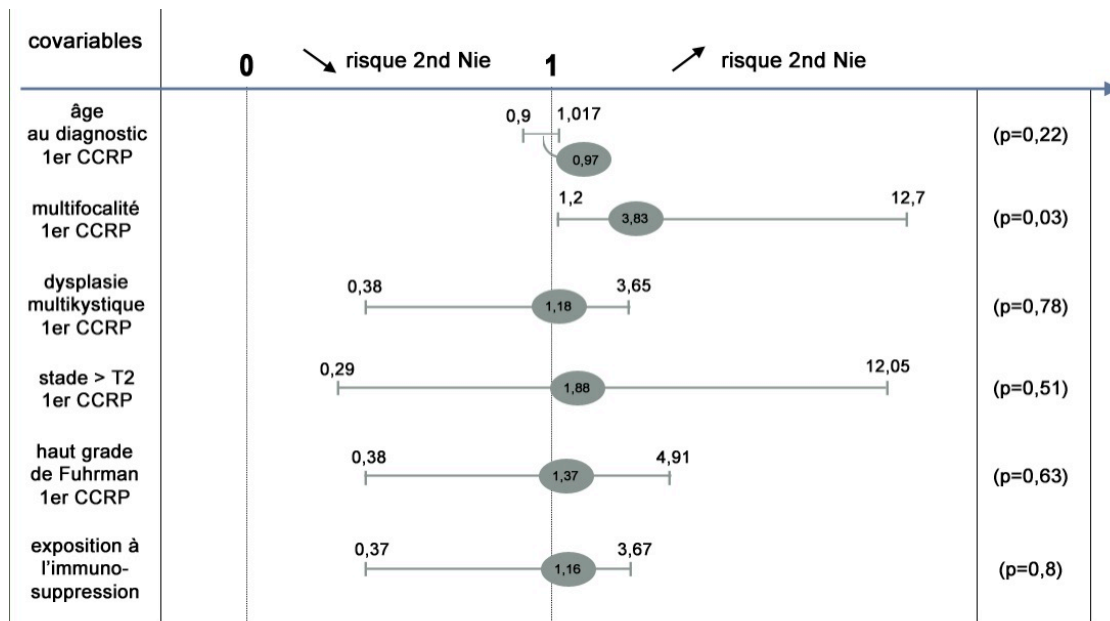


Figure 16d. Résultats de l'analyse multivariée, selon le modèle de régression logistique binaire, des facteurs ayant pu inciter à réaliser une 2^{de} néphrectomie.

IV – DISCUSSION

1) interprétation des résultats de la population et comparaison avec la littérature

Notre population était constituée par une majorité d'homme puisqu'ils étaient 45 sur les 62 patients. Cette information est en adéquation avec la littérature. Plusieurs études ont montré que les hommes étaient plus souvent atteints par le CCRP aussi bien dans les populations de patients IRCT que dans la population générale (25) (55) (12). Concernant l'âge moyen au moment du diagnostic (49 ans), là aussi, les données sont concordantes avec la littérature puisque les âges moyens au moment du diagnostic s'étalent de 45 à 55 ans (25) (55). Les durées moyennes d'exposition à l'IRCT et d'hémodialyse avant l'apparition du CCRP (respectivement de 125 mois et de 89 mois) soulignent que l'amélioration de la prise en charge et le vieillissement des patients en IRCT et des patients transplantés les exposent à l'apparition des cancers du rein natif. Le diagnostic était fortuit dans 92% des cas. Cette donnée correspond aux caractéristiques classiques décrites du carcinome tubulo-papillaire par Margulis (37). Le diagnostic était fait lors de la surveillance échographique annuelle recommandée des patients dialysés et/ou transplantés et était complété par une tomodensitométrie si nécessaire. Il est maintenant établi que la néphrectomie élargie est le traitement recommandé pour les tumeurs des reins natifs (51) (56). Ce traitement a été réalisé à l'ensemble des patients de notre série. Seul 1 patient (1,6%) a bénéficié d'une néphrectomie partielle car la lésion tumorale avait une taille inférieure à 4 cm et que le patient était atteint d'une IRC non encore dialysée.

Du point de vue histologique, le diamètre tumoral moyen des 62 tumeurs était de 3,2 cm. Ianhez et Neuzillet retrouvent dans leurs études respectives un diamètre presque similaire de 3,7 cm (12) (25). Selon les études, les tailles varient entre 2 et

4,5 cm (57) (58). De la même manière, notre série a montré des taux comparables pour les stades histologiques pT1a (80,6%) et pour les grades de Fuhrman faibles (56,5% de grade 1 & 2) par rapport aux études de Neuzillet et Tillou et confirme donc les données récentes de la littérature à savoir que les carcinomes à cellules rénales développés sur reins natifs d'insuffisants rénaux chroniques et transplantés sont des tumeurs de plus faible agressivité par rapport à ceux de la population générale (25) (57). Ainsi, les carcinomes tubulo-papillaires de l'étude n'échappent pas à cette caractéristique. 4 patients (6,4%) aux histologies mixtes « carcinome tubulo-papillaire à cellules claires » et « carcinome tubulo-papillaire à cellules oncocytaires » ont été inclus dans l'étude. Pathologiquement, ces 2 types tumoraux font partie des nouvelles formes histologiques liées à l'insuffisance rénale et ont été décrits pour la première fois par Tickoo en 2006 (48). Ils apparaissent, dans notre série, comme plus agressifs que les CCRP au niveau du grade de Fuhrman puisque trois de ces tumeurs étaient classées Fuhrman 3. Tickoo considérait, dans son étude de 66 reins de patients insuffisants rénaux chroniques, que le « carcinome rénal associé à la maladie kystique » était le type histologique le plus agressif parmi deux nouveaux groupes histologiques qu'il avait identifié dont celui du groupe des « carcinomes papillaires à cellules claires ». Au vu de ces résultats, il paraît nécessaire d'étudier sur de plus grandes cohortes, les caractéristiques histologiques et immunohistochimiques de ces tumeurs « composites » afin de mieux définir leurs critères de malignité. 40,3% des CCRP présentaient des lésions associées de dysplasie rénale multikystique acquise. Ces résultats sont concordants avec les données de différentes séries comme celles de Schwarz (15) et d'Ilanhez (12) qui montrent la fréquence élevée de cette maladie chez les dialysés et les transplantés (respectivement 97% et 100 %), et attestent de la corrélation étroite entre l'apparition de tumeur des reins natifs, et la préexistence de maladie multikystique acquise (59).

En effet, même si les hypothèses concernant la carcinogénèse des carcinomes à cellules rénales chez les insuffisants rénaux restent floues et incertaines, certains auteurs ont suggéré la possible existence d'un continuum entre la constitution des kystes, des adénomes papillaires et des carcinomes papillaires. La multifocalité était une autre caractéristique de la population, puisqu'avec un taux estimé à 40,3%, elle coïncide avec les valeurs respectives des séries de Méjean (60) et de Delahunt (30) de 40,9% et de 38,8%. La durée moyenne de dialyse avant l'apparition du CCRP était de 89 mois et correspond aux données de la littérature puisque les délais moyens relevés varient de 72 à 128 mois avec un maximum de 206 mois selon les études (61) (14). Concernant le taux de croissance de ces tumeurs, Doublet (16) les a relevés à partir d'une étude japonaise et confirme la lente évolution des carcinomes à cellules rénales chez le patient l'insuffisant rénal (68). Sur une cohorte de 17 patients dialysés suivis pendant 7 années par TDM semestriel, le temps de doublement tumoral variait de 0,08 à 23,3 ans (moyenne de 5 années). Le volume de croissance tumoral moyen était de 4,1 cm³ par an.

