



**HAL**  
open science

**Impact pronostique des rapports  
neutrophiles/lymphocytes pré-opératoire et  
post-opératoire dans le cancer du rein non métastatique  
(UroCCR n°61)**

Clément Allenet

► **To cite this version:**

Clément Allenet. Impact pronostique des rapports neutrophiles/lymphocytes pré-opératoire et post-opératoire dans le cancer du rein non métastatique (UroCCR n°61). Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03113923

**HAL Id: dumas-03113923**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03113923>**

Submitted on 18 Jan 2021

**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**

Présentée et soutenue publiquement par

Clément ALLENET, né le 15 Décembre 1989 à Paris

Le 22 Octobre 2020 à Bordeaux

**Impact pronostique des rapports  
neutrophiles/lymphocytes pré-opératoire et post-  
opératoire dans le cancer du rein non métastatique  
(UroCCR n°61)**

**Directeur de Thèse**

Monsieur le Professeur Jean-Christophe BERNHARD

**Membres du Jury**

**Monsieur le Professeur Grégoire ROBERT**

Président

**Monsieur le Professeur Jérôme RIGAUD**

Rapporteur et juge

**Monsieur le Professeur Franck BLADOU**

Juge

**Monsieur le Professeur Alain RAVAUD**

Juge

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement par

Clément ALLENET, né le 15 Décembre 1989 à Paris

Le 22 Octobre 2020 à Bordeaux

**Impact pronostique des rapports  
neutrophiles/lymphocytes pré-opératoire et post-  
opératoire dans le cancer du rein non métastatique  
(UroCCR n°61)**

**Directeur de Thèse**

Monsieur le Professeur Jean-Christophe BERNHARD

**Membres du Jury**

**Monsieur le Professeur Grégoire ROBERT**

Président

**Monsieur le Professeur Jérôme RIGAUD**

Rapporteur et juge

**Monsieur le Professeur Franck BLADOU**

Juge

**Monsieur le Professeur Alain RAVAUD**

Juge

## **Remerciements**

### **Aux membres du jury,**

#### **A Monsieur le Professeur Grégoire ROBERT**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse, je vous prie sincèrement de recevoir l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect. Je vous remercie également pour l'implication que vous avez pour la formation des internes de Bordeaux.

#### **A Monsieur le Professeur Jérôme RIGAUD**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'être le rapporteur et de juger ce travail de thèse. Je vous remercie pour votre accueil au CHU de Nantes lors de mon inter-CHU ainsi que votre pédagogie et votre simplicité. Je vous prie de recevoir l'expression de ma gratitude pour vos commentaires et votre approbation pour la soutenance.

#### **A Monsieur le Professeur Franck BLADOU**

Je vous remercie de me faire l'honneur d'accepter de juger ce travail et de votre présence. Soyez assuré de ma reconnaissance sincère.

#### **A Monsieur le Professeur Alain RAVAUD**

Je vous remercie de me faire l'honneur d'accepter de juger ce travail et d'apporter votre expertise dans ce travail. Je vous remercie pour votre pédagogie lors des RCP d'onco-urologie.

#### **A Monsieur le Professeur Jean-Christophe BERNHARD**

Vous m'avez fait l'honneur de m'encadrer pour ce travail, je vous en suis très reconnaissant et j'espère avoir été à la hauteur de vos attentes.

### **Aux équipes médicales et paramédicales,**

Je remercie l'ensemble des équipes des services et des blocs opératoires qui m'ont accompagné au long de cet internat pour leur soutien, leur professionnalisme, leur convivialité de jour comme de nuit.

Je ne peux malheureusement pas tous les citer mais vous faites partie du médecin que je suis devenu.

### **A mes chefs et co-internes,**

A mes co-internes du CHU de Bordeaux pendant ces trois stages : Camille, Aurélien, Mélanie, Nam, Grassano, Marquette, Carlito, Max, Hostiou, Eva, Astrid, Antoine, Léa, Michiels, Clara, Floflo.

A mes co-internes du CHU de Nantes pendant ce très bon semestre : Maxime, Graveleau, Poirier, Aïcha, Thomas, Broudeur, la Prud'.

A mes co-internes croisés durant l'internat : Klein, Cazalas, Laura, Candice, Abder, Somuah, Marie, Gaëlle, Tiffany, Yohann, César, Matthieu, Abib, JP, Laure, Hélène, Marine, Véro.

A mes chefs d'Urologie de Bordeaux et de Nantes, merci pour votre apport dans ma formation, votre bienveillance et votre soutien : Benjamin, Raphael, Jocelyn, Vanessa, Jean, Vincent, Sam, Adeline, Christophe, Stéphane, Thomas et Mathilde.

A Clément Klein et Benjamin, merci de m'avoir aidé dans ce travail avec la réalisation des statistiques.

Au bureau de l'AUFA : Maxime et Christine, Michiels et Annabelle, merci pour ces 5 années passées ensembles, votre soutien, votre entraide et c'est parti pour deux ans.

Au Professeur Jean-Marie FERRIERE, vous m'avez fait l'honneur de l'accueil dans votre service pour mon début d'internat. Veuillez croire en mes sincères remerciements pour votre enseignement.

Au Professeur Henri BENSADOUN, je vous prie de recevoir l'expression de ma gratitude pour votre apport pendant mon internat.

Au Docteur Grégoire CAPON pour ta gentillesse et ta formation dans la neuro-urologie et la chirurgie fonctionnelle.

Au Docteur Gilles PASTICIER pour ta patience et ton enseignement au début de mon internat.

Aux gynécologues du CHU de Bordeaux, le Professeur Claude HOCHE, le Docteur Vanessa CONRI, le Docteur Benjamin MERLOT, les chefs : Mathilde, Marine, Marie, Ahlem, mes co-internes : Justine, Maxime, Marine, Marie, Alexandra.

Aux digestifs du CH de Bayonne, le Docteur Renaud GONTIER, le Docteur Laura ETCHECHOURY, le Docteur Saythanome SAYAVONG, le Docteur Romain DIDAILLER, le Docteur Sana ALLAL pour votre formation dans cette spécialité. Au Docteur Ute DURANTEAU pour ces heures de visite et ces innombrables avis en infectiologie.

Aux digestifs du CH de Pau, le Docteur Philippe COUDERC, le Docteur Bruno DEHAYE, le Docteur Maxence NOC, le Docteur Maryam HITIER, merci pour votre accueil dans le service de chirurgie digestive et votre bienveillance.

Aux Libournais, le Docteur François JUNES, le Docteur Tristan GATEAU et le Docteur Benjamin ROUGET, merci pour votre accueil, votre confiance, votre formation. Merci à Ginette pour ces six mois en ta compagnie.

Aux Nantais, le Professeur Olivier BOUCHOT, le Professeur Georges KARAM, le Docteur Pascal GLEMAIN, le Docteur Marie-Aimée PERROUIN-VERBE, le Docteur Julien BRANCHEREAU, merci pour votre accueil dans votre service, votre apport dans ma formation et ces bons moments.

Aux vasculaires du CH de Pau, le Docteur Gaël LEDOYER, le Docteur Mohamed FAIK, le Docteur Nicolas OTTAVIANI, pour l'accueil, le compagnonnage et le partage de leur savoir dans cette spécialité. Merci également au Docteur Ludivine Taillefer, le Docteur Sophie REQUILLART et le Docteur Rachel DELLIS pour votre accompagnement quotidien en médecine péri-opératoire.

Aux Bayonnais, le Docteur Antoine DOUARD, le Docteur Laurent MASCLE, le Docteur Yann LAMMERTYN, le Docteur Vincent COMAT, merci pour cet excellent dernier semestre, votre gentillesse et votre apport dans ma formation.

Aux gynécologues de la Polyclinique de Courlancy à Reims, le Docteur Pierre-Hervé DORANGEON, le Docteur Stéphane URRUTIAGUER, le Docteur Isabelle VERON pour la patience et votre accueil pour mes premiers pas dans un bloc opératoire. A Fafa ma première maman du bloc et aux équipes du bloc. Aux autres aides-op : France, Zaza et Charlène.

### **Aux amis,**

Aux copains de la première année d'internat à Bordeaux : Yaya, Paul, Cadet, Clément, Molher, Damien, Céline, Soline, Blanche, Mottal, Pauline, Harmo, Marie x2, Pierre, Bercault, Hélo, Charles, Pangon, Chloé, Léa, Sarah, God, Paulin pour les premiers moments de vie de l'internat bordelais.

Aux copains de l'internat de Bayonne : Alix, Camille, Magic, Jean, Arnaud, Texier, Bouchard, Emilie, Jeanne, Valoche, Cerou, Cléquin pour la vie à Bayonne, les soirées et les randos.

Aux copains de l'internat de Pau : Christophe, Lulu, Charline, Tanios, Céline, Olivier, Hugo, Phiphi pour la première session et le Président, Elise, Axel, Martin, Marjo, Agathe, Cat, Chloé, Grégoire, Pierre, Rémi, Théo, Victor pour la seconde session.

A Wajih pour ta gentillesse, ta simplicité, ton calme lors de cette dernière année d'internat et l'aboutissement de nos thèses.

A Doudou, à Marine et Jeanne, tes parents, merci pour tout depuis si longtemps.

A Alex, ami de longue date, tu sais toute l'estime que j'ai pour toi.

A Bouda, à notre amitié, à nos voyages, à ces bons moments partagés.

