



HAL
open science

Étude rétrospective sur dix ans de la radiofréquence pulmonaire dans la prise en charge des métastases pulmonaires des cancers du rein

Alexis Gonnet

► **To cite this version:**

Alexis Gonnet. Étude rétrospective sur dix ans de la radiofréquence pulmonaire dans la prise en charge des métastases pulmonaires des cancers du rein. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01080107

HAL Id: dumas-01080107

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01080107>

Submitted on 4 Nov 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Etude rétrospective sur dix ans (2003 – 2013) du traitement local par radiofréquence des métastases pulmonaires de cancer du rein

Présentée et soutenue publiquement

Le 10/09/2014 à Bordeaux

Par Alexis Gonnet

Né le 29/04/1983 à FIGEAC (46)

Directeur de thèse *Dr Jean PALUSSIÈRE*

Membres du Jury :

M François LAURENT..... Président

M Jacques JOUGON Juge

M Alain RAVAUD..... Juge

M Hervé TRILLAUD..... Juge

Rapporteur de thèse *Pr Gilbert FERRETTI*

Remerciements

A Adeline, pour ton soutien, ta patience

A toute ma famille et à mes grands-parents et à cette «grande famille de médecins»

A mes parents, pour leur dévouement

A mon jumeau, mes sœurs et beaux-frères,

A mon autre famille

A mes amis, Bressuirais - Angevins (Christophe et Servane, Marion et Fabien, Rémi et Marie-Pauline, Olivier, David et Julie, Benoit...) - Bordelais (Servane et Christophe, Antoine, Co-internes de radiologie et d'ailleurs, aux collègues pédiatres, Julie...)

Merci à Mathieu et Celia et à l'équipe radiologique de l'hôpital de Pau de bien vouloir m'accueillir

Merci à Véronique Brouste pour les statistiques, les avis et les corrections.

Merci à Laurence Virmoux pour tout le travail effectué

Merci à Jean Palussière et Xavier Buy, à l'équipe radiologique de Saint-André (Pierre, Cécile, Nora) et à tous les services de radiologie pour l'enseignement : imagerie thoracique à Haut-Lévêque, radiopédiatrie (Dr Bessou), Damien

Au Président de jury

Monsieur le Professeur François LAURENT

Chef de Service de Radiologie d'Imagerie Thoracique
Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

*Votre savoir et votre expérience m'ont été d'un grand apport et sont un exemple à suivre. Je suis honoré de vous avoir à la présidence de ce jury.
Je vous exprime ma profonde reconnaissance et mes sincères remerciements.*

Aux Juges

Monsieur le Professeur Hervé TRILLAUD

Chef de Service de Radiologie digestive Diagnostique et Interventionnelle
Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux

*Votre rigueur et la qualité de votre enseignement m'ont été précieuses. Vous m'avez accueilli dans votre service et continué à m'aider dans mon parcours.
Je vous exprime ma reconnaissance et mon plus grand respect.*

Monsieur le Professeur Jacques JOUGON

Responsable du service de Chirurgie Thoracique
Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

*Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail.
Soyez assuré de ma plus haute estime.*

Monsieur le Professeur Alain RAVAUD

Responsable du service d'Oncologie Médicale
Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux

*Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail.
Recevez l'expression de ma plus haute considération.*

Au directeur de thèse

Monsieur le Docteur Jean PALUSSIÈRE

Chef de service du pôle d'Imagerie Médicale
Institut Bergonié, Bordeaux

*Tu as accepté de m'épauler au cours de ce travail, c'est un honneur. Ton aide et tes conseils m'ont été indispensables.
Je te suis profondément reconnaissant.*

Au rapporteur

Monsieur le Professeur Gilbert Ferretti

Chef de service du pôle d'Imagerie Thoracique
Hôpital Nord, CHU de Grenoble

Vous avez accepté de juger mon travail, je vous fais part de mes plus sincères remerciements.

SOMMAIRE

I - ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DU REIN METASTATIQUE ET LA RADIOFREQUENCE PULMONAIRE	7
A - Cancer Rénal : description épidémiologique – histologique.....	7
A .1 -Epidémiologie	7
A .1.1 - Introduction.....	7
A .1.2 - Facteurs de risque.....	11
A .1.2.1 - Facteurs environnementaux,	11
A .1.2.2 - Facteurs génétiques	12
A .2 - Présentation clinique et mode d'extension de la maladie	12
A .2.1 - Manifestations cliniques d'origine locale.....	12
A .2.2 - Evolution de la maladie et manifestations à distance	13
A .3 - Histologie	13
A .4 - Facteurs pronostiques	15
Classification clinico-biologique (MSKCC – Heng).....	17
Facteurs pronostiques	19
Biomarqueurs et perspectives.....	19
A .5 - Imagerie et diagnostic:	21
B - Principes de la prise en charge du cancer du rein métastatique:	22
B .1 - Ablation de la tumeur primitive	22
B .1.1 – Traitement chirurgical : Néphrectomie totale ou partielle.....	22
B .1.2 - Place de l'ablathermie percutanée et de la surveillance active dans le traitement de la lésion primitive.....	23
B .2 - Traitement systémique	23
B .2.1 - Immunothérapie	24
B .2.2 - Thérapie Ciblée et voies de signalisation	24
• La voie VHL/HIF/VEGF et ses inhibiteurs	25
o Description	25
o Bevacizumab ou anticorps monoclonal	25
o Inhibiteur de Tyrosine kinase: sunitinib et sorafénib	26
• La voie PI3K/AkT/mTOR et ses inhibiteurs	26
o Description	26
o Inhibiteur de mTOR	27
• Voie de l'EGF et des MAP kinases.....	27
B .2.3 - Recommandations :	30
B .2.3.1 - En 1 ^{ère} ligne :	30
B .2.3.2 - En 2 ^{ème} ligne :	30
B .2.3.3 - En 3 ^{ème} ligne : après 2 inhibiteurs de Tyrosine kinases :.....	31
B .3 - Traitement local des métastases	34
B .3.1 - Concept d'oligo-métastases et intérêt du traitement local	34
Définition.....	34
B .3.2 - Etat de la recherche dans le concept d'oligométastases	37
B .3.2.1 - Transformation épithelio-mésenchymateuse	37
B .3.2.2 - Famille des microARN	38
B .3.3 - Résection chirurgicale	39
B .3.3.1 - Méthodes chirurgicales	39
B .3.3.2 - Complications	41
B .3.4 - La place de la radiofréquence pulmonaire :.....	41
C - Radiofréquence Pulmonaire	44

C .1 - Bases physiques	44
C .2 - Technique et protocole	44
C .3 - Aspect histologique et scanographique post-radiofréquence pulmonaire	46
C .3.1 - Lésions histologiques induites par la radiofréquence	46
C .3.2 - Evolution	48
C .3.2.1 - Phase précoce entre 48 h et 1 semaine:	48
C .3.2.2 - Phase intermédiaire de 1 semaine à 2 mois :	49
C .3.2.3 - Phase tardive à plus de 2 mois du traitement	49
C .3.2.4 - Aspect de récurrence	49
C .3.3 - Intérêt du TEP – TDM.....	49
C .3.3.1 - En pré-radiofréquence	49
C .3.3.2 - En post-radiofréquence	50
C .4 – Facteurs pronostiques de réponse du traitement local par ablation thermique	50
C .5 - Complications	51
C .5.1 - Complications générales de la RF	51
C .5.2 - Des complications plus rares ont été rapportées :	51
C .5.3 - Classification des complications selon CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)	52
C .6 - Facteurs pronostiques de la radiofréquence	54
C .7 - Indications de la radiofréquence	54
II – MATERIEL ET METHODES	56
A – Population étudiée et critères d'inclusion	56
B – Recueil de données	56
C – Protocole de réalisation de la radiofréquence	57
E – Analyse statistique	60
Recul de la série	61
Analyse pronostique	61
Survie globale :	61
Survie sans progression :	61
Survie sans évolution pulmonaire	61
Survie sans évolution extra-pulmonaire	62
Survie sans progression des lésions traitées	62
Analyses univariées	62
Analyses multivariées	63
III - Résultats	63
A – Analyse De La Population :	63
A .1 - Répartition démographique	63
A .2 - Histologie de la tumeur primitive	64
A .3 – Traitements systémiques de la population suivie	66
A .4 – Présence de sites métastatiques extra-pulmonaires avant RF	68
A .5 – Caractéristiques des nodules traités	69
A .5.1 - Taille.....	69
Nombre de nodules par patients	69
A .5.2 - Localisation.....	70
B – Analyse des procédures	70
C – Analyse des complications	71
D - Durée de séjour :	74
E - Résultats de la survie et évolution des patients	75
E .1 - Recul de la série	75

E .2 - Survie globale.....	75
E .3 - Survie sans progression	77
E .4 - Survie sans évolution pulmonaire.....	78
E .5 - Progression des lésions traitées	80
E .6 - Survie sans évènement extra-pulmonaire.....	82
IV - DISCUSSION.....	85
A - Population étudiée.....	85
A .1 - Echantillon représentatif de la population ?.....	85
A .2 - Modification démographique des patients traités	86
A .3 - Incidence de l'atteinte pulmonaire dans les cancers du rein	87
B - Analyse de la procédure d'ablathermie.....	87
B .1 - Analyse de la sédation	87
B .2 - Utilisation du capteur plan	88
C - Analyse de la survie.....	88
C .1 - Survie globale	88
• Comparaison aux séries chirurgicales	88
• Comparaison aux traitements systémiques	93
• Comparaison à la radiothérapie stéréotaxique	93
C .2 - Survie sans progression	94
C .3 - Taux de récurrence in situ.....	95
C .4 - Evaluation de facteurs pronostiques.....	96
C .5 - Analyse des complications	99
D - Limites de l'étude	99
E - Perspectives	100
E .1 - Intérêt des biomarqueurs.....	100
E .2 - Etudes en cours.....	101
E .3 - Conclusion de la discussion :.....	102
V – CONCLUSION	104
Bibliographie	105
ANNEXE	120

I - ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DU REIN METASTATIQUE ET LA RADIOFREQUENCE PULMONAIRE

A - Cancer Rénal : description épidémiologique – histologique

A .1 -Epidémiologie

A .1.1 - Introduction

Les tumeurs rénales sont fréquentes puisqu'elles se situent au 7^{ème} rang des tumeurs solides de l'adulte (13^{ème} en incluant l'ensemble des cancers au niveau mondial) avec un taux d'environ 3% des tumeurs malignes de l'adulte (environ 209000 nouveaux cas pour 102000 décès dans le monde) [1][2].

Au niveau mondial, son incidence varie selon la géographie avec une prédominance pour les pays développés (Figure 1 - Répartition géographique de l'incidence du cancer du rein (WHO)) avec toutefois une exception pour le continent asiatique. L'analyse démographique du cancer aux Etats-Unis par le SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) confirme cette disparité avec une incidence bien moindre pour la population d'origine asiatique et vivante aux Etats-Unis [3].

Ceci témoigne de l'importance des facteurs de risque et du dépistage ; facteurs variables d'un pays et d'une population à l'autre.

Tableau 1 - Incidence du cancer du rein en fonction de la population aux Etats-Unis [1] [3]

Population (Nbre/100000 habitants)	Homme	Femme
Total	21	10,6
Population blanche	21,5	10,9
Population noire	24,1	12,3
Population d'origine asiatique	11	5,5
Population d'origine hispanique	20,1	11,1
Population d'Amérique centrale	24,8	15,6

Source : SEER 2006 - 2010

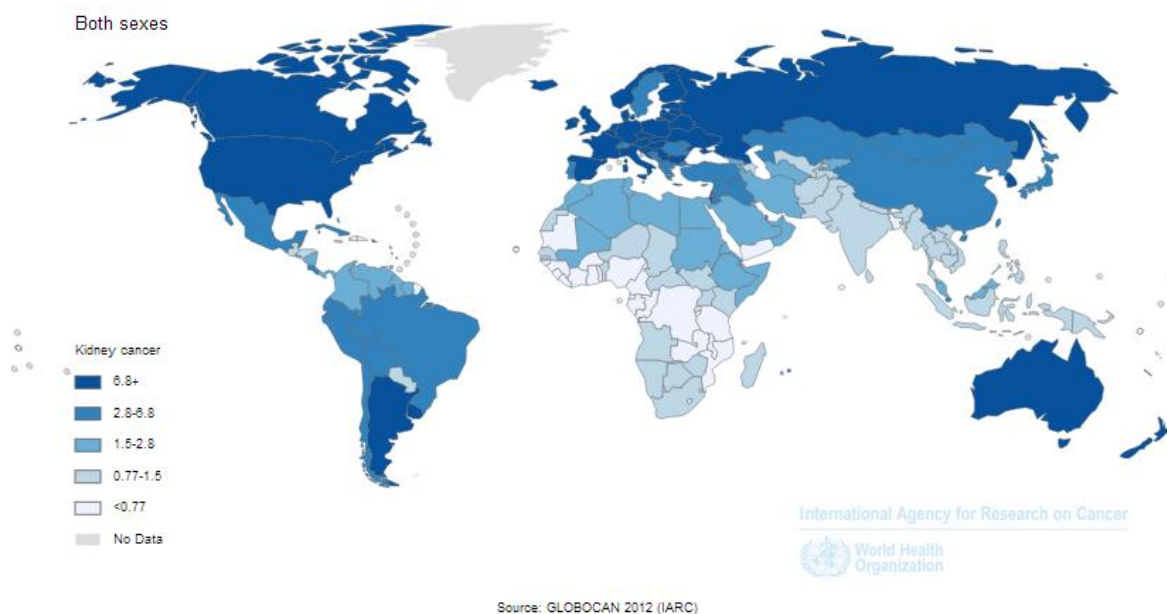


Figure 1 - Répartition géographique de l'incidence du cancer du rein (WHO)[4]

En 2012, l'incidence standardisée est respectivement pour les hommes et les femmes :

- Mondiale : 14,5 - 5,8 soit une incidence totale de 10,2 pour 100 000 habitants/an,
- Européenne : 20,6 - 8,1 soit une incidence totale de 14,3 pour 100 000 habitants/an
- Française : 25,2 – 11,6 soit une incidence totale de 18,4 pour 100 000 habitants/an.

En France en 2011, la mortalité liée au cancer du rein était de 2,6% (11080 nouveaux cas pour 3840 décès).

Sur le plan départemental, le registre national du cancer a 309 nouveaux cas enregistrés en 2010 en Gironde soit une incidence de 21,2 pour 100 000 personnes/année pour un ratio hommes/femmes de 2/1 (incidence

nationale de 21,6).

Malgré la progression de l'incidence durant les vingt dernières années (exemple : 229 nouveaux cas en 2005 en Gironde contre 309 en 2010), la mortalité liée au cancer du rein se stabilise voire recule depuis les années 2000 grâce au développement de nouvelles options thérapeutiques [5][6].

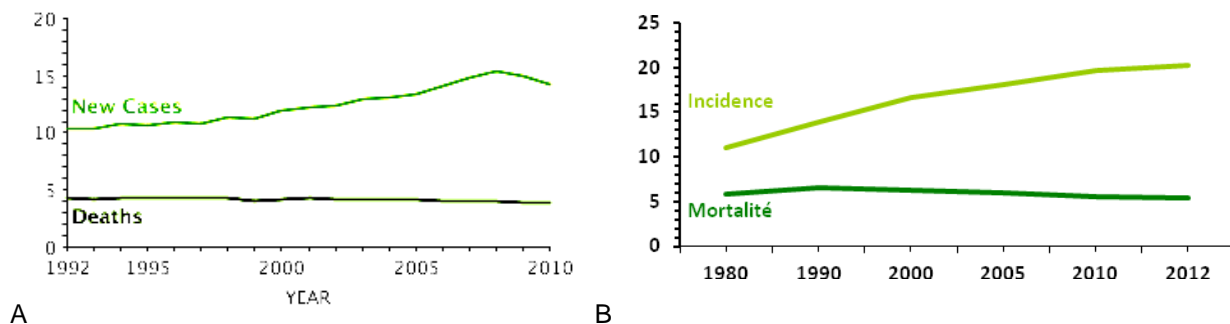
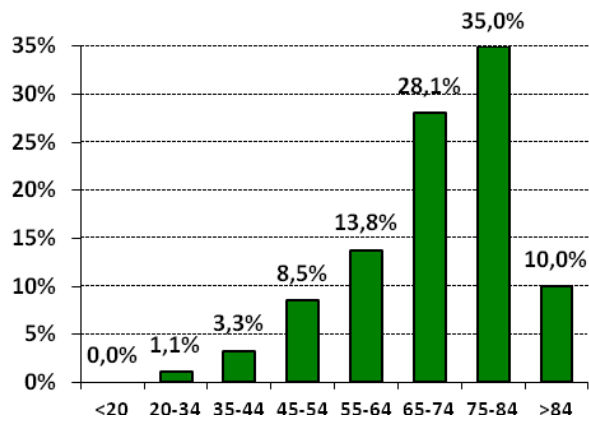


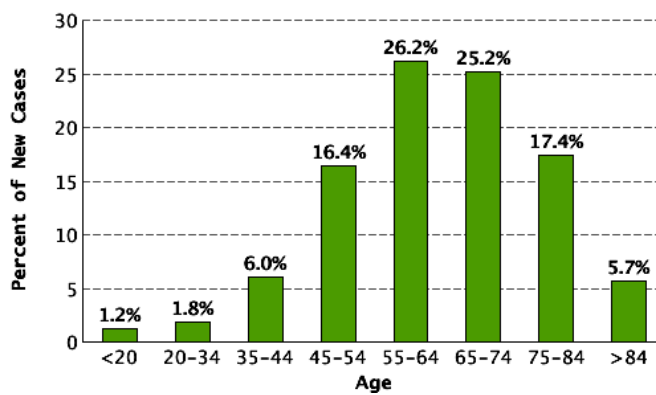
Figure 2 - Répartition dans le temps de l'incidence et de la mortalité liée au cancer du rein

A- Etats-Unis, B- France

L'âge médian de survenue du cancer est estimé à 64 ans entre 2006 et 2010 aux Etats-Unis selon la SEER pour un sex ratio de 2,2 [3].



A



B

Figure 3 - Répartition démographique du cancer du rein

A – France, B – Etats-Unis

Le taux de mortalité est fortement lié au stade de la maladie et nettement péjoratif en cas de diagnostic à un stade métastatique (20 à 30% des cancers diagnostiqués) [2][3][7].

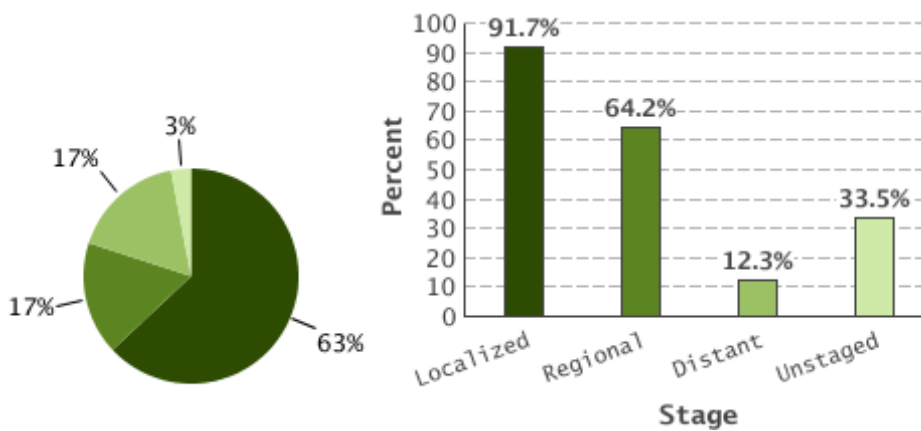


Figure 4 - Incidence et survie à 5 ans selon le stade de la maladie entre 2006 et 2010 aux Etats-Unis [3]

A .1.2 - Facteurs de risque

L'augmentation des examens radiologiques parfois réalisés à titre systématique ou « de routine » participent à la progression de l'incidence sur ces dernières années (« incidentalome »).

Cependant la disparité régionale de l'incidence de cancer rénal dans le monde a motivé la recherche de facteurs de risques environnementaux.

La faible incidence de cancer du rein dans la population asiatique témoigne de facteurs probablement d'origine génétique, mieux compris dans les pathologies héréditaires [1].

A .1.2.1 - Facteurs environnementaux,

Des études prospectives ont permis d'identifier plusieurs facteurs environnements [8][9][10][11] (VITAL study):

1. l'obésité dont le risque augmente avec l'IMC (le risque relatif chez les femmes est de 1,68 en cas de BMI>30kg/m² vs BMI<25kg/m²) [12][13],
2. l'hypertension artérielle : le risque relatif est estimé dans une étude prospective à 2,48 pour une pression systolique ≥160mmHg (pression systolique <120mmHg comme référence) [14]

le tabac : le risque relatif est fonction du nombre de consommation quotidienne de cigarettes. Pour les hommes fumant plus de 20 cigarettes par jour, il est estimé à 2,03 (risque estimé à 1,6 pour une consommation située entre 1 et 9 cigarettes) selon une méta-analyse réalisée par Hunt et al. (2004). Le registre national du cancer estime que 21% des cancers du rein peuvent être imputables au tabac. La physiopathogénie n'est pas clairement déterminé mais serait en rapport avec l'hypoxie qu'elle génère [15].

Le diabète, les néphropathies et l'hépatite virale restent des facteurs de risque encore non strictement reconnus et controversés.

La récente étude de Purdue et al. a cherché à identifier les facteurs de risques liés aux sous-types histologiques de cancer du rein [11]. Le BMI serait un facteur pronostique uniquement pour les carcinomes à cellules claires et à cellules chromophobes. Aucun lien n'a été établi entre le BMI et les carcinomes papillaires.

Par ailleurs, il n'a pas été retrouvé de différences significatives entre les autres facteurs de risques déjà présentés et les types histologiques de cancers rénaux.

Au niveau diététique, une étude réalisée par l'EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) ne permet pas d'individualiser des facteurs péjoratifs ou protecteurs liés à l'alimentation ou à la consommation d'alcool [16].

L'exposition professionnelle au trichloroéthylène est reconnu comme facteur de risque [9].

A .1.2.2 - Facteurs génétiques

Les autres facteurs de risques sont génétiques et concernent moins de 4% des cancer à cellules rénales, on retrouve comme principaux terrains génétiques [17][18] :

- Maladie de Von Hippel Lindau (délétion ou inactivation du gène VHL sur le chromosome 3p) responsables de cancers à cellules claires
- Altération du MET proto-oncogène responsable de cancer papillaire (récepteur Tyrosine kinase)
- Altération de la Fumarate hydratase responsable de cancer papillaire de type II
- Syndrome de Birt-Hogg-Dubé (délétion chromosomique pouvant entraîner la survenue de cancer rénal majoritairement chromophile ainsi que des kystes pulmonaires et des lésions cutanées).

Les cancers rénaux d'origine génétique sont volontiers bilatéraux et multifocal avec un âge de survenue plus précoce (avant la cinquième décennie). Il s'agit donc pour ces patients d'effectuer des imageries régulières de dépistage pour entreprendre le cas échéant un traitement mini-invasif (pouvant s'intégrer dans une surveillance active) afin de préserver au mieux la fonction rénale et le pronostic du patient.

A .2 - Présentation clinique et mode d'extension de la maladie

A .2.1 - Manifestations cliniques d'origine locale

Le cancer rénal est découvert de façon fortuite dans 2/3 des cas lors d'examen d'imagerie de routine. Ceci permet par ailleurs de découvrir des cancers asymptomatiques ou de petites tailles et donc de meilleur pronostic.

La fameuse triade clinique diagnostique associant douleurs, hématuries et masse clinique ne représente que 6 à 10% des cas et plus de 40% de ces patients ne présentent aucun de ces symptômes lors du diagnostic. Le diagnostic peut être réalisé devant une hypertension artérielle, une polyglobulie et parfois une anémie, une altération de l'état général, une amylose, de la fièvre, une hypercalcémie, une neuromyopathie [19]. Un syndrome paranéoplasique est présent dans 30% des cancers du rein symptomatique [20][21].

L'extension initiale se fait de proche en proche avec :

- une progression locale externe pouvant franchir la capsule rénale, infiltrer la graisse péri-rénale jusqu'au fascia pré-rénal et envahir la surrénale par contiguïté
- une progression centrale vers le hile pouvant atteindre les voies excrétrices supérieures après franchissement de la graisse du sinus rénal, et parfois présenter une extension veineuse endoluminale.

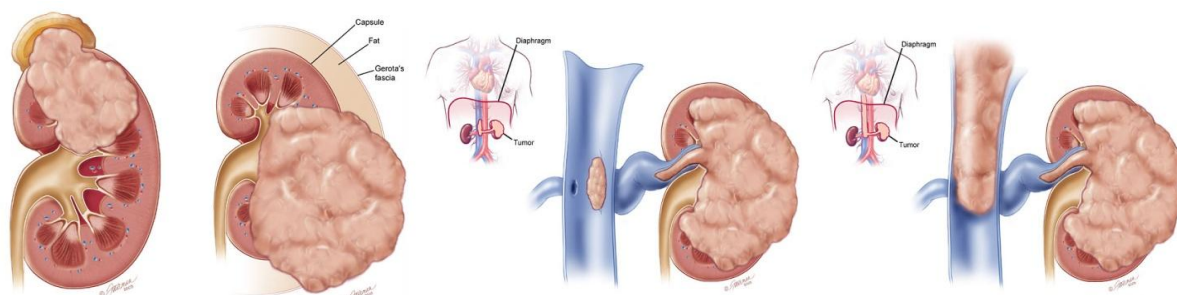


Figure 5 - Représentation schématique de l'évolution locale du cancer rénal

A .2.2 - Evolution de la maladie et manifestations à distance

Le cancer rénal présente un fort tropisme veineux, l'envahissement vasculaire peut être un mode de révélation (syndrome cave inférieure, hydrocèle).

La propagation tumorale et l'évolution métastatique se fait par extension lymphatique sur les chaînes ganglionnaires retro péritonéales d'abord hilare rénale homolatérale puis controlatérale et lombo-aortiques, et enfin par voie hématogène. Le cancer peut être d'emblée métastatique lors du diagnostic entre 15 à 30% des cas selon les séries. Le poumon est le premier site métastatique atteint (55%), les autres sites préférentiels sont le foie (33%), l'os (32%), les surrénales (19%), le rein controlatéral (11%), l'encéphale (6%).

A .3 - Histologie

Il existe plusieurs sous-types de cancer rénal dont trois principaux.

La classification WHO de 2004 [22] (Annexe 3 - Classification WHO des tumeurs du rein) individualise désormais 40 sous-types de cancers du rein dont 12 sont des tumeurs à cellules rénales.

Les trois principales histologies de cancer à cellules rénales les plus rencontrées sont :

- carcinome à cellules claires se développant à partir des cellules du tube contourné proximal, ils représentent 75 à 80% des cancers
- carcinomes papillaires se développant à partir des cellules du tube contourné distal, ils représentent 10 à 15% et sont divisés en deux sous-groupes (de type I volontiers responsable d'atteinte multifocale, et de type II plus fréquent mais habituellement de plus haut grade)
- carcinomes à cellules chromophobes à partir des cellules du tube collecteur, ils représentent 5% des cancers du rein.

Une composante sarcomatoïde peut être retrouvée dans les carcinomes à cellules rénales et correspondent à une dédifférenciation de la cellule épithéliale tumorale vers une différenciation mésenchymateuse.

L'analyse histologique permet de déterminer plusieurs facteurs qui peuvent être autant de facteurs pronostiques:

- diagnostic histologique
- invasion microvasculaire
- nécrose tumorale
- grade de Fuhrman

Quatre paramètres sont étudiés pour déterminer le grade de Fuhrman (Annexe 1- Tableau récapitulatif des caractéristiques du grade de Fuhrman) :

- La taille des noyaux: 10 15 ou 20 microns
- Les contours des noyaux: réguliers ou irréguliers
- La présence de nucléoles visibles à différents grossissements: x400 et x100,
- Et la présence de cellules monstrueuses.

Le score se compose de 4 grades, de gravité croissante (Figure 6 - Courbe de survie sur 5 ans (1993 à 1998) selon le stade et le grade de Fuhrman évaluée sur 47909 patients):

- Le grade I: Ce grade correspond à environ 28% des cancers à cellules rénales et a un taux de survie à 5 ans autour de 75%.
- Le grade II : Ce grade correspond à 30%des cancers à cellules rénales avec un taux de survie à 5 ans autour de 70%.

- Le grade III: Ce grade correspond à 30% des cancers à cellules rénales et le taux de survie à 5 ans se situe autour de 50%.

- Le grade IV: Ce grade représente 10% des cancers à cellules rénales et est associé à un taux de survie à 5 ans autour de 35%.

A .4 - Facteurs pronostiques

Différents facteurs pronostiques ont été identifiés et notamment afin d'améliorer la démarche thérapeutique. Les éléments principaux sont l'état général du patient évalué par l'indice de Karnofsky, l'histologie dont le grade de Fuhrman utilisé pour les carcinomes à cellules claires (plus controversé pour les papillaires et chromophobes) et la classification TNM (Tableau 2 - Classification TNM du cancer du rein) (Figure 6 - Courbe de survie sur 5 ans (1993 à 1998) selon le stade et le grade de Fuhrman évaluée sur 47909 patients).

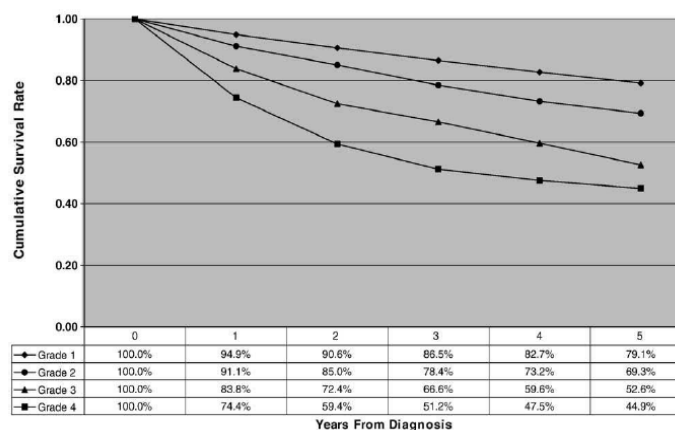
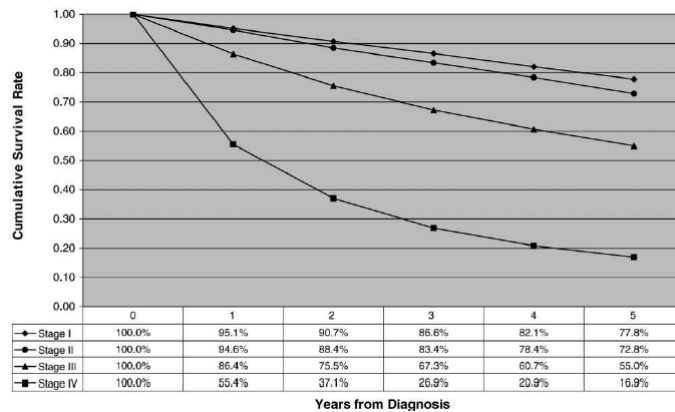


Figure 6 - Courbe de survie sur 5 ans (1993 à 1998) selon le stade et le grade de Fuhrman évaluée sur 47909 patients [7]

Tableau 2 - Classification TNM du cancer du rein [23]

Traduction de la classification TNM 2009 des carcinomes rénaux (UICC)

T – TUMEUR PRIMITIVE

TX – Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive

T0 – Pas de signe de tumeur primitive

T1 – Tumeur intrarénale ≤ 7 cm dans son plus grand diamètre

T1a – tumeur ≤ 4 cm

T1b – tumeur > 4 cm et ≤ 7 cm

T2 – Tumeur intrarénale > 7 cm dans son plus grand diamètre, limitée au rein

T2a – tumeur > 7 cm et ≤ 10 cm

T2b – tumeur > 10 cm, limitée au rein

T3 – Tumeur étendue aux veines majeures ou aux tissus périrénaux mais sans envahissement de la glande surrénale ipsilatérale ni dépassement du fascia de Gérota

T3a – Tumeur macroscopiquement étendue à la veine rénale ou à ses branches segmentaires (contenant des muscles) ou tumeur envahissant la graisse péri rénale et/ou le tissu adipeux du sinus rénal (hile rénal) mais sans dépassement du fascia de Gérota

T3b – Tumeur macroscopiquement étendue à la veine cave au-dessous du diaphragme

T3c – Tumeur macroscopiquement étendue à la veine cave au-dessus du diaphragme ou envahissant la paroi de la veine cave

T4 – Tumeur étendue au-delà du fascia de Gérota (y compris l'extension par contiguïté à la glande surrénale ipsilatérale)

N – ADÉNOPATHIES RÉGIONALES

NX – Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques

N0 – Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux

N1 – Atteinte d'un seul ganglion lymphatique régional

N2 – Atteinte de plus d'un ganglion lymphatique régional

M – MÉTASTASES À DISTANCE

M0 – Pas de métastases à distance

M1 – Métastases à distance

Classification clinico-biologique (MSKCC - Heng)

Motzer et al (classification du MSKCC Memorial Sloan Kettering Cancer Center) a établi une première classification pronostique en 1999 modifié en 2002 puis plus récemment repris et complété par Heng (database consortium model). Son utilisation a notamment comme intérêt de pouvoir porter l'indication de l'utilisation du Temsirolimus en première ligne en cas de facteur de mauvais pronostic, soit 3 critères minimum recueillis parmi [24][25][26]:

- indice de Karnofsky < 80%,
- Délai de entre le diagnostic et le traitement < 1 an
- Calcémie corrigée supérieure aux valeurs normales (> 10 mg/dL)
- Hémoglobémie inférieure aux valeurs normales (< 13 g/dL pour les hommes et < 11,5 g/dL pour les femmes)
- Concentration plaquettaire supérieure aux valeurs normales, (> 450 G/L)
- Concentration de polynucléaires neutrophiles supérieure aux valeurs normales (6,6 G/L).

Le taux de LDH fait partie de la classification de Motzer à la différence du taux de neutrophiles.

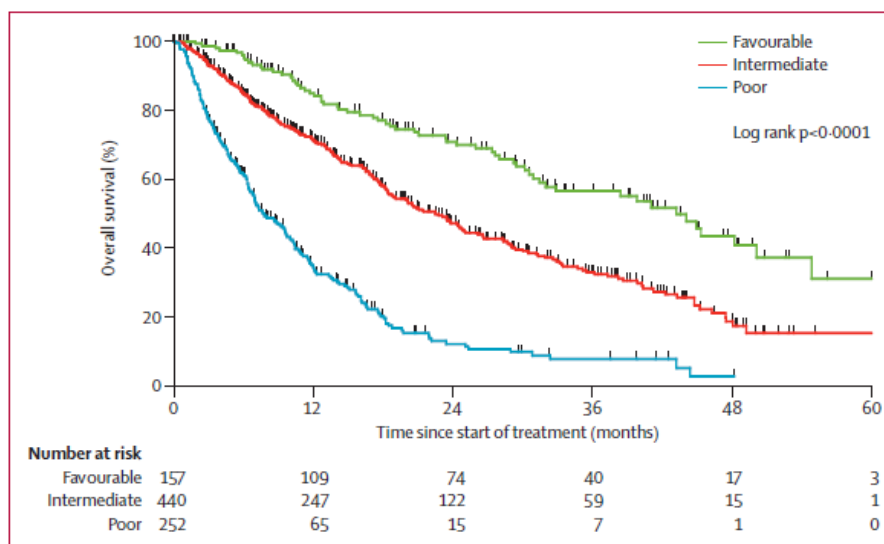
Ces critères permettent de classer la population de patients métastatiques en trois groupes, on retrouve dans la publication de Motzer et al. :

- Groupe de pronostic favorable défini par l'absence de facteurs de risque (médiane de survie de 30 mois selon la classification MSKCC), son incidence est estimée entre 20 à 25%
- Groupe de pronostic intermédiaire défini par la présence de 1 à 2 facteurs de risque (médiane de survie de 14 mois selon la classification MSKCC) son incidence est estimée à 50%
- Groupe de mauvais pronostic défini par la présence de 3 ou plus facteurs de risque (médiane de survie de 5 mois selon la classification MSKCC), son incidence est estimée entre 25 et 30%

De nombreuses évaluations pronostiques ont été individualisées (comme celle du groupe français d'immunothérapie) mais celle utilisée dans les recommandations est celle du MSKCC complétée par la classification de Heng et al. dans les cancers métastatiques évolués [26][27][28].

