

Lignes directrices pour le suivi après une néphrectomie radicale ou partielle en raison d'un hypernéphrome localisé de stade avancé

Wassim Kassouf, MD, FRCSC;^{} Robert Siemens, MD, FRCSC;[†] Christopher Morash, MD, FRCSC;[‡] Louis Lacombe, MD, FRCSC;[§] Michael Jewett, MD, FRCSC;[¶] Larry Goldenberg, MD, FRCSC, FACS;^{**} Joseph Chin, MD, FRCSC;^{††} Michael Chetner, MD, FRCSC;^{‡‡} Christopher G. Wood, MD, FACS;^{§§} Simon Tanguay, MD, FRCSC;^{*} Armen G. Aprikian, MD, FRCSC^{*}*

Introduction et objectifs

L'hypernéphrome représente environ 2% de tous les cas de cancer; il occupe le 7^e rang des cancers les plus fréquents et le 10^e rang des causes de décès liées au cancer chez les hommes¹. Parmi les facteurs de risque de l'hypernéphrome, mentionnons le tabagisme, l'obésité et les maladies congénitales associées à une mutation touchant le gène de von Hippel-Lindau (niveau 2)^{2,3}. La résection chirurgicale (néphrectomie radicale ou partielle) demeure la seule option thérapeutique efficace dans les cas d'hypernéphrome cliniquement localisé. Les articles traitant de la surveillance post-chirurgicale se fondent sur une analyse rétrospective comprenant des études multicentriques de plus grande envergure et des études contrôlées et bien conçues⁴. Comme on compte peu d'études prospectives avec répartition aléatoire, il est difficile d'obtenir des données factuelles fiables. Il n'existe aucun consensus clair sur le recours à la surveillance post-chirurgicale chez les patients atteints d'hypernéphrome; le présent document tente tout de même d'offrir des éclaircissements et des recommandations à partir des données récentes. Dans la mesure du possible, le niveau de confiance dans les données et les grades de recommandation sont fournis en fonction du modèle modifié du Oxford Centre for Evidence-based Medicine.

Justification de la surveillance

La surveillance suivant une intervention chirurgicale permet à l'urologue de surveiller la survenue de complications postopératoires, la fonction rénale, l'apparition d'une récurrence locale, d'une

récurrence dans le rein controlatéral et de métastases. La fonction rénale et les complications postopératoires sont habituellement évaluées par une entrevue avec le patient, un examen physique et la mesure de la créatinine sérique et de l'hémoglobine toutes les 4 à 6 semaines après l'opération. On recommande la surveillance à long terme de la créatinine sérique, en particulier chez les patients avec une fonction rénale compromise avant l'intervention chirurgicale ou une hausse significative de la créatinine après l'intervention (Grade B)⁵. Un diagnostic précoce de récurrence locale et dans le rein controlatéral (incidence < 2%) est utile puisque la résection chirurgicale constitue le traitement le plus efficace (niveau 3)⁶⁻⁸. La récurrence tumorale dans le rein est corrélée à des marges chirurgicales positives, à une multifocalité et au stade du cancer. Les tumeurs qui se forment dans le rein controlatéral peuvent être traitées par chirurgie d'épargne néphronique lorsqu'elles sont de petite taille au moment de leur dépistage. Les patients qui ont subi une opération lorsque les récurrences locales sont devenues symptomatiques présentent un taux plus élevé de résection incomplète de la récurrence et de marges chirurgicales positives, et un taux de survie inférieur⁹. Une récurrence tumorale importante réduit la possibilité d'une résection chirurgicale complète, soit le traitement standard chez les patients présentant une récurrence locale ou une métastase unique résécable (niveau 2). De plus, un diagnostic précoce de récurrence peut améliorer l'efficacité d'un traitement général si la charge tumorale est faible. Ainsi, ces données justifient le recours à la surveillance chez les patients afin de déceler tôt toute récurrence et toute métastase (Grade B).