Aux anciens Parisiens de PVII : P-E, Guillaume, Adnan et Ghita, même si on ne se voit plus je n'oublie pas que c'est grâce à vous que j'en suis là.

Aux Rémois d'ici et d'ailleurs : Julie et Pierre, Manon, merci d'avoir partagé cet internat avec moi, les soirées, les voyages, la vie bordelaise.

Au F.C.C : Momo, Siss, Akim, Gwenn, Romain, Micka, Salah, Tomtom, PLM et vos femmes, c'est toujours un plaisir de partager du temps avec vous, j'espère que notre amitié durera.

A Marco et sa famille : Marine, Théo et Claudine, pour ton amitié depuis tout ce temps.

### **A ma famille,**

A ma mère pour l'éducation que tu m'as transmise, ton soutien quotidien depuis les premiers jours, pour ton aide inestimable, ta gentillesse, ta générosité.

A mon père, merci pour ton soutien indéfectible et les sacrifices réalisés tout au long de ma vie.

A ma sœur, Valentin et Kay, merci pour toutes ces années partagées ensemble avec nos deux caractères si difficiles. J'espère venir vous voir rapidement et enfin rencontrer mon neveu.

A mes grands-parents : Huguette, Pierrette, Jean-Claude et Jacques.

A mes oncles, à mes tantes, à mes cousins et cousines.

A toi Mathilde et aux kids, merci de partager ma vie depuis ce début d'internat. Merci à ta famille également pour les moments passés tous ensemble.

## **TABLE DES MATIERES**

1 Le cancer du rein : diagnostic, prise en charge, pronostic et surveillance.....	9
1 Epidémiologie .....	9
2 Etiologies .....	9
3 Diagnostic d'une tumeur du rein.....	10
4 Histologie des tumeurs du rein .....	11
5 Stadification des tumeurs du rein .....	12
6 Facteurs pronostiques.....	13
I Facteurs cliniques .....	13
II Facteurs biologiques.....	13
III Facteurs anatomiques .....	13
IV Facteurs histologiques.....	13
V Facteurs moléculaires .....	14
7 Systèmes pronostiques .....	15
8 Prise en charge thérapeutique d'un cancer du rein localisé.....	16
I La néphrectomie partielle .....	16
II La néphrectomie totale .....	17
III Les traitements ablatifs .....	17
IV La surveillance active .....	18
9 Prise en charge thérapeutique d'un cancer du rein localement avancé.....	18
10 Prise en charge thérapeutique : la place des traitements adjuvants ou néo-adjuvants dans le cancer du rein non métastatique .....	19
11 Suivi du cancer du rein .....	19
2 – Inflammation et Cancer .....	21
1 Introduction.....	21
2 Les cellules de l'inflammation .....	22
I Les polynucléaires neutrophiles (PNN) .....	22
II Les plaquettes.....	24
III Les lymphocytes .....	25
IV La protéine C-réactive (CRP) .....	25
3 L'oncogenèse.....	26
4 Le rapport polynucléaires neutrophiles/lymphocytes (NLR) .....	26
MATERIELS ET METHODES .....	28
1 Descriptif de l'étude .....	28
2 Données recueillies .....	28
4 Analyses statistiques .....	29

RESULTATS.....	30
1 Caractéristiques de la population .....	30
2 Données évolutives. ....	35
3 Risque de Récidive de la maladie .....	36
I Détermination du seuil de NLR.....	36
II Facteurs associés à la Récidive de la maladie.....	36
III Analyse univariée et multivariée .....	39
4 Analyses de survie .....	41
5 Evaluation de la combinaison des scores pronostiques SSIGN et UISS avec le NLR pré-opératoire. .....	43
I Survie sans récidive selon les groupes pronostiques SSIGN et UISS .....	43
II Survie sans récidive au sein de chaque groupe pronostique SSIGN et UISS. ....	44
6 Discussion .....	47
7 Bibliographie.....	52



## **ABREVIATIONS**

**HTA** : Hypertension artérielle

**HPRC** : Hereditary Papillary Renal Carcinoma

**BHD** : Birt-Hog-Dubé

**HLRCC** : Hereditary Leiomyomatosis Renal Cell Carcinoma

**TDM** : Tomodensitométrie

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique

**RENAL** : Radius Exophytic/Endophytic Nearness Anterior Location

**ISUP** : The International Society of Urological Pathology

**PS** : Performance status

**ECOG** : Eastern Cooperative Oncology Group

**SSIGN** : Stage Size Grade Necrosis

**UISS** : University of California Los Angeles Integrated Staging System

**NLR** : rapport polynucléaires neutrophiles / lymphocytes

**PNN** : polynucléaires neutrophiles

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**TGF** : Transforming Growth Factor

**EGF** : Epidermal Growth Factor

**PDGF** : Platelet Derived Growth Factor

**CRP** : Protéine C-Réactive

**IL** : interleukine

**OS** : survie globale

**DSS** : survie spécifique

**PFS** : survie sans progression/récidive

**ASA** : American Society of Anesthesiologists

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**ROC** : Receiver Operating Characteristic

## INTRODUCTION

### **1 Le cancer du rein : diagnostic, prise en charge, pronostic et surveillance.**

#### 1 Epidémiologie

Le cancer du rein représente 3% de l'ensemble des maladies carcinologiques avec une augmentation de son incidence d'environ 2%/an entre 1980 et 2015. Il s'agit du 13<sup>ème</sup> type de cancer dans le monde en termes de fréquence. Les cancers du rein sont plus fréquents dans l'hémisphère Nord et plus particulièrement en Amérique du Nord et en Europe (1). En 2018, on recensait environ 99200 nouveaux cas en Europe avec une mortalité spécifique de 39100 cas (2). Au niveau mondial en 2018 il y avait 403202 nouveaux cas pour une mortalité de 175098 (3).

En France, on estimait à 15300 le nombre de nouveaux cas de cancer du rein en 2018. Il s'agit du 3<sup>ème</sup> cancer urologique après le cancer de la prostate et de la vessie (4). Il existe une prédominance masculine avec 67% des cas et un pic de fréquence entre 60 et 70 ans. La mortalité est estimée à 5589 cas en 2018 (5).

#### 2 Etiologies

Il existe 3 principaux facteurs de risque de cancer du rein : l'âge, le tabagisme et l'obésité (6).

Il existe également un lien entre cancer du rein et hypertension artérielle (HTA) et une étude met en avant le bénéfice d'un traitement efficace de l'HTA (7).

Les patients présentant une insuffisance rénale chronique ont un risque accru de développer un cancer du rein avec une atteinte bilatérale ou multifocale (8).

Il existe également des facteurs d'ordre génétique dans la survenue de formes familiales héréditaires et sporadiques comme le gène VHL avec le chromosome 3p, le proto-oncogène MET avec le chromosome 7q31 qui est responsable du syndrome autosomique dominant HPRC (Hereditary Papillary Renal Carcinoma), le gène BHD sur le chromosome 17p11.2 avec le syndrome de Birt-Hog-Dubé, le gène de la Fumarate hydratase avec le chromosome 1q responsable du syndrome HLRCC (Hereditary Leiomyomatosis Renal Cell Carcinoma) et enfin les gènes TSC1 et TSC2 à l'origine de la sclérose tubéreuse de Bourneville.

### 3 Diagnostic d'une tumeur du rein

Le cancer du rein au stade localisé est très rarement symptomatique et la majorité des diagnostics sont de découverte fortuite (environ 70%) (9).

Les principaux signes cliniques sont l'hématurie, une douleur lombaire, une masse abdominale mais cette triade est rare.

Il peut exister dans 30% des cas chez les patients symptomatiques un syndrome paranéoplasique (10).

Sur le plan biologique, il n'existe pas de marqueur diagnostique spécifique du cancer du rein.

Pour les tumeurs localisées du rein une créatininémie avec calcul de la clairance et un hémogramme sont suffisants. Le bilan hépatique, les phosphatases alcalines, la calcémie corrigée, les LDH ne sont utilisés que pour les maladies métastatiques.

L'objectif du bilan biologique est d'évaluer la fonction rénale, de déterminer les facteurs pronostiques pour une tumeur métastatique et de dépister un syndrome paranéoplasique (anémie, polyglobulie, hypercalcémie, cholestase) (11).

Sur le plan iconographique, il existe trois examens pour faire le diagnostic positif d'un cancer du rein :

- L'échographie-Doppler, examen de débrouillage permettant la caractérisation initiale d'une masse rénale (tissulaire vs kystique), la mesure de sa taille, et la détermination d'une extension vasculaire.  
La performance de l'échographie peut être améliorée par l'injection de produit de contraste (Sonovue), notamment pour la caractérisation des lésions kystiques atypiques, les masses solides peu vascularisées et la caractérisation d'un thrombus (cruorique vs tumoral). Ces échographies avec produit de contraste sont en cours d'évaluation et une méta-analyse récente rapporte une sensibilité de 95% et une spécificité de 79% pour la caractérisation des masses kystiques (12).
- La tomodensitométrie (TDM) est l'examen de référence pour le diagnostic positif mais aussi pour orienter la stratégie de prise en charge. La réalisation du scanner s'effectue en 4 phases. La première phase correspond au temps non injecté pour permettre de calculer la

prise de contraste qui doit être supérieur à 20UH en phase tubulaire par rapport à cette phase sans injection (13). Une acquisition à la phase de néphrographie corticale à 40 secondes puis une nouvelle acquisition à la phase de néphrographie tubulaire entre 80 et 100 secondes après le début de l'injection de produit de contraste et pour finir une acquisition tardive excrétoire.