Tableau 3 - Pronostic selon les groupes pronostiques dans l'étude de Heng [28]

Pronostic	Facteurs pronostiques	Incidence	Médiane de survie (mois)
Favorable	0	18%	43.2
Intermédiaire	1 – 2	52%	22.5
Mauvais	≥3	30%	7.8



Des facteurs pronostiques (et des classifications) ont aussi été déterminés pour les patients non métastatiques utilisant essentiellement les paramètres tumoraux (histologiques, Fuhrman et stade T) plus ou moins associés au performans status du patient (exemple : système UISS : University of California Los Angeles Integrated Staging System) que nous ne détaillerons pas puisqu'elles n'intéressent pas le type de population suivi au cours de cette étude.

Une série chirurgicale sur 25 ans (entre 1973 et 2008) concernant 48 patients (Kanzaki et al.) traités par métastasectomie pulmonaire a déterminé comme facteurs pronostiques de la survie globale après métastasectomie pulmonaire [29]:

- Résection complète ou incomplète (taux de survie à 5 ans passant 50 à 20%)
- Délai entre le diagnostic et la survenue de la première métastase (DFI – Disease Free Interval) avec un seuil de 2 ans (taux de survie à 5 ans entre le groupe $DFI \geq 2$ ans et celui avec $DFI < 2$ ans passant de 58 à 26%)
- Nombre de métastases (taux de survie à 5 ans de 55% pour le groupe avec métastase unique et 37%

pour le groupe avec métastases multiples).

Facteurs pronostiques

- Anatomique (stade TNM avec comme éléments principaux : la taille, l'invasion capsulaire, le thrombus veineux, la présence d'adénopathies ou de métastases à distance) (Tableau 2 - Classification TNM du cancer du rein)
- Histologique :
 - o sous-type tumoral
 - o nécrose tumorale : microscopique doit être précisée ainsi que quantifiée
 - o composante sarcomatoïde : elle fait classer la tumeur en grade IV de Fuhrman, elle doit être précisée et quantifiée
 - o embolie vasculaire
 - o grade Fuhrman
- clinique :
 - o Age
 - o Performans status
- Biologique avec le taux de LDH, de calcémie corrigée, d'hémoglobine
- Moléculaire

Biomarqueurs et perspectives

La recherche de bio-marqueurs histologiques semble être prometteuse pour l'instauration d'une thérapie ciblée adaptée au profil phénotypique de la tumeur [26].

Actuellement on recense comme biomarqueurs:

- o Voie VEGF/ VHL/ HIF
 - Gène VHL : chromosome 3p, altération pour 70% des carcinomes à cellules claires,
 - HIF alpha: serait un facteur pronostic dans les carcinomes à cellules claires), un taux élevé de HIF serait un facteur prédictif de réponse au sunitinib

- VEGF : taux corrélé avec les facteurs pronostiques histologiques d'agressivité
- Anhydrase carbonique IX = CAIX (protéine transmembranaire régulé par HIF), un taux élevé serait de meilleur pronostique
- Voie mTOR/ PI3K
 - PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog): protéine suppresseur de tumeur, inhibe pAkt
 - Protéine ribosomal S6 (pS6) (voie d'activation mTOR par activation de microARN régulant les mécanismes de croissance et de survie cellulaire)
 - Protéine kinase B pAkt : un taux élevé serait de mauvais pronostic (risque métastatique) mais répondeur à l'everolimus (protéine régulant avec pS6 les microARN responsables de la survie et de la croissance cellulaire)
 - p53 (régulation de la transcription de l'ADN et inducteur de l'apoptose en cas de lésion de l'ADN)
 - MMP (Métalloprotéase), IMP3 (Insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3)
 - Ki67 (marqueur de prolifération cellulaire) facteur d'agressivité de la tumeur
 - Caveolin

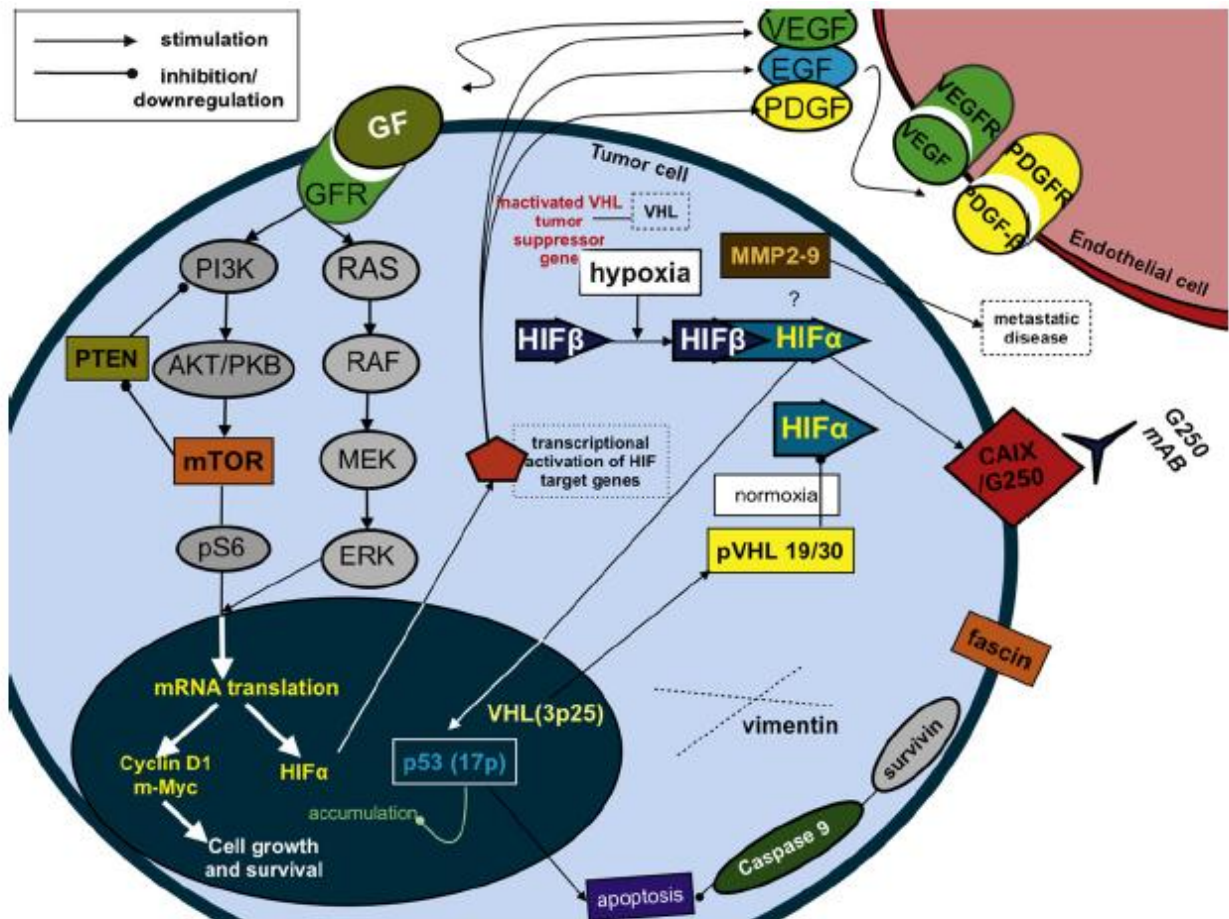


Fig. 1 – Biologic pathways and markers in renal cell carcinoma. AKT/PKB = akt/protein kinase B (gene); CAIX = carbonic anhydrase IX; EGF = endothelial growth factor; ERK = extracellular signal-regulated kinase; GF = growth factor; GFR = growth factor receptor; HIF = hypoxia-induced factor; MEK = methyl ethyl ketone; MMP = matrix metalloproteinase; mTOR = mammalian target of rapamycin; PDGF = platelet-derived growth factor; PDGFR = platelet-derived growth factor receptor; PTEN = phosphatase and tensin homolog; VEGF = vascular endothelial growth factor; VEGFR = vascular endothelial growth factor receptor; VHL = Von Hippel-Lindau.

Figure 7 - Schéma des voies de signalisation dans le cancer du rein

A .5 - Imagerie et diagnostic:

Le cancer du rein est diagnostiqué de façon fortuite dans plus de 50% des cas et permet donc parfois de découvrir le cancer à un stade peu évolué chez des patients asymptomatiques [1][2].

Ils peuvent être kystiques (classification de Bosniak Annexe 4 - Classification de Bosniak) ou tissulaires [30][31].

Les masses tissulaires apparaissent plutôt de développement exophytique avec parfois des remaniements nécrotiques centraux surtout lors de volumineuses lésions.

La caractéristique sémiologique n'est pas spécifique, cependant certains éléments sont plus évocateurs du type tumoral.

Les carcinomes à cellules claires sont volontiers hypervasculaires donc rehaussés de façon intense au temps artériel, avec une topographie proche du cortex, d'aspect hétérogène avec la présence de remaniements nécrotiques, voire hémorragiques et présentent des limites nettes avec une pseudo-capsule. Des calcifications ou de la graisse intra-lésionnelle peuvent être rencontrées. Ce sont elles qui présentent un important tropisme veineux et il n'est pas rare de retrouver lors du diagnostic un envahissement au sein de la veine rénale (stade T3b).

L'IRM peut retrouver une lésion plutôt en hypersignal T2 plus ou moins hétérogène (il peut y avoir une chute de signal en séquence en opposition de phase traduisant l'éventuel contingent lipidique).

Les carcinomes papillaires apparaissent eux plutôt hypovasculaires pouvant être le siège d'une composante graisseuse intra-lésionnelle (nécrose cholestérolique). Ils se présentent volontiers en hyposignal T2 à l'IRM (en rapport avec un dépôt d'hémosidérine intra ou péri-cellulaire.). Ils peuvent être multifocaux et bilatéraux.

Les carcinomes à cellules chromophobes se rehaussent de façon homogène et présentent rarement de remaniement nécrotique ou hémorragique.

En plus d'effectuer le diagnostic et le bilan d'extension, l'imagerie dans quelques cas peut guider à la réalisation de biopsies scano- ou echo-guidées en cas de masse radiologique indéterminée, au cours d'une surveillance active ou en cas d'indication d'une ablation percutanée. Dans la majorité des cas, la preuve histologique sera effectuée sur la pièce de résection opératoire.

B - Principes de la prise en charge du cancer du rein métastatique:

B .1 - Ablation de la tumeur primitive

B .1.1 - Traitement chirurgical : Néphrectomie totale ou partielle

Il est le premier traitement du patient et peut être réalisé soit par néphrectomie totale (chirurgie ouverte ou voie laparoscopique) soit par néphrectomie partielle. La néphrectomie partielle a comme intérêt une épargne néphronique permettant de préserver au mieux la fonction rénale.

Le traitement radical est nécessaire à la fois pour le contrôle de la maladie même métastatique (amélioration du pronostic vital) et pour la diminution du volume tumoral global par son effet cytoréducteur. Des études ont

montrées qu'elle permettait parfois une régression spontanée des métastases (néphrectomie à visée cytoréductrice) [36]. Il existe une étude en cours (étude CARMENA prospective de phase III) comparant un traitement par chirurgie puis anti-angiogénique (AA) à un traitement par anti-angiogénique seul, Sunitinib (Sutent) [32][33].

B .1.2 - Place de l'ablathermie percutanée et de la surveillance active dans le traitement de la lésion primitive

La surveillance active intéresse soit les patients à durée de vie courte ou avec des comorbidités pouvant contre-indiquer la chirurgie, soit les patients suivis pour un syndrome à haut risque de cancer rénal (exemple : maladie de Von Hippel Lindau), lors de découverte de cancers de stade T1a [34][35].

Plus la taille est importante lors du diagnostic plus le risque qu'il s'agisse d'une lésion maligne augmente. Une preuve histologique est nécessaire afin d'affirmer la malignité et effectuer le grading tumoral. L'histologie tumorale n'est pas encore déterminée comme facteur pronostic dans la surveillance active (carcinome à cellules claires versus papillaire ou chromophile)

La réalisation d'un traitement local sera alors une option thérapeutique lors d'augmentation en taille évocateur de carcinome rénal. Il n'existe cependant pas de seuil pour indiquer la mise en route d'un traitement local [36].

B .2 - Traitement systémique

Le traitement systémique est indiqué dans les formes polymétastatiques, 20 à 30% des patients sont à un stade avancé au moment du diagnostic.

Le traitement radical des métastases sera privilégié en cas de statut oligométastatique, les patients en cas de progression pourront par la suite soit bénéficier d'un nouveau traitement local soit d'un traitement systémique.

Le traitement systémique doit être une option thérapeutique à proposer en cas de contre-indication d'un traitement local (statut polymétastatique, contre-indication anesthésique ou refus du patient). En outre, le traitement local évite les effets secondaires relativement lourds du traitement systémique. Malgré les avancées sur les thérapies ciblées, le traitement curatif reste l'option radicale du traitement de la tumeur primitive et du traitement local des métastases.

On note deux classes thérapeutiques: l'immunothérapie et les thérapies ciblées.

- Immunothérapie:
 - Interleukine 2 (adesleukine: PROLEUKIN)
 - Interféron alpha: (ROFERON, peut être utilisé en association avec le bevacizumab)
 - Nouvelle immunothérapie: IL 15
- Thérapie ciblée:
 - Anticorps monoclonal à visée anti-angiogénique (anti-VEGF): bevacizumab (AVASTIN)
 - Inhibiteur de récepteur Tyrosine kinase: sunitinib (SUTENT) , sorafenib (NEXAVAR)
 - Inhibiteur de sérine/thréonine kinase (*mTOR: mammalian target of rapamycin*): temsirolimus, everolimus

B .2.1 - Immunothérapie

Même si l'immunothérapie est un traitement permettant une rémission complète, il n'est malheureusement actif que pour une très faible proportion de patients et pour une forte toxicité. Cette dernière a cependant été réduite par une voie d'administration sous-cutanée.

L'immunothérapie est réservée aux patients de bon pronostic. Les études sur les associations thérapeutiques d'immunothérapies n'ont pas permis d'améliorer la survie [37].

Les effets observés sont :

- Une immunomodulation
- Une activité anti-proliférative
- Une activité anti-angiogénique.

Le taux de réponse observé est situé selon les études entre 10 et 20% (6% pour l'essai comparatif du sunitinib versus interféron de Motzer paru en 2007 avec un délai de survie sans progression à 5 mois) [38].

B .2.2 - Thérapie Ciblée et voies de signalisation

Les thérapies ciblées permettent d'agir de façon sélective à la différence des chimiothérapies traditionnelles

en ciblant les voies de signalisations de la stimulation cellulaire tumorale ou microvasculaire. Même si aucune des thérapies ciblées ne permet d'éviter les effets indésirables, ceux-ci restent plus limités que pour les chimiothérapies conventionnelles. Toute molécule au sein d'une cellule tumorale peut être utilisée comme cible et est intéressante si elle est retrouvée dans un grand nombre de cellules tumorales.

On retrouve deux sous-groupes : les thérapies ciblées monospécifiques (inhibiteur de mTOR) ou multi-spécifiques (inhibiteurs de Tyrosine Kinase) [39][40][41][18][42][43]

Le carcinome à cellules claires est une tumeur hyper vascularisée avec des taux de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) circulant très importants.

- La voie VHL/HIF/VEGF et ses inhibiteurs

- o Description

Il s'agit d'une voie permettant le développement de la néoangiogenèse grâce à l'activation des cellules endothéliales par des facteurs pro-angiogéniques produits par la tumeur.

VHL est un gène suppresseur de tumeur pouvant être altéré (ou inactivé dans le cadre de la maladie de Von Hippel Lindau; une altération est retrouvée dans près de 60% des cancers à cellules claires sporadiques). Elle code une protéine venant réguler l'HIF (Hypoxia Inductible Factor) qui associée à la présence d'oxygène cellulaire permet sa dégradation en stimulant un complexe enzymatique.

En cas d'hypoxie ou d'inactivation du gène VHL, la protéine HIF agit comme facteur de transcription sur de nombreux gènes dont notamment ceux responsables de l'angiogenèse de la glycolyse et du transport du glucose et la prolifération cellulaire par inhibition de l'apoptose ainsi que la régulation de l'érythropoïèse. VEGF et PDGF β déclenchent l'activation de cette voie de signalisation une fois la liaison du ligand (exemple : VEGF) à son récepteur (de type Tyrosine Kinase). Les thérapies ciblées sur cette voie empêchent la transduction du signal par blocage du récepteur Tyrosine kinase qui est l'amorce de cette voie de signalisation (blocage de sa partie réceptrice du signal ou de son activité kinase).

- o Bevacizumab ou anticorps monoclonal

Il s'agit d'un anticorps monoclonal IgG recombinant dont la partie variable peut se lier à toutes les isoformes du VEGF biologiquement active. Sa liaison permet ainsi d'éviter la fixation du VEGF à son récepteur bloquant ainsi l'angiogenèse.

Le bevacizumab (Avastin) est validé associé à l'interféron alpha dans son utilisation en première ligne thérapeutique [49].

- o Inhibiteur de Tyrosine kinase: sunitinib et sorafénib

Les kinases sont des enzymes qui, en réponse à des stimuli extérieurs (comme le VEGF), permettent le transfert d'information ou de signal au sein de la cellule. Les récepteurs membranaires à tyrosine kinase permettent la transduction du signal par cascade de réaction. L'intérêt est donc le blocage de la transduction du signal en inhibant la phosphorylation moléculaire par les récepteurs Tyrosine kinase.

Ces récepteurs correspondent à une grande famille intervenant dans la fixation sur ces récepteurs de nombreux facteurs de croissance.

- La voie PI3K/AkT/mTOR et ses inhibiteurs

- o Description

Cette voie se situe en aval des récepteurs aux facteurs de croissance (pour la plupart à activité Tyrosine Kinase). Elle stimule la carcinogénèse en activant mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) par une cascade de réaction. mTOR est une enzyme favorisant la synthèse protéique nécessaire au processus tumoral de développement. mTOR contribue d'une part à la néoangiogenèse en interagissant avec la voie VHL/HIF/VEGF et en agissant sur la cellule endothéliale et d'autre part à la prolifération tumorale en agissant sur la voie au sein des cellules tumorales. L'activation d'un récepteur tyrosine kinase par un facteur de croissance entraîne l'activation de la phosphatidylinositol – 3 – kinase (PI3K) permettant l'activation par phosphorylation de la PIP2 en PIP3 : phosphatidylinositol bi phosphate en tri phosphate. Le PIP3 active à son tour AkT agissant notamment sur mTOR de façon indirecte (en désactivant les inhibiteurs de mTOR). mTOR va stimuler la traduction des ARNm des protéines intervenant dans le cycle cellulaire, de la prolifération ou de l'apoptose.

Il existe une protéine régulatrice de cette voie : PTEN : phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 8, qui agit en inhibant la protéine AKT. Une diminution de cette protéine a été constatée dans de nombreux cancers chez l'homme.

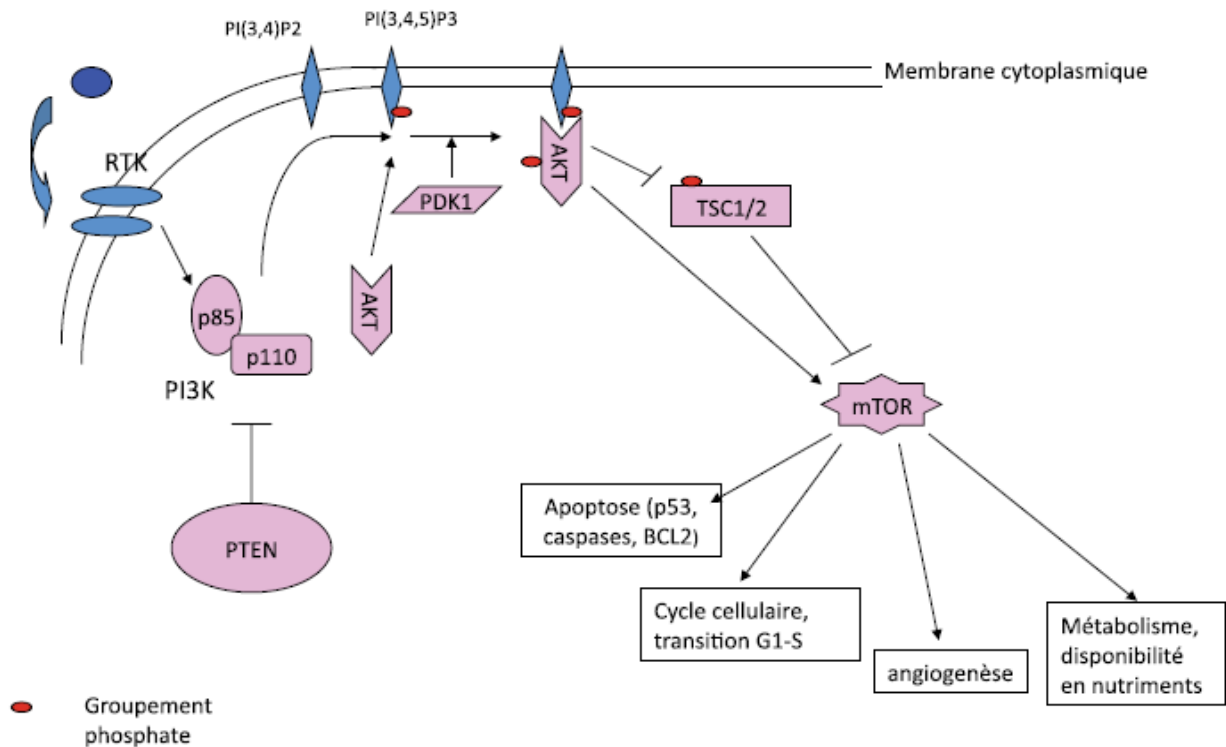


Figure 8 - schéma de la voie Akt/mTOR

o Inhibiteur de mTOR

Ce sont des analogues de la rapamycine (macrolide)

- Temsirolimus (TORISEL)

Il est indiqué en première ligne thérapeutique chez les patients de mauvais pronostic

- Everolimus (AFINITOR)

Il est indiqué en deuxième ligne après progression sous inhibiteur de Tyrosine Kinase.

- Voie de l'EGF et des MAP kinases

Une troisième voie de mécanisme intriquée avec les précédentes apparaît sous la dépendance du récepteur à l'EGFR (un de ses ligands est le $TGF\alpha$ stimulé par la voie VHL/HIF).

En aval de ce récepteur, la voie des MAP kinases est stimulée en parallèle de la voie PI3K/Akt/mTOR.

La voie des MAP kinases correspond à une cascade de phosphorylation par activation de protéines kinases successives (Ras, Raf, MEK, ERK) après stimulation du récepteur à l'EGF (récepteur Tyrosine kinase) provoquant la surexpression de facteurs de transcription appelés MAP.

Des mutations des gènes des protéines Ras et Raf sont responsables de l'activation permanente de cette voie.

Le sorafénib est un anti-Tyrosine kinase agissant sur cette voie mais non spécifique. Il n'existe pas de molécule ciblant spécifiquement cette voie.

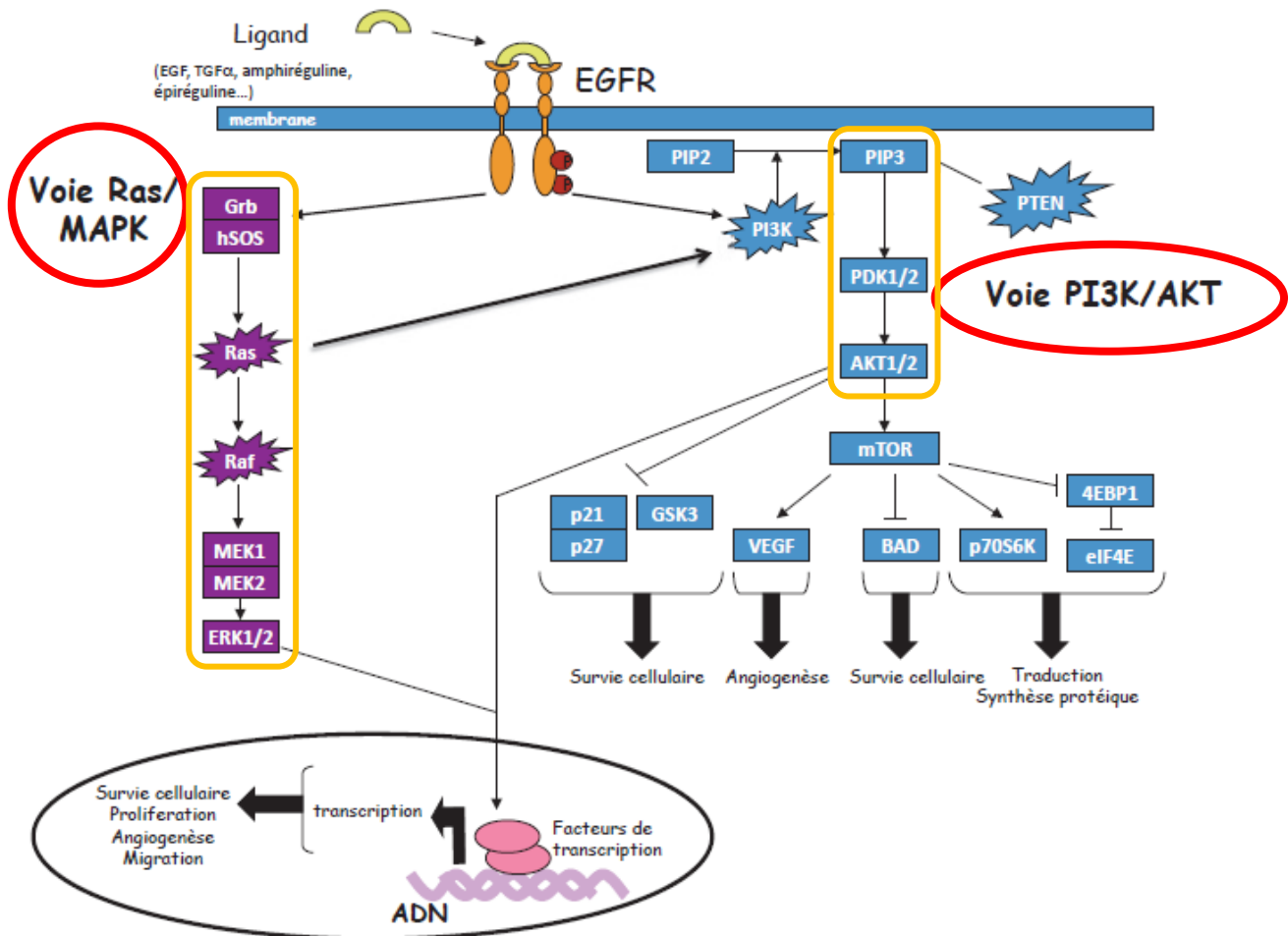


Figure 9 - Schéma de la voie Ras/MAPK parallèle à PI3K/Akt

On retient premièrement que le VEGF et le VEGFR (récepteur à VEGF) sont des cibles privilégiées pour lutter contre la néoangiogenèse tumorale et la prolifération tumorale. L'anticorps monoclonal anti-VEGF (bevacizumab) empêche donc le VEGF de se fixer à son récepteur. Le VEGFR est un récepteur à Tyrosine Kinase, l'utilisation d'une molécule anti-Tyrosine kinase peut donc lutter contre la prolifération tumorale [44][45].

Deuxièmement, la découverte grâce à la rapamycine du blocage d'une autre voie de signalisation en aval des récepteurs a permis le développement d'une deuxième cible thérapeutique.

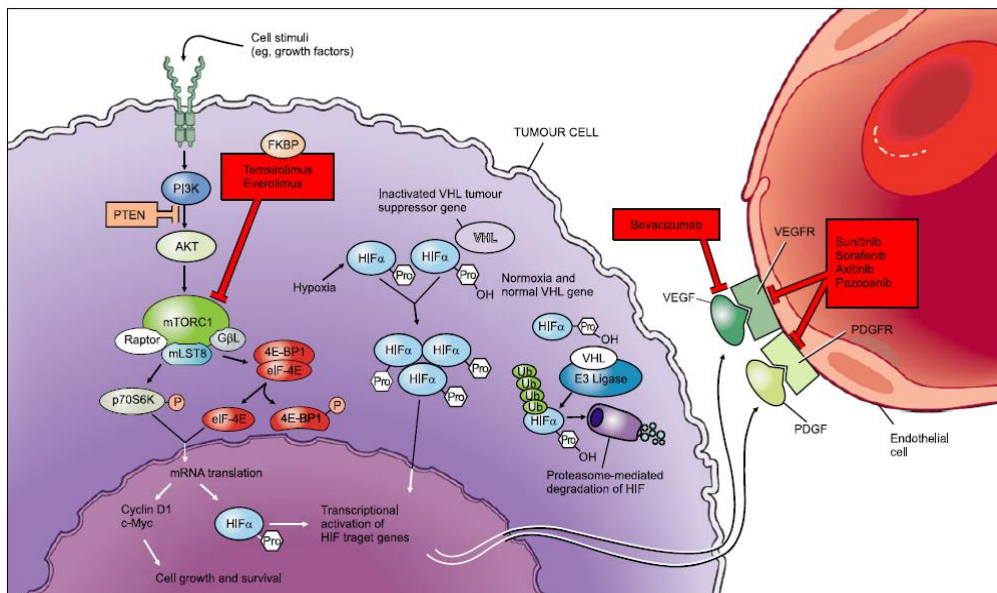
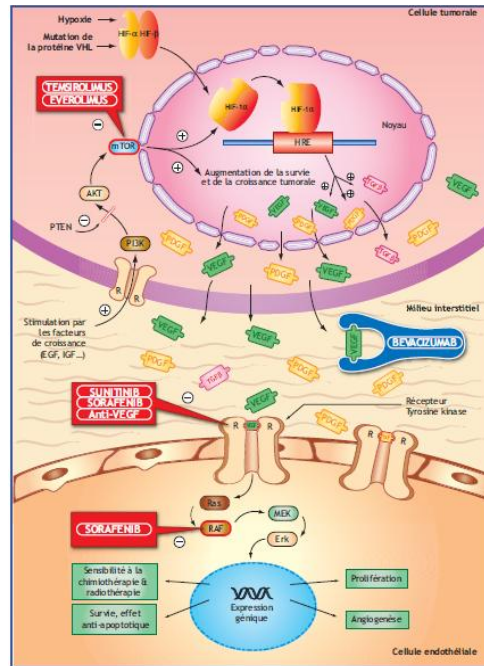


Figure 10 - Schéma récapitulatif des mécanismes d'action cellulaire des thérapies ciblées dans le traitement du cancer du rein [42] [46]

B .2.3 - Recommandations :

Actuellement est indiqué comme traitement selon les recommandations (guidelines) pour les cancer à cellules claires [47][43]:

B .2.3.1 - En 1^{ère} ligne :

- Sunitinib (anti-Tyrosine kinase) [38][48]
- Bevacizumab (Ac anti VEGF) en association avec l'interféron [45][49]
- Interleukine 2 (IFN) à forte dose si l'état général et la fonction rénale le permet [48]
- Temsirolimus (inhibiteur de mTOR) en cas de mauvais pronostic selon les critères de MSKCC (en cas de pronostic défavorable, le sunitinib est une option thérapeutique nécessitant une surveillance particulière)

En attente d'une étude comparaison directe entre le sunitinib versus IFN en association avec le bevacizumab.