Variables pronostiques

Les facteurs permettant de prédire une rechute de la maladie après ablation chirurgicale de la tumeur incluent divers sous-types d'hypernéphrome, le stade de la tumeur, l'étendue locale de la tumeur primitive et la présence de métastases ganglionnaires (niveau 2)¹⁰. En fait, ces variables devraient être observées parce qu'elles contribuent de précieux renseignements à valeur pronostique. Un hypernéphrome accompagné d'un carcinome des tubes collecteurs, d'un carcinome médullaire et d'une tumeur possédant des éléments de différenciation sarcomatoïde présentera un potentiel métastatique plus élevé^{11,12}, alors qu'un hypernéphrome chromophile et papillaire localisé laisse présager un meilleur pronostic. Parmi les autres facteurs de risque potentiels, notons l'indice fonctionnel (ECOG), la présence de symptômes (localisés ou généraux), une cachexie, une anémie, la numération plaquettaire et les caractéristiques de la tumeur primitive (taille de la tumeur, nécrose coagulative histologique, ploïdie de l'ADN) (niveau 3)¹³⁻¹⁶. Les marqueurs moléculaires, dont l'anhydrase carbonique IX, le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, le facteur induit par l'hypoxie, le Ki67, le p53, le PTEN, les E-cadhérines et d'autres molécules ont montré une utilité potentielle comme marqueurs pronostiques (niveau 3). Aucun marqueur moléculaire n'est actuellement recommandé pour utilisation courante en clinique. Plusieurs modèles pronostiques ont été publiés et validés à l'externe^{13,15,17}. Cependant, des analyses plus poussées dans des études prospectives contrôlées et avec répartition aléatoire sont nécessaires pour prouver la supériorité de ces modèles par rapport à la stratégie fondée sur le stade. L'emploi d'un système pronostic intégré ou de nomogrammes n'est habituellement pas recommandé, bien que ces outils puissent aider à la sélection de patients en vue des essais cliniques.

Surveillance

L'intensité de la surveillance radiologique variera en fonction du risque de survenue de récurrences ou de métastases. L'intensité et le type de surveillance seront ajustés selon le niveau de risque. La plupart des protocoles récents de surveillance ont été élaborés sur la base de stratifications selon le stade. Les lignes directrices canadiennes pour la surveillance après une

néphrectomie pour un hypernéphrome non métastatique sont fondées sur le stade pathologique. Comme on a montré que les autres facteurs mentionnés plus haut jouent surtout un rôle pronostic dans des établissements isolés, l'intégration de tels facteurs pour aider à adapter les cas à des protocoles plus ou moins rigoureux de suivi se fera à la discrétion du médecin traitant (Grade C).

En l'absence d'études avec répartition aléatoire, les conclusions reposeront sur de larges cohortes non randomisées ayant fait l'objet d'un suivi à long terme (niveau 3). Pour évaluer la récurrence dans les poumons, on recommande de procéder à une radiographie thoracique courante. On peut préférer une tomodensitométrie du thorax, mais les données étayant un avantage de cet examen dans ce contexte sont très limitées (Grade C). Pour évaluer les récurrences abdominales, une tomodensitométrie de l'abdomen est recommandée, en particulier en cas de symptômes associés aux tumeurs; on peut recourir plutôt à une échographie abdominale chez les patients présentant un faible risque de récurrence (pT1 et pT2) (Grade C). Il n'est habituellement pas recommandé d'effectuer une tomodensitométrie de la tête ou une scintigraphie osseuse, sauf en cas d'indication clinique.

Récurrence des tumeurs pT1

Selon plusieurs études, la récurrence locale des lésions pT1 est très faible (< 2%). Levy *et al.* ont signalé un taux de récurrence de 7% après un suivi médian de 39 mois; l'intervalle médian avant la survenue de ces récurrences était de 38 mois (écart : 18 à 67 mois). La majorité des récurrences étaient situées dans les poumons; aucune n'a été observée dans l'abdomen. Les récurrences pulmonaires étaient asymptomatiques. De la même façon, on a observé avec le groupe canadien que l'intervalle médian avant la survenue d'une récurrence était de 35 mois (écart : 2 à 93) et que seulement 0,9% des patients ont présenté une récurrence dans la fosse rénale après 13, 66 et 93 mois; ces récurrences étaient asymptomatiques¹⁸. Plusieurs autres rapports ont fait état de résultats semblables^{10,12,19-21}. Parmi les nombreuses études menées sur la surveillance après résection chirurgicale d'un hypernéphrome, les récurrences les plus tardives dans les poumons, à l'abdomen et dans les os sont survenues après 67, 97 et 144 mois, respectivement^{9,12,18,20}. La surveillance recom-

mandée inclut une évaluation clinique, des analyses biochimiques sanguines et une radiographie thoracique chaque année. On recommande d'effectuer une tomodensitométrie abdominale après 24 et 60 mois (Grade C). Le suivi est le même pour les cas de néphrectomie partielle dans les cas de lésions < 4 cm, car les taux de récurrence locale dans cette population sont semblables aux taux notés dans les cas de néphrectomie radicale (Grade B). Le recours à une tomodensitométrie de l'abdomen 3 mois après une néphrectomie partielle en vue d'évaluer l'apparence rénale résiduelle est jugé facultatif (Grade D), tout comme une échographie abdominale annuelle chez ces mêmes patients (Grade D).