La survie des patients de la cohorte était bonne, puisque elle était de 98,4% à 5 ans. Il n'y avait eu que deux décès imputables au cancer. Ceci est similaire également aux résultats de la littérature, qui décrit des tumeurs d'évolution lente sans localisations secondaires dont les taux de mortalité imputables au cancer varient entre 5 et 10% (25) (57) (23).

Ainsi, l'ensemble des caractéristiques cliniques et pathologiques de notre population ne diffère pas de la majorité des études faites sur le même thème et permet de valoriser et d'appuyer les résultats des analyses faites sur les reins controlatéraux.

2) Intérêt de la néphrectomie préventive

Actuellement, aucun rapport scientifique ni lignes directrices institutionnelles n'ont confirmé la nécessité d'un traitement chirurgical préventif du rein controlatéral. Les arguments en faveur de ce type de prise en charge seraient l'incidence plus élevée d'atteintes bilatérales, notamment pour le CCRP de type 2 car liée à des mutations génétiques comme le suggère Cussenot (62), de multifocalité pour le CCRP de type 1 comme le décrit Delahunt (30) avec un taux de 38,8% dans sa série ainsi que l'immunosuppression des patients transplantés comme le montre Kasiske sur sa cohorte de 35 765 patients transplantés où l'incidence du cancer de novo du rein natif est 15 fois supérieur par rapport à la population générale (10) .

Hora (63) considère la « néphrectomie prophylactique » comme nécessaire car, comme le montre son étude, un taux non négligeable de tumeur controlatérale n'est pas détecté par le bilan d'imagerie préopératoire. Il s'est intéressé à l'intérêt de la binéphrectomie chez les patients en IRCT qui ont un diagnostic supposé de tumeur sur l'un de leur rein propre. Sur 14 patients insuffisants rénaux, 13 avaient bénéficié d'une prise en charge chirurgicale, dont 6 par binéphrectomie. Parmi les 19 reins analysés en histologie, tous comportaient une tumeur. Concernant l'anatomopathologie de ces différentes tumeurs, 13 cancers tubulo-papillaires, 9 carcinomes à cellules claires, et 4 tumeurs à contingent mixte des deux types histologiques étaient retrouvés. Malgré la petite taille de la cohorte, celle-ci permet d'illustrer le risque de tumeur bilatérale, même quand l'imagerie n'avait détecté de lésion que sur un seul des deux reins.

A l'inverse, certains auteurs comme Tillou et Tsaur (57) (57) considèrent que les faibles taux de bilatéralité de tumeurs synchrones (6,7 % pour Tsaur) et asynchrones (3,2% pour Tillou) dans leurs séries respectives ne justifiaient pas ce type de prise

en charge. Tillou (64), en essayant de prouver l'intérêt d'un traitement chirurgical précoce en cas de lésion suspecte d'un des deux reins natif, montrait que sur 33 masses rénales suspectes et découvertes en imagerie sur une cohorte de 800 transplantés surveillés annuellement, 11 lésions d'entre elles s'avéraient être une tumeur bénigne. Tsaur va même plus loin puisqu'il considère que devant l'absence d'atteinte controlatérale dans sa série de 25 tumeurs de reins natifs y compris dans le sous-groupe des patients atteints de CCRP, aucune néphrectomie prophylactique ne devait s'envisager et qu'un geste controlatéral n'était possible que lorsqu'une preuve morphologique ou clinique avait été individualisée (58).

Notre travail a montré que, dans une population de patients insuffisants rénaux chroniques et/ou greffés déjà opérés pour CCRP, le risque de développer une atteinte controlatérale par une tumeur à histologie identique était de 27,4 % avec un risque d'atteinte synchrone de 11,3 % et d'atteinte asynchrone de 16,9 %. Ces résultats sont plus élevés que dans la littérature puisque les taux de bilatéralité des carcinomes rénaux retrouvés dans ce type de population varient entre 5% et 20% (36) (56) et que la plupart des séries présentent des faibles taux de bilatéralité asynchrone (23) (58) (57). Ainsi, La bilatéralité apparaît donc comme une caractéristique particulière de ce type histologique et l'argument d'un traitement préventif défendu par Neuzillet dans son article paru dans *Cancer* en 2005 peut apparaître tout à fait justifié (56). Cependant, le fait que 70% des pièces opératoires reviennent sans tumeurs objectivées au sein de notre groupe de malades « néphrectomisés de principe » (3 carcinomes à cellules rénales de type tubulopapillaire) n'encourage pas à proposer une telle cette procédure notamment au vu des risques inhérents à l'intervention et à l'anesthésie surtout chez ce type de patient fragile dont la morbidité post-opératoire n'est pas négligeable (65). Ainsi, si l'on

pratiquait une néphrectomie préventive à l'ensemble des patients qui ne présentaient aucune image suspecte controlatérale synchrone, seulement 19,6% d'entre eux auraient un carcinome tubulo-papillaire controlatéral (10/51). Autrement dit, nous risquerions de faire courir un risque opératoire et anesthésique inutile à plus de 80% des patients puisque seulement 19,6 % d'entre eux auraient un second CCRP. De plus, avec une survie spécifique liée au cancer à 5 ans de 98,4 % dans notre série, et les excellents pronostics retrouvés dans la littérature (55) (12), la surveillance clinique et morphologique semble être une attitude plus raisonnable. Les caractéristiques tumorales favorables de ces cancers par rapport à ceux de la population générale confortent cette idée. En effet, Neuzillet et klatte, par leurs études comparatives, montrent bien que les carcinomes à cellules rénales développés aux dépens des reins natifs chez l'insuffisant rénal chronique dialysé et/ou transplanté sont de plus petit stade tumoral, de plus faible grade de Fuhrman et de plus faible potentiel métastatique (25) (23). Ces caractéristiques se vérifient aussi dans notre cohorte puisque 82,3% des tumeurs sont classées stade T1 sans métastase, et que 70,6 % d'entre elles sont de grade de Fuhrman 1 et 2. Cependant, ces résultats favorables doivent être considérés avec prudence car plusieurs études ont confirmé que la petite taille et la faible agressivité de ces tumeurs étaient liées à un diagnostic plus précoce de leur présence du fait de la surveillance clinique et morphologique rapprochée (25) (55).

L'attitude conservatrice se justifie encore plus devant les bons taux de détection tumorale par l'imagerie. En effet, la fiabilité de l'imagerie, dans notre série, était de 72,7% en cas d'image synchrone controlatérale suspecte (8/11) et de 60% en cas de lésion asynchrone suspecte apparue au cours de la surveillance (9/15). Sasagawa (66) rapportait un taux quasi-similaire de détection du carcinome rénal de 71 % chez

les patients dialysés ou transplantés. Dans la plupart des cas, dans notre série, et dans d'autres séries, le diagnostic était fait par tomodensitométrie. Un doute sur le caractère néoplasique d'une lésion conduisait à réaliser une IRM. Cette attitude se justifiait par le fait que certains auteurs (67) avaient montré que l'IRM pouvait être supérieure à la tomodensitométrie sur la caractérisation des lésions bénignes du rein et était très performante pour faire le diagnostic différentiel entre un kyste et un carcinome à cellules rénales peu vascularisé. La plupart des patients qui avait eu une IRM présentaient des lésions suspectes au sein de petits reins atrophiques, soulignant les difficultés diagnostiques de ce type de pathologie.