En cas de contre-indication aux recommandations standards on peut proposer du sorafenib ou bevacizumab seul en alternative

B .2.3.2 - En 2^{ème} ligne :

- Après utilisation d'inhibiteur de Tyrosine kinase (sunitinib)
 - Niveau de preuve 1 :
 - **Everolimus** [50]
 - Niveau de preuve 2A :
 - Sorafenib [51]
 - Sunitinib
 - Niveau de preuve 2B :
 - Bevacizumab
 - Temsirolimus
- Après utilisation de cytokine
 - Niveau de preuve 1 :
 - **Sunitinib**
 - **Sorafénib**

- Niveau de preuve 2A
 - Temsirolimus
 - Bevacizumab
- Cytokine (niveau de preuve 2B)

B .2.3.3 - En 3^{ème} ligne : après 2 inhibiteurs de Tyrosine kinases :

- Everolimus

Tableau 4 - Récapitulatif des lignes thérapeutiques [53]

Lignes de traitement	Groupe pronostique	Traitement standard	Option thérapeutique
1^{ère} ligne	Bon ou intermédiaire	Sunitinib Bevacizumab+IFN	IL2
	Mauvais	Everolimus	Sunitinib
2^{ème} ligne	Post-cytokine	Sorafenib	Sunitinib
	Post-Tyrosine kinase	Everolimus	Sorafenib
Carcinomes non à cellules claires			Temsirolimus

Cependant, il existe une toxicité relativement importante de ces différents traitements :

- En 2007 : l'étude de Motzer et al retrouvait pour le sunitinib une toxicité relativement élevée allant de 1 à 13% pour les grades 3 et 4 pour chaque entité clinique ou biologique (avec au total 50% de toxicité clinique pour la somme des effets secondaires et 88% pour la somme des effets biologiques) [54]
- En 2007 : Escudier et al. rapportait une toxicité pour le sorafenib de 34% de grade 3 ou 4 (21% d'interruption du traitement) [55]
- En 2008 : Motzer décrivait une toxicité de 16% au niveau clinique et 46% au niveau biologique pour l'everolimus [56]
- En 2007: Escudier et al. constatait pour le bevacizumab associé à l'interféron alpha une toxicité de grade 3 ou 4 de 63% clinique et biologique [57]

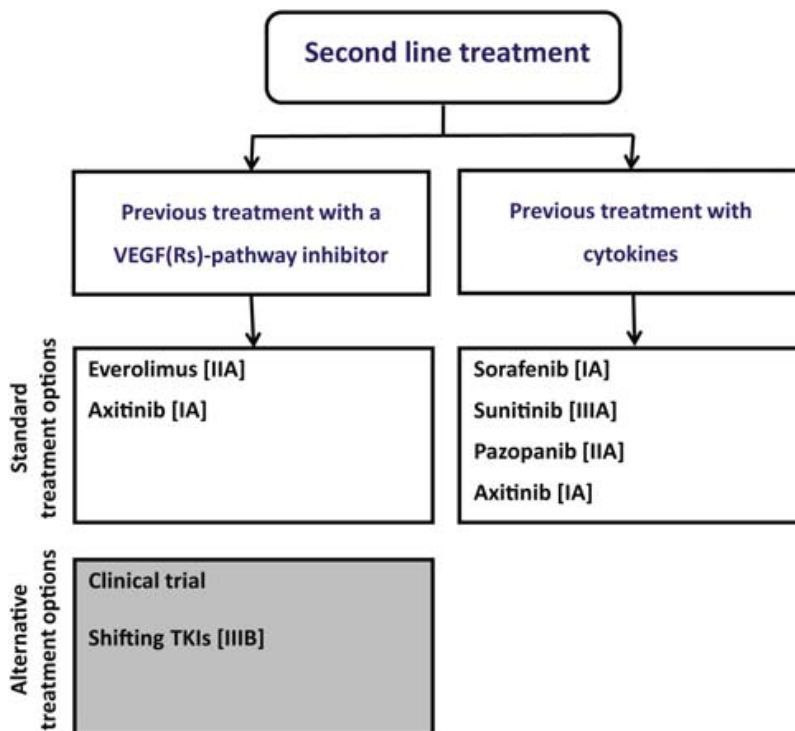
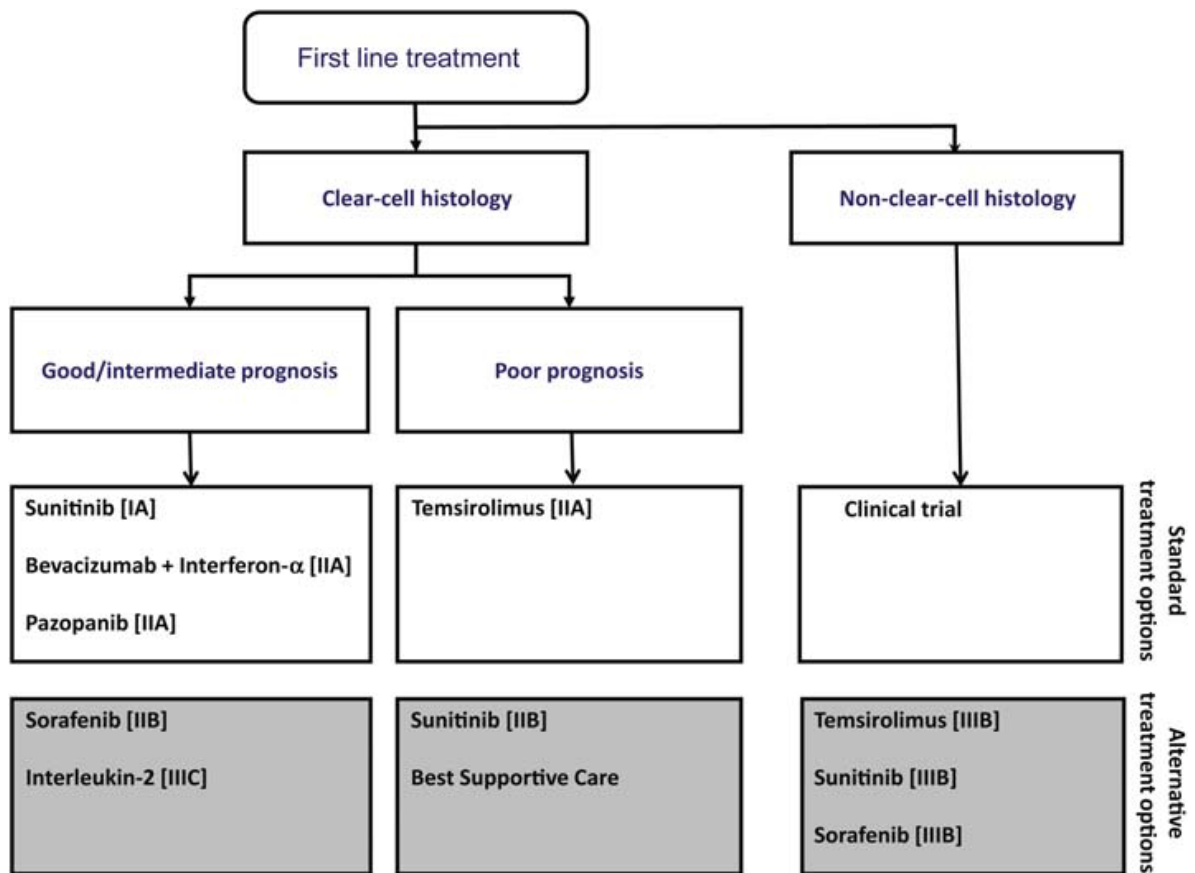


Figure 11 - Schéma de la conduite thérapeutique en 1ère et 2ème ligne [47]

Tableau 5 - Liste des effets secondaires de grade 3 et 4 selon CTCAE dans les principaux essais thérapeutiques

Effets secondaires	Interferon[38]	Sunitinib[38]	Sorafenib[51]	Bevacizumab[45]	Everolimus[50]
<i>Effets secondaires cliniques</i>					
Diarrhée	0	5	2	2	1
Fatigue	12	7	5	12	3
Nausée	1	3	<1	-	0
Mucite	1	1	-	-	3
Vomissement	1	4	1	-	0
Hypertension artérielle	1	8	4	3	-
Syndrome mains-pied	0	5	6	-	-
Inflammation des muqueuses	1	2	-	-	1
Rash cutanée	1	2	1	-	<1
Asthénie	4	4	-	10	-
Peau sèche	0	1	-	-	<1
Epistaxis/ Saignement	-	1	-	3	-
Fièvre	1	1	-	3	-
Myalgie/ Arthralgie	1	2	4	-	-
Céphalée	-	1	<1	2	-
Dyspnée	-	-	4	-	1
Baisse de la FEVG	1	2	-	<1	-
Infection	-	-	-	-	3
<i>Effets secondaires biologiques</i>					
Anémie	5	4	3	3	10
Leucopénie	2	5	-	-	0
Thrombopénie	0	8	-	-	<1
Neutropénie	7	12	-	4	-
Lymphopénie	22	12	-	-	15

Le but de proposer des traitements séquentiels est de contourner les résistances à un agent moléculaire. Les essais thérapeutiques actuels cherchent (en plus d'évaluer le bénéfice en termes de survie globale) à révéler de potentielles résistances croisées entre les diverses classes d'agents. Certains essais randomisés ont démontré l'efficacité d'anti-angiogéniques en 2^{ème} ligne après échec de cytokines en première intention. De plus, il est intéressant d'analyser l'ordre préférentiel d'administration de certains agents.

Concernant les traitements combinés, l'hypothèse de renforcer le blocage de l'angiogénèse et de la prolifération cellulaire en agissant sur plusieurs voies de signalisation est toujours à l'étude. Le risque théorique étant de majorer les effets indésirables [44].

B .3 - Traitement local des métastases

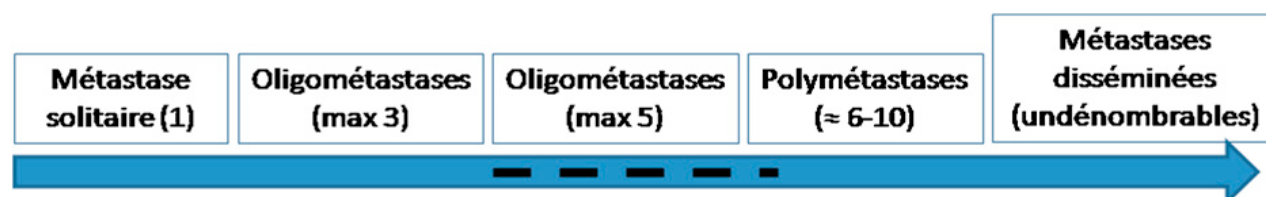
B .3.1 - Concept d'oligo-métastases et intérêt du traitement local

Définition

En 1995 est apparu un nouveau concept décrit par Hellman et al. : celui d'oligo-métastase. Il est basé sur l'hypothèse de l'existence d'un état situé entre le statut non métastatique et le statut polymétastatique [52].

Deux théories sont discutées:

- L'une considère que les oligo-métastases ne sont que les lésions tumorales visibles à distance de la tumeur primitive et s'inscrivent donc dans le processus évolutif naturel du cancer par migration des cellules tumorales (micrométastases) présentes dans le sang. Cette notion est cependant prise à défaut par l'existence de rémission complète dans des cas de traitement local des oligo-métastases sans traitement systémique associé.



- la dissémination est limitée à ces oligo-métastases locales ; état stable situé entre celui de non

métastatique à celui de polymétastatique, mais à risque évolutif. Il s'agit de cette hypothèse développée par Hellman.

Le statut oligo-métastatique est défini par la présence maximale de 5 métastases sur 2 sites au maximum.

Ce concept est réactualisé par les oncologues notamment les radiothérapeutes pour proposer une alternative à la fois au traitement chirurgical et au traitement systémique. En effet en considérant le statut oligométastatique et plus particulièrement un état lentement évolutif, un traitement local semble alors suffisant pour assurer le contrôle tumoral.

Avoir recours le plus tardivement à un traitement systémique a l'avantage de diminuer les effets secondaires liés à ces traitements lourds et de garder des options thérapeutiques en cas d'évolution. Depuis les 15 dernières années, l'amélioration du traitement local et des thérapies systémiques agrandissent le panel thérapeutique lors des décisions prises dans les concertations pluri-disciplinaires. Le choix peut être donc porté sur l'un, sur l'autre ou les deux en séquentiel.

Une étude rétrospective descriptive de Naito et al. parue en 2010 décrivait la présence d'une à deux métastases pour 92% patients atteints de cancer du rein au stade métastatique dont 45 à 64% était situé dans le poumon (population japonaise entre 1988 et 2002). L'intérêt d'une prise en charge fiable et sans complication dans le traitement des métastases pulmonaires prend tout son sens [53].

A partir de ce concept d'oligo métastase est apparu un nouveau concept : celui d'oligo-récidive développé par Niibe et al. Il doit cependant remplir plusieurs conditions notamment celui du contrôle du site tumoral initial:

[54][55]

- une ou plusieurs métastases dans un organe
- le contrôle du site tumoral primitif
- la possibilité d'un traitement local de ces métastases
- pas d'autres métastases à distance.

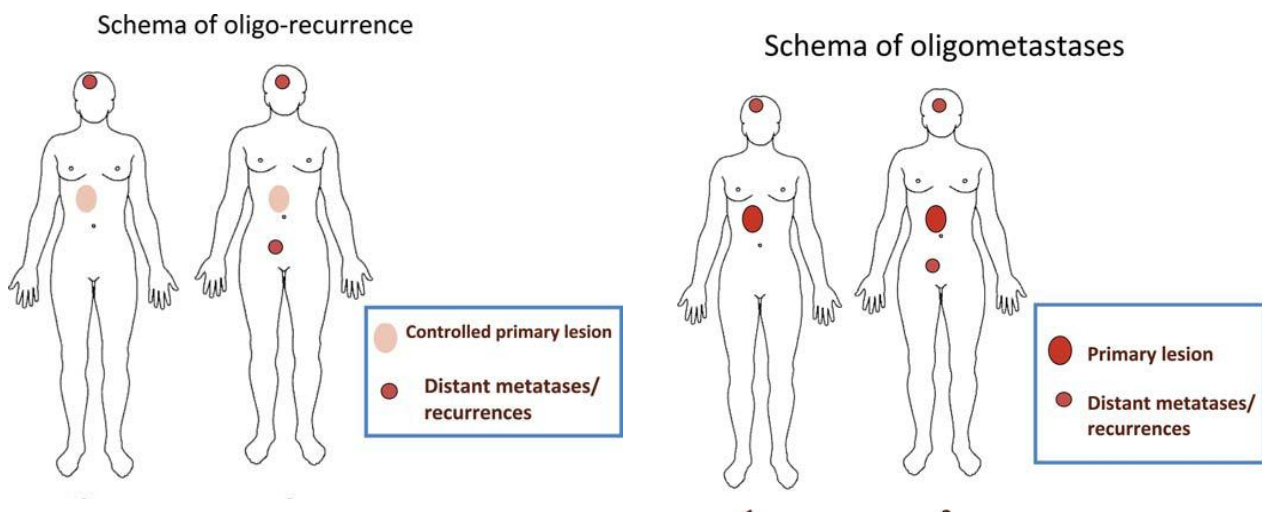


Figure 12 - Schéma représentatif du concept d'oligometastase et oligo-récidive

Dans le concept d'oligo-métastase et d'oligo-récidive (Figure 12 - **Schéma représentatif du concept d'oligometastase et oligo-récidive** et Figure 13 - Schéma de l'évolution tumorale dans le concept d'oligo-métastases) le traitement local peut théoriquement être envisagé pour s'assurer du contrôle de la maladie tumorale. Les Figure 13 - Schéma de l'évolution tumorale dans le concept d'oligo-métastases et Figure 14 - Evaluation du volume tumorale sous anti-Tyrosine kinase puis anti-angiogénique montrent l'évolution du volume tumoral global et suggèrent le « timing » pour proposer un traitement (point 0 des Figure 13 - Schéma de l'évolution tumorale dans le concept d'oligo-métastases et Figure 14 - Evaluation du volume tumorale sous anti-Tyrosine kinase puis anti-angiogénique). En cas de reprise évolutive vers le statut polymétastatique ou à une taille inaccessible à un traitement local (point A des Figure 13 - Schéma de l'évolution tumorale dans le concept d'oligo-métastases et Figure 14 - Evaluation du volume tumorale sous anti-Tyrosine kinase puis anti-angiogénique) le traitement systémique permettra alors un contrôle de la maladie voire une diminution de la masse tumorale (point B de Figure 13 - Schéma de l'évolution tumorale dans le concept d'oligo-métastases et Figure 14 - Evaluation du volume tumorale sous anti-Tyrosine kinase puis anti-angiogénique). Il pourra alors être discuté de nouveau la réalisation d'un traitement local.

L'objectif étant de diminuer le risque de résistance ou d'échappement aux thérapeutiques systémiques.

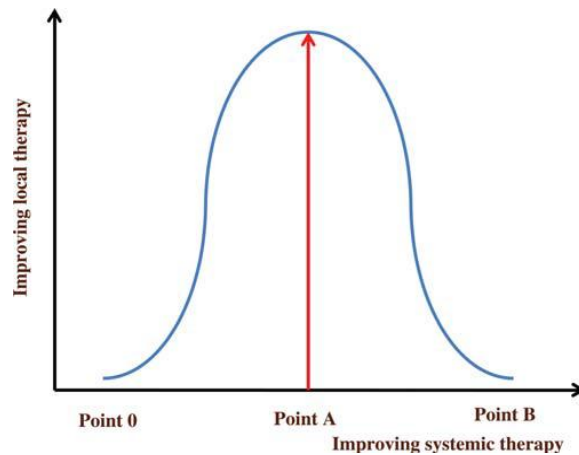


Figure 13 - Schéma de l'évolution tumorale dans le concept d'oligo-métastases

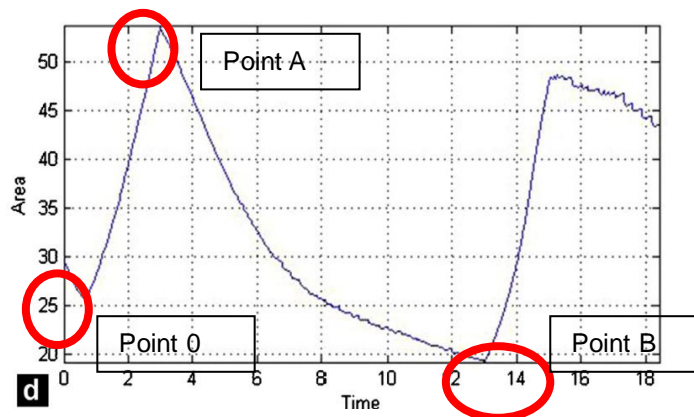


Figure 14 - Evaluation du volume tumorale sous anti-Tyrosine kinase puis anti-angiogénique [56]

B .3.2 - Etat de la recherche dans le concept d'oligométastases

Des études récentes (Lussier et al.) cherchent à trouver un profil génétique particulier de ces lésions tumorales pour expliquer le passage du stade oligométastatique à poly métastatique. L'intérêt est de faciliter le choix de la stratégie thérapeutique notamment pour envisager la réalisation d'un traitement local. La famille des micro-ARNs 200 contribuerait notamment à favoriser le passage du statut métastatique peu a gressif (et oligométastatiques) au statut polymétastastiques [57][58][59][59][60]

B .3.2.1 - Transformation épithelio-mésenchymateuse

On connaît désormais le rôle des molécules d'adhésion et de la transformation mésenchymo-épithéliale dans la dissémination métastatique. La désorganisation épithéliale liée à la perte de la polarité apico-basale et la sous-expression des molécules d'adhésion (notamment E-cadhérines dans les adherens junction) et l'apparition de marqueurs mésenchymateux permettent un détachement à la matrice extracellulaire (rôle des

MMP : métalloprotéinases matricielles) favorisant l'intravasation (passage dans la circulation sanguine) (Vimentine).

La transformation épithélio-mésenchymateuse apporte une modification de l'expression des molécules de surface cellulaire. L'apparition d'intégrine, d'immunoglobuline de surface particulière et de N-cadhérine permettra l'adhérence au tissu endothélial vasculaire et l'extravasation puis la colonisation d'un tissu à distance par reconnaissance de son système moléculaire de surface (par adhésion homo ou hétérotypique).[61]

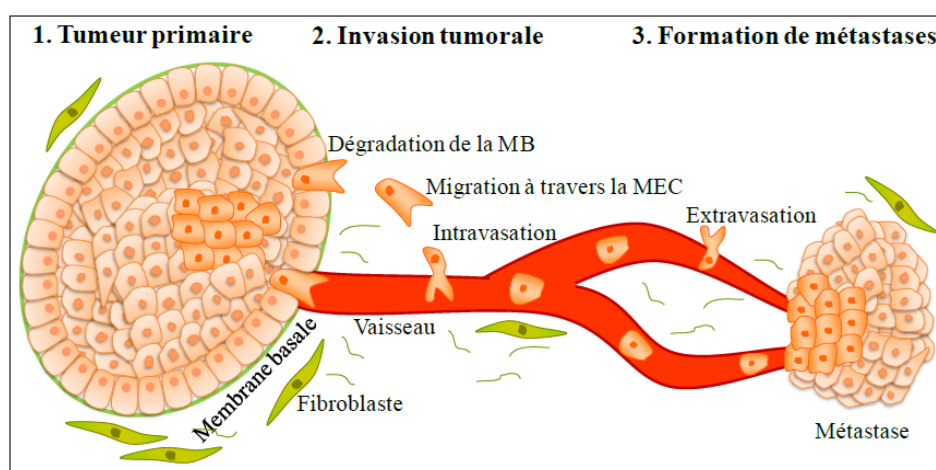


Figure 1 : Schéma général de la progression métastatique. (D'après Peinado et al., 2007).

La prolifération de ces cellules métastatiques se fait grâce à une stimulation de voies de signalisation 'angiogénèse et la croissance cellulaire.

La connaissance de ces mécanismes moléculaires dans le développement métastatique a permis d'apporter deux points importants :

- Le développement de thérapies ciblées agissant contre ces voies de signalisation intracellulaire
- La mise en évidence de marqueurs tumoraux (notamment au dosage de certaines molécules de surface).

B .3.2.2 - Famille des microARN

Plus récemment l'analyse génomique des cancers et des métastases a permis de constater qu'il existe une expression inappropriée de micro-ARN non codant agissant soit comme facteur suppresseur de tumeur soit comme proto-oncogène lié à la prolifération métastatique [62][63][64][65].

La famille des micro-ARN 200 en est son principal représentant [66].

L'hypothèse récente d'un statut intermédiaire oligométastatique avant l'état polymétastatique est actuellement un point important que cherche à démontrer l'équipe médicale oncologique de Chicago. L'analyse de groupes

tumoraux oligométastatiques a montré qu'il existe une expression différente de micro-ARN entre les patients qui vont rester en un état oligométastatique et ceux évoluant vers un état polymétastatique. [57]

La possibilité de dosage sanguin de cette famille de microARN faciliterait la décision thérapeutique selon la théorie du concept d'oligométastase en évaluant le risque évolutif d'agressivité métastatique[67].

B .3.3 - Résection chirurgicale

Le gold-standard du traitement des métastases est la résection chirurgicale. Il s'agit d'un traitement lourd et sa décision s'inscrit dans un projet thérapeutique curatif et validé par une concertation pluri-disciplinaire après avoir effectué la résection carcinologique de la tumeur primitive.

L'indication chirurgicale nécessite à la fois un contrôle de la maladie cancéreuse mais également l'absence de contre-indication dont celles spécifiques de la chirurgie pulmonaire ; il est nécessaire notamment de pouvoir conserver en postopératoire une réserve pulmonaire suffisante. L'analyse de cette dernière doit tenir compte du nombre de métastases à réséquer, d'une chirurgie uni ou bilatérale ainsi que du mode chirurgicale (segmentectomie – wedge resection). On rappelle que le premier site métastatique atteint est le poumon (plus de 50%) [53].

De nombreuses études ont montré par analyse multivariée une meilleure médiane de survie globale pour les patients ayant bénéficiés d'une résection R0 versus résection R1 (46,5 et 13,3 mois selon l'étude Hofman 2005). Il existe donc un bénéfice à l'ablation des métastases pulmonaires [68].

Par ailleurs plusieurs case-report rapportent une régression du volume tumoral en cas de métastasectomie ou d'ablathemie percutanée [69].

B .3.3.1 - Méthodes chirurgicales

L'ablation chirurgicale peut se faire de type anatomique (segmentectomie – lobectomie), ou par wedge resection (résection cunéiforme avec agrafage).

Les wedge resection sont facilement réalisables sur le poumon périphérique et sont les plus réalisées. Même si cette technique nécessite une marge de résection suffisante, elle préserve la réserve pulmonaire et peut donc être réitérer.

En cas de nodule central, une résection anatomique sera plutôt indiquée, soit par segmentectomie ou par lobectomie).

La voie privilégiée est la thoracotomie pour permettre la réalisation d'une palpation bi manuelle au

contraire de la thoracoscopie. Même si cette dernière permet de diminuer la morbidité péri-opératoire le bénéfice de la palpation donne l'avantage à la thoracotomie en majorant la sensibilité de détection des métastases. Les publications montrent une faible détection scanographique des nodules comparativement à la palpation manuelle sur des scanners de 5 mm d'épaisseur [70]. Plus récemment l'étude de Park et al montre que la sensibilité de détection des nodules est située entre 91 à 96% (identification de 514 nodules/réséction de 212 nodules dont 121 malins) en utilisant l'épaississement en Maximal Intensity Project (MIP) sur des scanners de coupes millimétriques [71]. Kang et al. rapporte sur une publication de 2007 une sensibilité de 97% de détection des nodules avec un TDM à coupes de 1mm.

Sur des tumeurs peu agressives, des publications ont montré une augmentation de la survie dans le groupe de patients bénéficiant d'une nouvelle métastasectomie après récurrence pulmonaire.

L'intérêt de la réalisation d'une lymphadénectomie médiastinale est discuté. Une publication relevait une médiane de survie globale en cas de statut N0, N1, N2 respectivement de 107, 74, 32 mois, significatif uniquement pour le statut N0 versus N+ malgré la réalisation d'une lymphadénectomie ($p=0.003$). Le délai de récurrence des métastases inférieur à 12 mois est retrouvé comme facteurs pronostiques [72][73].

Le taux de récurrence sur les berges de chirurgie est variable selon les études de 9 à 17% selon les séries [74][75].

Plusieurs éléments doivent être présents pour poser l'indication chirurgicale :

- Résection des métastases pulmonaires techniquement réalisable de façon complète
- Absence d'adénopathies médiastinales sur le bilan pré-opératoire
- Maladie métastatique limitée au poumon ou site extra-pulmonaire contrôlé
- Traitement radical de la tumeur primitive effectué
- Etat général et fonction respiratoire permettant la réalisation du geste chirurgical.

Les facteurs pronostiques favorables dans les métastasectomies [76] :

- Traitement d'une première métastase
- Site métastatique unique
- Etat général
- Résection chirurgicale complète
- Délai d'apparition de la métastase
- Métastase asynchrone

B .3.3.2 - Complications

Les publications rapportent :

- une médiane de durée d'hospitalisation de 13 jours distribuée de 6 à 33 jours et 4% de complications (11 d'origine infectieuses, 1 décès et 3 atélectasies) pour une étude rétrospective de 2011 (Meimarakis et al.) sur les métastasectomies de cancer du rein sur 289 procédures [77].
- Un taux de complications de 30% pour une publication de 2000 (série de 266 patients publiée par Stéphan et al.) avec comme principales : 8,3% de fistule broncho-pleurale, 6,4% de pneumopathies infectieuses, 6% d'insuffisance respiratoire aigue, 4% de complications hémorragiques et 3% d'atélectasie [78].

Les facteurs de risque de complications péri-opératoires sont :

- L'antécédent tabagique
- La présence de comorbidités cardiovasculaires
- Le Physical Status ASA (American Society Anesthesiologist)
- La durée du temps d'opérateur
- La durée de ventilation mécanique
- L'âge
- La fonction respiratoire pré-opératoire

Cependant il existe un meilleur contrôle de la morbidité péri-opératoire grâce à l'amélioration des techniques chirurgicales, de la prise en charge anesthésique et réanimatoire et de la lutte contre les infections nosocomiales.

B .3.4 - La place de la radiofréquence pulmonaire :

Les indications de la radiofréquence (RF) sont les mêmes que pour la prise en charge de métastases d'origine non rénale.

L'évaluation de la RF dans la prise en charge des métastases pulmonaires de cancer du rein a été rapportée dans trois articles dont un case-report (case-report en 200, deux séries : Soga et al. 2009 et Shu Yan Huo et al. en 2009) [79][80].

La série rétrospective de Shu Yan Huo publiée en 2009 entre 2001 à 2006 concernait 9 patients, soit

12 procédures, et 23 métastases. L'âge moyen était de 57 ans (étalé de 35 à 73 ans), la taille maximale des nodules traités était 6cm. Le taux d'efficacité primaire (local) était de 70% pour les tumeurs de moins de 3,5cm et 0% en cas de tumeurs de plus de 3,5cm (ceci concernant 5 nodules. La série rapportait 42% de pneumothorax donc 25% drainé, une fistule broncho-pulmonaire et une pneumopathie infectieuse traité par antibiothérapie. La médiane de survie globale était de 21 mois, avec deux patients sur neuf en rémission.

L'étude rétrospective de Soga publiée en 2009 concernait 39 patients traités entre 2001 et 2008, pour 135 nodules. L'analyse de la survie globale et de la survie sans récurrence est d'interprétation plus délicate puisque l'équipe a inclus un groupe de patients traité de façon curative (15 patients), l'autre de façon palliative (24 patients). Les critères d'inclusion pour le statut palliatif étaient :

- Les nodules traités de plus de 6cm
- La présence de métastase extra-pulmonaire.

Le taux de récurrence locale était de 9% (13/135), avec une récurrence de 7% en cas de nodules de moins de 3 cm et 33% en cas de nodules de plus de 3 cm.

La survie globale était de 100% pour le groupe curatif avec un taux de récurrence de 47% et une survie globale à 5 ans de 52% pour le groupe palliatif.

Cette étude présente plusieurs limites, tant sur l'inclusion que sur l'analyse statistique:

- l'absence de renseignements sur le primitif, sur le traitement prévu ou réalisé pour les sites extra-pulmonaires dans le groupe palliatif,
- l'indication d'une radiofréquence pour une taille lésionnelle au-delà des recommandations,
- la présence de nombreuses données censurées (12 perdus de vue à 3 ans et 14 à 5 ans sur 15 patients au total) dans le groupe curatif avec un taux de survie globale à 5 ans de 100%.

Detterbeck rappelle sur une lettre à l'éditeur qu'un traitement radical d'ordre palliatif est proposé de façon extrêmement rare à la différence de cette étude (33% des patients) et qu'il est difficile de croire à un effet d'un traitement local d'un site métastatique sur des patients polymétastatiques [81].

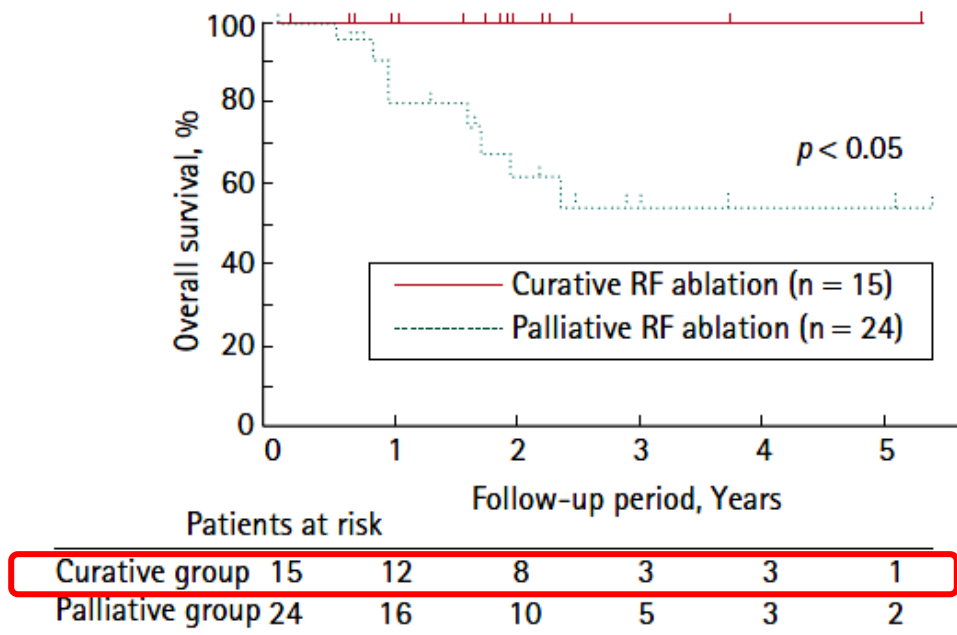


Figure 15 - Courbe de survie selon Kaplan-Meier dans l'étude de Soga paru en 2009 [79]

Peu d'études ont étudiées la répétition de la radiofréquence pulmonaire mais elles montrent une amélioration de l'efficacité (efficacité secondaire) en cas de récurrence in situ [82].

L'étude de Bang et al. (2012) a évalué l'intérêt de la cryoablation dans la prise en charge de métastases de cancer du rein et retrouvait un taux de récurrence local de 3% sur des cryoablations multisites dans des cancers oligométastatiques (exclusion des tumeurs de taille supérieure ou égale à 7cm) [83].

D'autres articles ont montré l'efficacité de la radiofréquence combinée à une résection chirurgicale (wedge resection, ou résection anatomique) pour le traitement de métastases bilatérales centrales et périphériques [70][84].

B .3.5 - Place de la radiothérapie :

De nombreuses études s'attachent à montrer l'intérêt de la radiothérapie stéréotaxique dans le contrôle local des métastases. Elle n'est toutefois pas encore validée et son effet sur le poumon a surtout été étudiée dans les cancers broncho-pulmonaires de stade T1.

Récemment une étude comparative retrouvait une absence de différence de la survie globale à 5 ans entre les patients bénéficiant de métastasectomie pulmonaire (68 patients) et ceux d'un traitement par radiothérapie stéréotaxique des métastases pulmonaires (42 patients) [85]. Une autre publication rapportait un contrôle local à 2 et 3 ans de 89% et 83,5% et un taux de survie global à 5 ans entre 60 et 90% en fonction du

volume tumoral pour la radiothérapie stéréotaxique des métastases pulmonaires mais sans spécificité pour l'histologie primitive (stereotactic body radiotherapy) [86].

La toxicité est estimée à 5% de grade 3 et 4 selon la classification CTCAE.

Par ailleurs, elle est utilisée comme traitement des métastases non résecables pour assurer le contrôle local sur les sites extra-pulmonaires, pour prévenir l'évolution dans des sites à risque (cerveau, os) ou en cas de métastases osseuses symptomatiques (douleurs ou compression médullaire) [87][88][89].

C - Radiofréquence Pulmonaire

C .1 - Bases physiques

L'ablathermie par radiofréquence (RF) utilise une onde électromagnétique de fréquence entre 450 et 500 kHz sur courant alternatif [90].

Cette fréquence suffisamment élevée permet une élévation thermique par agitation moléculaire.

Il existe dans le poumon deux éléments principaux à prendre en compte : l'aspect d'isolant thermique de l'air et la dissipation de chaleur induite par les vaisseaux.

- Elévation thermique résistive

Elle est conséquente à l'effet Joule. L'énergie thermique décroît selon l'inverse de la distance de l'électrode à la puissance 4 : $1/r^4$, notamment au niveau du poumon où la présence d'air permet une isolation thermique. L'impédance est donc élevée en début de procédure

- Dispersion thermique par convection

Un important facteur de risque de récurrence de la radiofréquence est la déperdition - de chaleur par la circulation sanguine : heat sink effect. La présence à proximité de la zone traitée d'éléments vasculaires va induire un refroidissement local qui sera à risque de récurrence puisque diminuant la zone d'ablation et la zone de sécurité [91].

Une marge de sécurité est requise en utilisant une aiguille avec un déploiement de 1 cm supérieur à celui de la tumeur afin de permettre d'obtenir une marge périphérique d'au moins 5 mm.

C .2 - Technique et protocole

Un coaxial de 14 mm est utilisé afin de se positionner sous contrôle scanographique jusqu'à la tumeur

puis une électrode déployable est mise en place dans le coaxial et ouverte à la partie proximale de la lésion.

Une nouvelle modalité de repérage grâce au logiciel d'aide au guidage sous table scopique peut être utilisée.



Figure 16 - Exemples d'aiguilles déployables utilisées en radiofréquence pulmonaire

La chaleur émerge de l'électrode et diffuse au voisinage de l'électrode par conduction. La distance est inversement proportionnelle à la distance avec les électrodes avec un facteur puissance de 4 ($Tx1/r^4$)

- Appareil

Un générateur de radiofréquence va permettre de fournir l'énergie à l'électrode de radiofréquence situé au sein du coaxial. Ce dernier présente un manchon isolant permettant d'éviter l'extension de l'énergie le long du trajet.

Des électrodes cutanées sont appliquées sur les cuisses afin de recueillir l'énergie et entretenir un circuit fermé.

- Algorithme de chauffage

- Les caractéristiques du tissu pulmonaire font que l'algorithme de chauffage établi sur le foie ne peut être extrapolé au poumon. En effet, le parenchyme pulmonaire a une conductivité thermique et électrique beaucoup plus faible compte-tenu du pouvoir isolant de l'air contenu dans les alvéoles.
- 2 chauffes de 5 à 15 min pour la première chauffe

C .3 - Aspect histologique et scanographique post-radiofréquence pulmonaire

Les difficultés principales de l'évaluation de la réponse tumorale sont essentiellement en rapport avec la majoration en taille de la cicatrice par rapport à la tumeur traitée liée à la présence d'une zone de sécurité péri-lésionnelle. Les récidives sont alors diagnostiquées plus tardivement une fois la régression de l'œdème post-thérapeutique souvent après 1 mois de suivi [92][93][94].

On retient comme aspect à l'imagerie après ablation :

- Atélectasie
- Verre dépoli
- Fibrose
- Disparition
- Nodule
- Cavitation

Une récente publication a montré la variation de l'aspect morphologique à l'imagerie de la cicatrice selon la taille des lésions traitées [92].