La TDM permet de fournir des informations sur la morphologie du rein controlatéral, l'extension locale de la tumeur, l'atteinte veineuse, le statut ganglionnaire, des informations sur les organes de voisinage et également sur la vascularisation artérielle précise en cas de traitement chirurgical conservateur par néphrectomie partielle. La TDM permet également de mettre en oeuvre des systèmes de classification anatomique et des scores de complexité tumorale dont les plus utilisés sont les scores PADUA (14) et RENAL (15).

- L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est indiquée pour les patients présentant des contre-indications à la réalisation d'une tomodensitométrie comme les insuffisants rénaux et les patients allergiques à l'injection de produit de contraste iodé. L'IRM est indiquée en particulier pour la caractérisation des masses kystiques et solides atypiques demeurées indéterminées au scanner ainsi que l'évaluation pré-opératoire de l'envahissement veineux. C'est également une bonne indication pour la surveillance post-opératoire et limiter les irradiations secondaires dans certains cas.

#### 4 Histologie des tumeurs du rein

L'analyse histologique décrite selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2016 est réalisée lors de la biopsie rénale ou sur l'analyse de la pièce opératoire (16).

Les sous-types les plus fréquents des carcinomes du rein sont le carcinome à cellules claires dans 70% des cas, les carcinomes papillaires de type I ou II dans 15% des cas et le carcinome chromophile dans 5%.

Le diagnostic histologique permet de préciser le sous-type histologique, l'évaluation du grade nucléolaire de l'ISUP, la présence d'une composante sarcomatoïde ou rhabdoïde, d'une invasion micro ou macro-vasculaire, le pourcentage de nécrose tumorale, l'invasion du système collecteur et de la graisse péri-rénale, la taille de la tumorale et finalement déterminer le stade pTNM de la maladie.

Le système de classification de l'ISUP (The International Society of Urological Pathology) en quatre grades a remplacé le grade de Fuhrman (16).

### 5 Stadification des tumeurs du rein

Pour réaliser la classification des tumeurs du rein on utilise la classification UICC TNM actualisée en 2017 (17) que nous retrouvons dans le **Tableau 1** (18).

<b>Tableau 1</b> Classification TNM 2017.	
<b>T – Tumeur</b>	
Tx	Non évaluable
T0	Tumeur primitive non retrouvée
T1	Tumeur ≤ 7 cm, limitée au rein
T1a	≤ 4 cm
T1b	> 4 cm et ≤ 7 cm
T2	Tumeur > 7 cm, limitée au rein
T2a	> 7 cm et ≤ 10 cm
T2b	> 10 cm
T3	Tumeur avec thrombus veineux ou infiltrant le tissu adipeux sans atteinte de la glande surrénale ou du fascia de Gerota homolatéral
T3a	Envahissement du tissu adipeux péri rénal et/ou le tissu adipeux hilaire mais pas le fascia de Gerota et/ou thrombus macroscopique dans la VR ou dans l'une de ses branches (avec présence d'une paroi musculaire)
T3b	Thrombus dans la veine cave inférieure sous diaphragmatique
T3c	Thrombus dans la veine cave inférieure sus diaphragmatique ou infiltration de sa paroi musculaire
T4	Tumeur infiltrant le fascia de Gerota et/ou envahissant par contiguïté la surrénale
<b>N – Métastase ganglionnaire</b>	
Nx	Non évaluable
N0	Pas d'atteinte ganglionnaire métastatique régionale
N1	Atteinte ganglionnaire métastatique régionale
<b>M – Métastase à distance</b>	
Mx	Non évaluable
M0	Pas d'atteinte métastatique à distance
M1	Atteinte métastatique à distance

Ce système de classification permet d'inclure la taille de la tumeur, la présence d'un thrombus veineux, l'infiltration du tissu adipeux ou du fascia de Gerota, l'atteinte métastatique ganglionnaire et/ou à distance.

## 6 Facteurs pronostiques

### I Facteurs cliniques

Les facteurs cliniques sont tout d'abord l'âge et le sexe masculin comme le montre les différentes études épidémiologiques. Le principal facteur pronostique clinique est le Performance status (PS) ou le score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) avec une survie spécifique au cancer de 81% à 5 ans pour les ECOG 0 et de 51% pour les ECOG 1 ou plus avec un  $p < 0,001$  (19). On peut y ajouter l'index de Karnofsky et la cachexie. Il s'agit principalement de l'état général pré-thérapeutique. Les symptômes cliniques (locaux ou généraux) lors de la découverte de la maladie par rapport aux patients asymptomatiques sont également un facteur pronostique indépendant reconnu (20,21).

### II Facteurs biologiques

Les facteurs biologiques sont l'anémie, le rapport neutrophiles/lymphocytes, l'albumine, la calcémie corrigée, la CRP et les LDH.

### III Facteurs anatomiques

Les facteurs anatomiques sont la taille de la tumeur, l'invasion de la veine rénale ou de la veine cave, l'envahissement de la surrénale, l'infiltration du fascia de Gerota, l'atteinte métastatique ganglionnaire et à distance.

Ces facteurs sont inclus dans le système de classification TNM (17).

### IV Facteurs histologiques

Les facteurs histologiques incluent le grade tumoral (ISUP), le sous-type histologique, la présence d'une composante sarcomatoïde et / ou rhabdoïde, la présence de micro-embolies vasculaires, l'envahissement du système collecteur urinaire, la présence de nécrose tumorale (22).

Wagner et al. ont réalisé une étude comparative rétrospective sur 1943 patients atteints d'un cancer du rein et ont mis en évidence une différence significative sur la survie spécifique au cancer en faveur du sous-type histologique du carcinome rénal papillaire de type I par rapport au carcinome à cellules claires et au carcinome papillaire de type II (23).

Dans la revue rétrospective de Leibovich et al. a été mis en évidence une différence significative en termes de survie sans métastase et de survie spécifique au cancer chez les patients présentant un sous-type histologique de cellules claires par rapport au papillaire et au chromophile.

Le sous-type de carcinome à cellules claires reste un facteur prédictif significatif de progression métastatique (HR 2,76, IC 95% 2,05-3,73) et de décès par cancer (HR 1,77, IC 95% 1,38-2,26, chacun p <0,001) (24).

Nous présentons dans le **Tableau 2**, selon Keegan et al., les risques relatifs de décès spécifique par cancer en fonction du stade et du grade histopathologique (25).

**Tableau 2** : Risques relatifs de décès spécifique par cancer par stade et grade histopathologique dans les RCC

Grade	HR (95% CI)
T1N0M0	Referent
T2N0M0	2.71 (2.17-3.39)
T3N0M0	5.20 (4.36-6.21)
T4N0M0	16.88 (12.40-22.98)
N+M0	16.33 (12.89-20.73)
M+	33.23 (28.18-39.18)
Grade 1	Referent
Grade 2	1.16 (0.94-1.42)
Grade 3	1.97 (1.60-2.43)
Grade 4	2.82 (2.08-3.31)

*CI = confidential interval. HR = hazard ratio.*

La présence d'une composante sarcomatoïde correspond à une tumeur très agressive de haut grade.

#### V Facteurs moléculaires

De nombreux marqueurs moléculaires comme l'anhydrase carbonique IX (CaIX), le VEGF, le facteur induit par l'hypoxie (HIF), Ki67 (prolifération), p53, p21, le cycle cellulaire de PTEN (phosphatase et tensine homologue), E-cadhérine, ostéopontine, CD44 (adhésion cellulaire), CXCR4 et d'autres marqueurs du cycle cellulaire et de la prolifération sont à l'étude mais aucun de ces marqueurs n'a montré une preuve évidente de leur intérêt en pratique clinique et ils ne sont pas recommandés (26).

Des études moléculaires ont identifié des mutations dans le carcinome rénal à cellules claires avec l'altération des protéines BAP1 et PBRM1 situés au niveau du chromosome 3p .(27) Ces gènes ont été rapportés comme facteurs pronostiques indépendants de la récurrence tumorale. Avec la perte de ces protéines, on retrouve un stade plus avancé de la maladie, une mauvaise différenciation tumorale et la présence plus souvent de nécrose intra-tumorale. Des études rétrospectives suggèrent que les patients présentant des tumeurs BAP1-mutées ont un plus mauvais pronostic que ceux des patients présentant des tumeurs PBRM1-mutées (28).

Le **tableau 3** présente l'ensemble des facteurs pronostiques du cancer du rein (18).

Facteurs cliniques	<i>Performance status</i> , score ECOG, index de Karnofsky Cachexie Symptômes locaux
Facteurs anatomiques	Classification pTNM
Facteurs histologiques	Grade de Fuhrman/grade nucléolaire ISUP Sous-type histologique Composante sarcomatoïde et/ou rhabdoïde Présence d'embolies vasculaires Envahissement du système collecteur urinaire Présence de nécrose tumorale
Facteurs biologiques	Anémie Rapport neutrophiles/lymphocytes Albumine, calcémie corrigée CRP, LDH

### 7 Systèmes pronostiques

Pour les cancers du rein localisés il est recommandé d'utiliser l'une des deux classifications pour calculer le risque d'évolution secondaire de la maladie.