Dans notre série, le délai d'atteinte controlatérale asynchrone était de 15 +/- 19 mois et le délai d'apparition d'un CCRP controlatéral était plus rapide que pour celui des tumeurs bénignes. Ce résultat constitue un argument supplémentaire pour réaliser une surveillance rapprochée et adaptée à ce délai (environ 12 mois).

Ainsi, le risque de 27,4% d'atteinte controlatérale ne justifie pas la réalisation d'un traitement chirurgical qui n'est pas dénué de morbidité et de mortalité péri & postopératoire et dont les dépenses de santé engendrées par la prise en charge chirurgicale de ce type de patient (intervention, transfusion, dialyse, durée de séjour prolongée...) sont beaucoup plus coûteuses qu'une simple surveillance annuelle échographique. Une étude récente, portant sur 46 225 patients néphrectomisés publiée par Schmitges, illustre très bien ces considérations économiques (69). Une durée de séjour > à 5 jours, une mortalité hospitalière plus importante, un nombre de transfusions plus conséquent, une dépense de santé > à 25 000 € et un taux de complications post-opératoires plus élevés caractérisaient le groupe des patients insuffisants rénaux. Nous pourrions alors supposer qu'un suivi morphologique plus rapproché à partir du moment où le diagnostic est suspecté, permettrait de suivre

l'évolution de ces tumeurs. En cas d'augmentation de taille tumorale, la néphrectomie pourrait alors s'envisager. Cependant cette attitude attentiste est critiquable dans la mesure où plusieurs études ont montré que même s'il est faible, le taux de mortalité n'est pas nul (23) (25) (12). Ce qui est également le cas dans notre étude, puisque deux des patients sont décédés des suites de leur cancer.

D'autres paramètres doivent être pris en compte dans la décision chirurgicale et notamment le rôle que joue le rein natif dans les mécanismes de maintien du milieu intérieur. Même si l'érythropoïétine recombinante et la vitamine D permettent de suppléer l'absence de sécrétion endocrine du rein et préviennent l'anémie et l'ostéodystrophie du patient anéphrique (70), n'oublions pas que conserver les reins natifs des patients dialysés permet dans certains cas de maintenir une diurèse résiduelle, évitant une restriction hydrique et alimentaire draconienne et empêche l'apparition d'insuffisance surrénalienne et de petite vessie rétractile. De plus, cette attitude contribue à la régulation du taux sanguin d'excrétion de potassium, de sodium et d'acide urique (71).

Levine et Gburek ont été les premiers à décrire la faisabilité d'une binéphrectomie pour un cas de carcinome à cellules rénales bilatéral (59). Dans notre série, 11 patients présentaient des lésions suspectes synchrones sur le rein controlatéral. Selon les centres, certains patients bénéficiaient d'une binéphrectomie immédiate alors que d'autres étaient opérés secondairement (délai moyen de 3 mois +/- 1 mois). Les binéphrectomies en deux temps apportent plus de risques dans la mesure où le patient subit deux interventions chirurgicales, avec deux anesthésies générales, et les risques inhérents à chacune de ces procédures. Il semble donc préférable de réaliser la binéphrectomie d'emblée, plutôt qu'en deux temps, lorsque la corpulence

du patient le permet.

Certains auteurs comme Klatte (36) ont défini des facteurs de risque de développement d'un carcinome controlatéral asynchrone. Le caractère multifocal, la précocité d'apparition du premier CCR, l'histoire familiale et la maladie de Von Hippel-Lindau étaient des facteurs de risque indépendants d'une atteinte controlatérale. De manière similaire et afin de limiter les pertes de chance du patient soumis à la surveillance, nous avons essayé de déterminer les facteurs prédictifs supposés de récurrence controlatérale comme l'âge, la présence de lésions de dysplasie multikystique acquise, la présence de lésions de multifocalité, le stade tumoral \geq au stade T2 et le grade de Fuhrman élevé (3-4). Cependant, devant l'absence de corrélation significative et indépendante en analyse univariée puis multivariée, nous ne parvenons pas à conclure sur le profil de malade à risque de récurrence controlatérale pouvant bénéficier éventuellement d'une néphrectomie prophylactique. Une étude avec une cohorte de patient plus conséquente permettrait probablement de répondre à cette question.

De manière étonnante, alors que l'on s'attendrait à ce que les facteurs comme l'exposition à l'immunosuppression, le grade de Fuhrman élevé, ou encore le stade tumoral $>$ T2 du 1^{er} CCRP soient des facteurs ayant pu inciter à réaliser une seconde néphrectomie, seule la présence de lésions multifocales sur la première pièce de néphrectomie apparaît comme facteur prédisposant. La seule présence de lésions multifocales sur la première pièce de néphrectomie aurait donc poussé à opérer le second rein en associant le risque d'atteinte controlatérale à l'existence de lésions multifocales. Cette attitude pourrait s'expliquer par le fait que la présence de lésions multifocales soit corrélée à un risque de bilatéralité comme le souligne les deux

seules séries détaillant les formes bilatérales sporadiques du CCRP de Klatte et de Gunawan, où les taux de multifocalité sont beaucoup plus élevés que dans les formes unilatérales (33,3 % vs 7,1 % et 66% vs 24%) (23) (72). De plus, Combes montre que ces lésions multifocales ne sont, du fait de leurs petite taille, détectées que dans 50 % des cas au scanner et auraient pu influencer la réalisation d'une seconde néphrectomie (73).

3) Rôle de l'immunosuppression

Les traitements immunosuppresseurs sont indispensables dans la transplantation rénale. L'amélioration de la survie et le bon fonctionnement des greffons sont en partie liés aux progrès qui ont été réalisés au niveau de ces traitements. Les immunosuppresseurs visent à diminuer la réaction allogénique en agissant sur différentes cibles. Actuellement les traitements immunosuppresseurs reposent essentiellement sur une trithérapie qui associe un anticalcineurine, un antiprolifératif et des corticoïdes. Par la suite, une bithérapie peut être envisagée à plus long terme, avec un arrêt soit des corticoïdes soit des antiprolifératifs, selon les équipes médicales.

Le traitement immunosuppresseur est considéré, par certains auteurs, comme un facteur de risque indépendant intervenant dans la genèse du cancer des reins natifs. Dental a notamment mis en évidence une incidence plus élevée de tumeurs de novo après transplantation rénale pour les patients traités par ciclosporine (74) alors que Kaufmann a montré que le maintien des immunosuppresseurs de type inhibiteurs de mTOR (*target of rapamycine*) en diminuait l'incidence (75).

Van Leeuwen (76) a étudié, chez 1820 patients en échec de transplantation avec retour en dialyse, l'effet de la réduction et de l'arrêt de l'immunosuppression sur le

risque de survenue des cancers liés à l'insuffisance rénale chronique. Il ne constate aucune diminution significative de l'incidence des cancers sur reins natifs entre les périodes de transplantation et les périodes de remise en dialyse. Il en déduit alors que l'immunosuppression en elle-même n'augmente pas le risque de survenue de ces cancers et met en cause l'effet non réversible des traitements immunosuppresseurs même après leur arrêt. Afin de s'affranchir du risque intrinsèque lié à la maladie rénale sous-jacente, certains auteurs ont voulu décrire l'incidence des cancers des reins propres chez les transplantés cardiaques et définir l'existence d'un excès de risque lié à l'immunosuppression. Kellerman (77) démontre ce lien dans son étude comparative avec la population générale. En effet, Le SIR (Standardized index ratio), qui est le rapport de l'incidence observée de cancers sur l'incidence attendue dans la population générale, était de 2,1 par rapport à la population générale.