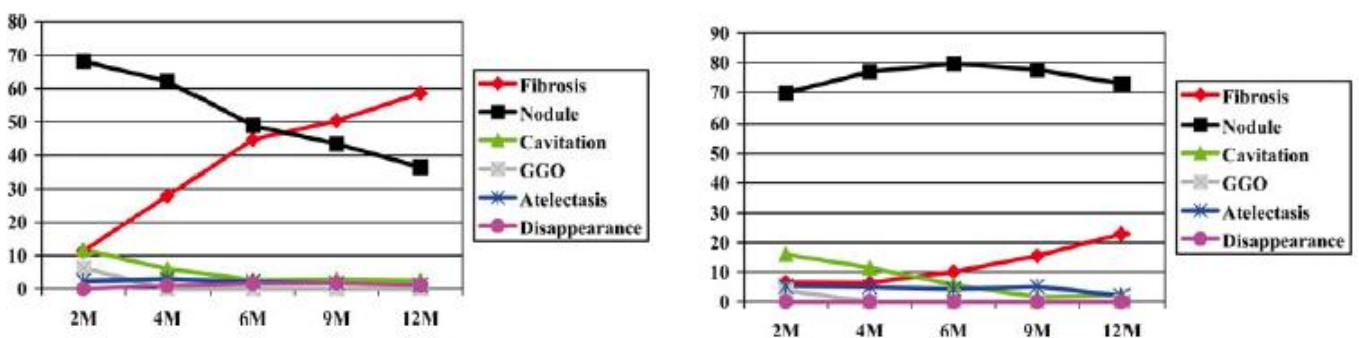


Figure 17 - Répartition de la zone de cicatrice de radiofréquence (moins de 2 cm à gauche et plus de 2 cm à droite) [92]

C .3.1 - Lésions histologiques induites par la radiofréquence

L'élévation de température à partir de 45°C entraîne des lésions irréversibles si elle est réalisée de façon prolongée.

A partir de 60°C apparaît des lésions cellulaires avec une dénaturation protéique intracellulaire, de

l'ADN, ainsi que de la double couche lipidique membranaire et s'en suit une nécrose de coagulation. A partir de 100°C, le réchauffement entraîne une évaporation avec une carbonisation des tissus à proximité des électrodes mais est responsable d'une baisse de l'efficacité en périphérie des électrodes par chute de la conductivité de l'énergie (élévation de l'impédance du tissu) [95].

Une température entre 60 et 100°C est atteinte en région centrale sur une sphère de court diamètre autour des électrodes. Cette région correspond à la zone centrale d'ablathermie où est retrouvée la nécrose de coagulation.

Une couronne périphérique de cette zone centrale va présenter une élévation de température entre 45 et 60°C. Elle va être le siège d'une réaction inflammatoire incluant des Polynucléaires Neutrophiles, des macrophages et des lymphocytes permettant de poursuivre la destruction et le nettoyage des cellules lésées.

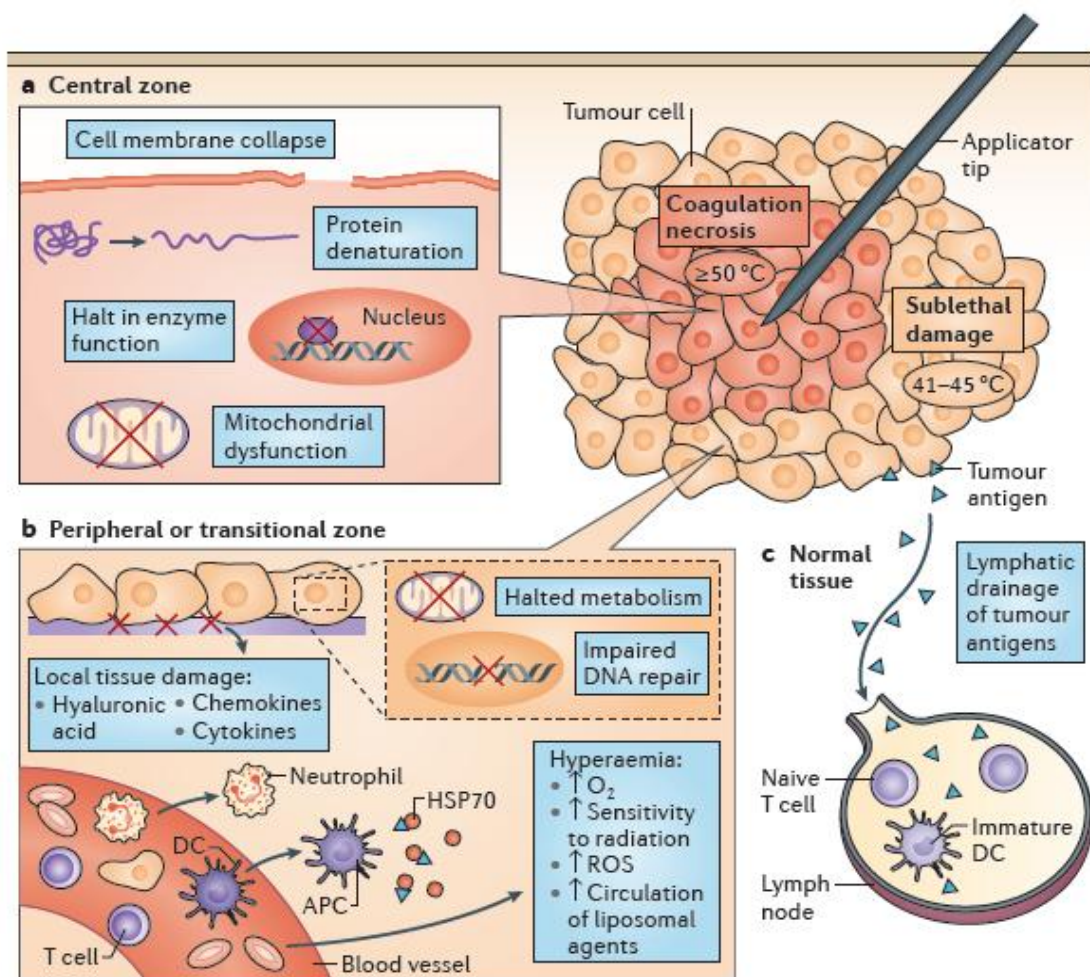


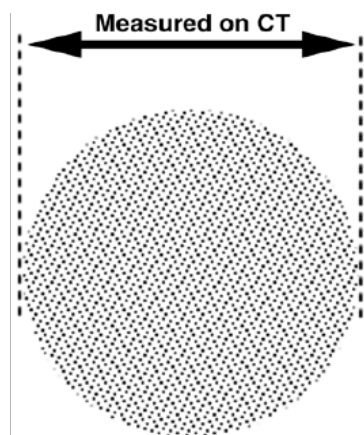
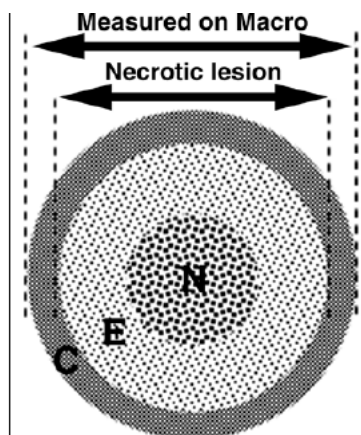
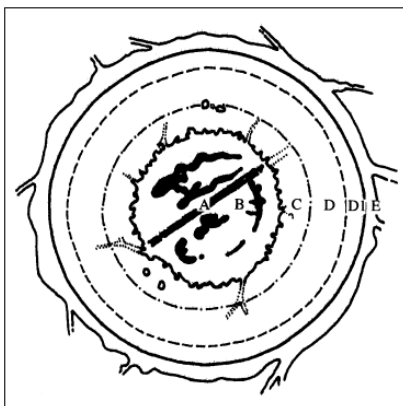
Figure 18 - Schéma du mécanisme lésionnel sur ablathermie par radiofréquence [95]

C .3.2 - Evolution

C .3.2.1 - Phase précoce entre 48 h et 1 semaine :

L'aspect classique est celui de cocarde avec la cible centrale entouré d'un halo en verre dépoli et un liseré de condensation périphérique. La zone en verre dépoli permet d'établir lors du premier contrôle les marges d'ablation de la tumeur. L'étude de Anderson et al a montré que pour 13 rechutes de patients traités par radiofréquence pulmonaire, 11 ont présenté une récurrence soit lié à l'absence de cette zone en verre dépoli soit au sein de cette zone si elle était inférieure à 3mm [96]. Une marge de sécurité de plus de 5 mm a donc été admise pour l'ablation thermique tumorale. L'aspect de phénomène en cocarde a été défini par 5 zones par Miao et al. au niveau microscopique [97][98]:

- zone A : vacuole centrale correspondant à la position de l'aiguille
- zone B : tumeur coagulée
- zone C : parenchyme pulmonaire coagulé
- zone D : zone associant nécrose de coagulation et phénomène hémorragique
- zone E : réaction inflammatoire périphérique.



Dans les zones les plus périphériques ont été retrouvées des cellules vivantes entre 2.5mm à 4.1mm d'épaisseur et pouvant donc être le siège de reprise tumorale, c'est pourquoi il est préconisé une marge de plus de 5mm d'ablation [99].

Un rehaussement après injection de produit de contraste peut se rencontrer sur les berges de la zone traitée (donc autour de la « zone de sécurité ») traduisant l'inflammation péri-lésionnelle. Ce rehaussement doit rester inférieur à 5 mm d'épaisseur sans aspect nodulaire.

C .3.2.2 - Phase intermédiaire de 1 semaine à 2 mois :

La plage en verre dépoli périphérique régresse donnant un aspect nodulaire à la cicatrice. Elle apparaît cependant plus volumineuse que la lésion traitée mais plus petite que la cicatrice de la phase précoce du fait de la disparition des phénomènes inflammatoires œdémateux et hémorragiques. Cette taille peut également être majorée par la présence d'opacité linéaire liée aux troubles ventilatoires en aval de la zone traitée (aspect associé à une diminution du volume segmentaire pulmonaire). Une cavitation intracicatricielle apparaît dans 24 à 31% des cas. Un épaissement pleural peut aussi être rencontré sur la zone de traversée de l'aiguille. Un rehaussement péri-cicatriciel peut encore être retrouvé jusqu'à 6 mois.

C .3.2.3 - Phase tardive à plus de 2 mois du traitement

La zone d'ablation va poursuivre sa régression en taille et les excavations intra-nodulaires vont disparaître. Il peut persister une rétraction pleurale.

C .3.2.4 - Aspect de récurrence

Les récurrences sont retrouvées assez tardivement liées à la fois à la réaction inflammatoire et à la survenue des récurrences au sein de la zone de sûreté correspondant à la zone la plus inflammatoire. Celle-ci empêche la détection des récurrences précoces et l'involution de la cicatrice associée à la progression tumorale va permettre de retrouver une récurrence parfois à partir de 1 an après le traitement.

Cette récurrence se présente sous la forme de l'apparition d'un nodule à proximité du site traité, notamment sur le trajet de l'aiguille ou à proximité des éléments vasculaires responsables du heat sink effect, et doit être suspectée s'il n'existe pas de régression en taille entre 2 et 6 mois.

C .3.3 - Intérêt du TEP - TDM

C .3.3.1 - En pré-radiofréquence

Le TEP-scanner a un intérêt majeur dans le bilan initial avant décision thérapeutique afin d'effectuer le bilan d'extension métastatique [100].

Une étude publiée en 2011 a évalué l'intérêt pronostic du SUVmax avant la réalisation de la radiofréquence et a montré que le risque de récurrence augmente avec le SUVmax (cette étude reste limitée par un groupe hétérogène de tumeurs, un SUV max pouvant être fonction de la taille de la tumeur) [101].

C .3.3.2 - En post-radiofréquence

Comme cité précédemment la difficulté de déterminer une récurrence précoce in situ a motivé la recherche d'éléments complémentaires d'évaluation précoce de la réponse thérapeutique.

Une étude multicentrique publiée en 2013 a cherché à montrer l'intérêt du TEP –TDM dans la détection précoce (3 mois) des récurrences sur les cicatrices d'ablation. L'hyperfixation liée aux phénomènes inflammatoires fait que l'intérêt de cet examen à 3 mois est lié à sa forte valeur prédictive négative [102].

C .4 – Facteurs pronostiques de réponse du traitement local par ablathermie

Les facteurs prédictifs de bonne réponse ont déjà été discutés partiellement auparavant. Il s'agit de s'assurer tout d'abord de traiter des nodules pouvant bénéficier d'une marge de sécurité d'ablathermie suffisante.

Une fois le traitement effectué, cette marge est évaluée grâce au scanner réalisé en post-procédure immédiat ou à 48H. Elle montre la zone traitée comportant :

- Au centre le fantôme du nodule
- En périphérie une couronne en verre dépoli
- Un halo distal de condensation parenchymateuse correspondant à la réaction inflammatoire périphérique.

Il faut donc s'assurer que la marge de sécurité est suffisante dans les trois plans de l'espace et l'intervalle de verre dépoli situé entre le nodule fantôme central et la zone condensée périphérique doit être supérieur ou égal à 5mm [103].

De nombreuses études ont confirmé la taille comme facteur de mauvais pronostic dans l'ablathermie.

Une étude récente a cherché à évaluer le risque précoce de récurrence locale par analyse du taux d'expression des micro-ARN avant (dysrégulation de micro-ARN liée à la tumeur) et après radiofréquence

pulmonaire (sur biopsies pulmonaires). Elle rapportait une absence de normalisation de ces différents micro-ARN en cas de récurrence tumorale locale [104].

C .5 - Complications

C .5.1 - Complications générales de la RF

Les complications peuvent être nombreuses mais sont de faible gravité dans la principale majorité.

On retient comme complications les plus fréquentes décrites dans la plus grosse série rapportée (Kashima et al. en 2011 [105]):

- Pneumothorax : 46,1%
- Epanchement pleural (moins de 3% nécessitant un drainage)
- Hémorragie alvéolaire ou hémoptysie : 60%
- Atélectasie pulmonaire
- Douleurs d'origine pleurale
- Pneumopathies infectieuses (moins de 5%)

Le pneumothorax est la complication la plus fréquente, de petite ou de grande taille et pouvant nécessiter la réalisation d'un drainage évacuateur. Le facteur principal de pneumothorax est la distance de parenchyme pulmonaire traversé par l'aiguille ainsi que : [106]

- Nombre de passage pleural (notamment scissural)
- nombre d'aiguilles et donc le nombre de tumeurs traitées.
- La présence de bulles d'emphysème

Les autres complications fréquentes sont les hémorragies alvéolaires (8,1% dans leur série) pouvant être favorisées par les tumeurs hypervasculaires et une hypertension artérielle pulmonaire (ex BPCO). Elles peuvent être associées ou non à une hémoptysie d'abondance variée.

C .5.2 - Des complications plus rares ont été rapportées :

- Exacerbation de BPCO
- Lésions nerveuses [107] :
 - Paralysie phrénique

- Paralysie du plexus brachial
- Ganglion stellaire
- Nerf intercostal
- Un cas rapporté de fracture costale après radiofréquence pulmonaire [108]
- On retrouve aussi des complications pouvant être gravissime avec l'apparition d'embolies gazeuses (1,3%) pouvant être secondaire à une fistule broncho-veineuse [109][110]
- ou encore des complications nécessitant une prise en charge chirurgicale :
 - La présence de fistule broncho-pleurale prolongée ou pleuro-cutanée [111][112]
 - La survenue d'une hernie diaphragmatique post-radiofréquence pulmonaire [113]
 - Aspergillome pulmonaire sur une cavité de radiofréquence [114]
 - Hémithorax et faux anévrisme artériel pulmonaire [115]
- Complications extra-thoraciques : insuffisance rénale aiguë, Accident vasculaire cérébral

C .5.3 - Classification des complications selon CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Il s'agit d'une classification instaurée par le National Cancer Institute permettant de classer chaque évènements défavorables fournissant une large gamme de complications iatrogènes, indépendantes du traitement réalisé (post-médicamenteuses ou post-procédures) et en fonction du site anatomique.

5 grades sont utilisés en fonction de la sévérité :

- grade1 : effets secondaires minimales
- grade2 : effets secondaires modérés
- grade 3 : effets secondaires sévères
- grade4 : effets secondaires menaçant le pronostic vital
- grade5 : décès

La série la plus importante concernant plus de 1000 procédures pour 420 patients publiées par l'équipe de Kashima et al retrouvait 9,8% de complications graves (de grades 3 et 4 selon la classification CTCAE) [105][116]:

- 4 décès dont 3 par pneumopathie interstitielle secondaire et un par hémithorax (taux de décès comparable aux métastasectomies et à la RF hépatique)
- 2,3% de pleurésie aseptique influencé par le nombre de passage pleural

- 1,8% de pneumopathie infectieuse
- 1,6% d'abcès pulmonaire
- 1,6% de pneumothorax nécessitant une sclérose pleurale
- 0,4% de fistule broncho-pleurale
- 0,3% de lésions nerveuses

Les facteurs de risques retrouvés sont :

- L'âge et la radiothérapie externe pour la pneumopathie infectieuse
- Un antécédent de chimiothérapie et le nombre de trajet de ponction pour l'épanchement pleural
- L'emphysème pour les abcès pulmonaires et le pneumothorax graves
- La taille de la tumeur et une thrombopénie pour le risque de saignement

- Classification de la société de radiologie interventionnelle SIR

La SIR utilise à la fois une classification permettant de distinguer deux catégories de complications :

- complications mineurs:
 - A: pas de conséquence thérapeutique
 - B: traitement médicamenteux sans hospitalisation
- complications majeurs
 - C: traitement avec hospitalisation de courte durée (<48h)
 - D : traitement prolongé ou nécessitant des soins importants avec une durée d'hospitalisation > 48h
 - E : Séquelles permanentes
 - F : Décès

Dans cette étude, il a été choisi de travailler avec la classification CTCAEv4.0 pour améliorer la lisibilité pour les oncologues.

- Classification chirurgicale des complications

Elle correspond à la classification TOSGS modifié ou de Clavir-Dindo. Elle n'est pas utilisée dans ce type de procédure car inadaptée.

C .6 - Facteurs pronostiques de la radiofréquence

En dehors des conditions techniques de la radiofréquence, il existe des facteurs pronostics liés au patient. L'état général et la contre-indication chirurgicale peuvent limiter les chances de succès de la radiofréquence. De la même façon, le nombre de nodules, la présence de métastases extra-pulmonaires, du stade initial de la maladie lors de sa prise en charge et la réponse aux traitements systémiques sont surtout des facteurs de bon pronostic dans la prise en charge à visée curative du patient.

L'effet « heat sink » induit par la présence d'éléments vasculaires péri-lésionnels ne permet parfois pas d'assurer une élévation thermique suffisante pour permettre l'ablation de l'ensemble des cellules tumorales locales. Ce sont donc des sites préférentiels des récidives. Un nodule situé à plus de 3 mm d'un vaisseau de plus de 3 mm de diamètre est un facteur prédictif de bonne réponse [117][118][96]

D'autres localisations peuvent également à risque : la présence d'éléments bronchiques à proximité, la situation tumorale impliquant un déploiement précautionneux de l'aiguille ou incomplet afin d'éviter la survenue de complication grave.

Comme précisé précédemment une marge de sécurité de 5 mm est nécessaire afin d'éviter le risque de récurrence. Une publication rapportait une récurrence soit lié à l'absence de cette zone en verre dépoli soit au sein de cette zone si elle était inférieure à 3mm [96].

Un des avantages principal de la radiofréquence est la possibilité de répéter les procédures même sur une récurrence locale d'un site déjà traité. Les publications ont montré l'efficacité significative d'une reprise d'une récurrence d'un site déjà traité par radiofréquence (efficacité dite secondaire) [119].

C .7 - Indications de la radiofréquence

Les indications de radiofréquence sont portées en deuxième intention dans le projet curatif en cas de refus ou de contre-indication chirurgicale ; le gold-standard étant la résection chirurgicale. Elles doivent être validées par concertation pluri-disciplinaire et ne doivent pas présenter de contre-indication à l'anesthésie.

Les nodules retenus doivent :

- Au mieux être inférieurs à 3 cm, l'indication peut être étendue jusqu'à 4cm
- être inférieurs ou égales à 5 pour l'ensemble des 2 poumons.
- Etre intégrés dans une évolution oligométastatique de la maladie

Ces indications peuvent être étendues lors des concertations pluri-disciplinaires et en fonction du

degré d'évolutivité de la maladie.

En effet, il est montré que la taille des nodules influe sur la réussite de l'ablation tumorale.

- Avantages et intérêts de la radiofréquence

Même si la radiofréquence n'a comme appui que quelques études prospectives et donc un niveau de preuve scientifique plus limité, elle présente déjà un certain nombre d'avantages rapportés par l'ensemble des études réalisées depuis plus de 15 ans ; rétrospective et prospective. Rappelons que la RF est un traitement validé dans le traitement curatif des hépato-carcinomes.

Son principal apport est la balance positive entre la réussite du traitement local et la faible morbidité.

En effet, pour la radiofréquence pulmonaire, le taux de récurrence locale est inférieur ou égal à 10% pour des complications estimées à 30 à 40% dont 5% graves.

Etant donné que les métastases pulmonaires peuvent être de nature multifocale, un traitement des métastases doit pouvoir être répété sans majorer les complications ou altérer la fonction respiratoire.

Cet intérêt permet d'envisager un élargissement de l'ablation tumoral par rapport à la chirurgie grâce à l'inclusion des patients contre-indiqués à la chirurgie et la possibilité d'effectuer de multiples ablations tumorales sans altérer la fonction respiratoire.

La bonne tolérance des patients vis-à-vis de la radiofréquence facilite le consentement pour une nouvelle procédure.

Au cours de l'histoire de la maladie cancéreuse, les patients peuvent rencontrer comme procédure thérapeutique un traitement local ou un traitement systémique. On peut supposer qu'un patient peut être amené à subir plusieurs traitements locaux dans son histoire :

- Soit en première intention en cas d'oligométastases
- Soit en cas d'évolutivité pulmonaire seul (oligorécidive)
- Soit en cas de bonne réponse aux thérapies ciblées avec le traitement des métastases résiduelles, de façon séquentielle.

II – MATERIEL ET METHODES

A – Population étudiée et critères d'inclusion

Nous avons analysé de façon rétrospective au cours de l'étude 53 patients pris en charge à l'Institut Bergonié entre 2002 et fin 2013 pour la réalisation d'ablathemie de métastase pulmonaire d'un cancer du rein par radiofréquence consécutivement. L'indication de la procédure a été validée pour chaque patient en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

Les indications étaient posées en fonction de :

- la taille des métastases (il a été démontré que la réalisation d'une radiofréquence sur les lésions de plus de 3 cm diminuait le taux d'efficacité mais certaines indications ont été étendues mais pour des tailles restant strictement inférieur à 5cm)
- le nombre de métastases: l'indication de la radiofréquence relève d'une atteinte oligométastatique avec au maximum 5 nodules pulmonaires
- l'évolutivité de la maladie
- une éventuelle contre-indication chirurgicale
- leur localisation

Il n'y a pas de critère d'exclusion stricte une fois les indications posées. La présence de métastase extra-pulmonaire pouvait être un facteur limitant mais les indications peuvent être étendues en cas de contrôle de la maladie du deuxième site métastatique.

B – Recueil de données

Au décours de la procédure nous avons recueilli les paramètres suivants :

- Les caractéristiques de la population comme décrits ci-dessus
- Les caractéristiques de la tumeur primitive avec l'histologie, le grade de fuhrman et le stade Tumoral (T) de la classification TNM
- Le délai de survenue des métastases par rapport à l'apparition de la tumeur primitive
- Les complications liées au geste et classées selon la classification ctcae v4.0
- L'évolution et la survenue d'une récurrence permettant d'évaluer la survie globale, la survie sans

progression, et les critères d'efficacité. Sont répertoriés :

- a : récurrence in situ : épaissement nodulaire ou majoration en taille de la cicatrice de radiofréquence,
- b : évolution pulmonaire : apparition de métastases pulmonaire à distance de la cicatrice de RF,
- c : évolution extra-pulmonaire : apparition de métastases extra-pulmonaires.

C – Protocole de réalisation de la radiofréquence

Tous les patients étaient vus en consultation radiologique et anesthésique avant la procédure, et hospitalisés la veille au soir de l'intervention, de manière à ce qu'un jeûne de 12 heures ait été respecté et qu'un bilan d'hémostase (Numération de la formule sanguine, TP, TCA) ait été systématiquement prélevé. Toutes les procédures ont été effectuées sous anesthésie.

L'objectif de chaque séance était de traiter au moins toutes les lésions d'un poumon, et, si possible, les lésions des deux poumons en une procédure.

Une antibioprofylaxie était réalisée de façon systématique selon deux protocoles successifs :

Avant Novembre 2006, il était injecté 30 minutes avant l'ablation une dose de charge de 2g d'amoxicilline associée à de l'acide clavulanique (Augmentin, GlaxoSmithKline) et 400mg de ciprofloxacine (Ciflox, Bayer-Pharma). Dans les 48 heures suivantes, l'antibioprofylaxie par augmentin 3g/j et ciflox 800mg/j était administrée par voie intraveineuse, avec un relais per os pour atteindre 5 jours de traitement.

Depuis Novembre 2006, ce protocole a été simplifié par une injection de 2g d'Augmentin à l'induction puis 3g/j en intraveineux pendant 48 heures.

Elle est désormais réduite à une antibiothérapie préventive au cours du geste.

Exemple de réalisation d'une procédure de radiofréquence sous guidage scanographique :

Une fois le patient anesthésié, il était positionné sur la table de scanner (HiSpeed (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) entre 2002 et 2005 (120kV et 270mA, collimation de 5mm) ; puis GE LightSpeed (120kV et 350mA, collimation de 1.25mm) de 2005 à 2009) de façon à permettre le trajet de ponction le plus

court possible. Le radiologue assurant la procédure choisissait cette position en fonction des examens d'imagerie antérieurs. 4 plaques de dispersion étaient positionnées à la base des cuisses, de façon à pouvoir être branchées au générateur de courant de radiofréquence avant le chauffage. Il était ensuite réalisé une acquisition sur le thorax entier. Sur cette acquisition, le point précis de la ponction était indiqué par le radiologue au manipulateur. Après nettoyage de la peau suivant un protocole 4 temps (bétadine scrub, sérum physiologique, séchage, bétadine dermique) et mise en place d'un champ fenêtré sur le thorax du patient.

Le trajet de ce coaxial 14 Gauge (CoAccess, Boston Scientific) était choisi afin de franchir la plèvre un nombre minimum de fois afin de minimiser le risque de pneumothorax.

Une fois la pointe de l'aiguille coaxiale en place, le mandrin était retiré et une électrode déployable de 14 gauge et 15cm de long (LeVeen ; Boston Scientific) était introduite dans l'aiguille puis déployée. Le diamètre de cette électrode était choisi au préalable, de façon à ce que celui-ci soit supérieur d'au moins 15mm au grand axe nodule traité, quand cela était possible (les diamètres disponibles des électrodes déployées sont de 2.0, 3.0, 3.5 et 4 cm). Quand plusieurs tumeurs devaient être traitées en une seule procédure, le diamètre de l'électrode était choisi en fonction de la lésion la plus volumineuse, de façon à réutiliser celle-ci pour tous les nodules.

Une fois l'électrode déployée, une acquisition sur l'ensemble du thorax était réalisée de façon à contrôler le bon positionnement des baleines et à rechercher la présence d'une embolie gazeuse. Au cas où l'électrode n'avait volontairement pas été complètement déployée, son diamètre effectif était mesuré sur cette dernière acquisition de façon à optimiser le protocole de chauffage.

Tout au long de la procédure, il était évité le plus possible de traverser la lésion, de retirer l'aiguille de celle-ci sans avoir chauffé l'électrode, de façon à ce que le risque d'ensemencement soit minimisé. Lorsque le positionnement de l'électrode était jugé satisfaisant sur le scanner, c'est-à-dire que le nodule était entouré par l'ensemble des baleines, le chauffage pouvait être débuté. Un générateur (RF3000, Boston Scientific, Natick, MA, USA) et l'algorithme adapté au poumon et fourni par Boston Scientific ont été utilisés. Cet algorithme est basé sur une délivrance incrémentielle de la puissance, et prend en compte la taille de l'électrode et l'existence d'un contact pleural de la tumeur. Le chauffage était poursuivi jusqu'au premier roll-off (augmentation de l'impédance lorsque la conduction électrique au sein du nodule ne se fait plus). Si celui-ci était survenu dans les 15 premières minutes, un deuxième chauffage était réalisé après un délai d'une minute, en redémarrant à 50% de la puissance maximale atteinte.

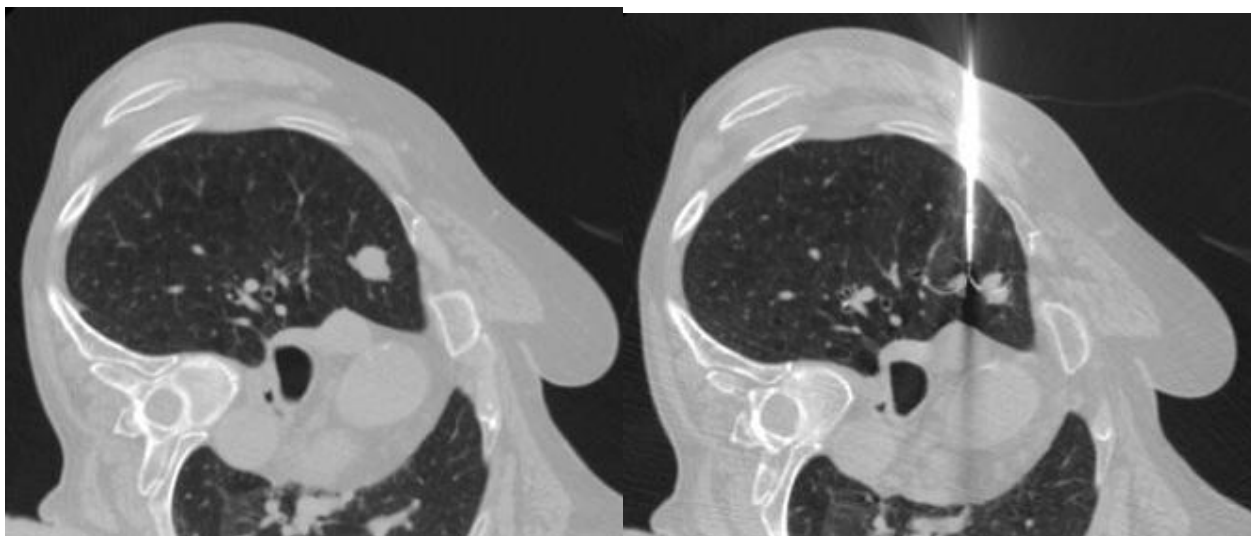
Un scanner thoracique complet était réalisé en fin de procédure afin de rechercher la présence de

complications immédiates. En cas de pneumothorax décollant à la fois la base et le sommet du poumon, un drain thoracique de 8F (Pleurocath, Plastimed, Saint Leu la Forêt, France) était positionné et raccordé à une valise d'aspiration (Pleurevac, Genzyme, Neu Lenburh, Allemagne).

Au décours de l'intervention, les patients étaient surveillés en salle de réveil pendant 4 heures.

Suivi

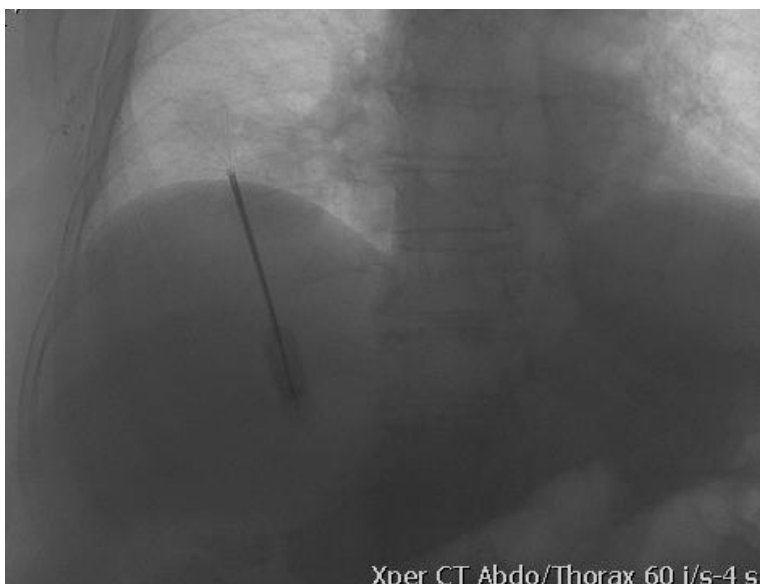
Au sortir de la salle de réveil, une radiographie de thorax était réalisée afin d'éliminer l'apparition ou la majoration d'un pneumothorax. Le premier scanner de surveillance avait lieu au décours des 48 heures de surveillance clinique en l'absence de point d'appel clinique. Le but de ce scanner était de rechercher d'éventuelles complications qui seraient passées inaperçues, et surtout de voir l'aspect de la zone de radiofréquence qui servait de base aux contrôles ultérieurs. Au décours de ce scanner, les patients qui n'avaient pas eu de complications ont pu retourner à leur domicile. Les autres scanners de surveillance avaient lieu à 2, 4, 6, 9 et 12 mois et étaient doublés d'une consultation avec le radiologue qui a réalisé la procédure. Pour la surveillance des lésions traitées par radiofréquence, il n'était pas nécessaire d'injecter de l'iode, le balayage était réalisé à l'étage thoracique avec un pitch de 1 :1 et des constantes de 120kV et 350mA avec une collimation de 1.25 tous les 0.9mm. Il arrivait cependant souvent qu'on réalise une acquisition thoraco-abdomino-pelvienne qui rassemblait le contrôle thoracique post radiofréquence et le scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté à visée carcinologique. L'intérêt principal du contrôle thoracique post radiofréquence était de surveiller la zone d'ablation qui devait rester stable ou diminuer en taille, et garder une forme similaire : toute nouvelle zone nodulaire et toute augmentation de taille était considérée comme suspecte de récurrence locale. Cet examen servait également à rechercher des métastases thoraciques et d'éventuelles complications tardives de la radiofréquence.



- Quatre procédures ont été réalisées sous guidage scopique avec logiciel d'aide au guidage :

Le principe reste le même. Il nécessite cependant de disposer d'un scanner récent. Lors de la procédure, la mise en place de l'électrode s'effectue grâce à un capteur plan Phillips ALLURA Xper FD20 avec le logiciel d'aide au guidage Xper Guide.

Afin d'utiliser le logiciel d'aide au guidage et pour s'assurer de la localisation et du contrôle final, une acquisition volumique par rotation du statif est réalisé au début de procédure, lors de l'ouverture des électrodes déployables et en fin de procédure.



E – Analyse statistique

L'analyse des données a été réalisée dans le service de biostatistiques de l'institut Bergonié. Les

calculs ont été réalisés avec le logiciel IBM SPSS version 21.0, les courbes réalisées sous STATA Version 11. Les critères qualitatifs ont été décrits avec leur fréquence et leur pourcentage, les variables quantitatives par leur médiane ou moyenne, et leur étendue.

Recul de la série

Le recul est calculé selon la méthode de Kaplan Meier inversé ou les décès sont censurés [120]. Le temps est calculé de la date de la radiofréquence à la date des dernières nouvelles ou du décès.

Analyse pronostique

Quatre analyses pronostiques ont été réalisées selon la méthode de Kaplan-Meier, la survie globale, survie sans progression, survie sans rechute pulmonaire, survie sans évolution extra-pulmonaire. Dans tous les cas la date de la radiofréquence est la date d'origine pour le calcul des délais.