Le score pronostique SSIGN (Stage Size Grade Necrosis), dans les cancers du rein à cellules claires, prend en compte le stade TNM, la taille tumorale, le grade de Fuhrman, la présence de nécrose tumorale pour estimer la survie spécifique au cancer (29).

Le second score pronostique est le score UISS (University of California Los Angeles Integrated Staging System) utilisé dans l'ensemble des cancers du rein au stade localisé. Pour la réalisation de ce score, sont combinés le score ECOG, la classification TNM et le grade de Fuhrman. Ce score permet de classer les tumeurs localisées en faible, intermédiaire et haut risque et d'estimer la survie avec respectivement 92%, 67% et 44% de survie à 5ans (30). Ce modèle atteint une précision pronostique de 80%.

Karakiewicz et al. ont également mis en place un nomogramme en utilisant la classification TNM, la classification symptomatique, le grade histologique, la taille de la tumeur pour prédire le risque de



décès spécifique à la maladie. Il permet d'estimer un risque individuel et il présente une précision pronostique de 89% à 10 ans.

Une comparaison directe de ce nomogramme et du score UISS avec validation externe a montré une excellente précision avec respectivement 89 et 87 % à 2 et 5 ans contre 86 (p=0,006) et 82 % (p=0,02) pour l'UISS (31).

Il existe également le nomogramme de Kattan qui permet une prédiction post-opératoire du risque de récurrence de la maladie en prenant en compte un score combiné de la taille tumorale, des symptômes au diagnostic, du sous-type histologique et du stade pT (32). Il s'agissait du premier modèle réalisé en 2001, il a ensuite été amélioré par Sorbellini et al. avec l'ajout de l'invasion vasculaire, du grade de Fuhrman. Cette dernière version de 2005 présentait une précision pronostique de 82%.

Les score UISS et SSIGN sont utilisés pour la sélection des patients dans les protocoles de traitement adjuvant et le score UISS est utilisé dans les modalités de suivi post-thérapeutique.

Le **tableau 4** reprend les 3 scores pronostiques les plus utilisés dans le cancer du rein au stade localisé (18).

	UISS	SSIGN	Karakiewicz
Symptômes liés à la tumeur			x
Score ECOG	x		
Classification TNM	x	x	x
Taille tumorale		x	x
Grade de Fuhrman/ISUP	x	x	x
Nécrose tumorale		x	

## 8 Prise en charge thérapeutique d'un cancer du rein localisé

### I La néphrectomie partielle

Dans le cancer du rein au stade localisé (T1-2), la néphrectomie partielle est la technique de référence avec des résultats carcinologiques identiques à la néphrectomie totale avec une préservation néphronique en faveur d'une meilleure survie dans des études rétrospectives (33).

Sur le plan oncologique, la chirurgie de néphrectomie partielle ne nécessite pas de marge minimale de tissu sain, le plus important est l'absence d'effraction de la pseudo-capsule tumorale. La présence d'une marge chirurgicale positive augmente le risque de récurrence locale mais semble avoir un impact oncologique à moyen terme limité sous réserve d'une surveillance accrue avec possibilité de traitement de rattrapage (34).

## II La néphrectomie totale

Pour les tumeurs du rein au stade localisé, la néphrectomie totale n'est pas recommandée sauf en cas d'impossibilité technique de traitement conservateur.

Le taux de complications périopératoires est plus faible pour les tumeurs > T1b traitées par néphrectomie élargie par rapport à la néphrectomie partielle. Ce taux augmente en fonction de la taille de la tumeur et de la complexité de la tumeur calculée à l'aide des scores morphométriques comme le RENAL score, le PADUA score ou encore le C-index (35).

Il n'existe pas d'indication à réaliser une surrénalectomie et le curage ganglionnaire n'est pas recommandé chez les patients cN0 (36).

Les études récentes mettent en avant la voie d'abord chirurgicale par laparoscopie (coelioscopie ou robot-assistée) pour permettre un contrôle oncologique identique à la voie ouverte mais avec un bénéfice sur les pertes sanguines, la douleur post-opératoire, les durées d'hospitalisation et de convalescence.

## III Les traitements ablatifs

Les deux principales techniques utilisées actuellement sont la radiofréquence et la cryothérapie, il y a des techniques en cours d'évaluation comme les micro-ondes, le laser ou les ultrasons focalisés d'intensité élevée par exemple.

Les traitements ablatifs sont recommandés dans les situations où l'intervention chirurgicale est contre-indiquée :

- Patients avec une tumeur < 3cm et de multiples facteurs de comorbidités.
- Contre-indication chirurgicale.
- Cancer du rein héréditaire.
- Situations impératives (rein unique ou insuffisance rénale sévère préexistante) avec un risque élevé d'insuffisance rénale terminale post-opératoire.

A l'heure actuelle, il n'existe pas d'étude randomisée pour comparer l'efficacité des traitements ablatifs vs. chirurgie. On peut dire d'après les différentes études rétrospectives et les séries que le traitement ablatif présente un taux de récurrence légèrement supérieur à celui de la chirurgie partielle mais une étude rétrospective récente ne montre pas de différence pour la survie sans récurrence pour les tumeurs T1a (37).

Les thermo-ablations sont considérées comme moins morbides que la chirurgie (7,4 % vs 11,1 % de complications globales et 2,3 % vs 5 % de complications majeures respectivement) (38).

La préservation de la fonction rénale pourrait être meilleure dans le cas de traitements par thermo-ablation.

#### IV La surveillance active

Elle est définie par une vérification régulière de la taille tumorale et de son évolution par des imageries répétées (échographie, scanner ou IRM). Les patients âgés ou présentant des comorbidités importantes chez qui sont découvertes des petites tumeurs du rein ont un faible risque de mortalité par cancer du rein (39).

Chez des patients sélectionnés avec un âge avancé ou des comorbidités, la surveillance active est une alternative permettant de ne traiter que les patients présentant une progression (40). Il n'existe pas de schéma de surveillance validé pour le moment.

#### 9 Prise en charge thérapeutique d'un cancer du rein localement avancé

Les cancers du rein localement avancés sont ceux qui ne sont ni intra-capsulaires (pT1, pT2), ni métastatiques (M1).

Le principe curateur de cette prise en charge est l'obtention d'une résection complète en marges saines. La voie d'abord de référence est la voie ouverte mais avec l'apparition de la chirurgie robotique il est tout à fait envisageable de réaliser ces chirurgies par voie laparoscopique robot-assistée dans des centres de référence (41).

Le curage ganglionnaire est recommandé en cas d'adénopathies palpables ou identifiées lors des imageries pré-opératoires. L'exérèse chirurgicale d'adénopathies identifiées chez un patient non métastatique présente un intérêt pronostique mais également thérapeutique (42).

## 10 Prise en charge thérapeutique : la place des traitements adjuvants ou néo-adjuvants dans le cancer du rein non métastatique

Les patients présentant une tumeur du rein localement avancée ont un risque important d'évolution métastatique avec 30 à 40% de progression à distance chez les patients opérés (43).

Il existe cinq études randomisées Placebo vs. Thérapies ciblées après néphrectomie pour un cancer de haut risque :

- L'étude ASSURE qui a comparé le sunitinib et le sorafenib à un placebo mais il n'y a pas de bénéfice en termes de DFS (44).
- L'étude PROTECT qui a évalué le pazopanib pour une durée d'un an en post-opératoire vs. Placebo mais sans bénéfice en DFS (45).
- L'étude S-TRAC qui a comparé le sunitinib à un placebo pendant 1 an après chirurgie chez les patients présentant un cancer du rein à haut risque. Cette étude a montré une augmentation de la survie sans récurrence dans le groupe sunitinib (46).
- L'étude ATLAS qui a évalué l'intérêt de l'Axitinib dans les tumeurs localisées et localement avancées des carcinomes rénal à cellules claires en double aveugle, randomisé et contre placebo (47).
- L'étude EVEREST est encore en cours d'évaluation.

Plusieurs études évaluant l'intérêt de l'immunothérapie en adjuvant de la chirurgie dans les cancers à haut risque de récurrence après chirurgie sont en cours.

## 11 Suivi du cancer du rein

A l'heure actuelle il n'existe pas de consensus pour la surveillance après traitement chirurgical, C.Beisland et al. ont réalisé une étude prospective qui a démontré un bénéfice en termes de survie globale chez des patients ayant une surveillance standardisée (48).

Les objectifs de la surveillance post-opératoire sont :

- De détecter les complications post-opératoires.
- De dépister une récurrence locale ou à distance susceptible de bénéficier d'un traitement local curateur ou systémique.
- De surveiller la fonction rénale et mettre en place des mesures de néphroprotection.

La récurrence locale est rare après exérèse de tumeurs localisées. Le risque augmente avec la taille de la tumeur, la présence d'une marge d'exérèse positive, le caractère multifocal ou le grade tumoral (49).

Le risque d'apparition de métastases après chirurgie d'un cancer du rein localisé ou localement avancé a été évalué entre 30 et 40 % avec un délai médian de 15 mois (50).

Plus de 95 % des récurrences surviennent dans les 5 premières années du suivi. Cependant des métastases peuvent apparaître tardivement et sont alors volontiers solitaires et accessibles à un traitement local. Il n'y a pas de consensus sur la durée idéale du suivi mais un minimum de 5 à 10 ans en fonction de l'agressivité de la maladie est communément admis.