Dans notre série, les taux de bilatéralité des carcinomes à cellules rénales ($10/27 = 37\%$) et des carcinomes à cellules rénales tubulo-papillaires ($8/27 = 29,6\%$) étaient plus importants dans le groupe des patients dialysés que dans le groupe des patients traités par immunosuppresseurs (respectivement de $10/35 = 28,6\%$ pour le taux de CCR et de $9/35 = 25,7\%$ pour le taux de CCRP sous immunosuppression) mais cette différence n'était pas significative à la fois en analyse univariée puis multivariée ($p = 0,9$ et $0,99$). Ces résultats montrent qu'il n'y avait pas plus de carcinome tubulo-papillaire dans le sous-groupe des patients transplantés que dans celui des dialysés. Cette donnée renforce l'attitude à privilégier la surveillance morphologique par rapport à un traitement chirurgical préventif plus radical.

La question de l'imputabilité de l'immunosuppression dans l'apparition de ces

cancers reste donc ouverte et d'ailleurs aucune recommandation nationale et internationale n'existe pour la modification de ces traitements en cas d'apparition d'un cancer. En effet, même si certains auteurs rapportent une diminution de l'incidence des tumeurs de novo des reins natifs sous immunosuppresseurs de type inhibiteurs de mTOR, le bénéfice de leur utilisation en remplacement des anticalcineurines n'a pas encore été rigoureusement prouvée (78).

Dans notre série, la gestion du traitement immunosuppresseur était tellement disparate et variée que nous n'avons pas pu la décrire sous forme de tableau ou de figure synthétique. L'attitude la plus conventionnelle était de réduire le traitement au niveau minimum afin de garder le rein transplanté en fonction et sans phénomène de rejet. Il semble donc difficile d'adopter une conduite standard car chaque modification de traitement doit être adapté aux antécédents du patient, aux situations cliniques, à la fonction rénale et aux différents épisodes de rejet du greffon.

4) Limites et Avantages

Il s'agit, à ce jour, de la seule étude qui évalue l'intérêt de la prise en charge chirurgicale préventive des tumeurs tubulo-papillaires développées chez le patient insuffisant rénal chronique et/ou transplanté. Elle a permis de déterminer des données très concrètes et chiffrées sur une pathologie rare.

L'étude a également permis de faire le point sur les caractéristiques cliniques, pathologiques et pronostiques des carcinomes à cellules rénales des patients insuffisants rénaux et transplantés et de sensibiliser sur l'existence de ces nouveaux types histologiques dits « liés à l'insuffisance rénale ».

L'étude présente plusieurs limites. La première d'entre elles est son caractère

rétrospectif. Les sous-groupes étudiés étaient des faibles échantillons et les statistiques les concernant doivent donc être interprétées avec réserve.

La cohorte est conséquente mais l'effectif des patients opérés de principe est faible et réduit la force de l'analyse. L'autre limite de l'étude est l'absence de réponse anatomopathologique sur le statut du rein controlatéral des 26 patients surveillés non opérés à ce jour. En effet, toute l'importance de l'étude repose sur l'analyse histologique de la seconde pièce de néphrectomie. L'analyse anatomopathologique du rein était l'examen de référence dans cette étude. Or, pour ces patients, aucune réponse histologique n'a pu être rapportée. De plus, le risque de faux négatif n'est pas négligeable comme l'illustre Hora dans sa série (63). Ainsi, ces données manquantes constituent un frein à l'interprétation cette étude.

A l'heure actuelle, le recueil des données se poursuit encore et des nouvelles réponses de centres affluent. Il y a donc une chance, dans un avenir proche, d'obtenir de plus solides résultats et de définir un profil de malade à risque pouvant être candidat à ce type de traitement préventif. Un suivi à plus long terme est indispensable pour décider si une étude prospective randomisée est nécessaire pour répondre à la question.

5) Perspectives

Actuellement, lorsque l'histoire familiale de la patiente l'évoque, des tests génétiques sont utilisés pour dépister les mutations des gènes prédisposant au cancer du sein. Ils peuvent conduire alors certains gynécologues à réaliser des mammectomies bilatérales préventives lorsque la mutation du gène BRCA1 ou BRCA2 est constatée. Ce traitement permettrait de réduire de plus de 90% le risque de survenue et de décès par cancer du sein chez les femmes porteuses de ces mutations (79).

Inoue et al ont récemment mis en évidence des mutations du gène oncosuppresseur

VHL sur 8 cas de carcinomes à cellules rénales développés aux dépens d'une cohorte de 14 patients en insuffisance rénale chronique dialysés depuis plusieurs années (80). Une meilleure connaissance des phénomènes génétiques et des mécanismes moléculaires conduisant à la formation des carcinomes tubulopapillaires permettrait de mieux identifier les sujets à risque et de proposer ce type de traitement préventif lors de la transplantation rénale. Ce type de traitement étant déjà réalisé actuellement en France uniquement en cas de polykystose rénale symptomatique, d'hypertension artérielle non contrôlée, syndrome néphrotique avec protéinurie massive, pyélonéphrite à répétition associée ou non à un calcul ou un reflux vésico-rénal (81).

V – CONCLUSION

L'étude de cette série consécutive apporte des données chiffrées sur une pathologie peu fréquente et dont la prise en charge reste très débattue. D'un point de vue oncologique, notre étude a montré que la néphrectomie préventive controlatérale ne peut constituer un standard de prise en charge chirurgical malgré la bilatéralité évidente des carcinomes à cellules rénales de type tubulo-papillaire. Malgré un pourcentage de bilatéralité élevé du CCRP estimé à 27,4% et un risque conséquent d'atteinte synchrone (11,3%) et surtout asynchrone (16,9%), les caractéristiques clinico-pathologiques favorables telles que le bas stade tumoral (82,4% de stade T1aN0M0), le faible grade de Fuhrman (70,6% de Fuhrman 1&2), et l'excellent pronostic (survie spécifique lié au cancer à 98,4%), la lente évolution (délai moyen d'apparition de 125 mois), l'efficacité de la surveillance morphologique (72,7% de détection) et l'absence d'imputabilité de l'immunosuppression dans la genèse de ces tumeurs, montrent les limites de la prise en charge préventive surtout devant l'importance des risques inhérents à la néphrectomie chez ce type de patient et devant le coût des dépenses de santé qu'elle peut engendrer. Seule la multifocalité du 1^{er} CCRP incitait à la réalisation d'une seconde néphrectomie ($p=0,03$).

La sélection de profil de patients dit « à risque d'atteinte controlatérale » par l'analyse de facteurs prédictifs comme l'âge, la présence de lésions multifocales, le grade élevé de Fuhrman (3-4), la présence de lésions de dysplasie multikystique acquise, le stade du 1^{er} CCRP et l'exposition à l'immunosuppression, s'avérait ne pas être concluante. En l'absence de facteurs de risque reconnu, il paraît plus adapté, pour le moment, de proposer une surveillance morphologique dont les modalités et les rythmes sont précisés par les recommandations actuelles de suivi du patient en défaillance rénale ou transplanté et aux antécédents de carcinome à cellules rénales. Il s'agit de la réalisation semestrielle d'un scanner thoraco-

abdomino-pelvien pendant trois ans puis annuelle pendant deux ans (82). La surveillance par imagerie en cas de CCRP d'un rein natif paraît donc plus indiquée que la néphrectomie controlatérale préventive, d'autant plus qu'elle ne représente pas de surcoût important puisque les patients ayant présenté un CCRP d'un rein natif doivent de toute manière bénéficier d'une surveillance scannographique semestrielle puis annuelle, à la recherche de récurrence locale, régionale ou à distance, pendant au minimum 5 ans, voire 10 ans.