Survie globale :

Pour la survie globale, tous les décès quel qu'en soit la cause sont considérés comme des événements, le temps de participation est calculé de la date de la radiofréquence à la date du décès ou des dernières nouvelles pour les patient vivant à la date du recueil.

Survie sans progression :

Pour la survie sans progression, sont considérés comme des événements toutes les sites de progression, pulmonaires in situ ou à distance, les métastases à distance ou évolution locorégionale de la tumeur primitive. Le temps de participation est calculé de la date de la RF à la date du diagnostic du premier événement considéré. Les patients vivants ou décédés sans aucune progression sont censurés avec un délai calculé de la date de la RF à la date des dernières nouvelles ou du décès.

Survie sans évolution pulmonaire

Pour la survie sans évolution pulmonaire, sont considérés comme des événements toutes les sites de progression pulmonaires sur lésions traitées ou à distance. Le temps de participation est calculé de la date de la RF à la date du diagnostic de la première évolution pulmonaire. Les patients vivants ou décédés sans aucune évolution pulmonaire sont censurés avec un délai calculé de la date de la RF à la date des dernières

nouvelles ou du décès.

Survie sans évolution extra-pulmonaire

Pour la survie sans évolution extra pulmonaire, sont considérés comme des événements tous les sites de progression extra pulmonaires. Le temps de participation est calculé de la date de la RF à la date du diagnostic de la première évolution pulmonaire. Les patients vivants ou décédés sans aucune évolution pulmonaire sont censurés avec un délai calculé de la date de la RF à la date des dernières nouvelles ou du décès.

Survie sans progression des lésions traitées

Pour la survie sans progression des lésions traitées, sont considérées comme des événements uniquement les progressions pulmonaires sur lésions traitées. Le temps de participation est calculé de la date de la RF à la date du diagnostic de la première évolution pulmonaire d'une lésion traitée. Tous les autres sites de progressions quel qu'ils soient, pulmonaire à distance, autres sites métastatique, les récurrences locorégionales ainsi que les patients vivants ou décédés sans événement sont censurés avec un délai calculé de la date de la RF à la date des dernières nouvelles ou du décès.

Devant le faible nombre d'événements l'analyse de recherche de facteurs pronostiques n'a pu être réalisée, les cas ont juste été décrits.

L'efficacité primaire du traitement local traduit l'absence de tissu tumoral résiduel obtenue en une seule procédure elle représente le nombre de lésions sans rechute/ le nombre de lésion traitées. L'efficacité secondaire du traitement local correspond à un traitement complet obtenu en plusieurs procédures [121].

Analyses univariées

Les éléments pronostiques analysés sont:

- le sexe
- l'âge lors de la radiofréquence pulmonaire, avec seuil de 60 ans
- le délai de survenue des métastases par rapport à la date du diagnostic (délai seuil de 12 mois)
- le grade de Fuhrman (1 et 2 versus 3 et 4)
- le stade Tumoral de la classification TNM (T1 – T2 versus T3 – T4)
- la présence ou non de métastases extra-pulmonaires

- la taille des lésions pulmonaires avec un seuil à 20 mm
- le nombre de localisations pulmonaires (1 versus 2 versus 3 et plus)

Ces caractéristiques sont comparées par le test du log-Rank un $p < 0,05$ est considéré comme significatif.

Analyses multivariées

Pour les 4 analyses pronostiques, les facteurs significatif en univariés ($p < 0,05$) ont été introduits dans un modèle de Cox, méthode du maximum de vraisemblance, après vérification de la proportionnalité par la méthode des résidus de Shoenfeld. Les HR leur intervalles de confiance 95% et le p de Wald sont reportés .

III - Résultats

A – Analyse De La Population :

A .1 - Répartition démographique

Entre 2003 et 2012, 53 patients suivis pour un cancer du rein métastatique ont pu bénéficier d'une radiofréquence pulmonaire dans le cadre de la prise en charge d'un site métastatique : 34 hommes (64%) et 19 femmes (36%) (rapport proche de 2/1).

L'âge moyen lors du diagnostic est de 60 ans avec une distribution de 21 à 84 ans.

L'âge moyen lors de la radiofréquence est de 65 ans avec une distribution de 30 à 87 ans.

La répartition démographique est comparable à ce qui est retrouvé dans la population.

La Figure 19 - Répartition démographique de la population traitée (Age au diagnostic et âge lors de la RF) et le Tableau 6 - Répartition par âge des patients traités par radiofréquence permet d'apprécier la répartition par décennies :

Tableau 6 - Répartition par âge des patients traités par radiofréquence

Catégories d'âge (années)	Age au diagnostic	Age lors de la radiofréquence
< 40	1 (2)	1 (2)
40 – 50	5 (9)	2 (4)
50 – 60	18 (34)	10 (19)
60 – 70	18 (34)	21 (40)
70 – 80	9 (17)	14 (26)
> 80	2 (4)	5 (9)

Note – les valeurs entre parenthèses sont exprimées en pourcentage

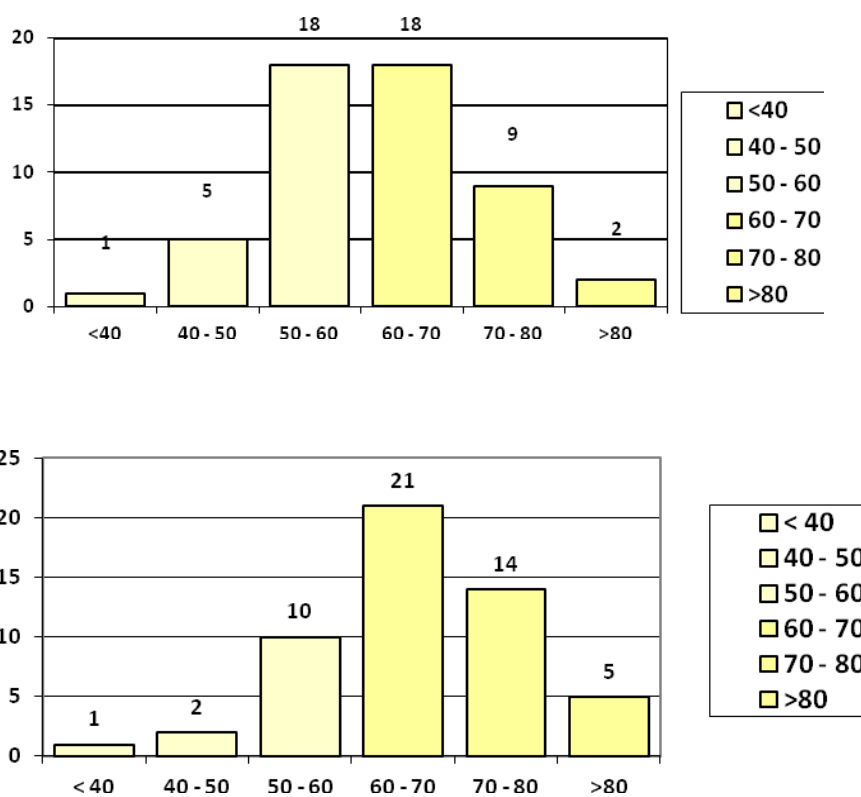


Figure 19 - Répartition démographique de la population traitée (Age au diagnostic et âge lors de la RF)

A .2 - Histologie de la tumeur primitive

90 % des tumeurs primitives étaient des carcinomes à cellules claires.

On dénombre un carcinome papillaire (2%) et un carcinome tubulo-mucineux de bas grade (2%).

Tableau 7 - Répartition selon l'histologie de la tumeur primitive

Histologie	Nombre de patients
Carcinome à cellules claires	48 (90)
Carcinomes papillaires	1 (2)
Autres (carcinome tubulo-mucineux)	1 (2)
Non renseigné	3 (6)
Composante sarcomatoïde	2 (4)

Note – les valeurs entre parenthèses sont exprimées en pourcentage

Comme le représente la Figure 20 - Répartition des cancers du rein selon le stade T de la classification TNM et le grade de Fuhrman on retrouve parmi ces tumeurs :

- une seule était de grade 1 de Fuhrman (2%),
- 9 de grade 2 de Fuhrman (17%),
- 26 de grade 3 de Fuhrman (49%)
- 5 de grade 4 de Fuhrman (dont 2 avec contingent sarcomatoïde) (9%).
- 12 n'ont pas été déterminées dont les deux cancers non à cellules claires (23%).

Elles présentaient des critères morphologiques les classant selon le stade T (TNM) :

- de stade T1 pour 11 tumeurs (21%)
- de stade T2 pour 8 tumeurs (15%)
- de stade T3 pour 24 tumeurs (45%)
- de stade T4 pour 1 tumeur (2%)
- inconnus pour 9 d'entre elles (17%)

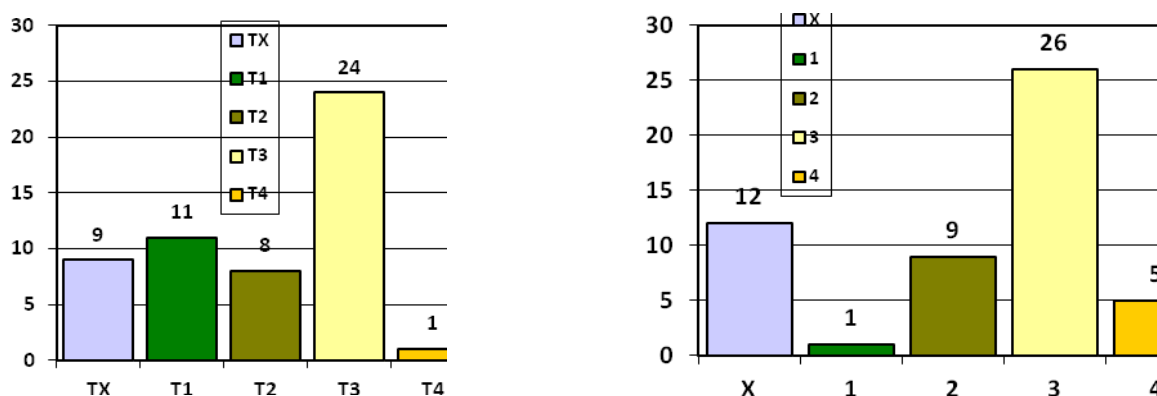


Figure 20 - Répartition des cancers du rein selon le stade T de la classification TNM et le grade de Fuhrman

10 patients étaient d'emblée métastatique lors du diagnostic (18%) et au total 20 patients l'étaient à 1 an du diagnostic (36%). Le temps moyen de survenue des métastases est de 37 mois.

Tableau 8 - Répartition des patients selon le délai de survenue des premières métastases par rapport au diagnostic

Délai de survenue des métastases	Nombre de patients
Synchrone	10 (19)
Entre 0 et 12 mois	10 (19)
> 12 mois	33 (62)

Note – les valeurs entre parenthèses sont exprimées en pourcentage

A .3 – Traitements systémiques de la population suivie

Les traitements systémiques dont ont bénéficiés les patients traités sont rappelés sur les tableaux suivants (Tableau 9 - Traitement systémique avant et après la radiofréquence en traitement de 1ère ligne et Tableau 10 - Caractéristiques de la population) :

Tableau 9 - Traitement systémique avant et après la radiofréquence en traitement de 1ère ligne

Timing	Immunothérapie	Sorafenib	Sunitinib	Autres thérapies ciblées	Autres traitements
Avant la RF	18 (34)	1 (2)	9 (17)	-	-
Après la RF en 1 ^{ère} ligne	4 (8)	6 (11)	8 (15)	6 (11)	6 (11)

Note – les valeurs entre parenthèses sont exprimées en pourcentage

Parmi ces 28 patients traités par immunothérapie ou thérapies ciblées avant la RF, 17 l'étaient encore 6 mois avant le geste:

- 8 patients sous sunitinib
- 2 patients sous sorafenib
- 6 patients sous immunothérapie.

Tableau 10 - Caractéristiques de la population

Caractéristiques	Nombre (%)
AGE LORS DU DIAGNOSTIC	
<60 ans	14 (40)
>60 ans	39 (60)
AGE LORS DE LA RADIOFREQUENCE	
<60 ans	13 (36)
>60 ans	40 (64)
DELAÏ DE SURVENUE DES METASTASES	
>12 mois	33 (62)
<12 mois	20 (38)
HISTOLOGIE	
Cellules claires	48 (90)
Papillaire	1 (2)
Chromophobe	-
Autres	1 (2)
Inconnu	3 (6)
GRADE	
1	1 (2)
2	9 (17)
3	26 (49)
4	6 (11)
Composante sarcomatoïde	2 (4)
Inconnu	9 (17)
STADE	
T1	11 (21)
T2	8 (15)
T3	24 (46)
T4	1 (2)
Inconnu	9 (17)
MÉTASTASE EXTRA-PULMONAIRE	
	17 (32)
TRAITEMENT SYSTEMIQUE AVANT LA RADIOFREQUENCE	
Immunothérapie	18 (34)
Thérapie ciblé	10 (19)

Note – les valeurs entre parenthèses sont en pourcentages

A .4 – Présence de sites métastatiques extra-pulmonaires avant RF

On dénombre 22 localisations métastatiques extra-pulmonaires pour 17 patients.

Le nombre de site extra-pulmonaire métastatique était au maximum de 2 pour 5 patients.

Les sites étaient contrôlés soit par radiothérapie, soit par chirurgie soit les deux (21/22).

Un patient métastatique au niveau hépatique a présenté une régression de sa lésion du foie sous thérapie ciblée permettant par la suite de poser l'indication d'une radiofréquence pulmonaire des nodules résiduels.

Le Tableau 11 - Localisations des métastases extra-pulmonaires pré-radiofréquence rappelle les différentes localisations métastatiques. Les patients avaient au maximum 2 sites métastatiques.

Tableau 11 - Localisations des métastases extra-pulmonaires pré-radiofréquence

Site métastatique extra-pulmonaire	Nombre
Os	4
Plèvre	2
Ganglions	2
Local sur site de nephrectomie	1
Pancreas	2
Thyroïde	2
Cerveau	2
Foie	2
Parties molles	4
Glandes salivaires	1
TOTAL	22

A .5 – Caractéristiques des nodules traités

A .5.1 – Taille

100 nodules ont été traités dans cette série avec une moyenne de 15 mm par nodule:

- 91% étaient de taille inférieure à 30 mm.
- 33% des nodules étaient infra-centimétriques.
- 43% se situaient entre 10 et 20mm.
- Seul 9% des nodules présentaient une taille supérieure à 30mm.
- La métastase la plus volumineuse mesurait 44mm.

TAILLE	Nombre
<10mm	33
10 à 20mm	43
20 à 30mm	15
>30mm	9
TOTAL	100

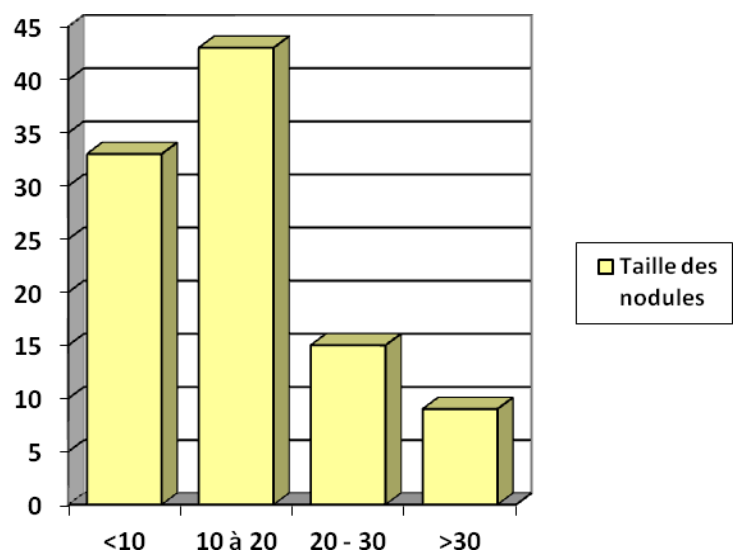


Tableau 12 - Répartition par taille des nodules traités

Nombre de nodules par patients

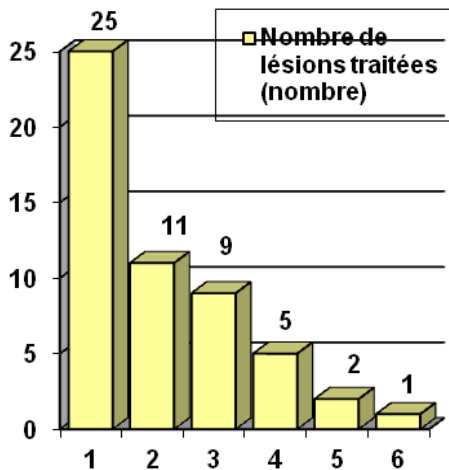
Le nombre moyen de nodules traités par patient est de 2 avec une distribution étendue de 1 à 6. Seul un patient a bénéficié d'une extension de l'indication d'une RF pour 6 nodules pulmonaires posée en

concertation pluri-disciplinaire oncologique.

47 % des patients étaient porteurs d'une lésion unique pulmonaire.

68% des patients avaient moins de 3 lésions à traiter.

75% qui avaient au maximum 3 lésions à traiter.



Nombre de localisations pulmonaires traitées	Nombre de patients
1	25
2	11
3	9
4	5
5	2
6	1

Figure 21 - Répartition du nombre de nodules traités par patient

A .5.2 - Localisation

56% des nodules étaient situés à droite.

4% au sein du lobe moyen.

50% des nodules étaient situés dans les lobes inférieurs.

40% des patients avaient des nodules bilatéraux à traiter.

B – Analyse des procédures

Toutes ont été réalisées sous anesthésie générale et seules 4 procédures ont été réalisées sous contrôle scopique avec logiciel d'aide au guidage. La localisation et contrôle du bon positionnement des électrodes par acquisition scanographique type cône-beam lors du geste.

65 procédures ont été réalisées pour le traitement des 100 nodules chez ces 53 patients.

Un traitement bilatéral en un seul temps a pu être entrepris au cours de 7 procédures [122].

11 procédures ont été réalisées en 2 temps lorsqu'il s'agissait de lésions bilatérales.

En cas de lésions unilatérales même en cas de lésions multiples, le traitement s'effectuait en un temps pour tous à l'exception d'une procédure qui a dû être effectuée en deux fois. Un nodule n'a pas été visualisé sur le scanner de repérage du début de procédure en raison d'atélectasie dans le lobe inférieur.

Tableau 13 - Répartition selon le nombre de séquences thérapeutiques

Nombre de séquences thérapeutiques (temps)	Nombre de nodules traités
1 temps	77
2 temps	23

C – Analyse des complications

La majorité des complications sont des complications immédiates et donc pris en charge au cours de l'hospitalisation.

Au cours des 65 procédures réalisées, 91 complications ont été recensées:

- Pneumothorax : 60% (39/65 dont 26 avec pose de drain pleural soit 40%)
- épanchement pleural : 49% (32/65), tous de grade 1 dans la classification CTCAE
- pneumopathies infectieuses : 6% (4/65)
- douleurs : 14% (9/65)
- autres :
 - o brûlures cutanées : 5%
 - o embolie gazeuse : 1 cas sans répercussion clinique

Sur ces 91 complications reportées, 97% étaient de grade 1 ou 2 et seulement 3% de grade 3 ou 4 (Tableau 14 - Récapitulatif des complications rencontrées selon la classification CTCAE v4.0)

Aucun décès lié directement à la radiofréquence n'a été constaté.

Les complications majeures étaient :

- Pneumothorax ayant nécessité une hospitalisation prolongée malgré la bonne position du drain pleural mais compliqué d'un important emphysème sous-cutané, elle ne rentre cependant pas dans les complications de grade 3 ou 4 selon CTCAE v4.

- Douleurs limitant fortement les activités de la vie quotidienne
- La survenue d'une hernie diaphragmatique gauche à contenu gastrique 8 mois après une radiofréquence pulmonaire ayant nécessité une prise en charge chirurgicale pour un patient. L'analyse rétrospective de la radiofréquence ne montre pas la présence d'électrode au sein du diaphragme



Figure 22 - Hernie diaphragmatique post-radiofréquence

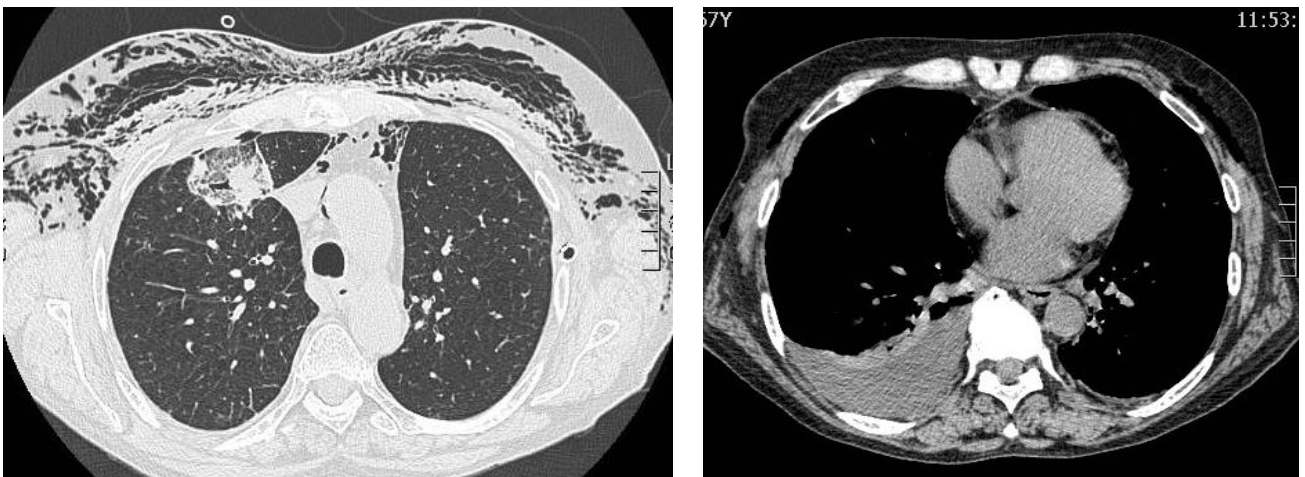


Figure 23 - Emphysème sous-cutané post-radiofréquence pulmonaire après drainage d'un pneumothorax

Tableau 14 - Récapitulatif des complications rencontrées selon la classification CTCAE v4.0

Complications	1	2	3	4	5
Pneumothorax	15 (23)	24 (37)	-	-	-
Epanchement	32 (35)	-	-	-	-
Hémorragie alvéolaire	3 (5)	-	-	-	-
Douleurs	4 (6)	4 (6)	1 (2)	-	-
Atélectasie	10 (15)	-	-	-	-
Hemothorax	-	-	-	-	-
Fistule broncho-pleurale	1 (2)	-	-	-	-
Hernie diaphragmatique	-	-	-	1 (2)	-
Embolie gazeuse	1 (2)	-	-	-	-
Pneumopathie infectieuse	2 (3)	2 (3)	-	-	-
Hémoptysie	-	-	-	-	-
Total	58 (64)	29 (32)	1 (2)	1 (2)	-

Note – les valeurs entre parenthèses sont exprimées en pourcentages

D - Durée de séjour :

La durée moyenne d'hospitalisation est de 3,5 jours avec une médiane de 3 jours (distribué entre 2 et 8 jours).

Tableau 15 - Récapitulatif de la durée d'hospitalisation

Durée d'hospitalisations (jours)	Nombre de patients
2	5 (8)
3	40 (62)
4	10 (15)
5	1 (2)
6	7 (11)
7	1 (2)
8	1 (2)

Note : les valeurs entre parenthèses sont exprimées en pourcentage

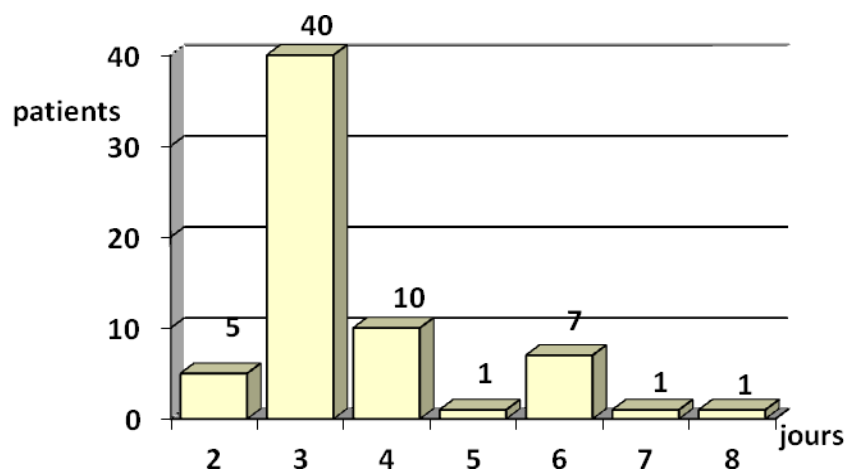


Figure 24 - Histogramme de durée d'hospitalisation

E - Résultats de la survie et évolution des patients

E .1 - Recul de la série

Le recul médian est de 60,8 mois IC95% [47,7-82,7].

E .2 - Survie globale

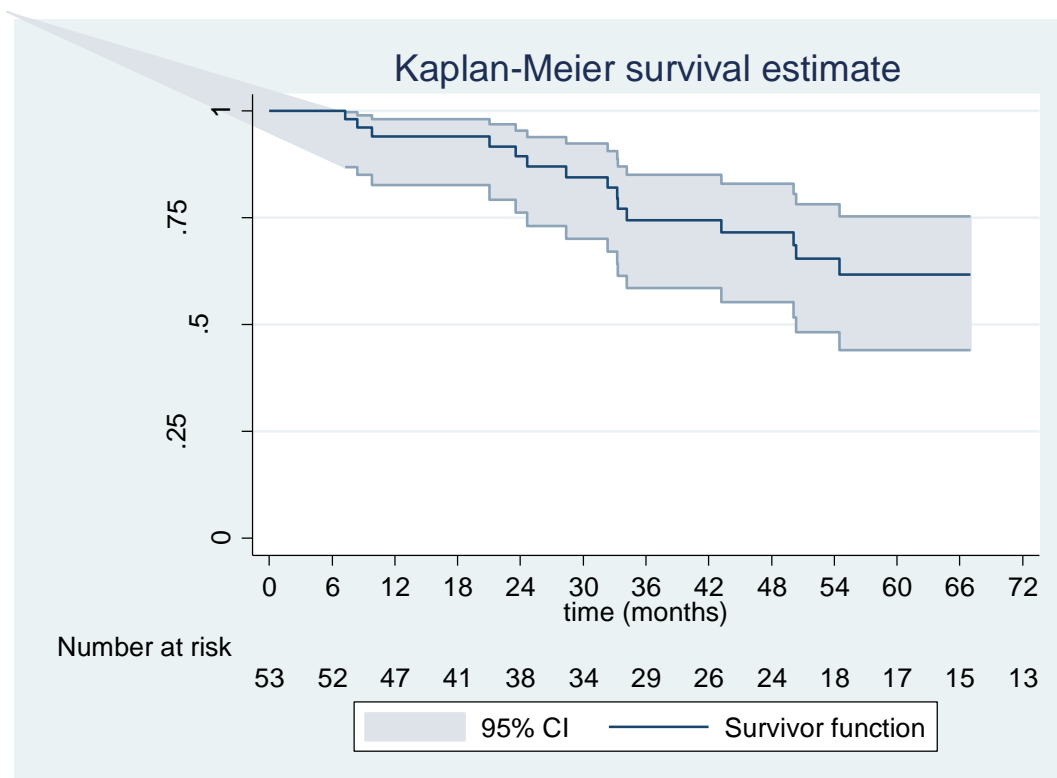


Figure 25 - Courbe de survie globale selon Kaplan-Meier sur 72 mois

Au total, 33 patients sont encore vivants dont 20 sans récurrence.

Les probabilités de survie globale à 1 an, 3 ans et 5 ans sont estimées respectivement à 94% (IC95 [82-98], 74,5% (IC95 [58-85]), de 61,8% (IC95 [44 – 75,3]).

Time	Probabilité (%)	Intervalle de confiance (95%)	
6 mois	100	.	.
1 an	94,04	0.8264	0.9804
18 mois	94,04	0.8264	0.9804
24 mois	89,34	0.7615	0.9544
30 mois	84,51	0.7009	0.9234
36 mois	74,48	0.5848	0.8506
42 mois	74,48	0.5848	0.8506
48 mois	71,62	0.5519	0.8290
54 mois	65,39	0.4817	0.7811
60 mois	61,76	0.4405	0.7533
66 mois	61,76	0.4405	0.7533
72 mois	61,76	0.4405	0.7533

L'analyse multivariée retrouve deux facteurs pronostiques :

- le stade T (p=0.0313)
- la taille du plus grand nodule pulmonaire (p=0.019).

Cependant, après vérification de la proportionnalité par le test de Schoenfeld : seul le T (T1T2 vs T3T4) reste significatif avec un Hazard Ratio (HR) à 3,66 (IC95% [1,04-12,9] p=0,043).

La taille de la lésion la plus grosse supérieure à 20 mm n'est plus significative une fois ajustée sur le T.

L'analyse multivariée retrouve deux facteurs pronostiques :

- le stade T (p=0.0313)
- la taille du plus grand nodule pulmonaire (p=0.019).

En analyse multivariée seul le T (T1T2 vs T3T4) reste significatif avec un HR à 3,66 (IC95% [1,04-12,9] p=0,043).

La taille de la lésion la plus grosse supérieure à 20 mm n'est plus significative une fois ajustée sur le T p=0,083 HR 2,6 ic95% [0,89- 7,5].

Le sexe, l'âge, la chronologie de survenue des métastase, la présence de métastases extra-pulmonaires, le Fuhrman et le nombre de localisation n'ont pas été retenues comme critères associée à la survie globale avec respectivement des p >0,05, (0,94, 0,67 0,87 0,86 0,31 et 0,69)

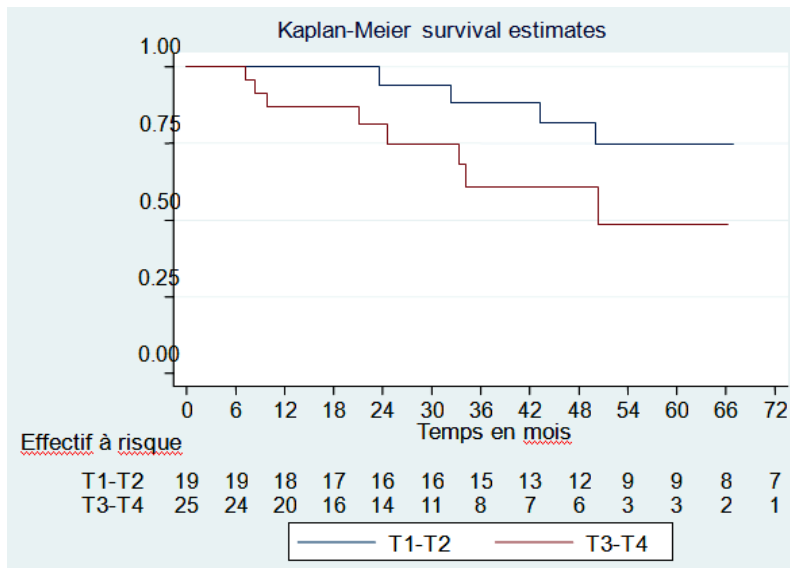


Figure 26 - Courbe de survie globale en fonction du stade T de la classification TNM

E .3 - Survie sans progression

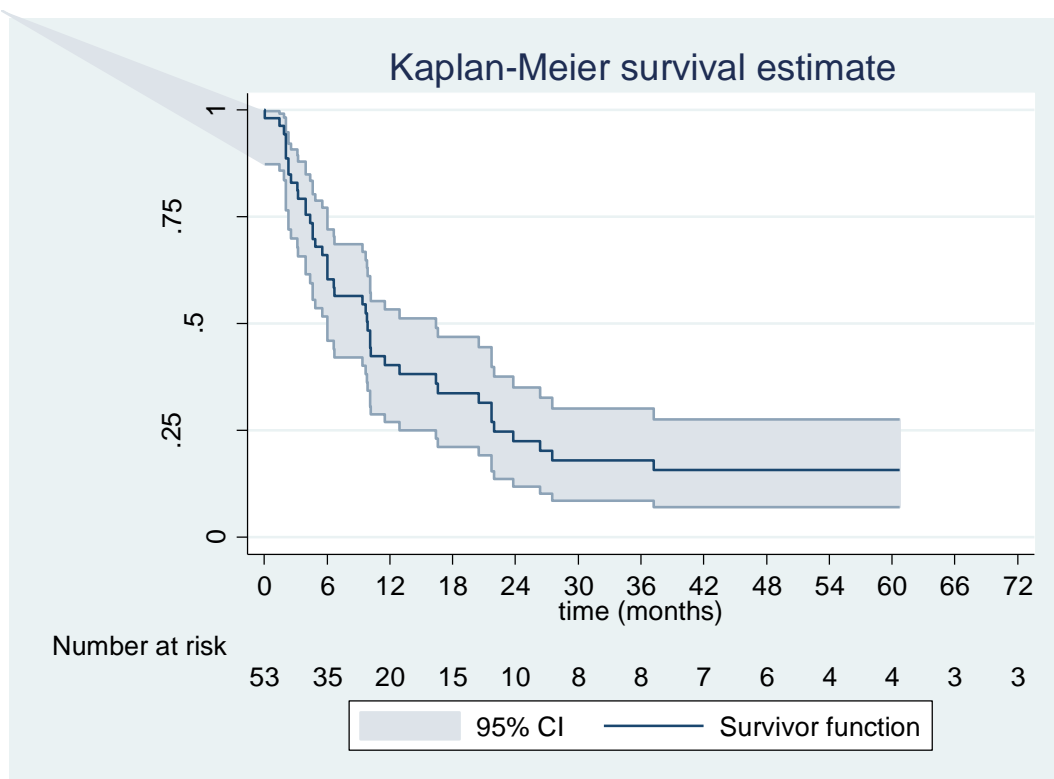


Figure 27 - Courbe de survie sans récurrence sur 72 mois selon Kaplan-Meier

La médiane de survie sans progression est de 9,9 mois IC95% [4,6-10,1] avec un taux de survie sans progression à 1 an, 3 ans et 5 ans respectivement de 40% et 18% et 18%.

Temps (mois)	Probabilité (%)	Intervalle de confiance (95%)	
6 mois	66,04	0.5164	0.7706
12 mois	40,34	0.2698	0.5332
18 mois	33,72	0.2109	0.4681
24 mois	22,48	0.1191	0.3511
36 mois	17,99	0.0860	0.3013

Aucun facteur pronostique recherché n'a été significatif.