Le **Tableau 5** montre l'algorithme de classification de cancer du rein localisé et localement avancé selon le score UISS :

Stade T	1		2	3		4
Grade	1-2		3-4	1	> 1	
ECOG	0	≥ 1	0	≥ 1	0	≥ 1
Groupe de risque	Bas	Intermédiaire				haut

Le CCAFU propose ce suivi post-opératoire après chirurgie dans le cas d'un cancer du rein localisé ou localement avancé avec le **Tableau 6 (18)** :

<b>Groupe à risque</b>	<b>Faible</b>	<b>Intermédiaire</b>	<b>Élevé</b>
<b>Modalités</b>	TDM TAP Alternance possible avec échographie ou IRM rénale	TDM TAP Ou IRM abdominale et TDM thoracique	TDM TAP L'IRM abdominale peut aussi être utilisée associée à un TDM thoracique sans injection
<b>Fréquence</b>	À 6 mois, Puis tous les ans pendant 3 ans Ultime contrôle à 5 ans	Tous les six mois pendant deux ans, Puis tous les ans pendant 3 ans, Puis tous les deux ans pendant 4 ans	Tous les six mois pendant trois ans, Puis tous les ans pendant 3 ans, Puis tous les deux ans pendant 4 ans
<b>Durée</b>	5 ans	10 ans	10 ans

## **2 – Inflammation et Cancer**

### **1 Introduction**

L'inflammation est l'ensemble des mécanismes réactionnels de défense par lesquels l'organisme reconnaît, détruit et élimine toutes les substances qui lui sont étrangères. La réaction inflammatoire dépasse parfois ses objectifs, et est alors responsable d'effets délétères.

Les causes de l'inflammation sont nombreuses et variées (agents infectieux, agents chimiques, agent physiques, corps étrangers, défaut de vascularisation, agression dysimmunitaire).

L'inflammation débute par une phase de reconnaissance faisant intervenir différentes cellules de l'organisme (monocytes, macrophages, lymphocytes) ou des protéines circulantes (anticorps, protéines du complément ...).

Après cette phase de reconnaissance débute une réaction avec un ensemble de cellules et de médiateurs (cytokines, prostaglandines) dont l'ordre d'intervention est variable et complexe.

## 2 Les cellules de l'inflammation

Les cellules qui interviennent dans les mécanismes de l'inflammation sont à la fois des cellules circulantes qui migrent vers le tissu interstitiel (polynucléaires neutrophiles, monocytes, polynucléaires éosinophiles, basophiles, plaquettes, lymphocytes, plasmocytes) et des cellules résidentes des tissus interstitiels (macrophages, histiocytes, mastocytes, cellules endothéliales, fibroblastes).

### I Les polynucléaires neutrophiles (PNN)

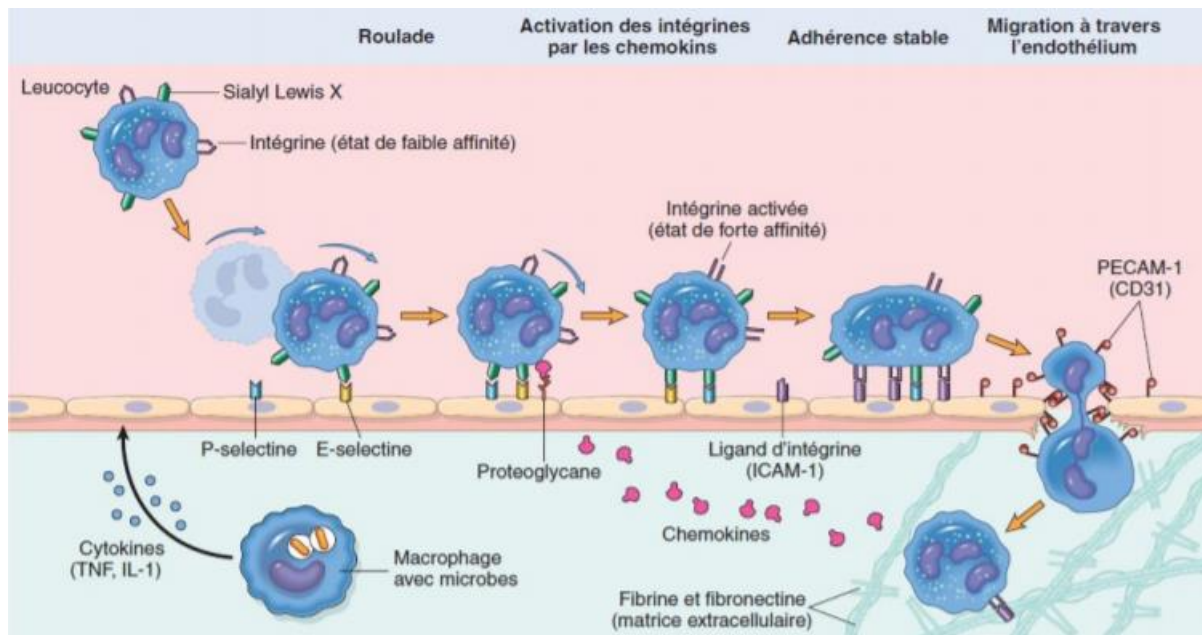
La production des PNN s'effectue dans la moelle osseuse à partir de cellules souches pluripotentes, leur maturation et leur prolifération est contrôlée principalement par deux cytokines : GM-CSF et G-CSF. Ils sont issus de la segmentation du noyau des métamyélocytes.

La maturation des PNN nécessite environ cinq jours et leur durée de vie est de deux jours.

Ils traversent la paroi vasculaire par diapédèse, ce phénomène s'effectue en plusieurs étapes :

- Margination des leucocytes à proximité des cellules endothéliales, favorisée par le ralentissement du courant circulatoire.
- Adhérence des leucocytes aux cellules endothéliales, par la mise en place de molécules d'adhésion présentes sur la membrane des leucocytes et sur l'endothélium.
- Passage trans-endothélial des leucocytes. Les leucocytes émettent des pseudopodes qui s'insinuent entre les jonctions intercellulaires des cellules endothéliales puis traversent la membrane basale grâce à une dépolymérisation transitoire provoquée par leurs enzymes.

Le schéma 1 reprend ce procédé (51).



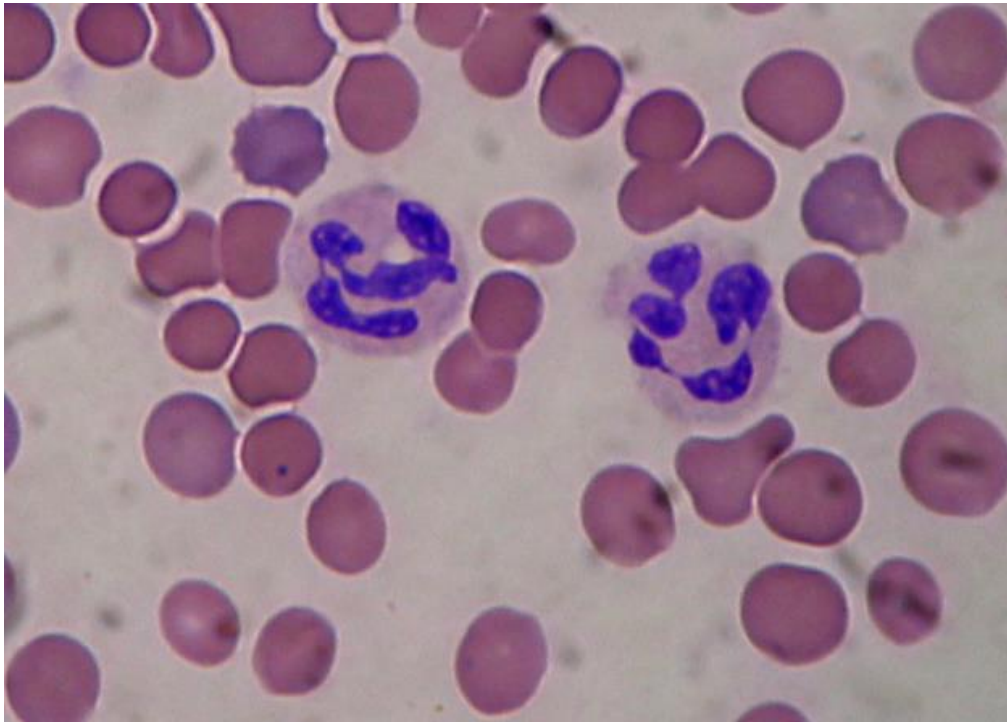
L'action des PNN dans l'inflammation s'exerce par l'intermédiaire de récepteurs de surface :

- Différents récepteurs chimiotactiques (LTB<sub>4</sub>, C5a). L'activation de ces récepteurs génère la migration des PNN vers le site de l'inflammation mais aussi la production de radicaux libres oxygénés et l'expression de molécules d'adhésion.
- Récepteurs pour les opsonines : récepteurs Fc pour le fragment Fc des IgG, récepteurs pour les fragments du complément activé.
- Récepteurs pour les molécules d'adhésion des cellules endothéliales.

Une fois activés, les PNN synthétisent des produits d'abord stockés dans des granules primaires (lysosomes) ou secondaires puis libérés soit à l'intérieur même de la cellule et agissant sur les substances phagocytées, soit dans le milieu extra-cellulaire. Ces produits sont nombreux : cathepsine G, protéinase-3, radicaux libres oxygénés...