ANNEXES

Annexe 1 : classification ANAES de l'insuffisance rénale chronique

Stade	DFG (ml/min/1,73 m ²)	Définition
1	>60	maladie rénale chronique
2	30-59	insuffisance rénale modérée
3	15-29	insuffisance rénale sévère
4	<15	insuffisance rénale terminale

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est classée en différents stades selon la sévérité de l'atteinte de la fonction rénale, qui est mesurée par le calcul de la filtration glomérulaire. Cette filtration glomérulaire est estimée selon deux méthodes :

Formule de Cockcroft et Gault : $[K \times \text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge})] / \text{créatinine } (\mu\text{mol/l})$

proposée en 1976 avec **K** = 1.25 chez l'homme et 1,04 chez la femme

Formule MDRD définie en 2000 : $170 \times \text{créatinine}^{-0,999} \times \text{âge}^{-0,176} \times 0,762 (\text{♀})$
 $\times 1,18 (\text{race noire}) \times U^{-0,170} \times \text{Alb}^{+0,318}$

Elle a l'avantage de s'affranchir du poids du patient et évite ainsi des sur- ou sous-estimations en fonction que le patient est obèse, dénutri, avec des œdèmes.

Annexe 2 : Lettre d'annonce du Travail

**Comité de Cancérologie et Comité Transplantation – IRC de l'Association Française
d'Urologie**

**Cancer des reins natifs
chez les patients insuffisants rénaux chroniques terminaux
et les patients transplantés rénaux**

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

Les cancers urologiques chez les transplantés rénaux sont un des points d'intérêt fort du Comité Transplantation – Insuffisance Rénale Chronique de l'AFU depuis plusieurs années. Grâce à vos collaborations antérieures, les travaux du CTAFU concernant le cancer de la prostate ont déjà fait l'objet de publications et de présentations scientifiques internationales.

Parallèlement, le Comité de Cancérologie de l'AFU s'intéresse à la prédisposition acquise du cancer du rein. La dysplasie rénale multikystique acquise des patients insuffisants rénaux chroniques terminaux a été identifiée comme étant un facteur favorisant la survenue de cancer du rein. L'incidence croissante de l'insuffisance rénale chronique fait que cette problématique concerne un nombre de plus en plus important d'urologues.

Aussi le CCAFU et le CTAFU prennent l'initiative d'une étude commune portant sur le cancer des reins natif chez les patients insuffisants rénaux chroniques terminaux et les patients transplantés rénaux. Cette étude rétrospective a pour objectif de préciser les caractéristiques histologiques, les facteurs de risque, les modalités thérapeutiques et le pronostic de ces cancers. Vous trouverez ci-joint la fiche de recueil de données individuelles.

Comptant sur votre participation pour la réussite de cette étude, je vous prie de croire, Madame, Monsieur, Cher Confrère, en nos sentiments les meilleurs.

Pr Jean-Jacques PATARD
Responsable du Sous-Comité Rein du CCAFU

Pr Lionel BADET
Responsable du CTAFU

Annexe 3 : Fiche de recueil de données RCC & IRC

FICHE DE RECUEIL DE DONNEES
Étude CCAFU – CTAFU CCR des patients IRC / Transplantés rénaux



Cancer des reins natifs chez les patients insuffisants rénaux chroniques terminaux et transplantés rénaux

REFERENCES

Centre :	
Ville :	
Chirurgien référent :	
Téléphone :	
Mail :	

PATIENT

Date de naissance (JJ/MM/AAAA) :	
Sexe (M ou F) :	
Poids (kg) :	
Taille (m) :	
Antécédent d'HTA (oui/non) :	
Antécédent de Cancer (localisation) :	
Année de diagnostic du cancer (AAAA) :	

HISTOIRE NEPHROLOGIQUE

Néphropathie initiale (intitulé) :	
Date de début IRC (JJ/MM/AAAA) :	
Date de début dialyse péritonéale (JJ/MM/AAAA) :	
Date de fin dialyse péritonéale (JJ/MM/AAAA) :	
Date de début hémodialyse (JJ/MM/AAAA) :	
Date de fin hémodialyse (JJ/MM/AAAA) :	
Date de 1ère transplantation rénale (JJ/MM/AAAA) :	
Date du retour dialyse après 1ère TR (JJ/MM/AAAA) :	

Merci de renvoyer les données par mail à Yann Neuzillet : yann.neuzillet@gmail.com

Annexe 4 : Lettre ouverte aux Membres du CCAFU et CTAFU

Chers Membres du CTAFU et du CCAFU,

Dans le cadre du projet d'étude des caractéristiques des carcinomes à cellules rénales chez les patients insuffisants rénaux chroniques, nous souhaiterions implémenter la base de données nationale avec des informations concernant le devenir des reins natifs controlatéraux lorsque la tumeur initiale du premier rein était de type **tubulo-papillaire**.

En effet, l'objectif du prochain travail est de définir l'intérêt de la néphrectomie controlatérale préventive chez ce type de patients, d'usage dans certains centres, et dont le rationnel scientifique est mal évalué.

Pour cela, nous aurions besoin de votre collaboration et que vous puissiez compléter rapidement la fiche de recueil de données proposée en pièce jointe. La charge de travail demandée est minime puisque chaque centre a déjà participé à l'établissement de la base de données et que nous vous posons la question suivante :

" Pour les patients A, B, ... X opérés d'une néphrectomie pour cancer du rein natif, pouvez vous nous dire :

- Si une néphrectomie controlatérale a été réalisée ?

Si oui, pour quelle indication, a quelle date et quel a été le résultat de l'analyse anatomopathologique ?

Si non, le patient a-t-il eu un suivi morphologique de son rein natif controlatéral ?

- Quand le statut du patient a-t-il été informé pour la dernière fois et quel était-il ? "

Nous avons déjà identifiés les 37 % de malades IRC ayant développé ce type de tumeur tubulo-papillaire en utilisant la base de données nationale qui nous vous le rappelons est **anonymée**.

Par conséquent, chaque référent recevra un certain nombre de fiches pré-remplies avec comme renseignement le centre, le genre et la date de naissance du malade. Il suffira de remplir chaque fiche avec les informations demandées et de la réexpédier par message électronique à l'adresse suivante **docyael@gmail.com**.

Sachez que ce projet a été soumis et validé par les différents responsables des comités nationaux (L.BADET/JJ.PATARD/M.SOULIE) et pourrait faire l'objet d'une publication.