Le sexe, l'âge, la chronologie de survenue des métastase, la présence de métastases extra-pulmonaires, le stade T, le grade de Fuhrman, la taille de la plus grande lésion pulmonaire et le nombre de localisation n'ont pas été retenues comme critères associée à la survie sans progression avec respectivement des p >0,05, (0,53, 0,94 0,81 0,72 0,07 0,71 0,39 et 0,14)

E .4 - Survie sans évolution pulmonaire

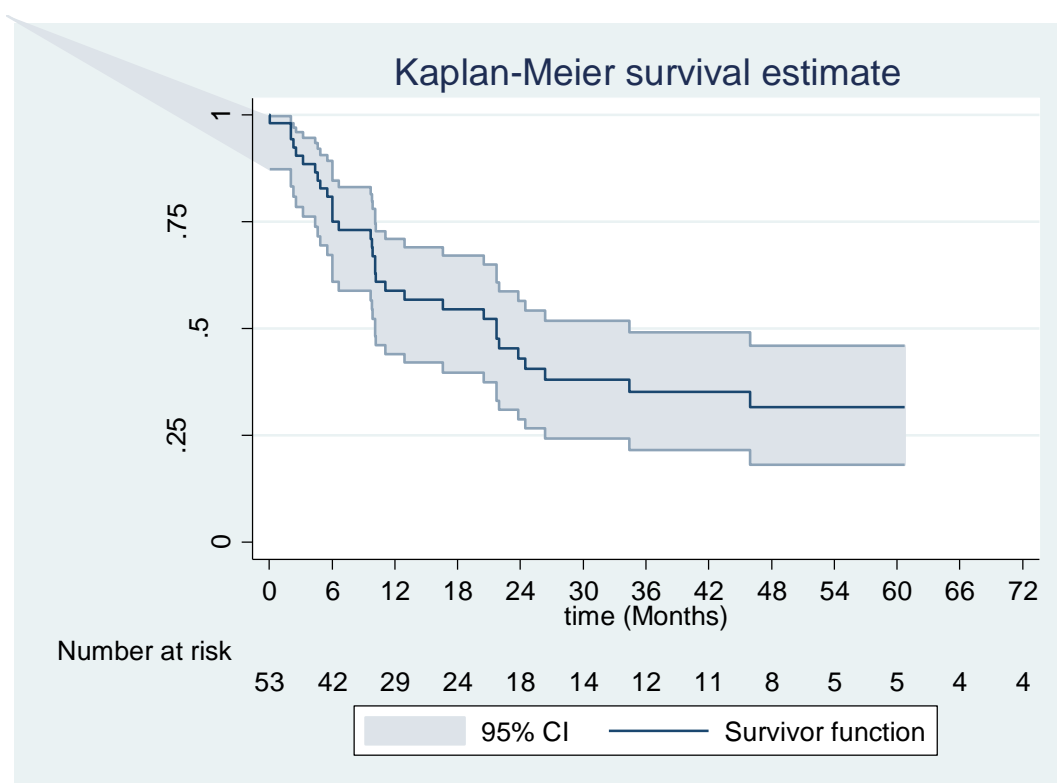


Figure 28 - Courbe de survie sans progression pulmonaire sur 72 mois

Time	Probabilité (%)	Intervalle de confiance (95%)	
6 mois	80,80	0.6725	0.8918
12 mois	58,85	0.4410	0.7094
18 mois	54,48	0.3974	0.6705
24 mois	43,01	0.2879	0.5645
30 mois	38,08	0.2429	0.5176
36 mois	35,15	0.2155	0.4905
42 mois	35,15	0.2155	0.4905
48 mois	31,64	0.1821	0.4595

La médiane de survie sans rechute pulmonaire est de 21,7 mois IC95% [10,1 – 34,4].

La probabilité de survie sans progression pulmonaire à 1 an, 3 et 5 ans est respectivement de 59% (IC95[44-71]) et 35% (IC95[22-49]) et 35%.

La recherche de facteurs pronostiques retrouve :

- stade T : $p=0.024$
- Nombre de localisations; $p=0.007$.

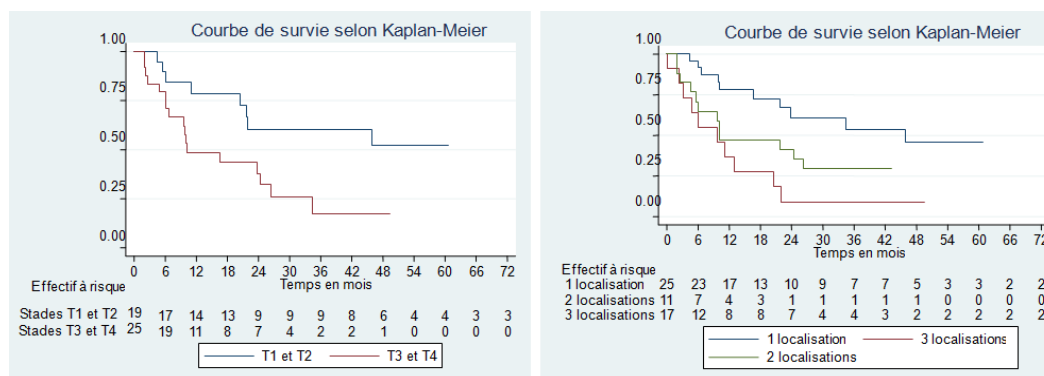


Figure 29 - Courbe de survie selon le stade T de la classification TNM et le nombre de localisations

En multivarié le facteur T de la classification TNM et le nombre de localisation ressortent comme facteurs pronostiques indépendants avec :

- pour les stades T3 ou T4 un risque augmenté par rapport aux T1/T2 avec un HR à 2,46 (IC95% [1,0-5,6] $p=0,048$)

La localisation : avec 1 seule localisation comme référence, qui montre un risque augmenté si présence de 2 lésions avec un HR de 3,5 (IC95% [1,2-9,7] $p=0,017$), ainsi que pour les

patients avec 3 lésions et plus HR de 2,9 (IC95% [1,1-7,3] p=0,027).

Le sexe, l'âge, la chronologie de survenue des métastases, la présence de métastases extra-pulmonaires, le grade de Fuhrman, la taille de la plus grande lésion n'ont pas été retenues comme critères associés à la survie sans progression avec respectivement des p >0,05, (0,31, 0,44 0,85 0,73 0,49 et 0,73).

E .5 - Progression des lésions traitées

Temps	Probabilité (%)	Intervalle de confiance (95%)
6 mois	100	. .
12 mois	93,82	0.8203 - 0.9797
18 mois	91,59	0.7908 - 0.9676
30 mois	86,50	0.7223 - 0.9374
42 mois	77,98	0.5913 - 0.8889
48 mois	77,98	0.5913 - 0.8889

Seul 9 nodules sur les 100 traités (9%) ont présenté une récurrence locale soit 9 patients, l'efficacité primaire est de 91% avec comme caractéristiques de taille :

- 7 lésions avaient une taille située entre 10 et 20mm
- 1 lésion mesurait 25mm.
- 1 autre mesurait 31mm.

Le délai de survenue de la récurrence après la radiofréquence :

- 1 patient à 6 mois
- 2 récurrences à 9 mois
- 1 récurrence à 1 an
- 2 récurrences à 2 ans
- 1 récurrence à 3 ans
- 1 récurrence à 3 ans et 6 mois

Parmi ces 9 patients, 7 ont eu une nouvelle procédure de radiofréquence pour compléter le traitement local de la récurrence in situ et aucun n'a progressé au niveau local. L'efficacité secondaire est de 97% pour un recul médian de 49 mois (moyenne de recul à 41.1 mois) [120].

Deux patients ont progressé au niveau ganglionnaire en plus de la récurrence locale : ils ont été traités par traitement systémique sans nouvelle procédure d'ablation.

Au total, sept patients ont pu bénéficier d'un complément de traitement.

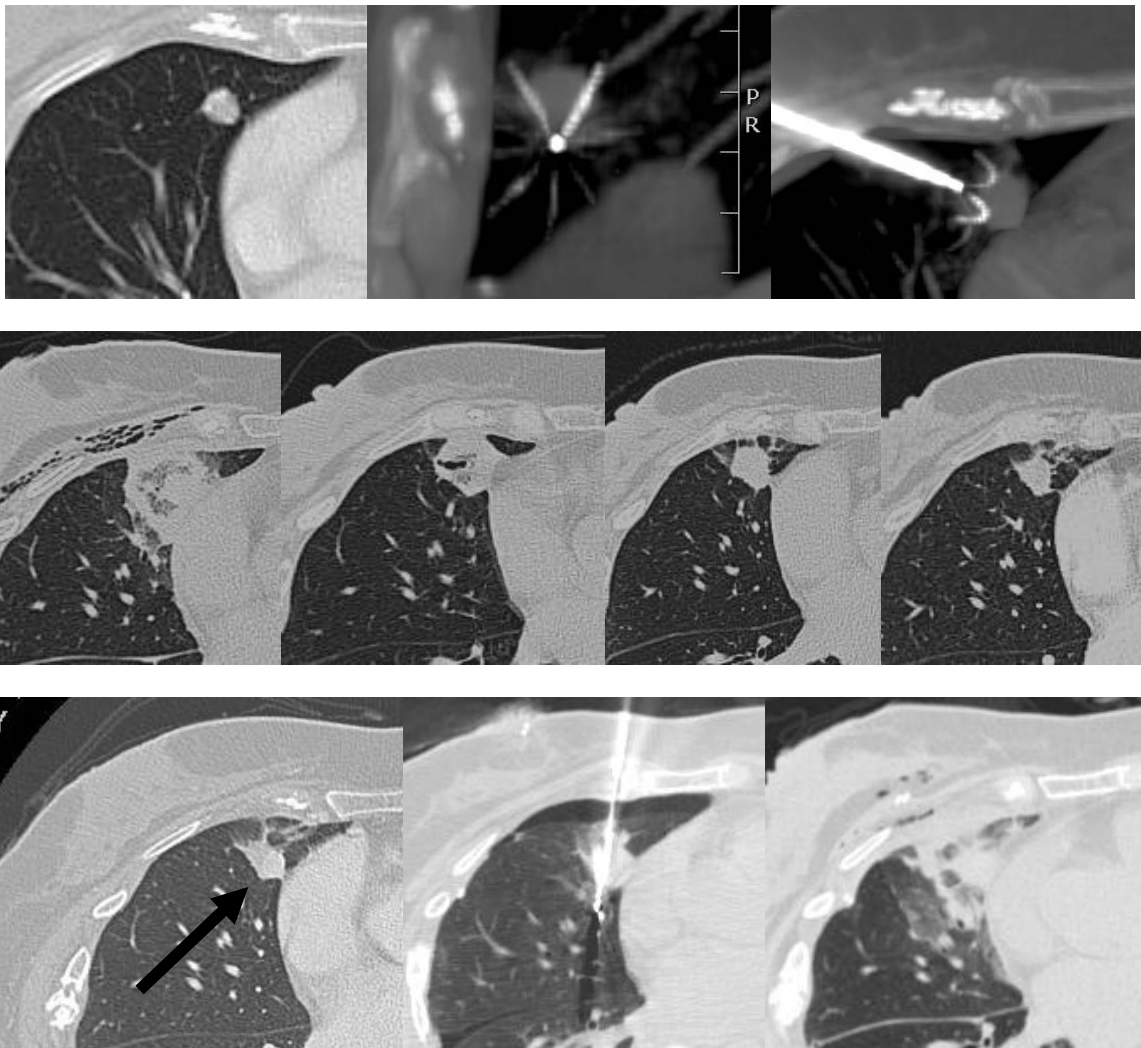


Figure 30 - Exemples de récurrence in situ avec complément de traitement par RF
Série 1 : premier traitement
Série 2 : surveillance du nodule (48h, 2 - 4 - 6 mois)
Série 3 : récurrence locale (flèche) et nouvelle procédure

E .6 - Survie sans évènement extra-pulmonaire

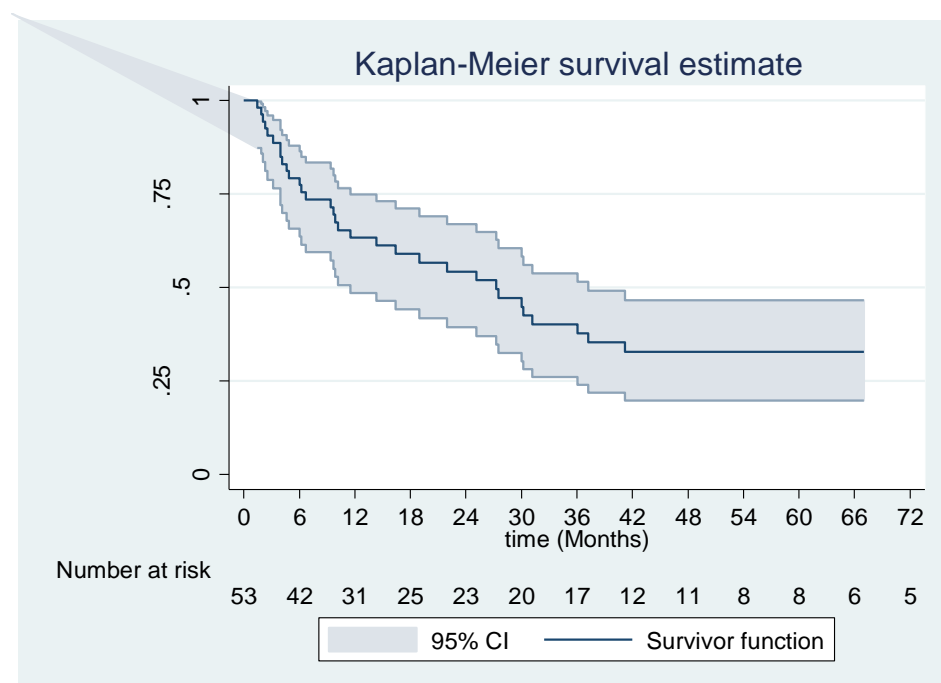


Figure 31 - Courbe de survie sans progression extra-pulmonaire

Time	Probabilité (%)	[95% Conf. Int.]
6 mois	79,25	0.6566 0.8793
12 mois	63,28	0.4859 0.7482
18 mois	58,99	0.4421 0.7109
24 mois	54,27	0.3940 0.6696
30 mois	47,19	0.3252 0.6053
36 mois	40,11	0.2603 0.5379
42 mois	32,87	0.1973 0.4664
48 mois	32,87	0.1973 0.4664

La médiane de non progression extra pulmonaire est de 27,3 mois avec un Indice de Confiance 95% [11,6-37,2].

La probabilité de survie sans progression extra-pulmonaire à 1 an, 3 ans et 5 ans sont respectivement de 63% (IC95 [49-75]) et 40% (IC95 [26-54]) et 33% (IC[20-47]).

En analyse multivariée, la recherche d'éléments pronostiques retrouve comme seul facteur significatif la taille des nodules traités ($p=0.04$) avec un HR à 2.07 (IC95% [1.019 – 4.202]).

Le sexe, l'âge, la chronologie de survenue des métastase, la présence de métastases extra-pulmonaires, le stade T, le grade de Fuhrman et le nombre de localisation n'ont pas été retenues comme critères associée à la survie sans progression avec respectivement des $p > 0,05$, (0,25, 0,40 0,77 0,14 0,13 0,67 et 0,36).

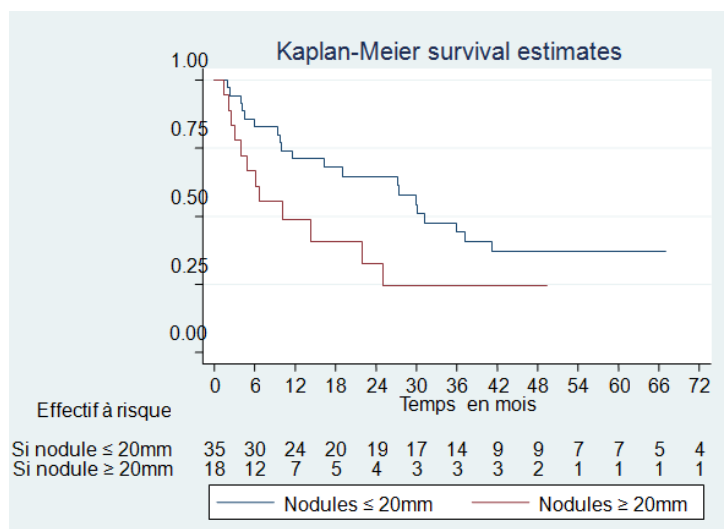


Figure 32 - Courbe de survie sans progression extra-pulmonaire selon la taille du plus gros nodule pulmonaire

Parmi les patients ayant évolués au niveau pulmonaire, 13 ont bénéficié d'une autre procédure par radiofréquence (soit 25% des patients de la série) :

- 9 ont récidivé de cette seconde procédure
- 4 sont toujours actuellement en rémission

Un patient a bénéficié d'une troisième procédure n'ayant évolué qu'au niveau pulmonaire avec une récurrence in situ de ce dernier nodule traité il y a trois ans et pour lequel une nouvelle radiofréquence va être envisagé.

Tableau 16 - Récapitulatif de l'analyse multivariée

	Survie globale		Survie sans progression		Survie sans progression pulmonaire		Survie sans évènement extra-pulmonaire	
	<i>p</i>	<i>HR</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>HR</i>	<i>p</i>	<i>HR</i>	
Sexe	0.94	-	0.53	0.31	-	0.25	-	
Age > 60 ans lors de la RF	0.67	-	0.94	0.44	-	0.40	-	
Délai de survenue des métastases	0.87	-	0.81	0.85	-	0.77	-	
Métastases extra-pulmonaires	0.86	-	0.72	0.73	-	0.14	-	
Stade T 1-T2 vs T3-T4	0.031	3.66	0.07	0.024	2.46	0.13	-	
Grade de Fuhrman 1-2 vs 3 – 4	0.31	-	0.71	0.49	-	0.67	-	
Taille >20 mm	0.083	-	0.39	0.73	-	0.04	2.07	
Nombre de localisations	0.69	-	0.14	0.007	3.5 (2 lésions) 2.9 (≥3 lésions)	0.36	-	

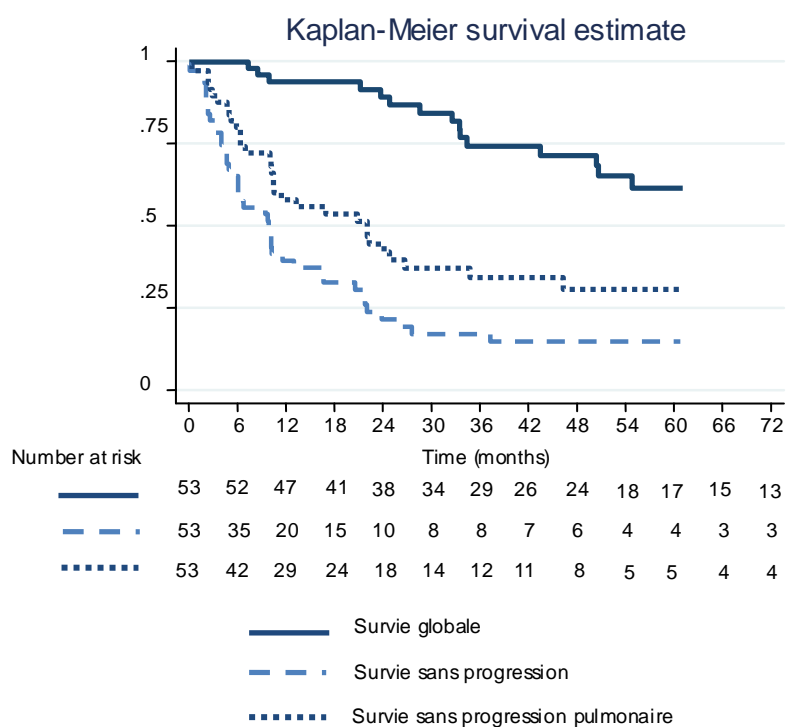


Figure 33 - Récapitulatif des courbes de survie

IV - DISCUSSION

A - Population étudiée

A .1 - Echantillon représentatif de la population ?

La population étudiée au cours de notre étude entre 2003 et 2013, soit 53 patients, est issue de choix thérapeutiques venant de concertation pluri-disciplinaire et traitée de façon consécutive. Elle est représentative au niveau démographique avec la population au moment du diagnostic.

Cependant, elle présente un biais de sélection lié au statut métastatique des patients. Bien que l'âge et le sex ratio témoigne d'un échantillon représentatif de la répartition des cancers du rein, il n'en est pas de même du potentiel d'agressivité de la tumeur primitive et de sa diffusion métastatique. Les facteurs pronostiques principaux reconnus tels que l'histologie, le stade T(NM), le grade de Fuhrman sont de stade plus péjoratifs dans la population étudiée au cours de notre étude compte tenu du statut métastatique du patient:

- 90% des cancers du rein sont des carcinomes à cellules claires, les données de la littérature varie allant de 75% jusqu'à 94% chez les patients métastatiques, le carcinome à cellules claires est un facteur significatif d'évolution métastatique par rapport aux autres sous-types de cancer à cellules rénales[9][123],
- 49% de grade 3 de Fuhrman contre 20% dans la littérature pour les cancers du rein sans et avec métastases [124], seul 6 patients sont de grade 4, ce faible recrutement peut s'expliquer par le degré d'agressivité important de ces tumeurs faisant évoluer rapidement les patients en état polymétastatique et donc pour lesquels il n'y a plus d'indication de traitement local
- 48% de stade T3 ou T4 contre 30% pour l'ensemble des cancers du rein dans la littérature [124]. 1 patient de stade T4 est inclus dans la série, ceci est à relier (de la même façon que pour le grade ** de Fuhrman décrit ci-dessus) avec le mauvais pronostic de ces patients pour lequel il ne peut être porté l'indication de traitement local.

A .2 - Modification démographique des patients traités

Depuis les années 1970, on note une élévation de l'incidence et un vieillissement de la population atteinte de cancer du rein. Cette modification démographique se répercute dans les décisions thérapeutiques lors des concertations pluri-disciplinaires avec des patients plus fragiles à prendre en charge et pour lesquels une chirurgie ou un traitement à forte toxicité ne peut parfois pas être entrepris; du fait de sa faible morbidité la radiofréquence pulmonaire est une solution possible.

Au cours de notre étude, nous retrouvons une différence entre l'âge au diagnostic et l'âge lors de la radiofréquence puisque 24/53 patients (45,3%) avaient moins de 60 ans lors du diagnostic alors que 13/53 patients (24,5%) de moins de 60 ans étaient traités.

Ceci s'explique par un délai moyen de survenue des métastases de 37 mois au sein de notre échantillon de patients. On rappelle que 10 à 40% des patients souffrant de cancer du rein sont d'emblée métastatique et 10 à 30% le deviendront avec un délai moyen de survenue des métastases de 36 mois [125][126][127][125][128].

La chirurgie est le traitement local de référence des métastases, la radiofréquence intervient alors en « deuxième ligne ». Dans notre échantillon, 9/53 patients (17%) avaient déjà subi une chirurgie thoracique d'exérèse des métastases.

De plus il existait 22 sites métastatiques extra-pulmonaires dans notre population dont la plupart contrôlé soit par chirurgie, soit par radiothérapie, soit les deux avant la réalisation de la RF.

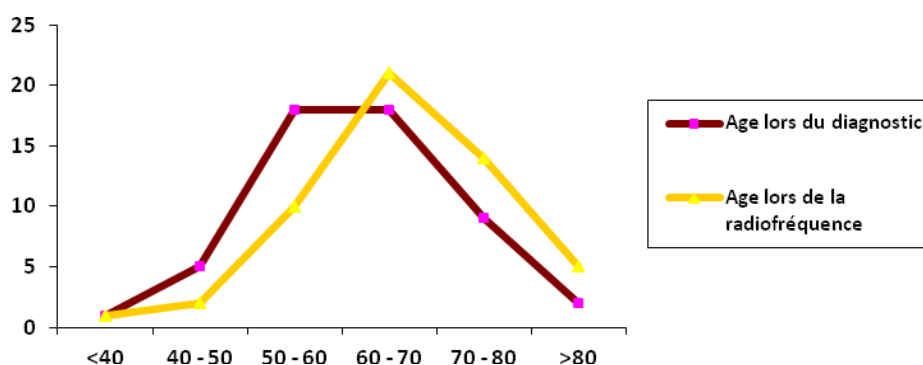


Figure 34 - Représentation démographique entre 2003 et 2013 entre comparant l'âge au diagnostic et l'âge lors de la radiofréquence

A .3 - Incidence de l'atteinte pulmonaire dans les cancers du rein

Les métastases pulmonaires représentent le premier site métastatique dans l'évolution d'un cancer du rein. Eggener et al. retrouvait 64% de localisations pulmonaires métastatiques comme site de récurrence après néphrectomie d'un cancer localement avancé [129].

Une étude japonaise rapportait sur une population métastatique que 92% avaient un statut oligométastatique (1 ou 2 métastases) avec 62% de localisation pulmonaires [53]. Cette population n'est cependant pas représentative de la population caucasienne étant donné une fréquence et une gravité moindre des cancers du rein dans la population asiatique [124][3]. Toutefois une méta-analyse ne montrait pas de différence sur l'évolution métastatique après néphrectomie entre les populations caucasiennes et asiatiques [130].

On comprend devant ces données épidémiologiques l'intérêt d'un traitement local, d'autant plus qu'il sera retenu en premier choix s'il est possible, efficace et sûr.

B - Analyse de la procédure d'ablathermie

B .1 - Analyse de la sédation

Toutes les procédures ont été réalisées sous anesthésie générale. Elle permet d'assurer le confort de la réalisation technique du geste et du traitement des complications (repositionnement de l'électrode, drainage). La sédation légère ou la neuro-sédation peut être une alternative en offrant un risque moins élevé de complications anesthésiques. Elle est toutefois contrebalancée par le risque de devoir interrompre, de reporter le geste en cas d'échec voire de sous-traiter la lésion.

L'Institut Bergonié a donc choisi comme politique la réalisation de l'ensemble de ces gestes sous anesthésie générale.

L'efficacité locale sur les tumeurs de moins de 2 cm varie dans la littérature de 78 à 96% [90]. Les chiffres les plus faibles proviennent des séries de patients traités sous sédation [131]. Hoffman et al. rapporte l'absence de différence d'efficacité sur une série de 26 patients entre les patients traités sous anesthésie générale et les patients traités sous anesthésie locale ou sédation consciente. Toutefois, 11 sur les 11 patients traités sous anesthésie générale ont bénéficié d'un traitement complet alors que 2 sur 15 patients traités sous sédation consciente ont du bénéficier d'un complément puisque le traitement n'a pas été considéré comme complet

[131]. D'autres publications rappellent que ce mode de sédation est associé à des douleurs thoraciques péri-procédures de 29%, à une interruption de la procédure en raison de douleurs lors du geste ou encore pour toux incessante [132] [133].

B .2 - Utilisation du capteur plan

Quatre procédures au cours de cette étude ont été faites grâce à un capteur plan avec logiciel d'aide au guidage. Il s'agit d'un mode de guidage mis en place récemment. Le traitement par radiofréquence sous ce type de guidage a été réalisé à l'Institut Bergonié à partir d'octobre 2009 permettant ainsi de délester les scanners non dédiés.

Cette technique permet un positionnement et un temps de procédure plus court que sous guidage scanographique. Le temps de repositionnement de l'aiguille est plus rapide et l'ouverture des électrodes déployables peut se faire sous contrôle scopique permettant de bien visualiser son déploiement, d'anticiper une couverture insuffisante du nodule et donc de faciliter son repositionnement [134]. Le contrôle par scanner cône-beam pendant la procédure confirme la bonne position des électrodes et élimine les complications per ou post-procédure précoce. Cependant il nécessite de disposer d'un examen scanographique suffisamment récent (afin de s'assurer de l'absence de nouvelles lésions dans l'intervalle).

C - Analyse de la survie

C .1 - Survie globale

Le taux de survie globale à 5 ans est estimé à 62% avec une médiane de survie sans progression de 9,9 mois. Le stade T est un facteur pronostique ($p=0.0313$) avec un HR de 3.7 ($p=0.043$), ce résultat est similaire aux données de la littérature (classification TNM) avec un HR situé à 1,92 et 6,30 respectivement pour les stades 3 et 4 [7][135].

- Comparaison aux séries chirurgicales

La survie globale à 5 ans évaluée au cours de notre étude à 61,8% concorde avec les taux rapportés dans la littérature pour les séries chirurgicales récentes.

De nombreuses séries rétrospectives ont été publiées sur les métastasesectomies pulmonaires des cancers du

rein. On constate une amélioration depuis 30 ans de la survie globale à 5 ans (Tableau 18 - Récapitulatif de la survie à 5 ans des différentes séries chirurgicales [68][136][29][137][138][139]):

- Années 80 : moyenne des séries de 25% [29]
- Années 90 : moyenne des séries de 37% (distribution entre 25 – 53%) [29]
- Années 2000 : moyenne des séries de 50,9% (distribution allant de 37 à 83%) [68][136][29][137][138][139]

Cette amélioration de la survie des cancers du rein après résection de métastases pulmonaires traduit à la fois une meilleure prise en charge chirurgicales et péri-chirurgicales (techniques chirurgicales, prise en charge des complications per et post-opératoire) ainsi qu'une meilleure efficacité des traitements systémiques depuis 15 ans avec l'immunothérapie et l'avènement des thérapies ciblées.

On retrouve comme facteurs pronostiques principaux généraux des métastasectomies pulmonaires issues de l'International Working Group of Lung Metastases [140][141] (Tableau 17 - Facteurs pronostiques principaux des séries chirurgicales sur les métastasectomies):

- Le délai de survenue des métastases par rapport au diagnostic initial (établi comme synchrone ou fixé à 12 ou 24 mois selon les séries)
- Le nombre de localisations (unique ou multiples)
- La réalisation d'une résection complète ou incomplète

D'autres séries rapportent comme facteurs pronostiques significatifs le statut ganglionnaire médiastinale métastatique N+ avec un taux de survie à 5 ans entre le statut N0 et le statut N+ respectivement à 71 et 37%.

L'analyse statistique n'a pas montré le délai de survenue des métastases comme facteur pronostique significatif. Seul le nombre de localisations pulmonaire est un facteur significatif indépendant dans la survie sans progression pulmonaire au cours de notre étude. Les différentes séries sur les métastasectomies pulmonaires de cancer du rein retrouvaient comme facteur pronostique le délai d'apparition des métastases mais avec un seuil variable allant de 0, 12, 24 à 36 mois [142][29][72]. Le seuil choisi au cours de cette étude a été de 12 mois correspondant au seuil le plus fréquemment observé dans la littérature, il n'apparaît pas significatif au cours de notre étude peut-être par un seuil du délai de survenue des métastases trop court ou par un échantillon trop faible.

Depuis l'avènement des thérapies ciblées et l'instauration de la classification pronostique du MSKCC, seulement une étude (issue de l'équipe du MSKCC) s'est attachée à évaluer le taux de survie comparant un groupe bénéficiant de métastasectomie et un groupe sans métastasectomie pour les trois grades pronostiques selon cette classification. Elle montre une amélioration significative de la survie pour les groupes intermédiaires bénéficiant d'une métastasectomie pulmonaire contre ceux du même pronostic ne bénéficiant pas de métastasectomie (Figure 35 - Résultats des groupes de l'étude de Eggener). L'influence d'un traitement local sur la survie est difficile à établir. Cette étude montre l'apport de l'ablation tumorale sur la survie [136]. Toutefois il n'y a pas de renseignement sur le nombre de nodules, la présence de métastases extra-pulmonaires alors qu'ils correspondent aux facteurs pronostiques retrouvés sur les autres séries chirurgicales.

Les avantages de la chirurgie sont larges. Tout d'abord, outre les nodules périphériques, les lésions proximales inaccessibles à une procédure d'ablathermie peuvent être traitées par chirurgie. D'autre part la possibilité d'effectuer une palpation pulmonaire bi-manuelle per-opératoire de détection des nodules améliorent le dépistage de métastases « occultes » au scanner. Cependant ceci reste discutable devant l'absence d'études montrant clairement sa supériorité par rapport au scanner avec coupes millimétriques[70][71]. Enfin, la possibilité de réaliser une lymphadénectomie médiastinale est un atout dans le traitement local carcinologique [72][73].

Tableau 17 - Facteurs pronostiques principaux des séries chirurgicales sur les métastases

	Hofman [68]		Kanzaki [29]	
	Taux de survie à 5 ans	Hazard ratio	Taux de survie à 5 ans	Hazard ratio
Résection				
<i>Complète R0</i>	43,7%		50%	
<i>Incomplète R1</i>	0%	11,1	20%	2,78
Délai de survenue des métastases				
	Asynchrone : 43,7%		>24 mois : 58%	
	Synchrone : 0%	7,8	<24 mois : 26%	2,77
Nombre de localisations				
<i>Unique</i>	54,7%	5,4	55%	
<i>Multiple</i>	29,8%		37%	-

Groupe	Nombre de patients (%)	Médiane de survie (mois)	Survie à 5 ans (IC 95%)
Favorable-risk/Metastasectomy	21 (16)	78	71 (43 – 86)
Favorable-risk/No métastasectomy	20 (16)	57	36 (11 – 63)
Intermediate-risk/ Metastasectomy	19 (15)	28	38 (15 – 62)
Intermediate-risk/ No métastasectomy	50 (38)	22	0
Poor-risk/Metastasectomy	4 (3)	4	0
Poor-risk/ No métastasectomy	15 (512)	0	0

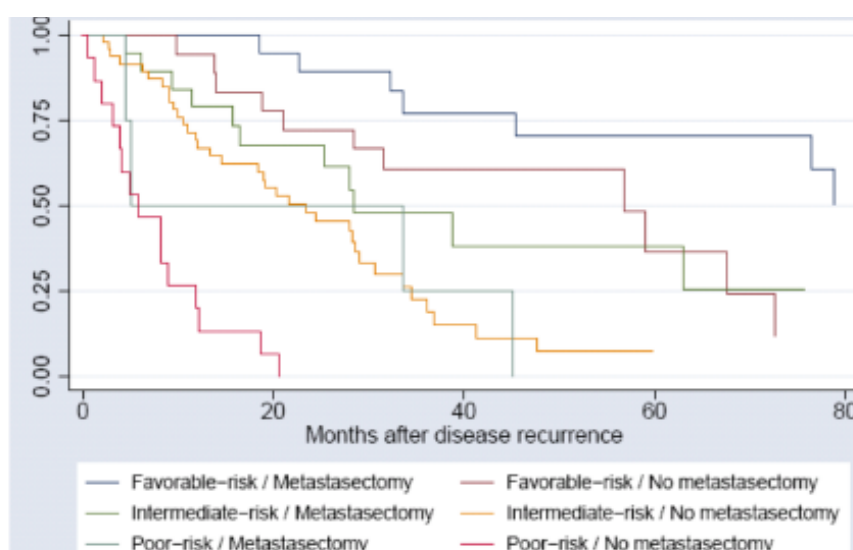


Figure 35 - Résultats des groupes de l'étude de Eggener [121]

Tableau 18 - Récapitulatif de la survie à 5 ans des différentes séries chirurgicales [68][136][29][137][138][139]

Auteur	Année	N patients	Survie à 5 ans (%)	Facteurs pronostiques
Morrow	1980	30	24	-
Jett	1983	44	27	DFI – taille des métastases
Dernevik	1985	33	21	DFI
Pogrebniak	1992	23	60	-
Cerfolio	1994	147	36	DFI – nombre de métastases
Fourquier	1997	50	44	-
Kavolius	1998	50	30	Age – DFI – Résection complète
Friedel	1999	93	39	DFI – Nombre de métastases
Plitz	2002	105	25	Résection complète – Taille et Nombre des métastases
Pfannschmidt	2002	191	37	Résection complète – DFI – Nombre de métastases – Métastases ganglionnaires médiastinales
Hofman	2005	64	33	Résection complète – DFI – Nombre de métastases
Murthy	2005	92	31	Résection complète – Taille de métastases – Métastases ganglionnaires médiastinales
Marulli	2006	59	52	Age
Yang	2006	41	50	-
Assouad	2007	65	34	Taille des métastases – Métastases ganglionnaires
Fengshi Chen	2008	8	83	-
Eggener	2008	44	54,5	Selon groupe pronostique issu de la classification du MSKCC
Kanzaki	2010	48	47	Résection complète – DFI – Nombre de métastases
Kim	2011	15	20	Résection complète

DFI : Disease free-interval (délai de survenue des métastases)

- Comparaison aux traitements systémiques

Il paraît impossible de comparer notre série aux séries prospectives randomisées des essais médicamenteux. Notre série est rétrospective et intéresse une population différente de celle bénéficiant de traitements systémiques. L'indication d'un traitement général ou local dépend de la diffusion métastatique, la proposition d'un traitement local induit un statut métastatique plus circonscrit. Différentes publications rapportent le nombre de métastases et de sites métastatiques comme facteurs pronostiques [144][145].