L'**image 1** montre un PNN au microscope avec coloration de May-Grünwald Giemsa (MGG) (52).



L'hémogramme permet de déterminer le nombre de PNN qui doit être entre 1.5 – 7 G/L alors que le frottis sanguin au MGG permet d'étudier leur morphologie.

## II Les plaquettes

Les plaquettes sanguines sont de petits fragments cellulaires anucléés à forte capacité d'adhésion aux structures endothéliales, elles ont un rôle majeur dans l'hémostase.

Elles proviennent de la fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes.

Les plaquettes vivent sept à dix jours dans le sang.

Les plaquettes sanguines sont activées dès qu'elles passent dans des vaisseaux situés au sein d'un foyer inflammatoire. Elles produisent alors des médiateurs à activité pro-inflammatoire : eicosanoïdes, thromboxane A-2, PAF... Elles participent aussi aux phénomènes de réparation par la production de fibronectine, de Transforming Growth Factor (TGF), d'Epidermal Growth Factor (EGF) et de Platelet Derived Growth Factor (PDGF).

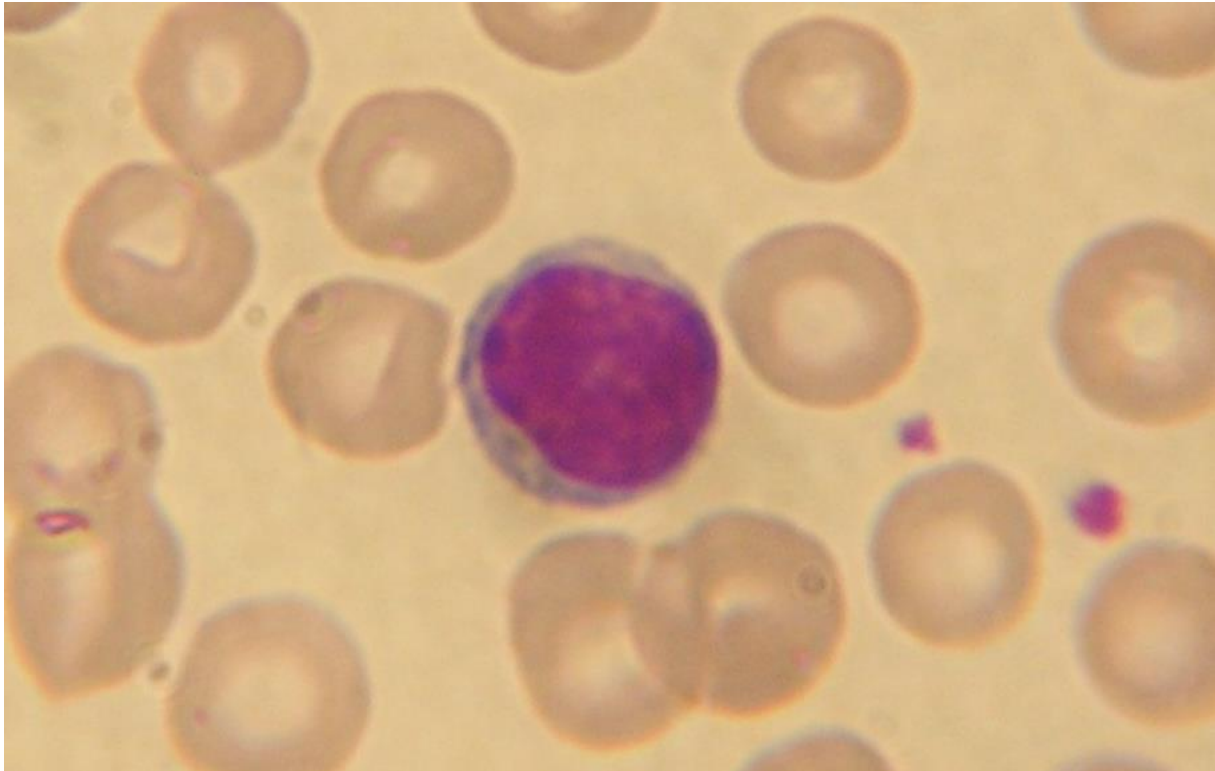
Sur le plan biologique la norme est entre 150 et 400 G/L.

### III Les lymphocytes

Les lymphocytes participent à l'immunité naturelle (innée) et l'immunité acquise.

Tous les lymphocytes de l'organisme circulent dans le sang, puis dans les tissus, les organes lymphoïdes périphériques, la lymphe, puis le canal thoracique et reviennent au sang. Leur but est d'entrer en contact avec tout organisme étranger (Antigène) afin d'essayer de l'éliminer.

L'**image 2** montre un lymphocyte au microscope avec coloration de MGG.



### IV La protéine C-réactive (CRP)

La CRP est une protéine de la réaction inflammatoire à cinétique rapide et demi-vie courte (8-12 heures). Elle est d'origine hépatique avec une synthèse sous contrôle de l'interleukine 6 (IL-6).

La CRP joue un rôle propre dans le mécanisme inflammatoire en se liant aux cellules de l'inflammation notamment phagocytaires et aux bactéries et en activant et régulant le complément.

Elle stimule également la réponse immunitaire en favorisant la production d'IL8 par les polynucléaires neutrophiles et ainsi leur adhésion aux cellules endothéliales. Elle est donc impliquée dans la dégradation antigénique des infections et dans la régulation de la destruction des cellules endommagées, jouant un rôle dans la réparation et la cicatrisation.

### 3 L'oncogenèse

Les cellules tumorales évoluent vers une prolifération ou un pouvoir d'invasion accrus en faisant l'acquisition de nouvelles capacités, ce qui les fait progresser d'un stade de l'oncogenèse au suivant.

Pour acquérir de nouvelles capacités, elles doivent subir des mutations génétiques sur deux types de gènes gouvernant la cancérogénèse : les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs.

Les mutations qui font progresser l'oncogenèse sont activatrices d'oncogènes ou inactivatrices de gènes suppresseurs de tumeurs. Un oncogène activé exerce sa fonction de manière exagérée comme par exemple une stimulation permanente de la prolifération cellulaire. Un gène suppresseur de tumeurs inactivé ne peut plus exercer sa fonction qui peut être une inhibition de la prolifération cellulaire.

L'inflammation pro-tumorale représente un avantage pour la tumeur puisqu'une part importante du processus inflammatoire est dédiée à la reconstruction du tissu ce qui sollicite des mécanismes intervenant aussi dans la formation de la tumeur. Pour utiliser au maximum l'inflammation à l'avantage de la tumeur, celle-ci peut créer un environnement local : le microenvironnement tumoral qui défavorise la réaction immunitaire antitumorale. Ce microenvironnement est composé de cellules saines comme les cellules endothéliales, les macrophages, les fibroblastes et sont associées à l'ensemble des cellules cancéreuses, cet ensemble participe au développement de la tumeur.

Les cellules endothéliales permettent la vascularisation de la tumeur, et les macrophages stimulent la prolifération et la survie des cellules cancéreuses. Le recrutement des cellules saines au sein de la tumeur s'effectue grâce à des facteurs sécrétés par les cellules cancéreuses qui attirent naturellement des cellules saines vers la tumeur.

L'inflammation occupe donc une position importante dans la mise en place du microenvironnement tumoral qui est décisif pour la progression de l'oncogenèse.

### 4 Le rapport polynucléaires neutrophiles/lymphocytes (NLR)

Le rapport polynucléaires neutrophiles / lymphocytes (NLR) est un marqueur biologique de l'inflammation dans différentes causes comme les infections bactériennes ou une origine néoplasique, c'est également un facteur pronostique indépendant (53).

Templeton et al. ont ainsi rapporté dans une méta-analyse que le NLR élevé est un facteur péjoratif en termes de survie globale (OS), survie spécifique (DSS) et survie sans progression (PFS) (53).

De nombreuses études réalisées sur les patients atteints d'une tumeur d'origine digestive (cancer colo-rectal (54), gastrique (55), hépatique (56)), d'origine ovarienne (57) ou pulmonaire (58) ont mis en avant qu'un rapport NLR élevé était un facteur pronostique défavorable sur l'OS ou la DSS.

A l'heure actuelle, l'intérêt du NLR pré-opératoire pour les tumeurs rénales de stade localisé et localement avancé n'a majoritairement été étudié que dans des études rétrospectives portant sur un nombre limité de patients.

Une seule étude évalue les dosages pré et post-opératoires de ce rapport et en comparant différentes combinaisons des NLR. Quatre sous-groupes ont ainsi été comparés : NLR élevé en pré et post-opératoire, un NLR faible en pré et post-opératoire, un groupe NLR élevé en pré-opératoire et faible en post-opératoire et le dernier groupe avec le NLR faible en pré-opératoire et élevé en post-opératoire (59).

Dans la majorité des études, le niveau retenu du NLR est  $> 3$  mais il peut varier entre 1.7 et 4 en fonction des études.

De plus aucune étude ne compare les systèmes de classification les plus usités (SSIGN ou UISS) avec ce résultat de NLR qui est un marqueur de routine, économique et rapide.