Nous comptons énormément sur votre rapidité et votre efficacité,

En vous remerciant chaleureusement du temps que vous y consacrerez,

Cordialement,

NEUZILLET Yann

BUTET Yaël

Annexe 5 : Fiche de recueil de données rein controlatéral

FICHE DE RECUEIL DE DONNEES
 Étude CCAFU – CTAFU CCR des patients IRC / Transplantés rénaux



Références patients Date naissance : Genre : Date Néphrectomie :	Centre Médecin(s) référent(s) Néphrectomie (Oui : 1 / Non : 0) Indication (Tumeur : 0 / "systématique" (pas de tumeur ni d'infection/calcul/douleurs...) : 1 / autres : préciser) : Date CCR (Oui : 1 / Non : 0) Type histologique et Taille Tumorale. Grade Furhman pT N M	
Références co-auteurs (2 max. par centre)		
Suivi morphologique du rein controlatéral IRM (Oui : 1 / Non : 0) Périodicité (mois) Date dernières nouvelles Vivant Sain (Oui : 1 / Non : 0) Vivant récidive (Oui : 1 / Non : 0) Décédé CCR (Oui : 1 / Non : 0) Décédé autre cause (Oui : 1 / Non : 0)	Echographie (Non : 0 / Standard : 1 / Echo de contraste: 2) TDM (Oui : 1 / Non : 0) IRM (Oui : 1 / Non : 0) Périodicité (mois) Date dernières nouvelles Vivant Sain (Oui : 1 / Non : 0) Vivant récidive (Oui : 1 / Non : 0) Décédé CCR (Oui : 1 / Non : 0) Décédé autre cause (Oui : 1 / Non : 0)	
Suivi actualisé		

Merci de renvoyer les données par mail à Yaël BUTET : docyael@gmail.com

REFERENCES

1. Biomédecine Ad. Rapport annuel 2010 du réseau REIN sur l'épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique terminale. www.agence-biomedecine.fr/2010.
2. Johnson DW, Herzig K, Purdie D, Brown AM, Rigby RJ, Nicol DL, et al. A comparison of the effects of dialysis and renal transplantation on the survival of older uremic patients. *Transplantation*. 2000 Mar 15;69(5):794-9.
3. Fujisawa M, Ichikawa Y, Yoshiya K, Isotani S, Higuchi A, Nagano S, et al. Assessment of health-related quality of life in renal transplant and hemodialysis patients using the SF-36 health survey. *Urology*. 2000 Aug 1;56(2):201-6.
4. Ogutmen B, Yildirim A, Sever MS, Bozfakioglu S, Ataman R, Erek E, et al. Health-related quality of life after kidney transplantation in comparison intermittent hemodialysis, peritoneal dialysis, and normal controls. *Transplant Proc*. 2006 Mar;38(2):419-21.
5. Ishikawa I, Saito Y, Shikura N, Kitada H, Shinoda A, Suzuki S. Ten-year prospective study on the development of renal cell carcinoma in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1990 Nov;16(5):452-8.
6. Stewart JH, Buccianti G, Agodoa L, Gellert R, McCredie MR, Lowenfels AB, et al. Cancers of the kidney and urinary tract in patients on dialysis for end-stage renal disease: analysis of data from the United States, Europe, and Australia and New Zealand. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Jan;14(1):197-207.

7. Ishikawa I, Saito Y, Asaka M, Tomosugi N, Yuri T, Watanabe M, et al. Twenty-year follow-up of acquired renal cystic disease. *Clin Nephrol.* 2003 Mar;59(3):153-9.
8. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Bucciante G, Lowenfels AB, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet.* 1999 Jul 10;354(9173):93-9.
9. Denton MD, Magee CC, Ovuworie C, Mauiyyedi S, Pascual M, Colvin RB, et al. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with ESRD pre-transplantation: a pathologic analysis. *Kidney Int.* 2002 Jun;61(6):2201-9.
10. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2000 Oct;11 Suppl 15:S1-86.
11. Matson MA, Cohen EP. Acquired cystic kidney disease: occurrence, prevalence, and renal cancers. *Medicine (Baltimore).* 1990 Jul;69(4):217-26.
12. Ianhez LE, Lucon M, Nahas WC, Sabbaga E, Saldanha LB, Lucon AM, et al. Renal cell carcinoma in renal transplant patients. *Urology.* 2007 Mar;69(3):462-4.
13. Segerer S, Meister P. [Acquired cystic kidney disease in patients on long-term dialysis: a retrospective study of 125 autopsies. Part 2: tumors]. *Pathologe.* 1998 Sep;19(5):368-72.

14. Heinz-Peer G, Schoder M, Rand T, Mayer G, Mostbeck GH. Prevalence of acquired cystic kidney disease and tumors in native kidneys of renal transplant recipients: a prospective US study. *Radiology*. 1995 Jun;195(3):667-71.
15. Schwarz A, Vatandaslar S, Merkel S, Haller H. Renal cell carcinoma in transplant recipients with acquired cystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Jul;2(4):750-6.
16. Doublet JD. [Native kidney tumors and kidney failure]. *Prog Urol*. 2003 Nov;13(5 Suppl 2):1199-200.
17. Penn I. Cancers in renal transplant recipients. *Adv Ren Replace Ther*. 2000 Apr;7(2):147-56.
18. Penn I. Primary kidney tumors before and after renal transplantation. *Transplantation*. 1995 Feb 27;59(4):480-5.
19. Kessler M, Jay N, Molle R, Guillemin F. Excess risk of cancer in renal transplant patients. *Transpl Int*. 2006 Nov;19(11):908-14.
20. Hoshida Y, Tsukuma H, Yasunaga Y, Xu N, Fujita MQ, Satoh T, et al. Cancer risk after renal transplantation in Japan. *Int J Cancer*. 1997 May 16;71(4):517-20.
21. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007 Dec 20;357(25):2562-75.

22. Ondrus D, Pribylincova V, Breza J, Bujdak P, Miklosi M, Reznicek J, et al. The incidence of tumours in renal transplant recipients with long-term immunosuppressive therapy. *Int Urol Nephrol*. 1999;31(4):417-22.
23. Klatte T, Seitz C, Waldert M, de Martino M, Kikic Z, Bohmig GA, et al. Features and outcomes of renal cell carcinoma of native kidneys in renal transplant recipients. *BJU Int*. 2010 May;105(9):1260-5.
24. Ishikawa I, Kovacs G. High incidence of papillary renal cell tumours in patients on chronic haemodialysis. *Histopathology*. 1993 Feb;22(2):135-9.
25. Neuzillet Y, Tillou X, Mathieu R, Long JA, Gigante M, Paparel P, et al. Renal cell carcinoma (RCC) in patients with end-stage renal disease exhibits many favourable clinical, pathologic, and outcome features compared with RCC in the general population. *Eur Urol*. 2011 Aug;60(2):366-73.
26. Hintzy MC, Hupertan V, Larousserie F, Chretien Y, Thiounn N, Dufour B, et al. [Sporadic bilateral kidney tumour: practical approach and place of conservative surgery]. *Prog Urol*. 2006 Apr;16(2):134-8.
27. Blute ML, Itano NB, Cheville JC, Weaver AL, Lohse CM, Zincke H. The effect of bilaterality, pathological features and surgical outcome in nonhereditary renal cell carcinoma. *J Urol*. 2003 Apr;169(4):1276-81.

28. Klatte T, Wunderlich H, Patard JJ, Kleid MD, Lam JS, Junker K, et al. Clinicopathological features and prognosis of synchronous bilateral renal cell carcinoma: an international multicentre experience. *BJU Int.* 2007 Jul;100(1):21-5.
29. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol.* 1997 Oct;183(2):131-3.
30. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol.* 1997 Jun;10(6):537-44.
31. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2003 May;27(5):612-24.
32. Yang XJ, Tan MH, Kim HL, Ditlev JA, Betten MW, Png CE, et al. A molecular classification of papillary renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 2005 Jul 1;65(13):5628-37.
33. Amin MB, Corless CL, Renshaw AA, Tickoo SK, Kubus J, Schultz DS. Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases. *Am J Surg Pathol.* 1997 Jun;21(6):621-35.
34. Mancilla-Jimenez R, Stanley RJ, Blath RA. Papillary renal cell carcinoma: a clinical, radiologic, and pathologic study of 34 cases. *Cancer.* 1976 Dec;38(6):2469-80.

35. Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. *Pathol Res Pract*. 1986 May;181(2):125-43.
36. Klatte T, Patard JJ, Wunderlich H, Goel RH, Lam JS, Junker K, et al. Metachronous bilateral renal cell carcinoma: risk assessment, prognosis and relevance of the primary-free interval. *J Urol*. 2007 Jun;177(6):2081-6; discussion 6-7.
37. Margulis V, Tamboli P, Matin SF, Swanson DA, Wood CG. Analysis of clinicopathologic predictors of oncologic outcome provides insight into the natural history of surgically managed papillary renal cell carcinoma. *Cancer*. 2008 Apr 1;112(7):1480-8.
38. Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, de-Peralta Venturina M, Deshpande A, et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol*. 2002 Mar;26(3):281-91.
39. Herts BR, Coll DM, Novick AC, Obuchowski N, Linnell G, Wirth SL, et al. Enhancement characteristics of papillary renal neoplasms revealed on triphasic helical CT of the kidneys. *AJR Am J Roentgenol*. 2002 Feb;178(2):367-72.
40. Tsuda K, Kinouchi T, Tanikawa G, Yasuhara Y, Yanagawa M, Kakimoto K, et al. Imaging characteristics of papillary renal cell carcinoma by computed tomography scan and magnetic resonance imaging. *Int J Urol*. 2005 Sep;12(9):795-800.

41. Henry N, Rouach Y, Nguyen K, Verkarre V, Mejean A, Timsit MO. [Papillary renal cell carcinoma: morphological subtypes, clinical and histopathological considerations]. *Prog Urol*. 2010 Jun;20(6):393-401.
42. Molinie V, Dauge-Geffroy MC, Cochand-Priollet B, Vieillefond A. [Tubulopapillary tumors of the kidney. A distinct entity with a discussed prognosis]. *Arch Anat Cytol Pathol*. 1992;40(5-6):261-5.
43. Onishi T, Ohishi Y, Goto H, Suzuki M, Miyazawa Y. Papillary renal cell carcinoma: clinicopathological characteristics and evaluation of prognosis in 42 patients. *BJU Int*. 1999 Jun;83(9):937-43.
44. Sibony M, Vieillefond A. [Non clear cell renal cell carcinoma. 2008 update in renal tumor pathology]. *Ann Pathol*. 2008 Oct;28(5):381-401.
45. Delahunt B, Eble JN, McCredie MR, Bethwaite PB, Stewart JH, Bilous AM. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol*. 2001 Jun;32(6):590-5.
46. Blute ML, Thibault GP, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H. Multiple ipsilateral renal tumors discovered at planned nephron sparing surgery: importance of tumor histology and risk of metachronous recurrence. *J Urol*. 2003 Sep;170(3):760-3.

47. Kattar MM, Grignon DJ, Wallis T, Haas GP, Sakr WA, Pontes JE, et al. Clinicopathologic and interphase cytogenetic analysis of papillary (chromophilic) renal cell carcinoma. *Mod Pathol.* 1997 Nov;10(11):1143-50.
48. Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR, Worcester HD, Salama ME, Young AN, et al. Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2006 Feb;30(2):141-53.
49. Allory Y. [Practical approach to a kidney tumor with papillary architecture in the adult]. *Ann Pathol.* 2009 Nov;29 Spec No 1:S55-8.
50. Gohji K, Hara I, Gotoh A, Eto H, Miyake H, Sugiyama T, et al. Multifocal renal cell carcinoma in Japanese patients with tumors with maximal diameters of 50 mm. or less. *J Urol.* 1998 Apr;159(4):1144-7.
51. Karam G. KT, Alcaraz A., Aki F.T. , Budde K., Humke U. , Kleinclaus F. , Nicita G. , Olsburgh J.O. , Süsal C. The updated March 2009 EAU guidelines on Renal Transplantation. *EAU Guidelines*, edition presented at the 27th EAU Annual Congress, Paris 2012. 2009.
52. Wittekind C. [2010 TNM system: on the 7th edition of TNM classification of malignant tumors]. *Pathologe.* 2010 Sep;31(5):331-2.

53. Lopez-Beltran A, Carrasco JC, Cheng L, Scarpelli M, Kirkali Z, Montironi R. 2009 update on the classification of renal epithelial tumors in adults. *Int J Urol*. 2009 May;16(5):432-43.
54. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1982 Oct;6(7):655-63.
55. Moudouni SM, Lakmichi A, Tligui M, Rafii A, Tchala K, Haab F, et al. Renal cell carcinoma of native kidney in renal transplant recipients. *BJU Int*. 2006 Aug;98(2):298-302.
56. Neuzillet Y, Lay F, Luccioni A, Daniel L, Berland Y, Coulange C, et al. De novo renal cell carcinoma of native kidney in renal transplant recipients. *Cancer*. 2005 Jan 15;103(2):251-7.
57. Tillou X, Viart L, Demailly M, Hakami F, Westeel PF, Saint F, et al. [Results of nephrectomy for native kidney tumors in renal transplanted patients]. *Prog Urol*. 2011 May;21(5):322-6.
58. Tsaor I, Obermuller N, Jonas D, Blaheta R, Juengel E, Scheuermann EH, et al. De novo renal cell carcinoma of native and graft kidneys in renal transplant recipients. *BJU Int*. 2011 Jul;108(2):229-34.
59. Levine LA, Gburek BM. Acquired cystic disease and renal adenocarcinoma following renal transplantation. *J Urol*. 1994 Jan;151(1):129-32.

60. Mejean A, Hopirtean V, Bazin JP, Larousserie F, Benoit H, Chretien Y, et al. Prognostic factors for the survival of patients with papillary renal cell carcinoma: meaning of histological typing and multifocality. *J Urol*. 2003 Sep;170(3):764-7.
61. Doublet JD, Peraldi MN, Gattegno B, Thibault P, Sraer JD. Renal cell carcinoma of native kidneys: prospective study of 129 renal transplant patients. *J Urol*. 1997 Jul;158(1):42-4.
62. Cussenot O, Fournier G. [Genetics and urology]. *Prog Urol*. 2000 Nov;10(5):681-1097.
63. Hora M, Hes O, Reischig T, Urge T, Klecka J, Ferda J, et al. Tumours in end-stage kidney. *Transplant Proc*. 2008 Dec;40(10):3354-8.
64. Tillou X, Demailly M, Hakami F, Westeel PF, Saint F, Petit J. De novo renal carcinoma in renal transplant recipients: effect of early treatment. *Transplant Proc*. 2009 Oct;41(8):3314-6.
65. Bird VG, Shields JM, Aziz M, De Los Santos R, Ayyathurai R, Ciancio G. Transperitoneal laparoscopic radical nephrectomy for patients with dialysis-dependent end-stage renal disease: an analysis and comparison of perioperative outcome. *Urology*. 2010 Jun;75(6):1335-42.
66. Sasagawa I, Terasawa Y, Ishizaki M, Takahashi H, Suzuki K, Imai K, et al. Comparison of ultrasonography, computerized tomography and angiography in dialysis patients with renal cell carcinoma. *Urol Int*. 1992;49(4):206-10.