Au cours de cette étude entre 2003 à 2013, des modifications thérapeutiques apportées par les traitements ciblés ont amélioré le pronostic du patient dès 2007 [38]. Le caractère rétrospectif de cette étude et les modifications des facteurs pronostiques au cours de la dernière décennie ne nous ont pas permis d'évaluer la survie selon les 3 groupes pronostiques issus de la classification du MSKCC.

Tableau 19 - Récapitulatif de la médiane de survie selon le traitement systémique dans les principaux essais thérapeutiques de phase III

Thérapies	Médiane de survie sans progression	Médiane de survie globale
	<i>Première ligne</i>	
Sunitinib [38]	11	26,4
Temsirolimus	3,8	10,9
Bevacizumab + Interferon [45]	10,2	23,3
	<i>Deuxième ligne</i>	
Sorafenib [51]	5,5	17,8
Everolimus [50]	4,9	14,8

- Comparaison à la radiothérapie stéréotaxique

Il n'y a pas encore d'étude sur l'efficacité de la radiothérapie stéréotaxique sur le traitement local des cancers du rein. Actuellement, son évaluation sur le contrôle local de métastases pulmonaires a été rapportée par la série de Ricardi et al. sur 61 patients soit 77 métastases mais sans spécificité histologique. Il retrouvait un contrôle local à 2 ans de 89%. La taille était retrouvée comme facteur pronostique de récurrence locale sur

l'analyse multivariée avec un HR de 1,1 (p=0,012). La taille moyenne des lésions traitées étaient de 20mm distribué entre 7 et 45mm [86]. En revanche, il n'y a pas d'information sur la possibilité d'effectuer une nouvelle procédure après les séances de radiothérapie en cas de reprise évolutive (limite toxique d'accumulation de dose la radiothérapie). Son avantage par rapport à l'ablathemie reste les lésions inaccessibles à une RFA.

C .2 - Survie sans progression

L'analyse de la survie sans progression retrouve une médiane de survie à 9,9 mois avec un taux de survie à 3 et 5 ans de 18%. Bien que l'ensemble de l'arsenal thérapeutique ait permis une amélioration de la survie au cours des 30 dernières années, il existe toujours un nombre important de patients sujet à une reprise évolutive pour laquelle un nouveau projet thérapeutique devra être proposé. Un traitement à faible morbidité est souhaitable d'autant plus qu'il s'agit d'une population à haut risque de rechute.

L'étude de Motzer de 2007 comparant le sunitinib à l'immunothérapie retrouvait [38]:

- Pour l'interféron : une médiane de survie sans progression de 5 mois
- Pour le sunitinib : une médiane de survie sans progression de 11 mois

Il n'y a donc pas dans notre étude de différence significative avec les essais actuels concernant la médiane de survie sans progression. Cependant, nous n'avons pas d'estimation de la survie des patients en fonction des traitements entrepris avant ou après la radiofréquence. 28 patients ont bénéficié d'un traitement avant la radiofréquence pulmonaire (18 par immunothérapie et 10 par des thérapies ciblées) et 30 patients après la radiofréquence pulmonaire.

La qualité de vie pourrait bénéficier de cette alternance de traitements locaux et généraux, en diminuant le temps sous traitement systémique et donc sa toxicité.

Tableau 20 - Traitement systémique avant et après RF au cours de notre étude

Timing	Immunothérapie	Sorafenib	Sunitinib	Autres thérapies ciblées	Autres traitements
Avant la RF	18	1	9	-	-
Après la RF en 1 ^{ère} ligne	4	6	8	6	6

C .3 - Taux de récurrence in situ

Seulement 9 nodules ont présenté une récurrence in situ sur un recul de 61 mois (91% de réussite), témoignant de la bonne efficacité primaire de l'ablation par radiofréquence dans le traitement local des métastases. Ce taux de réussite est comparable à ce qui est retrouvé dans la littérature (comme les séries importantes des métastases de cancer colo-rectal : De Baère et al. retrouvait une efficacité locale de 93% à 18 mois [103], Yamakado rapportait une récurrence locale de 11% pour les tumeurs traitées de moins de 3cm [146]) .

L'efficacité primaire de la radiofréquence de 91% semble être comparable à certaines séries chirurgicales (la récurrence locale est estimée à 17% pour la série de Shiono sur les métastases pulmonaires de cancers colo-rectaux et à 9,4% dans la série Saisho en 2009) [75][74]. Concernant les 9 récurrences locales, deux lésions étaient situées à proximité de vaisseaux de taille pouvant induire un refroidissement par convection (heat sink effect), un nodule présentait une taille supérieure à 25 mm ; ces facteurs sont connus comme à risque de diminuer l'efficacité locale.

Dans notre série, 7 patients ont pu bénéficier d'une nouvelle procédure sans récurrence locale pour un recul médian de 49 mois (moyenne de 41,1 mois).

Notre étude retrouve une faisabilité et une bonne efficacité des procédures complémentaires de RF. Dans la littérature, la répétition de radiofréquence n'est pas décrite comme un challenge technique, et est utilisée en moyenne dans 8,5% des cas. La série de Hiraki publiée en 2008 sur une série de 747 tumeurs pulmonaires traitées par RF pour 295 patients et une deuxième procédure pour 46 patients (56 nouvelles lésions) montrait une augmentation du contrôle local sans majoration des complications [119].

L'efficacité secondaire du traitement par radiofréquence correspond à la reprise thérapeutique par RF et témoigne surtout des avantages de la radiofréquence : la possibilité de répéter les procédures associée à une faible morbidité sans altération de la fonction respiratoire [103].

Le taux de succès local est équivalent à ceux constatés pour les métastases hypovasculaires telles que les métastases du cancer colo-rectal. Même s'il est connu qu'un refroidissement par conduction (heat sink effect) lié aux éléments vasculaires au contact du site de RF augmente le risque de récurrence locale, le caractère hypervasculaire des métastases de cancer du rein n'apparaît pas comme une limite à la réussite de la radiofréquence.

On retrouve une efficacité oncologique, sur des suivis à moyen terme, compétitive face à la chirurgie

conservatrice.

C .4 - Evaluation de facteurs pronostiques

- Sur la survie globale :

Le stade T(NM) est retrouvé comme facteur pronostique sur la survie globale avec un hazard ratio à 3,66 (IC95% [1,04-12,9] $p=0,043$) pour les stades T3-T4 versus T1-T2.

La taille de la lésion pulmonaire était un facteur pronostique retrouvé sur l'analyse statistique multivarié ($p=0,019$) mais apparaissait non significative ($p=0,083$) une fois ajusté sur le T.

Le staging de la tumeur primitive est connu comme facteur pronostique REF. Le Tableau 21 - Rappel du taux de survie à 5 ans selon le stade T et le grade de Fuhman dans la littérature rappelle la survie à 5 ans estimé pour chaque groupe dans la littérature [7]. La survie globale chez les patients traités au cours de notre étude (au statut oligométastatique) retrouve un lien significatif entre le stade localement avancé ou la taille de la tumeur primitive [147][127].

Une étude de Iacovelli rappelle que le pronostic est indépendant de la masse tumorale [148].

En revanche il n'a pas été constaté de facteur pronostique avec le grade de Fuhrman ($p=0,31$). Cependant, seul six patients présentant une tumeur de grade 4 ont été inclus dans cette étude. Ceci peut s'expliquer par un degré d'agressivité tel que les patients développent rapidement un statut polymétastatique et pour lesquels il n'y a plus d'indication de traitement local. Certaines études ont montré une majoration des critères d'agressivité histologiques entre la tumeur primitive et les métastases. Sur les patients déjà métastatiques suivis au cours de notre étude, il n'a pas été réalisé de prélèvements histologiques systématiques qui auraient pu témoigner d'une différence de statut cellulaire tumorale. Des séries plus importantes retrouvent comme facteurs pronostiques sur la survie globale et la survie sans progression la sévérité du grade de Fuhrman et la taille de la tumeur (stade T) [127].

De la même façon, la présence d'un site métastatique extra-pulmonaire avant le geste n'a pas été retrouvée comme élément de mauvais pronostic au cours de notre étude.

Tableau 21 - Rappel du taux de survie à 5 ans selon le stade T et le grade de Fuhrman dans la littérature [124]

Stade T	Survie à 5 ans (%)	Grade Fuhrman	Survie à 5 ans (%)
Stade 1	96	1	79
Stade 2	91	2	69
Stade 3	75	3	52
Stade 4	21	4	44

- Sur la survie sans progression

Aucun facteur pronostique n'a été mis en évidence. Le stade T(NM) retrouvé comme facteur pronostique sur la survie globale apparaît non significatif ($p=0,07$).

- Sur la survie sans récurrence pulmonaire et sans récurrence extra-pulmonaire

Le facteur T de la classification TNM et le nombre de localisation ressortent comme facteurs pronostiques indépendants (respectivement $p=0,024$ et $p=0,007$) avec respectivement un HR à 2,46 (IC95% [1,0-5,6] $p=0,048$), à 3,5 (IC95% [1,2-9,7] $p=0,017$) en cas de 2 lésions et à 2,9 (IC95% [1,1-7,3] $p=0,027$) en cas de 3 ou plus localisations métastatiques pulmonaires.

Le nombre de localisations est un facteur pronostique retrouvé dans différentes séries [149], admis comme risque évolutif après métastectomie et apparaît significatif dans notre étude. Par ailleurs on observe comme facteur pronostique dans la survie sans événement extra-pulmonaire, la taille de la métastase la plus volumineuse traitée (seuil de 20mm) avec un HR à 2,07. Iacovelli et al. retrouvait la masse tumorale comme facteur pronostique indépendant chez les patients suivis pour un cancer du rein au stade métastatique. Comme la masse tumorale est liée au nombre et à la taille des métastases, on peut considérer ces deux derniers comme des facteurs de risques de progression tumorale.

Par ailleurs, des modèles de conception mathématique de croissance métastatiques décrivent une progression tumorale suivant les lois de Poisson avec une augmentation du risque de métastases occultes avec le nombre de localisations secondaires visibles [150]. La limite de ce modèle est l'absence de prise en compte des modifications cellulaires phénotypiques de la cellule tumorale dans son évolution. En outre, il est pris à défaut par l'existence de rémission après traitement local des métastases sans introduction de thérapie systémique. Cependant la distribution de la taille et du nombre des métastases selon la courbe de Poisson

concorde avec les données autopsiques [150]. Selon ce modèle mathématique, la majorité des métastases seraient de taille inférieure à 2cm chez les patients oligométastatiques. La RF apparait donc comme un choix thérapeutique adapté à ce profil métastatique.

Les courbes de survie montrent que 14% des patients progressent uniquement au niveau pulmonaire à 5 ans. La possibilité d'un nouveau geste de RF à visée curatif reste donc une possibilité pour cette nouvelle catégorie de patients (figure ci-dessous, zone hachurée correspondant aux patients présentant une évolution pulmonaire seule).

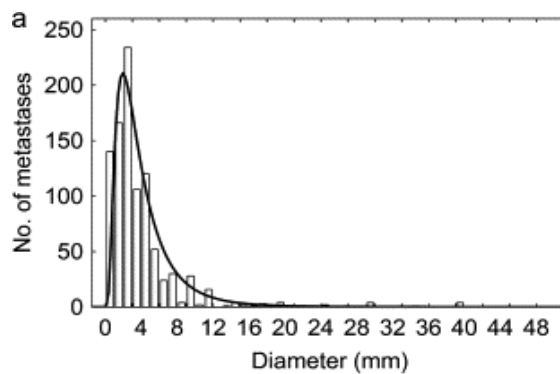
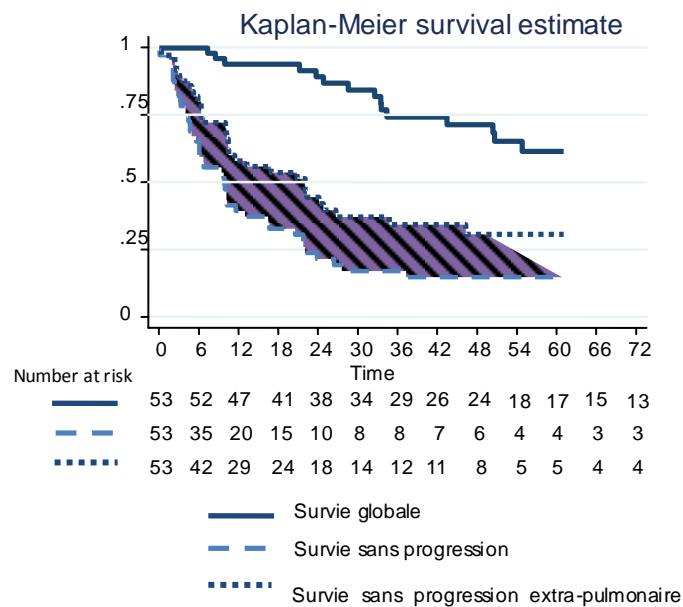


Figure 36 - Répartition de la taille des métastases selon un modèle de conception mathématique [150]

- Sur la récurrence sur le site traité

Le succès local de 91% concorde avec les données de la littérature [151] [103].

L'ensemble des évaluations de la radiofréquence est relativement univoque sur plusieurs points : l'efficacité est liée à la taille de la tumeur traitée [117]. Au cours de notre série rétrospective, 91% des nodules traités mesuraient moins de 3cm, l'indication de radiofréquence a donc été posée pour obtenir les meilleurs critères de réussite locale. Cette efficacité locale traduit l'absence de l'influence apparente de l'origine rénale et donc hypervasculaires des métastases.

C .5 - Analyse des complications

Les classifications classiques de complications issues de la société de radiologie interventionnelle empêchent une certaine lisibilité pour les cliniciens quant au risque réellement encouru par le patient. La classification CTCAE permet de mieux visualiser pour les oncologues mais également l'ensemble des acteurs intervenant dans la prise en charge du cancer le risque lié à cette procédure. Dans notre étude, le très faible taux de complications de grade ≥ 3 (4%) témoigne du faible risque de la réalisation de la radiofréquence. Il existe une dualité efficacité – sûreté de procédure qui permet d'élargir les indications de l'ablation par radiofréquence. Actuellement, de plus en plus d'études utilisent cette classification, Hiraki et al. retrouvait 8% de complications de grade 3 (12% de grade 2) et la série de Kashima et al. sur 1000 ablation rapportait 10% de complications de grade supérieure ou égale à 3 [152] [153] [105].

D - Limites de l'étude

Cette étude présente plusieurs limites. Elles sont en rapport avec le recueil réalisé de façon rétrospective responsable de données manquantes.

Les limites affectent :

- Soit les caractéristiques de la population avec l'impossibilité de récupérer l'histologie de la tumeur primitive pour obtenir le grade de Fuhrman et le stade T,
- soit pour la surveillance du patient en cas de suivi oncologique du patient. Toutefois ce biais est partiellement corrigé par les mises à jour effectuées pour chaque patient par l'Institut Bergonié pour

connaître l'état de santé du patient auprès de lui-même ou du médecin traitant.

La population sélectionnée est elle-même un biais, par ses caractéristiques intrinsèques (comorbidités, contre-indication à la chirurgie, statut oligométastatique), à la comparaison avec les alternatives thérapeutiques.

La récurrence et la progression tumorale sont basées sur l'évaluation à l'imagerie selon les critères RECIST 1.1. Il n'a pas paru nécessaire dans le contexte d'obtenir une preuve histologique de la récurrence. De la même façon, il n'a pas paru nécessaire d'effectuer de prélèvements de façon systématique avant la radiofréquence pulmonaire en cas de progression confirmée à l'imagerie dans le cadre du cancer du rein concordant avec l'histoire de la maladie. Des prélèvements ont été effectués en cas de doute diagnostique. Des publications rapportent d'importantes complications hémorragiques liées aux biopsies de métastases de cancer du rein [154][115]. La réalisation de prélèvements sur ces nodules hypervasculaires peut provoquer un foyer d'hémorragie alvéolaire masquant partiellement ou complètement le nodule pouvant parfois empêcher la réalisation de la procédure de RF [155].

E - Perspectives

E .1 - Intérêt des biomarqueurs

L'étude malgré ses limites principalement liées à son caractère rétrospectif suggère un bénéfice du traitement local des métastases pulmonaires par radiofréquence.

Comme nous l'avons répété, le poumon est le premier site métastatique dans le cancer du rein.

Les modèles mathématiques de croissance métastatique décrivent une courbe suivant les caractéristiques de la courbe de Poisson. La distribution en taille de ces métastases se situe dans la plus grande majorité pour une taille inférieure à 20mm. L'efficacité maximale locale de la radiofréquence concerne ce spectre de métastases.

Toutefois, selon ce modèle mathématique, le risque de métastases occultes même en cas d'état oligométastatique augmenterait avec le nombre de métastases.

Il s'agit de modèles mathématiques ne prenant pas en compte les modifications cellulaires phénotypiques de la cellule tumorale dans son évolution.

Les travaux les plus récents ont montré une différence d'expression de certains microARNs entre les patients oligométastatiques non évolutifs et ceux évoluant vers un état polymétastatique. [64] Certains biomarqueurs tumoraux ont pu être détectés dans la circulation sanguine dans le cancer du sein [69]. Le dépistage sanguin pour déterminer le risque évolutif conditionnerait le choix thérapeutique. En attendant sont utilisés les biomarqueurs issus des prélèvements histologiques. L'analyse histologique définit les cellules « fantômes » comme des cellules présentant les mêmes caractéristiques qu'une cellule à l'état basal alors qu'elle n'est plus active car venant de subir un traitement thermique par radiofréquence. Les anatomopathologistes peuvent réaliser une analyse histologique sur les prélèvements d'une lésion venant juste d'être traitée par radiofréquence [122]. Une étude a montré la normalisation du dosage des microARNs sur des biopsies des sites de radiofréquence à 2 semaines et 2 ans dans les cancers du poumon et les métastases issues de carcinome hépatocellulaire lors du succès local de la radiofréquence [103].

La recherche sur les biomarqueurs est donc un élément fondamental pour l'organisation du projet de soins du patient afin de :

- pouvoir déterminer l'intérêt d'un traitement local ou systémique
- prédire la réponse thérapeutique.

E .2 - Etudes en cours

L'intérêt majeur qu'ont les groupes pharmaceutiques dans le développement des thérapies ciblées se constate dans le nombre d'études en cours. Celles-ci concernent soit l'évaluation de nouvelles thérapies ciblées (ex : étude CREATE de phase 2 pour le crizotinib), soit les traitements combinés ou séquentiels (ex : étude PARASOL évaluant l'association du pazopanib et du bévacizumab) ou la recherche de biomarqueurs prédictifs de réponse aux thérapies ciblées (ex : étude NEORAD pour l'everolimus).

Peu d'études sont en cours sur la radiofréquence des métastases du cancer du rein, on suivra toutefois celle-ci :

- RF Ablation of Treatment of Metastatic Lesions in Patients Undergoing Antiangiogenic Therapy for Stage IV Renal Cell Carcinoma: étude en cours de R.Bhatt concernant l'efficacité de la radiofréquence dans le traitement des métastases du cancer du rein en association avec une thérapie ciblée (sorafenib ou sunitinib). Outre l'évaluation de l'efficacité de la radiofréquence elle évaluera la faisabilité thérapeutique et les complications lors d'un arrêt de courte durée des thérapeutiques (arrêt

2 à 5 jours avant la RF pour le sorafenib et arrêt 4 à 7 jours avant la RF pour le sunitinib)

L'étude à envisager serait l'évaluation selon les groupes pronostiques du MSKCC et d'évaluer la survie globale avec ou sans radiofréquence pulmonaire pour les métastases du cancer du poumon.

Par ailleurs d'autres séries sur la radiofréquence pulmonaire ont montré l'intérêt d'une séquence thérapeutique avec un traitement systémique suivi d'une radiofréquence pulmonaire une fois le volume tumoral diminué [123].

E .3 - Conclusion de la discussion :

Les modifications démographiques liées à l'augmentation de l'incidence du cancer du rein et l'amélioration de la survie, ainsi que l'atteinte préférentielle du poumon comme site métastatique font du traitement local des métastases pulmonaires un élément fondamental dans la prise en charge de ces patients.

La balance positive de l'ablathemie percutanée par le couple tolérance (3% de complications de grade 3 et 4 dans la classification CTCAE) - efficacité locale (91 et 98% respectivement en efficacité primaire et secondaire au cours de cette étude) fait de cette technique une modalité privilégiée pour des tumeurs de moins de 3 cm.

. L'extension ganglionnaire médiastinale est malheureusement une évolution possible de la maladie métastatique, le diagnostic positif du statut N+ médiastinale reste difficile en imagerie (augmentation de taille des ganglions, composante nécrotique, hyperfixation au TEP scanner). La limite de l'ablation percutanée concerne le statut ganglionnaire ce que permet la chirurgie grâce au curage. Renaud et al. rapporte que le statut ganglionnaire N+ a une valeur pronostique plus que thérapeutique puisque la réalisation d'une lymphadénectomie ne permettrait pas d'améliorer la survie des patients [72].

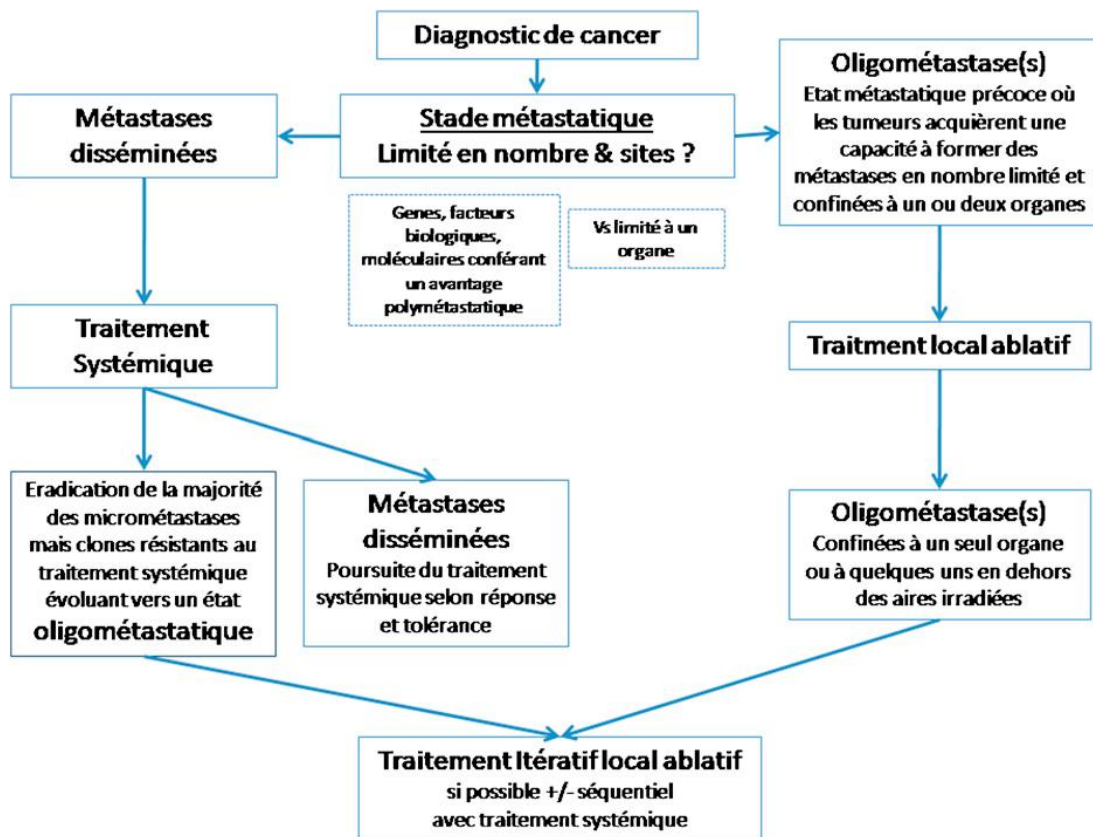
25% des patients traités dans cette étude ont bénéficié d'autres procédures d'ablathemie pulmonaire soit pour une récurrence in situ soit pour une récurrence pulmonaire seule soit en complément thérapeutique lors d'une diminution du volume tumoral par thérapies ciblées. L'avènement des thérapies ciblées permet à une nouvelle catégorie de patient d'entrevoir un traitement local alors même qu'ils étaient initialement polymétastatique par diminution du volume tumoral.

Grâce à l'évolution des traitements systémiques combinés aux traitements locaux, l'évolution du schéma thérapeutique apparait désormais comme ceci :

- Etat oligométastatique: traitement local

- Etat polymétastatique:
 - o Traitement systémique
 - Réponse tumorale avec stabilisation de la maladie pouvant conduire à un nouveau traitement local (de clôture).
 - Réponse insuffisante ou trop disséminée : poursuite du traitement systémique.

L'alternance de traitements locaux et généraux permettent une amélioration pour la survie mais aussi pour la qualité de vie en diminuant le temps sous traitement systémique et donc la toxicité induite par les thérapies ciblées.



V – CONCLUSION

L'expérience de la radiofréquence pulmonaire au sein de l'Institut Bergonié rend compte d'une technique sûre et efficace.

En termes d'efficacité, au cours de cette série comparativement à ce qui est retrouvé dans la littérature, la radiofréquence retrouve un taux de survie à 5 ans et une médiane de survie sans progression similaire aux études récentes chirurgicales sur la métastasectomie pulmonaire des cancers du rein.

Il existe un bénéfice pour les patients à pouvoir privilégier la radiofréquence comme traitement local d'ablation tumorale à la chirurgie (gold-standard du traitement radical des métastases) en cas de facteurs de risques chirurgicaux élevés de morbidité péri-opératoire.

Cette technique au vu de notre expérience peut s'étendre la population atteint de cancer du rein très appesée au risque de rechute et pour laquelle un traitement peu invasif à faible morbidité est souhaitable.

En raison de son faible taux de complications grave dans la prise en charge d'une population de patients oligométastatiques et potentiellement fragiles, elle apporte un atout intéressant soit en traitement local pur soit en alternance avec les thérapies ciblées pour permettre une diminution de la toxicité induite par les thérapies ciblées.

Bibliographie

1. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, et al. (2011) The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 60:615–621.
2. Rubagotti A, Martorana G, Boccardo FM (2006) Epidemiology of Kidney Cancer. *Eur Urol Suppl* 5:558–565.
3. Cancer of the Kidney and Renal Pelvis - SEER Stat Fact Sheets. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>. Accessed 10 Dec 2013
4. WHO - IARC - GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 <http://globocan.iarc.fr/Pages/Map.aspx>.
5. Maurisset PRSDMSAMDFCPBHBCGIBAJJCS Registre des cancers en Aquitaine. http://etudes.isped.u-bordeaux2.fr/REGISTRES-CANCERS-AQUITAINE/Rg/R_Incidence_Resultat.aspx. Accessed 10 Dec 2013
6. Naito S, Tomita Y, Rha SY, et al. (2010) Kidney Cancer Working Group Report. *Jpn J Clin Oncol* 40:i51–i56.
7. Nese N, Paner GP, Mallin K, et al. (2009) Renal cell carcinoma: assessment of key pathologic prognostic parameters and patient characteristics in 47 909 cases using the National Cancer Data Base. *Ann Diagn Pathol* 13:1–8.
8. Chow W-H, Dong LM, Devesa SS (2010) Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 7:245–257.
9. Cairns P (2010) Renal cell carcinoma. *Cancer Biomark Sect Dis Markers* 9:461–473.
10. Macleod LC, Hotaling JM, Wright JL, et al. (2013) Risk Factors for Renal Cell Carcinoma in the VITAL Study. *J Urol* 190:1657–1661.
11. Purdue MP, Moore LE, Merino MJ, et al. (2013) An investigation of risk factors for renal cell carcinoma by histologic subtype in two case-control studies. *Int J Cancer* 132:2640–2647.
12. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al. (2006) Body size and risk of renal cell carcinoma in the

European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 118:728–738.

13. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. (2008) Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The Lancet* 371:569–578.
14. Weikert S, Boeing H, Pischon T, et al. (2008) Blood Pressure and Risk of Renal Cell Carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 167:438–446.
15. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, et al. (2005) Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: Meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer* 114:101–108.
16. Weikert S, Boeing H, Pischon T, et al. (2006) Fruits and vegetables and renal cell carcinoma: Findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 118:3133–3139.
17. Singer EA, Gupta GN, Srinivasan R (2012) Targeted therapeutic strategies for the management of renal cell carcinoma: *Curr Opin Oncol* 24:284–290.
18. Su D, Stamatakis L, Singer EA, Srinivasan R (2014) Renal cell carcinoma: molecular biology and targeted therapy. *Curr Opin Oncol* 26:321–327.
19. KIM HL, BELLDEGRUN AS, FREITAS DG, et al. (2003) Paraneoplastic Signs and Symptoms of Renal Cell Carcinoma: Implications for Prognosis. *J Urol* 170:1742–1746.
20. Rodríguez A, Patard J-J, Lobel B (2002) Renal cell carcinoma in young adults: incidence, disease outcome and review of the literature. *Arch Esp Urol* 55:969–975.
21. Algaba F, Akaza H, López-Beltrán A, et al. (2011) Current pathology keys of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 60:634–643.
22. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z (2006) 2004 WHO Classification of the Renal Tumors of the Adults. *Eur Urol* 49:798–805.
23. ALD n° 30 - Guide médecin sur le cancer du rein de l'adulte. http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_985457. Accessed 13

May 2014

24. Motzer RJ (2003) Prognostic factors and clinical trials of new agents in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 46, Supplement:33–39.
25. Motzer RJ, Bacik J, Mazumdar M (2004) Prognostic Factors for Survival of Patients with Stage IV Renal Cell Carcinoma Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience. *Clin Cancer Res* 10:6302S–6303S.
26. Sun M, Shariat SF, Cheng C, et al. (2011) Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. *Eur Urol* 60:644–661.
27. Escudier B, Eisen T, Porta C, et al. (2012) Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 23:vii65–vii71.
28. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. (2013) External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 14:141–148.
29. Kanzaki R, Higashiyama M, Fujiwara A, et al. (2011) Long-term results of surgical resection for pulmonary metastasis from renal cell carcinoma: a 25-year single-institution experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 39:167–172.
30. Israel GM, Bosniak MA (2005) An update of the Bosniak renal cyst classification system. *Urology* 66:484–488.
31. Leder RA (1999) Radiological approach to renal cysts and the Bosniak classification system. *Curr Opin Urol* 9:129–133.
32. La Rochelle J, Wood C, Bex A (2013) Refining the Use of Cytoreductive Nephrectomy in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Semin Oncol* 40:429–435.
33. Répartition anatomique des essais cliniques - Institut National Du Cancer. <http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques/repartition-anatomique-des->

essais-cliniques/liste-etude?type=search=ensembleliste&idSpecialite=&idOrgane=48. Accessed 13 May 2014

34. Kunkle DA, Kutikov A, Uzzo RG (2009) Management of small renal masses. *Semin Ultrasound CT MR* 30:352–358.
35. Wagstaff PGK, Zondervan PJ, Rosette JJMCH de la, Laguna MP (2014) The Role of Imaging in the Active Surveillance of Small Renal Masses. *Curr Urol Rep* 15:1–8.
36. Alasker A, Williams SK, Ghavamian R (2013) Small Renal Mass: To Treat or Not To Treat. *Curr Urol Rep* 14:13–18.
37. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM (1996) Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 335:865–875.
38. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. (2007) Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 356:115–124.
39. Banumathy G, Cairns P (2010) Signaling pathways in renal cell carcinoma. *Cancer Biol Ther* 10:658–664.
40. Jonasch E, Futreal PA, Davis IJ, et al. (2012) State of the Science: An Update on Renal Cell Carcinoma. *Mol Cancer Res* 10:859–880.
41. Albini A, Noonan DM, Ferrari N (2007) Molecular Pathways for Cancer Angiogenesis. *Clin Cancer Res* 13:4320–4325.
42. Cho I-C, Chung J (2012) Current Status of Targeted Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma. *Korean J Urol* 53:217.
43. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Accessed 1 May 2014
44. Gross-Goupil M, Escudier B (2010) [Targeted therapies: sequential and combined treatments]. *Bull Cancer (Paris)* 97:65–71.
45. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. (2007) Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of

metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 370:2103–2111.

46. Méjean A, Le Bret T (2008) Prise en charge du cancer rénal métastatique. *Prog En Urol* 18, Supplement 7:S298–S308.
47. Escudier B, Kataja V (2009) Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 20:iv81–iv82.
48. Faris JE, Michaelson MD (2010) Targeted therapies: Sunitinib versus interferon- α in metastatic RCC. *Nat Rev Clin Oncol* 7:7–8.
49. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. (2010) Phase III Trial of Bevacizumab Plus Interferon Alfa-2a in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (AVOREN): Final Analysis of Overall Survival. *J Clin Oncol* 28:2144–2150.
50. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. (2010) Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 116:4256–4265.
51. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. (2007) Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 356:125–134.
52. Weichselbaum RR, Hellman S (2011) Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol* 8:378–382.
53. Naito S, Yamamoto N, Takayama T, et al. (2010) Prognosis of Japanese Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients in the Cytokine Era: A Cooperative Group Report of 1463 Patients. *Eur Urol* 57:317–326.
54. Niibe Y, Hayakawa K (2010) Oligometastases and Oligo-recurrence: The New Era of Cancer Therapy. *Jpn J Clin Oncol* 40:107–111.
55. Niibe Y, Chang JY (2012) Novel Insights of Oligometastases and Oligo-Recurrence and Review of the Literature. *Pulm Med* 2012:1–5.
56. Cornelis F, Saut O, Cumsille P, et al. (2013) In vivo mathematical modeling of tumor growth from imaging data: Soon to come in the future? *Diagn Interv Imaging* 94:593–600

57. Lussier YA, Khodarev NN, Regan K, et al. (2012) Oligo- and Polymetastatic Progression in Lung Metastasis(es) Patients Is Associated with Specific MicroRNAs. *PLoS ONE* 7:e50141.
58. Lussier YA, Xing HR, Salama JK, et al. (2011) MicroRNA Expression Characterizes Oligometastasis(es). *PLoS ONE* 6:e28650.
59. Park S-M, Gaur AB, Lengyel E, Peter ME (2008) The miR-200 family determines the epithelial phenotype of cancer cells by targeting the E-cadherin repressors ZEB1 and ZEB2. *Genes Dev* 22:894–907.
60. Nakada C, Matsuura K, Tsukamoto Y, et al. (2008) Genome-wide microRNA expression profiling in renal cell carcinoma: significant down-regulation of miR-141 and miR-200c. *J Pathol* 216:418–427.
61. Peinado H, Olmeda D, Cano A (2007) Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype? *Nat Rev Cancer* 7:415–428.
62. Bushati N, Cohen SM (2007) microRNA Functions. *Annu Rev Cell Dev Biol* 23:175–205.
63. Du M, Lu D, Wang Q, et al. (2014) Genetic variations in microRNAs and the risk and survival of renal cell cancer. *Carcinogenesis*.
64. Huang Y, Dai Y, Yang J, et al. (2009) Microarray analysis of microRNA expression in renal clear cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol EJSO* 35:1119–1123.
65. Juan D, Alexe G, Antes T, et al. (2010) Identification of a MicroRNA Panel for Clear-cell Kidney Cancer. *Urology* 75:835–841.
66. Nakada C, Matsuura K, Tsukamoto Y, et al. (2008) Genome-wide microRNA expression profiling in renal cell carcinoma: significant down-regulation of miR-141 and miR-200c. *J Pathol* 216:418–427.
67. Roth C, Rack B, Müller V, et al. (2010) Circulating microRNAs as blood-based markers for patients with primary and metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res* 12:R90.
68. Hofmann H-S, Neef H, Krohe K, et al. (2005) Prognostic Factors and Survival after Pulmonary Resection of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 48:77–82.