## **JUSTIFICATION ET OBJECTIFS DE L'ETUDE**

L'incidence croissante du cancer du rein, sa mortalité relative, l'absence de biomarqueur utilisable en routine, le taux de récurrence de la maladie dans la population présentant une maladie localisée ou localement avancée, l'échec des stratégies adjuvantes potentiellement par défaut de sélection des patients inclus, l'absence de consensus strict sur les modalités de surveillance post-opératoire et les scores pronostiques parfois difficiles à utiliser sont autant d'arguments pour tenter de préciser le risque oncologique individuel et orienter les recommandations de surveillance post-opératoire.

La littérature existante sur le ratio entre les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes (NLR) ainsi que sa disponibilité en routine clinique en font un candidat intéressant au statut de biomarqueur pronostique.

Nous avons ainsi décidé d'étudier, sur une large cohorte contemporaine, son intérêt en tant que marqueur biologique pronostique dans le cancer du rein non métastatique (T1-4N0M0).

L'objectif principal était d'évaluer l'intérêt pronostique du NLR pré-opératoire en termes de Survie sans récurrence chez les patients présentant un cancer du rein de stade localisé.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer :

- L'intérêt pronostique du NLR pré-opératoire sur la survie globale.
- L'intérêt du NLR post-opératoire et dans le suivi.
- L'intérêt d'autres marqueurs inflammatoires tels que la CRP et les plaquettes.
- L'intérêt du NLR pré-opératoire combiné aux classifications SSIGN et UISS sur la prédiction de la survie sans récurrence.

## **MATERIELS ET METHODES**

### 1 Descriptif de l'étude

Il s'agissait d'une étude monocentrique rétrospective menée dans le cadre du Réseau Français de Recherche sur le Cancer du Rein UroCCR (CNIL DR 2013-206 ; NCT03293563).

Tous les patients opérés au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux entre Mai 2000 et Janvier 2019 pour des cancers du rein au stade localisé ou localement avancé (T1-4N0M0), inclus prospectivement dans la base de données UroCCR, ont été screenés. Ceux dont les données relatives à l'imagerie et au bilan biologique pré-opératoire, mais aussi au suivi clinique, biologique et carcinologique étaient disponibles ont été inclus et analysés (18). Les critères d'exclusion étaient les patients présentant une maladie métastatique ganglionnaire (N+) ou à distance (M+).

### 2 Données recueillies

Nous avons recueilli les données démographiques des patients avec le score ASA, le score ECOG, le tabagisme actif ou non, l'indice de masse corporelle (IMC), la présence de symptômes au diagnostic (asymptomatique, signes locaux, signes généraux).

Nous avons à l'aide de la tomodensitométrie pré-opératoire classé les différentes tumeurs avec le TNM, mesuré la taille tumorale, calculé les scores RENAL et PADUA.

Les taux de PNN, lymphocytes et plaquettes, la CRP, la créatininémie ont été recueillis en pré-opératoire, post-opératoire et à la récurrence de la maladie et les NLR correspondants ont été calculés.

Nous avons relevé les données per-opératoires et post-opératoires comme le type de traitement, la voie d'abord, les complications per-opératoires et post-opératoires.

Nous avons recueilli les données anatomopathologiques avec le stade pT du TNM, la présence de marge chirurgicale, le grade histologique de Fuhrman/ISUP, la présence de nécrose tumorale, de

composante sarcomatoïde, de micro-embolies vasculaires, de thrombus veineux, l'infiltration de la graisse péri-rénale ou sinusale, l'histologie de la tumeur.

Chaque patient a été classé selon les catégories de risque SSIGN et UISS.

### 3 Critères de jugement

Le critère de jugement en lien avec l'objectif principal était la survie sans récurrence (DFS). La récurrence étant définie comme la survenue d'une récurrence locale ou à distance attestée par imagerie réalisée dans le cadre du suivi oncologique.

Nous avons également défini la survie globale comme la survenue du décès de cause oncologique ou autre depuis la date de début de traitement.

Nous avons réalisé une stratification entre le NLR et les scores pronostiques connus (SSIGN et UISS) pour évaluer les survies sans récurrence par classe.

### 4 Analyses statistiques

Les statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS version 25 (SPSS Chicago IL). Tous les tests statistiques sont bilatéraux et le seuil de significativité a été fixé à 5% ( $p < 0,05$ ).

Les tests T de Student et Mann-Whitney ont été utilisés respectivement pour les variables quantitatives suivant une distribution normale ou non. Les tests de Chi-2 et de Fisher ont été utilisés respectivement pour les variables qualitatives suivant une distribution normale ou non.

Pour identifier les facteurs prédictifs de récurrence des analyses par régression logistique uni- et multivariées ont été réalisées.

Les courbes de survie ont été tracées selon le modèle de Kaplan-Meier avec la réalisation d'une stratification entre le NLR et les scores pronostiques connus (SSIGN et UISS). Elles ont été comparées avec le test de Log Rank. La survie sans progression a été calculée en utilisant un critère de récurrence locale ou à distance lors d'une imagerie. La date de l'échec était la date de survenue du premier événement observé. Enfin, une courbe ROC avec un calcul de l'aire sous la courbe pour un NLR à 2,7 a été réalisée.

## **RESULTATS**

### 1 Caractéristiques de la population

Nous avons inclus 789 patients dont 549 hommes (69,6%) et 240 femmes (30,4%) qui présentaient une tumeur du rein de stade localisé associé à un bilan biologique pré-opératoire comprenant au minimum le dosage des PNN et des lymphocytes pour calculer notre NLR. La moyenne d'âge était de  $60,9 \pm 13,5$  ans. La taille tumorale moyenne était de  $50,9 \pm 28,7$  mm et 559 patients étaient asymptomatiques au diagnostic (71,2%). Les données démographiques sont rapportées dans le tableau 7.

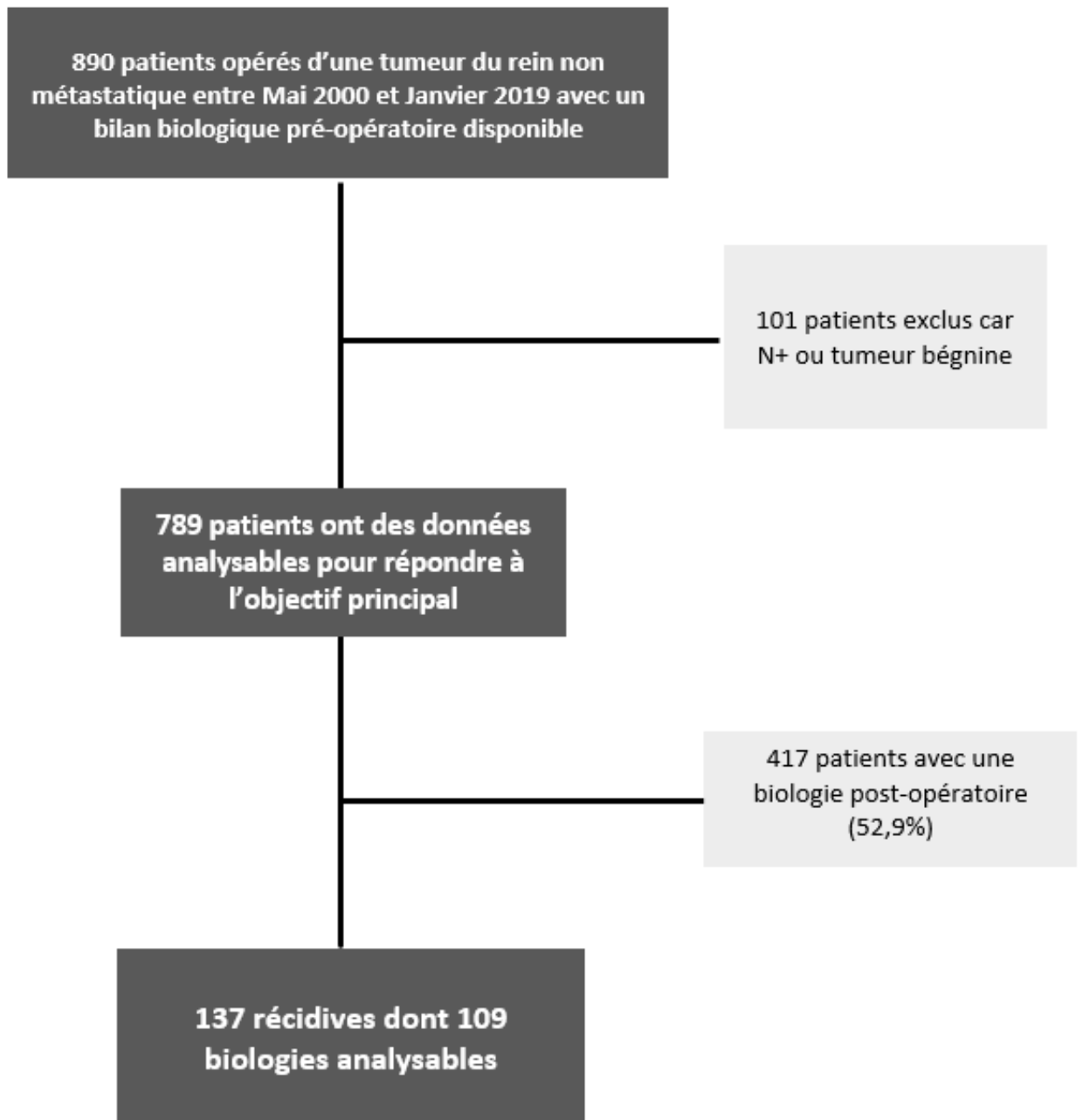
Le NLR préopératoire moyen était de  $2,8 \pm 2,4$ . En post-opératoire, A la récurrence de la maladie, le NLR moyen était de  $4,9 \pm 3,7$ .