67. Kreft BP, Muller-Miny H, Sommer T, Steudel A, Vahlensieck M, Novak D, et al. Diagnostic value of MR imaging in comparison to CT in the detection and differential diagnosis of renal masses: ROC analysis. *Eur Radiol.* 1997;7(4):542-7.
68. Takebayashi S, Hidai H, Chiba T, Irisawa M, Matsubara S. Renal cell carcinoma in acquired cystic kidney disease: volume growth rate determined by helical computed tomography. *Am J Kidney Dis.* 2000 Oct;36(4):759-66.
69. Schmitges J, Trinh QD, Sun M, Hansen J, Bianchi M, Jeldres C, et al. Higher perioperative morbidity and in-hospital mortality in patients with end-stage renal disease undergoing nephrectomy for non-metastatic kidney cancer: a population-based analysis. *BJU Int.* 2012 Sep;110(6b):E183-E90.
70. Cohen D, Timsit MO, Chretien Y, Thiounn N, Vassiliu V, Mamzer MF, et al. [Place of nephrectomy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease waiting for renal transplantation]. *Prog Urol.* 2008 Nov;18(10):642-9.
71. Morduchowicz G, Winkler J, Zabudowski JR, Boner G. Effects of residual renal function in haemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 1994;26(1):125-31.
72. Gunawan B, von Heydebreck A, Fritsch T, Huber W, Ringert RH, Jakse G, et al. Cytogenetic and morphologic typing of 58 papillary renal cell carcinomas: evidence for a cytogenetic evolution of type 2 from type 1 tumors. *Cancer Res.* 2003 Oct 1;63(19):6200-5.

73. Combes F, Saidi A, Delaporte V, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, et al. [Tubulopapillary tumours of the kidney: prognostic value and therapeutic implications of the distinction between type 1 and type 2 based on a series of 58 cases]. *Prog Urol*. 2005 Dec;15(6):1062-9.
74. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blancho G, Dreno B, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet*. 1998 Feb 28;351(9103):623-8.
75. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation*. 2005 Oct 15;80(7):883-9.
76. van Leeuwen MT, Webster AC, McCredie MR, Stewart JH, McDonald SP, Amin J, et al. Effect of reduced immunosuppression after kidney transplant failure on risk of cancer: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2010;340:c570.
77. Kellerman L, Neugut A, Burke B, Mancini D. Comparison of the incidence of de novo solid malignancies after heart transplantation to that in the general population. *Am J Cardiol*. 2009 Feb 15;103(4):562-6.
78. Webster AC, Lee VW, Chapman JR, Craig JC. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation*. 2006 May 15;81(9):1234-48.

79. Rochefort H, Rouesse J. [How to reduce the incidence of breast cancer]. Bull Acad Natl Med. 2008 Jan;192(1):161-79.
80. Inoue H, Nonomura N, Kojima Y, Shiba M, Oka D, Arai Y, et al. Somatic mutations of the von Hippel-Lindau disease gene in renal carcinomas occurring in patients with long-term dialysis. Nephrol Dial Transplant. 2007 Jul;22(7):2052-5.
81. Sheinfeld J, Linke CL, Talley TE, Linke CA. Selective pre-transplant nephrectomy: indications and perioperative management. J Urol. 1985 Mar;133(3):379-82.
82. J.-J. Patard, H. Baumert, J.-M. Corréas, B. Escudier, H. Lang, J.-A. Long, Y. Neuzillet, P. Paparel, L. Poissonnier, N. Rioux-Leclercq, M. Soulié. Recommendations Onco-Urology 2010: Kidney cancer. Oncology Committee of the French Association of Urology (CCAFU). Prog Urol. 2010 Nov; 20 Suppl 4:S319-39.

AUTEUR : Butet Yaël

Date de Soutenance : Jeudi 11 Octobre 2012

Titre de la Thèse : Bilatéralité des carcinomes à cellules rénales tubulo-papillaires : Y-a-t-il un intérêt à la néphrectomie controlatérale préventive dans une population d'insuffisants rénaux chroniques et transplantés ?

Thèse, Médecine, Lille, 2012

Cadre de classement : DESC d'Urologie

Mots-clés : Carcinome à cellules rénales, Tubulo-papillaire, Insuffisance rénale chronique, Transplantation, Bilatéralité

Résumé :

Objectifs – L'insuffisance rénale chronique dialysée et la transplantation constituent deux facteurs de risque de développement du carcinome à cellules rénales (CCR). L'incidence est 10 à 100 fois plus élevée que dans la population générale. Le carcinome à cellules rénales tubulo-papillaire (CCRP) est le type histologique le plus représenté dans cette situation. De par ses caractéristiques tumorales telles que la multifocalité et la bilatéralité, ainsi que les facteurs prédisposant à l'apparition des carcinomes à cellules rénales chez ce type de patients, il peut paraître licite de proposer un traitement préventif par néphrectomie controlatérale.

Matériel et Méthodes – Une étude rétrospective et multicentrique des reins controlatéraux de 62 patients insuffisants rénaux chroniques et/ou transplantés déjà opérés pour CCRP est menée entre 1995 et 2010 à partir d'une base de données issues de 24 centres français référent en transplantation rénale. Les modalités de surveillance, l'existence d'un CCR, le type de traitement réalisé, les modalités de néphrectomie (prophylactique ou sur suspicion morphologique), le type histologique, la taille, le stade TNM et le grade de Fuhrman du CCR étaient analysés.

Résultats – 36 patients étaient opérés de leurs reins controlatéraux (58,1%) et 20 tumeurs malignes étaient constatées (32,3%) dont 17 CCRP (85%). Le taux de bilatéralité tumorale était de 32,3% (20/62). Le taux de bilatéralité du CCRP était de 27,4 % (17/62). 16 reins de patients (25,8%) étaient indemnes de toutes tumeurs (16/62). Le taux de bilatéralité synchrone retrouvé du CCRP était de 11,3% (7/62). Le taux de bilatéralité asynchrone retrouvé du CCRP était de 16,9% (10/51). Les tumeurs étaient de bas stade tumoral (80% pT1a) et de faible grade de Fuhrman (75% de Fuhrman 1 & 2). La survie spécifique liée au cancer à 5 ans était de 98,4%. Il n'y avait pas plus de carcinome tubulo-papillaire dans le sous-groupe des patients transplantés que dans celui des dialysés ($p=0,9$). Les facteurs de risque potentiels tels que l'âge, la multifocalité, la dysplasie multikystique, le stade, le grade du 1^{er} CCRP et l'exposition à l'immunosuppression n'étaient pas prédictifs de la survenue d'un second CCR et d'un second CCRP. Seule la multifocalité du 1^{er} CCRP incitait à la réalisation d'une seconde néphrectomie ($p= 0,03$).

Conclusion – Les caractéristiques clinico-pathologiques favorables, l'efficacité de la surveillance morphologique, la survie à 5 ans à 98% et l'absence d'identification de facteurs prédictifs de bilatéralité de ces tumeurs ne sont pas en faveur d'une néphrectomie préventive controlatérale. Un suivi à plus long terme est indispensable pour décider si une étude prospective randomisée est nécessaire pour répondre à la question.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Arnauld VILLERS

Assesseurs : Monsieur le Professeur Marc HAZZAN

Monsieur le Professeur Xavier LEROY

Monsieur le Docteur Yann NEUZILLET

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Sébastien BOUYE