Récurrence des tumeurs pT2

Plusieurs études ont signalé l'apparition de récurrences après un intervalle médian de 25 à 32 mois^{9,12,18,20}. Levy *et al.* ont signalé un taux de récurrence de 27% après un suivi médian de 53 mois; l'intervalle avant la survenue des récurrences était

de 32 mois (écart : 3 à 115 mois). Seuls 2 patients ont présenté des métastases dans les 6 mois suivant l'opération. Le groupe canadien a signalé un intervalle médian avant la survenue des récurrences de 25 mois (écart : 3 à 95 mois); 50 % des cas de récurrences étaient asymptomatiques¹⁸. Dans les nombreuses études portant sur la surveillance après résection chirurgicale d'un hypernéphrome, les récurrences les plus tardives dans les poumons, l'abdomen et les os sont survenues après 96, 92 et 144 mois, respectivement^{9,12,18,20}. La surveillance recommandée inclut une évaluation clinique, des analyses biochimiques sanguines et une radiographie thoracique tous les 6 mois pendant 3 ans, puis tous les ans par la suite. On recommande de procéder à une tomodensitométrie abdominale après 12, 36, 60, 84 et 108 mois (Grade C).

Récurrence des tumeurs pT3

Levy *et al.* ont signalé un taux de récurrence de 39% après un suivi médian de 31 mois; l'intervalle

Figure 1. Mois écoulés depuis l'opération

	3	6	12	18	24	30	36	48	60	72
pT1										
EAP et EP			x		x		x	x	x	x
Sang			x		x		x	x	x	x
RXT			x		x		x	x	x	x
TDM ou écho abd					x				x	
pT2										
EAP et EP		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Sang		x	x	x	x	x	x	x	x	x
RXT		x	x	x	x	x	x	x	x	x
TDM ou écho abd			x				x		x	
pT3										
EAP et EP		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Sang		x	x	x	x	x	x	x	x	x
RXT		x	x	x	x	x	x	x	x	x
TDM abd		x	x	x	x		x		x	
pTxN+										
EAP et EP	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Sang	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
RXT	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
TDM abd	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

EAP et EP : Entrevue avec le patient et examen physique
 Sang : Analyses sanguines incluant une formule sanguine, des analyses sériques et des tests de la fonction hépatique
 RXT : Radiographie thoracique pouvant être effectuée en alternance avec une tomodensitométrie thoracique
 TDM abd : Tomodensitométrie abdominale pouvant être effectuée en alternance avec une échographie abdominale chez les patients avec tumeurs pT1-2N0
 * -En présence de symptômes ou d'anomalies dans les analyses sanguines, il pourrait être indiqué de procéder plus tôt à des évaluations radiologiques
 -Suivi après 72 mois, voir le texte pour plus de détails

médian avant la survenue des récurrences était de 17 mois (écart : 2 à 88 mois). Stephenson *et al.* ont signalé un intervalle médian avant une rechute de 14 mois et de 9 mois pour les tumeurs pT3a et pT3b¹⁸. Dans plusieurs études sur la surveillance après résection chirurgicale d'un hypernéphrome, les récurrences les plus tardives dans les poumons, l'abdomen et les os sont survenues après 138, 79 et 65 mois, respectivement^{9,12,18,20}. La surveillance recommandée inclut une évaluation clinique, des analyses biochimiques sanguines et une radiographie thoracique tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans par la suite. On recommande de procéder à une tomodensitométrie abdominale après 6, 12, 18, 24, 36 et 60 mois puis tous les 2 ans par la suite (Grade C).