69. Rao P, Escudier B, de Baere T (2011) Spontaneous regression of multiple pulmonary metastases after radiofrequency ablation of a single metastasis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 34:424–430.
70. Ellis MC, Hessman CJ, Weerasinghe R, et al. (2011) Comparison of pulmonary nodule detection rates between preoperative CT imaging and intraoperative lung palpation. *Am J Surg* 201:619–622.
71. Park E-A, Goo JM, Lee JW, et al. (2009) Efficacy of computer-aided detection system and thin-slab maximum intensity projection technique in the detection of pulmonary nodules in patients with resected metastases. *Invest Radiol* 44:105–113.
72. Renaud S, Falcoz PE, Alifano M, et al. (2014) Systematic lymph node dissection in lung metastasectomy of renal cell carcinoma: An 18 years of experience. *J Surg Oncol* 109:823–829.
73. Renaud S, Falcoz P-E, Olland A, Massard G (2013) Should mediastinal lymphadenectomy be performed during lung metastasectomy of renal cell carcinoma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 16:525–528.
74. Saisho S, Nakata M, Sawada S, et al. (2009) Evaluation of video-assisted thoracoscopic surgery for pulmonary metastases: 11-years of experience. *Surg Endosc* 23:55–61.
75. Shiono S, Ishii G, Nagai K, et al. (2005) Predictive Factors for Local Recurrence of Resected Colorectal Lung Metastases. *Ann Thorac Surg* 80:1040–1045.
76. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, et al. (1998) Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 16:2261–2266.
77. Meimarakis G, Angele M, Staehler M, et al. (2011) Evaluation of a new prognostic score (Munich score) to predict long-term survival after resection of pulmonary renal cell carcinoma metastases. *Am J Surg* 202:158–167.
78. Stéphan F, Boucheseiche S, Hollande J, et al. (2000) Pulmonary complications following lung resection*: A comprehensive analysis of incidence and possible risk factors. *CHEST J* 118:1263–1270.
79. Soga N, Yamakado K, Gohara H, et al. (2009) Percutaneous radiofrequency ablation for unresectable pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *BJU Int* 104:790–794.

80. Shu Yan Huo A, Lawson Morris D, King J, Glenn D (2009) Use of percutaneous radiofrequency ablation in pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 16:3169–3175.
81. Detterbeck FC (2010) Radiofrequency ablation (RFA) of pulmonary metastases: technical success vs. actual benefit. *Ann Surg Oncol* 17:1214; author reply 1215.
82. Hiraki T, Mimura H, Gobara H, et al. (2008) Repeat Radiofrequency Ablation for Local Progression of Lung Tumors: Does It Have a Role in Local Tumor Control? *J Vasc Interv Radiol* 19:706–711.
83. Bang HJ, Littrup PJ, Goodrich DJ, et al. (2012) Percutaneous cryoablation of metastatic renal cell carcinoma for local tumor control: feasibility, outcomes, and estimated cost-effectiveness for palliation. *J Vasc Interv Radiol JVIR* 23:770–777.
84. Sano Y, Kanazawa S, Mimura H, et al. (2008) A Novel Strategy for Treatment of Metastatic Pulmonary Tumors: Radiofrequency Ablation in Conjunction with Surgery. *J Thorac Oncol* March 2008 3:283–288.
85. Widder J, Klinkenberg TJ, Ubbels JF, et al. (2013) Pulmonary oligometastases: Metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy? *Radiother Oncol* 107:409–413.
86. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, et al. (2012) Stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *Lung Cancer* 75:77–81.
87. Fokas E, Henzel M, Hamm K, et al. (2010) Radiotherapy for Brain Metastases from Renal Cell Cancer: Should Whole-Brain Radiotherapy Be Added to Stereotactic Radiosurgery? *Strahlenther Onkol* 186:210–217.
88. Hunter GK, Balagamwala EH, Koyfman SA, et al. (2012) The efficacy of external beam radiotherapy and stereotactic body radiotherapy for painful spinal metastases from renal cell carcinoma. *Pract Radiat Oncol* 2:e95–e100.
89. Zelefsky MJ, Greco C, Motzer R, et al. (2012) Tumor Control Outcomes After Hypofractionated and Single-Dose Stereotactic Image-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy for Extracranial Metastases From Renal Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol* 82:1744–1748.

90. Baère T de (2011) Lung Tumor Radiofrequency Ablation: Where Do We Stand? *Cardiovasc Intervent Radiol* 34:241–251.
91. Steinke K, Haghighi KS, Wulf S, Morris DL (2005) Effect of vessel diameter on the creation of ovine lung radiofrequency lesions in vivo: Preliminary results. *J Surg Res* 124:85–91.
92. Palussière J, Marcet B, Descat E, et al. (2011) Lung Tumors Treated With Percutaneous Radiofrequency Ablation: Computed Tomography Imaging Follow-Up. *Cardiovasc Intervent Radiol* 34:989–997.
93. Rasmussen F, Madsen HHT (2011) Imaging follow-up of RF ablation of lung tumours. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc* 11 Spec No A:S123–128.
94. Abtin FG, Eradat J, Gutierrez AJ, et al. (2012) Radiofrequency ablation of lung tumors: imaging features of the postablation zone. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc* 32:947–969.
95. Chu KF, Dupuy DE (2014) Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nat Rev Cancer* 14:199–208.
96. Anderson EM, Lees WR, Gillams AR (2009) Early Indicators of Treatment Success After Percutaneous Radiofrequency of Pulmonary Tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol* 32:478–483.
97. Miao Y, Ni Y, Bosmans H, et al. (2001) Radiofrequency Ablation for Eradication of Pulmonary Tumor in Rabbits. *J Surg Res* 99:265–271.
98. Gadaleta C, Mattioli V, Colucci G, et al. (2004) Radiofrequency ablation of 40 lung neoplasms: preliminary results. *AJR Am J Roentgenol* 183:361–368.
99. Yamamoto A, Nakamura K, Matsuoka T, et al. (2005) Radiofrequency ablation in a porcine lung model: correlation between CT and histopathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 185:1299–1306.
100. Singnurkar A, Solomon SB, Gönen M, et al. (2010) 18F-FDG PET/CT for the Prediction and Detection of Local Recurrence After Radiofrequency Ablation of Malignant Lung Lesions. *J Nucl Med* 51:1833–1840.
101. Harada S, Sato S, Suzuki E, et al. (2011) The usefulness of pre-radiofrequency ablation SUV(max) in

18F-FDG PET/CT to predict the risk of a local recurrence of malignant lung tumors after lung radiofrequency ablation. *Acta Med Okayama* 65:395–402.

102. Bonichon F, Palussière J, Godbert Y, et al. (2013) Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT for assessing response to radiofrequency ablation treatment in lung metastases: a multicentre prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40:1817–1827.
103. Baère T de, Palussière J, Aupérin A, et al. (2006) Midterm Local Efficacy and Survival after Radiofrequency Ablation of Lung Tumors with Minimum Follow-up of 1 Year: Prospective Evaluation. *Radiology* 240:587–596.
104. Hu X, Zhang F, Liu X-R, et al. (2014) Efficacy and Potential MicroRNA Mechanism for Computed Tomography-Guided Percutaneous Radiofrequency Ablation of Primary Lung Cancer and Lung Metastasis from Liver Cancer. *Cell Physiol Biochem* 33:1261–1271.
105. Kashima M, Yamakado K, Takaki H, et al. (2011) Complications after 1000 lung radiofrequency ablation sessions in 420 patients: a single center's experiences. *AJR Am J Roentgenol* 197:W576–580.
106. Gillams AR, Lees WR (2007) Analysis of the factors associated with radiofrequency ablation-induced pneumothorax. *Clin Radiol* 62:639–644.
107. Palussière J, Canella M, Cornelis F, et al. (2013) Retrospective review of thoracic neural damage during lung ablation - what the interventional radiologist needs to know about neural thoracic anatomy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 36:1602–1613.
108. Alexander ES, Hankins CA, Machan JT, et al. (2013) Rib Fractures after Percutaneous Radiofrequency and Microwave Ablation of Lung Tumors: Incidence and Relevance. *Radiology* 266:971–978.
109. Jeannin A, Saignac P, Palussière J, et al. (2009) Massive systemic air embolism during percutaneous radiofrequency ablation of a primary lung tumor. *Anesth Analg* 109:484–486.
110. Burgoyne LL, Pereiras LA, Laningham F, et al. (2008) Near-fatal acute bronchovenous fistula in a child undergoing radiofrequency ablation of a metastatic lung tumor. *Paediatr Anaesth* 18:1131–1133.

111. Cannella M, Cornelis F, Descat E, et al. (2011) Bronchopleural Fistula After Radiofrequency Ablation of Lung Tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol* 34:171–174.
112. Cahalane AM, Kelly RM, O'Neill A, et al. (2012) Bronchopleural cutaneous fistula after pulmonary radiofrequency ablation: treatment with low-adherent paraffin gauze dressing. *J Vasc Interv Radiol JVIR* 23:283–285.
113. Alberti N, Ferretti G, Buy X, et al. (2014) Diaphragmatic Hernia After Lung Percutaneous Radiofrequency Ablation: Incidence and Risk Factors. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1–7.
114. Alberti N, Frulio N, Trillaud H, et al. (2014) Pulmonary aspergilloma in a cavity formed after percutaneous radiofrequency ablation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 37:537–540.
115. Soh J, Toyooka S, Gobara H, et al. (2012) A case of delayed massive hemothorax caused by the rupture of a pulmonary artery pseudoaneurysm after radiofrequency ablation of lung tumors. *Jpn J Clin Oncol* 42:646–649.
116. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf.
117. Gillams AR, Lees WR (2008) Radiofrequency ablation of lung metastases: factors influencing success. *Eur Radiol* 18:672–677.
118. Lesser TG, Ritter F, Schlosser H, et al. (2011) Effects of radiofrequency ablation on normal lung tissue in a swine model. *Acad Radiol* 18:1318–1323.
119. Hiraki T, Mimura H, Gobara H, et al. (2008) Repeat radiofrequency ablation for local progression of lung tumors: does it have a role in local tumor control? *J Vasc Interv Radiol JVIR* 19:706–711.
120. Shuster JJ (1991) Median follow-up in clinical trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 9:191–192.
121. Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, et al. (2009) Image-guided Tumor Ablation: Standardization of Terminology and Reporting Criteria. *J Vasc Interv Radiol* 20:S377–S390.
122. Palussière J, Gómez F, Cannella M, et al. (2012) Single-Session Radiofrequency Ablation of Bilateral

Lung Metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 35:852–859.

123. Hoffmann NE, Gillett MD, Cheville JC, et al. (2008) Differences in Organ System of Distant Metastasis by Renal Cell Carcinoma Subtype. *J Urol* 179:474–477.
124. Kyoda Y, Kobayashi K, Hirobe M, et al. (2014) Evaluation of long-term outcome for patients with renal cell carcinoma after surgery: analysis of cancer deaths occurring more than 10 years after initial treatment. *Int J Clin Oncol* 19:146–151.
125. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A (2014) Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 64:9–29.
126. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, et al. (2002) Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 20:4559–4566.
127. Russo P, Jang TL, Pettus JA, et al. (2008) Survival rates after resection for localized kidney cancer: 1989 to 2004. *Cancer* 113:84–96.
128. Antonelli A, Cozzoli A, Zani D, et al. (2007) The follow-up management of non-metastatic renal cell carcinoma: definition of a surveillance protocol. *BJU Int* 99:296–300.
129. Eggener SE, Yossepowitch O, Pettus JA, et al. (2006) Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 24:3101–3106.
130. Meskawi M, Sun M, Trinh Q-D, et al. (2012) A Review of Integrated Staging Systems for Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 62:303–314.
131. Hoffmann RT, Jakobs TF, Lubienski A, et al. (2006) Percutaneous radiofrequency ablation of pulmonary tumors—Is there a difference between treatment under general anaesthesia and under conscious sedation? *Eur J Radiol* 59:168–174.
132. Yasui K, Kanazawa S, Sano Y, et al. (2004) Thoracic Tumors Treated with CT-guided Radiofrequency Ablation: Initial Experience. *Radiology* 231:850–857.

133. Lee JM, Jin GY, Goldberg SN, et al. (2004) Percutaneous Radiofrequency Ablation for Inoperable Non-Small Cell Lung Cancer and Metastases: Preliminary Report. *Radiology* 230:125–134.
134. J. B. Battistuzzi, J. Palussiere. Le scanner est-il la référence pour le guidage lors de radiofréquences pulmonaires ? *JFR* 2013
135. Yalcioğlu O, Roberts WW, Chan T, et al. (2001) Prognostic assessment of nonmetastatic renal cell carcinoma: a clinically based model. *Urology* 58:141–145.
136. Eggener SE, Yossepowitch O, Kundu S, et al. (2008) Risk Score and Metastasectomy Independently Impact Prognosis of Patients With Recurrent Renal Cell Carcinoma. *J Urol* 180:873–878.
137. Yang JC, Abad J, Sherry R (2006) Treatment of Oligometastases After Successful Immunotherapy. *Semin Radiat Oncol* 16:131–135.
138. Kim JJ, Park J-K, Wang Y-P (2011) Surgical Resection of Pulmonary Metastasis from Renal Cell Carcinoma. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 44:159.
139. Chen F, Fujinaga T, Shoji T, et al. (2008) Pulmonary resection for metastasis from renal cell carcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 7:825–828.
140. Pastorino U, McCormack PM, Ginsberg RJ (1998) A new staging proposal for pulmonary metastases. The results of analysis of 5206 cases of resected pulmonary metastases. *Chest Surg Clin N Am* 8:197–202.
141. Casiraghi M, De Pas T, Maisonneuve PE, et al. (2011) A 10-Year Single-Center Experience on 708 Lung Metastasectomies: The Evidence of the “International Registry of Lung Metastases.” *J Thorac Oncol* August 2011 6:1373–1378.
142. Hofmann H-S, Neef H, Krohe K, et al. (2005) Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 48:77–81; discussion 81–82.
143. Renaud S, Falcoz P e., Alifano M, et al. (2014) Systematic lymph node dissection in lung metastasectomy of renal cell carcinoma: An 18 years of experience. *J Surg Oncol* 109:823–829.

144. Choueiri TK, Rini BI, Garcia JA, et al. (2007) Prognostic factors associated with long-term survival in previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 18:249–255.
145. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, BouMerhi G, et al. (2005) Validation and Extension of the Memorial Sloan-Kettering Prognostic Factors Model for Survival in Patients With Previously Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 23:832–841.
146. Yamakado K, Hase S, Matsuoka T, et al. (2007) Radiofrequency ablation for the treatment of unresectable lung metastases in patients with colorectal cancer: a multicenter study in Japan. *J Vasc Interv Radiol JVIR* 18:393–398.
147. Raj GV, Thompson RH, Leibovich BC, et al. (2008) Preoperative Nomogram Predicting 12-Year Probability of Metastatic Renal Cancer. *J Urol* 179:2146–2151.
148. Iacovelli R, Lanoy E, Albiges L, Escudier B (2012) Tumour burden is an independent prognostic factor in metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int* 110:1747–1753.
149. Cho S, Song IH, Yang HC, Jheon S (2013) Prognostic factors of pulmonary metastasis from colorectal carcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 17:303–307.
150. Kendal WS (2014) Oligometastasis as a predictor for occult disease. *Math Biosci* 251:1–10.
151. Gillams A, Khan Z, Osborn P, Lees W (2013) Survival after radiofrequency ablation in 122 patients with inoperable colorectal lung metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 36:724–730.
152. Hiraki T, Gobara H, Mimura H, et al. (2011) Percutaneous radiofrequency ablation of clinical stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 142:24–30.
153. Palussière J, Canella M, Cornelis F, et al. (2013) Retrospective review of thoracic neural damage during lung ablation – what the interventional radiologist needs to know about neural thoracic anatomy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 36:1602–1613.
154. Nour-Eldin N-EA, Naguib NNN, Mack M, et al. (2011) Pulmonary hemorrhage complicating radiofrequency ablation, from mild hemoptysis to life-threatening pattern. *Eur Radiol* 21:197–204.

155. Sano Y, Kanazawa S, Gobara H, et al. (2007) Feasibility of percutaneous radiofrequency ablation for intrathoracic malignancies. *Cancer* 109:1397–1405.

ANNEXE

Tableau II

Grade de Fuhrman. Le grade de Fuhrman peut être appliqué à tous les types de carcinomes à cellules rénales.

Table II

Fuhrman grade. Fuhrman grade can be applied to all types of renal cell carcinomas.

Taille noyau	Contours noyau	Nucléoles	Cellules monstrueuses
Grade I : rond, Petites tailles Environ 10 microns	Réguliers	Absents ou imperceptibles	0
Grade II : plus Volumineux Environ 15 microns	Discrètes Irrégularités	Visible à G X 400	0
Grade III : Volumineux Environ 20 microns	Nettement irréguliers	Visible à G X 100	0
Grade IV	Irréguliers Multilobés	Idem grade III	Cellules Monstrueuses







Annexe 1- Tableau récapitulatif des caractéristiques du grade de Fuhrman

AFFECTION	GÈNE	TYPE DE TUMEURS RÉNALES	AUTRES MANIFESTATIONS CLINIQUES
Maladie de von Hippel-Lindau	<i>VHL</i> 3p25-26	Carcinome à cellules claires bilatéral et multifocal	Hémangioblastomes du SNC et de la rétine, kystes rénaux, kystes et tumeurs endocrines du pancréas, phéochromocytomes, tumeurs du sac endolymphatique
Cancer papillaire héréditaire	<i>MET</i> 7q31	Carcinome papillaire de type 1, bilatéral et multifocal	Non
Léiomyomatose cutané-utérine héréditaire avec cancer papillaire	<i>FH</i> 1q42-43	Carcinome papillaire de type 2, carcinome des tubes collecteurs, unilatéral et unique	Léiomyomes cutanés et utérins, léiomyosarcomes utérins, (cancer du sein, cancer de la vessie)
Syndrome de Birt-Hogg-Dubé	<i>BHD</i> 17p11.2	Cancers hybrides, chromophobes, oncocytomes, carcinome à cellules claires	Fibrolliculomes, trichodiscomes, acrochordons, pneumothorax, kystes pulmonaires, polypes colorectaux
Translocations constitutionnelles du chromosome 3	Inconnu <i>VHL?</i>	Carcinome à cellules claires bilatéral et multifocal	Non
Cancer à cellules claires familial	Inconnu	Carcinome à cellules claires souvent unique	Non
Paragangliome héréditaire	<i>SDHB</i> 1p36	Carcinome à cellules claires	Paragangliomes et phéochromocytomes
Sclérose tubéreuse de Bourneville	<i>TSC1</i> , 9q34 <i>TSC2</i> , 16p13	Carcinome à cellules claires, angiomyolipomes	Kystes rénaux, angiofibromes faciaux, fibromes péri-unguéaux, plaques en « peau de chagrin », macules hypopigmentées, tubers cérébraux, rhabdomyomes cardiaques
Hyperparathyroïdie avec tumeurs des mâchoires	<i>HRPT2</i> 1q25-32	Carcinome papillaire, néphroblastome tardif	Adénomes parathyroïdiens, tumeurs ostéofibreuses de la mandibule et du maxillaire, kystes et hamartomes rénaux
Cancer papillaire familial de la thyroïde avec tumeurs rénales papillaires	Inconnu 1q21	Carcinome et adénomes papillaires	Cancer papillaire de la thyroïde
Diabète MODY5	<i>HNF1β</i> 17cen-q21.3	Carcinome chromophobe	Diabète de type 2, reins dysplasiques, kystes rénaux, oligoméganéphonie, maladie glomérulokystique familiale

Annexe 2 - Tableau récapitulatif des cancers du rein héréditaires

<p>Tumeurs à cellules rénales Carcinome à cellules claires Carcinome kystique multiloculaire à cellules claires Carcinome papillaire du rein Carcinome chromophile du rein Carcinome des tubes collecteurs de Bellini Carcinome médullaire du rein Carcinome avec translocation Xp11 Carcinome associé au neuroblastome Carcinome fusiforme et tubulaire mucineux Carcinome inclassable Adénome papillaire Oncocytome</p>	<p>Tumeurs mésenchymateuses Survenant principalement chez les enfants Sarcome à cellules claires Tumeur rhabdoïde Néphrome mésoblastique congénital Tumeur rénale ossifiante des enfants</p> <p>Survenant principalement chez les adultes Léiomyosarcome Angiosarcome Rhabdomyosarcome Histiocytome fibreux malin Hémangiopéricytome Ostéosarcome Angiomyolipome Angiomyolipome épithélioïde Léiomyome Hémangiome Lymphangiome Tumeur cellulaire juxta glomérulaire Tumeur cellulaire interstitielle réno-médullaire Schwannome Tumeur fibreuse solitaire</p>
<p>Tumeurs métanéphriques Adénome métanéphrique Adénofibrome métanéphrique Tumeur stromale métanéphrique</p>	
<p>Tumeurs néphroblastiques Restes néphrogéniques Néphroblastome Néphroblastome kystique partiellement différencié</p>	
<p>Tumeurs neuro-endocrines Carcinoïde Carcinome neuro-endocrine Tumeur primitive neuro-ectodermique Neuroblastome Pheochromocytome</p>	<p>Tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses Néphrome kystique Tumeur mixte épithéliale et stromale Sarcome synovial</p>
<p>Tumeurs cellulaires germinales Tératome Choriocarcinome</p>	<p>Tumeurs hématopoïétiques et lymphoïdes Lymphome Leucémie Plasmocytome</p>
	<p>Tumeurs métastatiques</p>

Annexe 3 - Classification WHO des tumeurs du rein

TYPE I 	Densité hydrique Pas de prise de contraste Limites régulières sans paroi visible	Kyste simple ↓ Aucune surveillance
TYPE II* 	Fine (s) cloison (s) (1 à 2 cloisons) Fines calcifications Limites régulières sans paroi visible	Kyste discrètement remanié ↓ Aucune surveillance
TYPE III  	Cloisons nombreuses et/ou épaisses Paroi épaisse uniforme Discrètes irrégularités pariétales Calcifications épaisses ou irrégulières Rehaussement de la paroi ou des cloisons	Kyste remanié Kyste multiloculaire Tumeur kystique (cancer ou néphrome kystiques) ↓ Exérèse chirurgicale
TYPE IV  	Paroi épaisse et très irrégulière Végétations ou nodules muraux Cloisons épaisses et irrégulières Rehaussement de la composante solide	Carcinome kystique (uni ou multiloculaire) Carcinome massivement nécrosé ↓ Exérèse chirurgicale

* La classification distingue également un type IIF (F pour follow-up) correspondant à une lésion intermédiaire entre le type II et III, nécessitant une surveillance annuelle.

Annexe 4 - Classification de Bosniak

CT and PET/CT Imaging Features Suggestive of Residual or Recurrent Tumor after RFA			
Imaging Feature	Early Phase (≤1 wk after RFA)	Intermediate Phase (>1 wk to 2 mo after RFA)	Late Phase (>2 mo after RFA)
CT appearance	Incomplete envelopment of ablated tumor by ground-glass opacity	Change from ground-glass opacity to solid opacity	Change from ground-glass opacity to solid opacity, development of nodules along electrode track or tines
Size	Lack of enlargement of ablation zone beyond preablation size	Growth of ablation zone beyond early phase	Growth of ablation zone after 3 months, growth of ablation zone beyond preablation size by 6 months
Enhancement	Enhancement more than preablation tumor, central or nodular enhancement > 10 mm, enhancement > 15 HU at densitometry	Enhancement more than preablation tumor, central or nodular enhancement > 10 mm, enhancement > 15 HU at densitometry	Enhancement more than preablation tumor, central or nodular enhancement > 10 mm, enhancement > 15 HU at densitometry
Uptake and activity at PET/CT	Too early for definite PET/CT evaluation	Less than 60% reduction of uptake at 2 months, relative to preablation baseline	Persistent uptake centrally or at region of ablated tumor, increased activity after 2 months, development of nodular activity at site of original tumor nodule

Annexe 5 - Récapitulatif de l'aspect en imagerie en post-RF[94]

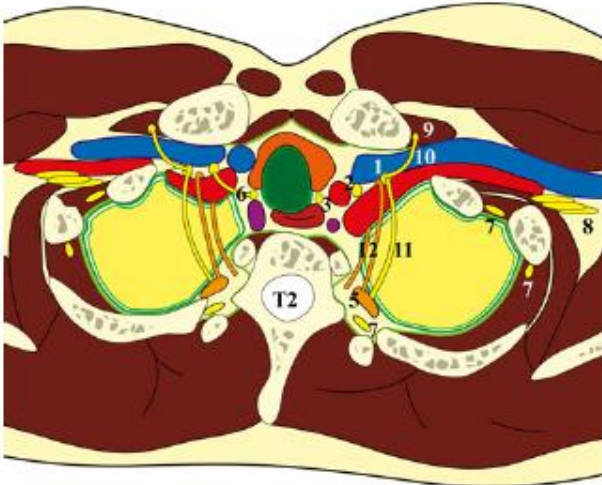


Fig. 4 Anatomy review at T2 showing the location of the phrenic nerve (1), vagus nerve (2), left recurrent laryngeal nerve (3), stellate ganglion (5), right recurrent nerve (6), intercostal nerve (7), brachial plexus (8), subclavian nerve (9), phrenicosubclavian anastomosis (10), phrenicosympathetic anastomosis (11), and sympathetic loop (between the stellate and vertebral ganglia) (12)

Complications: Anatomy Review

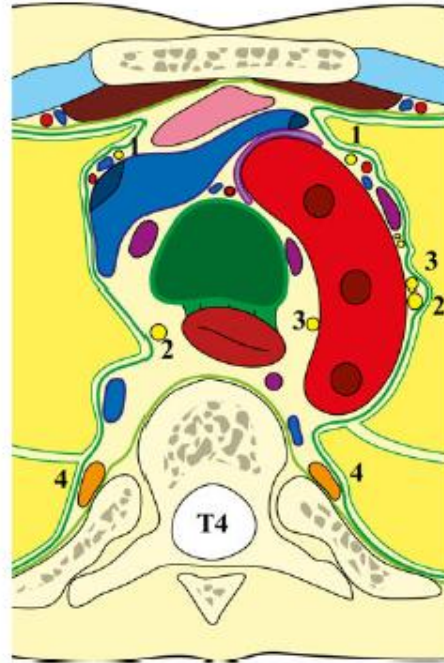


Fig. 5 Anatomy review at T4 showing the location of the phrenic nerve (1), vagus nerve (2), left recurrent laryngeal nerve (3), sympathetic trunk (4)

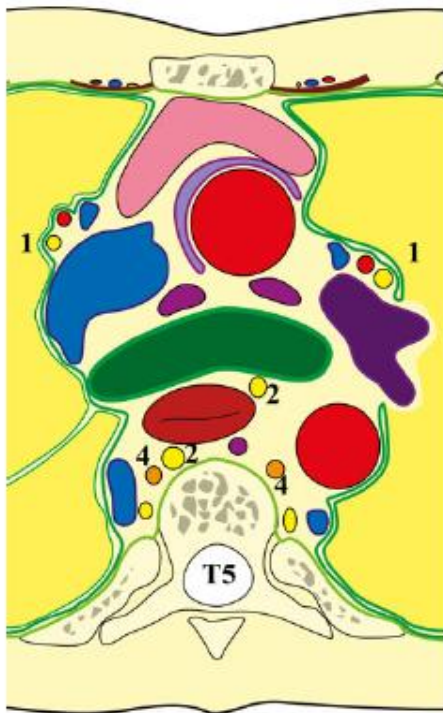


Fig. 6 Anatomy review at T5 showing the location of the phrenic nerve (1), vagus nerve (2), sympathetic trunk (4)

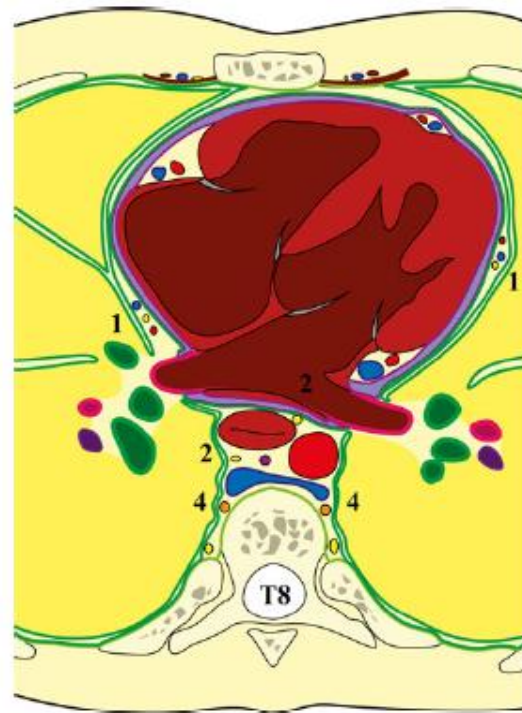


Fig. 7 Anatomy review at T8 showing the location of the phrenic nerve (1), vagus nerve (2), sympathetic trunk (4)

Annexe 6 - Anatomie médiastinale

[107]

TABLE 1. Targeted agents for metastatic renal cell cancer (approved): key results of phase III study

Agent	Setting	No.	ORR (%)	DCR ^a (%) CR+PR+SD	Median PFS (mo)	Median OS (mo)
Sunitinib vs. IFN- α [43]	1st-line	750	31 vs. 6 ^c	0+31+48 vs. 0+6+49	11.0 vs. 5.1 ^c	26.4 vs. 21.8 26.4 vs. 20.0 ^c (censored)
Temsirolimus vs. IFN- α [41]	1st-line Poor risk	626	8.6 vs. 4.8	32.1 vs. 15.5 CB ^b (OR+SD \geq 24 wk)	3.8 vs. 1.9 ^c	10.9 vs. 7.3c
Bevacizumab + IFN- α vs. placebo + IFN- α (AVOREN) [24]	1st-line	649	31 vs. 13 ^c	1+30+46 vs. 2+11+50	10.2 vs. 5.4 ^c	23.3 vs. 21.3
Bevacizumab + IFN- α vs. IFN- α (CALBG 90206) [25]	1st-line	732	26 vs. 13 ^c	-	8.5 vs. 5.2 ^c	18.3 vs. 17.4
Pazopanib vs. placebo [39]	1st-line	233	32 vs. 4 ^c	<1+30+38 vs. 0+3+41	11.1 vs. 2.8 ^c	22.9 vs. 20.5
Sorafenib vs. placebo [42]	2nd	202	29 vs. 3 ^c		7.4 vs. 4.2 ^c	
	2nd-line	903	10 vs. 2 ^c	<1+10+74 vs. 0+2+53	5.5 vs. 2.8 ^c	17.8 vs. 15.2 17.8 vs. 14.3 ^c (censored)
Everolimus vs. placebo [36]	2nd-line	416	1.8 vs. 0	0+27+67 vs. 0+0+32	4.9 vs. 1.9 ^c	14.8 vs. 14.4
Axitinib vs. sorafenib [40]	2nd-line	723	19 vs. 9 ^c	0+19+50 vs. 0+9+54	6.7 vs. 4.7 ^c	NA

ORR, objective response rate; SD, stable disease; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; IFN- α , interferon alpha; AVOREN, Avastin and Roferon in Renal Cell Carcinoma; CALBG, Cancer and Leukemia Group B; NA, not available.

^aDCR (disease control rate), CR (complete response)+PR (partial response)+SD (stable disease) \geq 3 mo, ^bCB, clinical benefit; OR, objective response (CR+PR), ^cStatistically significant.

Annexe 7 - Tableau récapitulatif des essais principaux des différentes thérapies ciblées [42]

LE SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

RESUME

Objectif :

Evaluer l'efficacité oncologique, la survie et les complications du traitement d'ablation par radiofréquence pulmonaire (RF) des métastases de cancer à cellules rénales.

Matériels et méthodes :

Etude rétrospective (2003 – 2013) avec un recueil consécutif de 53 patients traités par RF percutanée avec un maximum de 6 lésions à traiter par patients. Les objectifs principaux sont l'analyse de l'efficacité, de la survie (globale et sans progression) et des complications. Le stade tumoral, l'histologie de la tumeur primitive, le grade de Fuhrman, la présence de métastases extra-pulmonaires pré-RF, l'âge, le nombre et la taille des lésions ont été analysés.

Résultats :

100 nodules tumoraux ont été traités par RF au cours de 65 procédures avec un taux de 4% de complications graves selon la classification CTCAEv4.0. Le taux de survie à 5 ans est de 62% (Intervalle de confiance IC 95% 0.44-0.75) et une médiane de survie sans progression de 9,9 mois pour un suivi moyen de 61 mois (IC : 43 – 83). 9 nodules (9%) ont présenté une récurrence locale parmi lesquels 6 ont bénéficié d'une nouvelle RF soit une efficacité primaire de 91%. Une seconde RF a été réalisée dans l'histoire de la maladie pour 25% des patients. Le stade tumoral de la classification TNM et le nombre de localisations pulmonaires sont retrouvés comme facteur pronostiques respectivement pour la survie globale et la survie sans progression pulmonaire.

Conclusion :

La RF percutanée des métastases pulmonaires des cancers du rein est une technique sûre et efficace dans la prise en charge du patient métastatique

ABSTRACT

Background: To determinate safety and efficacy of radiofrequency ablation (RFA) in the local treatment of lung metastases arising renal cell carcinoma (RCC)

Patients and methods: Between 2003 and 2013, we studied retrospectively 53 patients (mean age 65 years) treated for metastatic RCC with a maximum of 6 lung metastases by RFA. The end points were local efficacy, survival (overall (OS) and disease-free) analysed by Kaplan-Meier method and complications graded by the CTCAE classification. We analysed clinicopathological data as Tumoral staging of TNM classification, primitive tumor histology, Fuhrman grade, age, number and size of lung metastases and extra-pulmonary metastases pre-radiofrequency. Multivariate analyse was performed by Cox model.

Results: A total of 100 metastases were treated by RFA. Median follow-up time was 61 months (range 43 – 83). The 5-year survival rates was 62% (95% confidence interval CI 0.44 – 0.75) and disease free-survival was 18% with a median time of 9.9 months (95% CI 6 – 16). 9 recurrences on RFA sites were noted during follow-up and 13 patients (25%) with lung recurrence could be treated by another RFA. We report 3% of major complications (grade 3 and 4 of CTCAE classification). Tumoral staging of the TNM classification and number of lung metastases to treat were prognostic factor respectively for OS and lung progression.

Conclusion: RFA is safe and efficient in the treatment of lung metastasis from RCC with an increase OS. RFA is an alternative to surgery by the ability to repeat procedures and by low morbidity.