Récurrences des tumeurs pTxN+

Canfield *et al.* ont signalé un taux de récurrence de 70% après un suivi médian de 17,7 mois; l'intervalle médian avant la survenue des récurrences était de 4,9 mois²². Saidy *et al.*²³ ont signalé un taux de récurrence de 64% après un suivi moyen de 39 mois; l'intervalle médian avant la survenue des récurrences était de 9 mois. La plupart des cas subissent une récurrence pendant la première année et > 90% dans les 3 ans suivant l'opération. Les sites de récurrence les plus fréquents, par ordre décroissant, étaient : ganglions lymphatiques rétropéritonéaux, poumons, foie, os, fosse rénale, pelvis et cerveau. Des résultats similaires ont été observés par le groupe de UCLA²⁴. La surveillance recommandée inclut une évaluation clinique, des analyses biochimiques sanguines, une radiographie thoracique et une tomodensitométrie de l'abdomen/du pelvis après 3 et 6 mois, puis tous les 6 mois pendant 3 ans et enfin tous les ans par la suite (Grade C).

De *l'Université McGill, Montréal, Que., †Université Queen's, Kingston, Ont., ‡Université d'Ottawa, Ottawa, Ont., §Université Laval, Laval, Que., ¶Université de Toronto, Toronto, Ont., Université de la Colombie Britannique, Vancouver, C.-B., ††Université de l'ouest de l'Ontario, London, Ont., ‡‡Université de l'Alberta, Edmonton, Alb., §§MD Anderson Cancer Center, Houston, Tex.

Références

- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:106-30.
- Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, et al. Obesity and renal cell cancer — a quantitative review. *Br J Cancer* 2001;85:984-90.
- Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg* 2004;93:88-96.
- Skolarikos A, Alivizatos G, Laguna P, et al. A review on follow-up strategies for renal cell carcinoma after nephrectomy. [discussion 1501]. *Eur Urol* 2007;51: 1490-500.
- Lau WK, Blute ML, Weaver AL, et al. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1236-42.
- Bani-Hani AH, Leibovich BC, Lohse CM, et al. Associations with contralateral recurrence following nephrectomy for renal cell carcinoma using a cohort of 2,352 patients. *J Urol* 2005;173:391-4.
- Itano NB, Blute ML, Spotts B, et al. Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy. *J Urol* 2000;164:322-5.
- Sandhu SS, Symes A, A'Hern R, et al. Surgical excision of isolated renal-bed recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *BJU Int* 2005;95:522-5.
- Levy DA, Swanson DA, Slaton JW, et al. Timely delivery of biological therapy after cytoreductive nephrectomy in carefully selected patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1998;159:1168-73.
- Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol* 2005;173:1853-62.
- Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, et al. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003;30:843-52.
- Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, et al. Renal cell carcinoma guideline. *Eur Urol* 2007;51:1502-10.
- Kim HL, Belldegrin AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003;170:1742-6.
- Kim HL, Han KR, Zisman A, et al. Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized r1 renal cell carcinoma. *J Urol* 2004;171:1810-3.
- Patard JJ, Leray E, Cindolo L, et al. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *J Urol* 2004;172:858-62.
- Bensalah K, Leray E, Fergelot P, et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol* 2006;175:859-63.
- Patard JJ, Kim HL, Lam JS, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol* 2004;22:3316-22.
- Stephenson AJ, Chetner MP, Rourke K, et al. Guidelines for the surveillance of localized renal cell carcinoma based on the patterns of relapse after nephrectomy. *J Urol* 2004; 172:58-62.
- Montie JE. Follow-up after partial or total nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1994;21:589-92.
- Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI. A new protocol for the followup of renal cell carcinoma based on pathological stage. *J Urol* 1995;154:28-31.
- Hafez KS, Novick AC, Campbell SC. Patterns of tumor recurrence and guidelines for followup after nephron sparing surgery for sporadic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997; 157:2067-70.
- Canfield SE, Kamat AM, Sanchez-Oritz RF, et al. Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease (clinical stage TxN1-2M0): the impact of aggressive surgical resection on patient outcome. *J Urol* 2006;175: 864-9.
- Saidy JA, Newhouse JH, Sawczuk IS. Radiologic follow-up of patients with T1-3a,b,c or T4N+M0 renal cell carcinoma after radical nephrectomy. *Urology* 1998;52: 1000-3.
- Han KR, Pantuck AJ, Bui MH, et al. Number of metastatic sites rather than location dictates overall survival of patients with node-negative metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 2003;61:314-9.