Les données du bilan biologique post-opératoire étaient disponibles pour 417 patients (52,9%), en moyenne au 65<sup>ème</sup> jour post-opératoire et le NLR moyen calculé était de  $2,9 \pm 2,6$ .

L'ensemble des données biologiques est rapporté dans le tableau 8.

Cinq cent dix-sept patients ont bénéficié d'une néphrectomie partielle (65,5%) et 269 d'une néphrectomie totale (34,1%). Le Tableau 9 rapporte les modalités chirurgicales de prise en charge.

Les résultats histologiques complets sont présentés dans le tableau 10. Le sous-type histologique majoritaire était le carcinome rénal à cellules claires dans 586 cas (74,3%), et la marge chirurgicale était négative chez 755 patients (95,9%).



**Figure 1** : Flow chart de la cohorte.



**Tableau 7** : Données démographiques.

	Population totale
<b>n</b>	789
<b>Age *</b>	60.9 ± 13.5
<b>Genre</b>	
- Masculin	549 (69.6%)
- Féminin	240 (30.4%)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) *</b>	27.2 ± 5.4
<b>ASA</b>	
- 1	152 (19.3%)
- 2	464 (58.9%)
- 3	165 (20.9%)
- 4	6 (0.7%)
<b>ECOG</b>	
- 0	559 (71.2%)
- 1	161 (20.5%)
- 2	59 (7.5%)
- 3	6 (0.8%)
- 4	0 (0%)
<b>Tabac</b>	
- Oui	194 (25.2%)
- Non	576 (74.8%)
<b>Symptômes au diagnostic</b>	
- Asymptomatique	559 (71.2%)
- Signes locaux	162 (20.6%)
- Signes généraux	64 (8.2%)
<b>Suivi moyen (m) *</b>	57.5 ± 35
<b>Score SSIGN</b>	
- Faible	403 (51.9%)
- Modéré	221 (28.5%)
- Elevé	152 (19.6%)
<b>Score UISS</b>	
- Faible	250 (32.2%)
- Modéré	431 (55.5%)
- Elevé	95 (12.3%)

Les données sont présentées sous forme de moyennes \* ou n (%)

**Tableau 8** : Données biologiques.

	Population totale
<b>Hémoglobine pré-opératoire (g/dL) *</b>	13.8 ± 1.7
<b>Plaquettes pré-opératoire (G/L) *</b>	244 ± 80.2
<b>Neutrophiles pré-opératoire (G/L) *</b>	4.4 ± 1.8
<b>Lymphocytes pré-opératoire (G/L) *</b>	1.9 ± 0.7
<b>NLR pré-opératoire *</b>	2.8 ± 2.4
<b>CRP pré-opératoire (mg/L) *</b>	15.3 ± 35.3
<b>Créatininémie pré-opératoire (µmol/L) *</b>	98.5 ± 93.6
<b>NLR post-opératoire *</b>	2.9 ± 2.6
<b>NLR récidive *</b>	4.9 ± 3.7

Les données sont présentées sous forme de moyennes \* ou n (%)

**Tableau 9** : Caractéristiques chirurgicales de la cohorte.

	<b>Population totale</b>
<b>Type de traitement</b>	
- Partielle	517 (65.5%)
- Totale	269 (34.1%)
<b>Voie d'abord</b>	
- Ouverte	169 (22.8%)
- Laparoscopique	571 (77.2%)
<b>Complication per-opératoire</b>	
- Oui	92 (12.4%)
- Non	650 (87.6%)
<b>Complication post-opératoire</b>	
- Oui	144 (19.5%)
- Non	593 (80.5%)
<b>CLAVIEN</b>	
- 0	593 (74%)
- 1	50 (6.8%)
- 2	57 (7.7%)
- 3	31 (4.2%)
- 4	3 (0,4%)
- 5	5 (0.6%)

**Tableau 10** : Caractéristiques anatomopathologiques de la cohorte.

	<b>Population totale</b>
<b>pT</b>	
- 1	497 (63.1%)
- 2	52 (6.6%)
- 3	231 (29.3%)
- 4	7 (0.9%)
<b>Marges</b>	
- Oui	755 (95.9%)
- Non	32 (4.1%)
<b>Grade histologique</b>	
- I	15 (1.9%)
- II	367 (47.2%)
- III	296 (38.1%)
- IV	99 (12.7%)
<b>Nécrose tumorale</b>	
- Oui	276 (35.3%)
- Non	506 (64.7%)
<b>Composante sarcomatoïde</b>	
- Oui	75 (9.7%)
- Non	699 (90.3%)
<b>Micro-embolies vasculaires</b>	
- Oui	113 (14.5%)
- Non	665 (85.5%)
<b>Thrombus veineux</b>	
- Oui	111 (14.2%)
- Non	672 (85.8%)
<b>Infiltration grasse péri-rénale</b>	
- Oui	138 (17.6%)
- Non	645 (82.4%)
<b>Infiltration grasse sinusale</b>	
- Oui	132 (16.8%)
- Non	651 (83.2%)
<b>Histologie</b>	
- Cellules claires	586 (74.3%)
- Tubulo-papillaire type I	95 (12%)
- Tubulo-papillaire type II	15 (1.9%)
- Chromophile	63 (8%)
- Autres	30 (3.8%)
<b>Taille tumorale (mm) *</b>	48.3 ± 29.3

Les données sont présentées sous forme de moyennes \* ou n (%)

## 2 Données évolutives.

Avec un suivi moyen de  $57,5 \pm 35$  mois, une récurrence locale ou à distance est survenue chez 137 patients (17,4%) : 35 cas (25,7%) de récurrence locale, 18 cas de récurrence controlatérale (13,2%), 70 cas de progression thoracique (51,5%), 9 cas d'évolution ganglionnaire rétropéritonéale (6,6%), 14 progressions osseuses (10,4%), 8 progressions hépatiques (5,9%), 7 progressions cérébrales (5,1%) et 18 autres localisations à distance (13,1%) (Tableau 11). Sur les 789 patients, 91 patients (11,5%) sont décédés lors du suivi avec 54 décès de cause oncologique (6,8%) et 37 d'autres causes (4,7%).

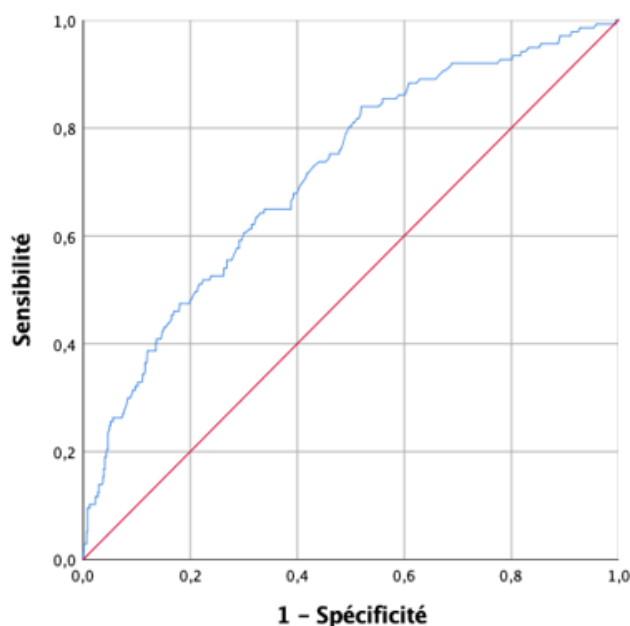
**Tableau 11** : Données évolutives : récurrence de la maladie et mortalité.

	<b>Population totale</b>
<b>Récurrence</b>	
- Oui	137 (17.4%)
- Non	652 (82.6%)
<b>Localisation récurrence</b>	
- Locale	35 (25.7%)
- Rein controlatéral	18 (13.2%)
- Adénopathie rétropéritonéale	9 (6.6%)
- Thoracique	70 (51.5%)
- Osseuse	14 (10.4%)
- Hépatique	8 (5.9%)
- Cérébrale	7 (5.1%)
- Autres	18 (13.1%)
<b>Décès</b>	
- Cause oncologique	54 (6.8%)
- Autre	37 (4.7%)

### 3 Risque de Récidive de la maladie

#### I Détermination du seuil de NLR

Un seuil de 2.7 pour le NLR pré-opératoire et le NLR post-opératoire a été déterminé. Il s'agissait du seuil de discrimination de récurrence le plus performant à 0,725 comme présenté sur la courbe ROC en Figure 2.



**Figure 2 :** Courbe ROC et calcul de l'aire sous la courbe pour un NLR pré-opératoire à 2,7 avec une aire sous la courbe de 0.725.

#### II Facteurs associés à la Récidive de la maladie

Le tableau 12 rapporte les caractéristiques des patients ayant présenté une récurrence comparativement aux patients sans récurrence de la maladie. Le NLR pré-opératoire moyen dans le groupe « Récurrence » était de  $4,2 \pm 4$  vs.  $2,5 \pm 1,7$  ( $p < 0,001$ ). Le NLR post-opératoire moyen était de  $4 \pm 2,9$  dans le groupe « Récurrence » contre  $2,7 \pm 2,5$  ( $p < 0,001$ ). Les patients du groupe récurrence présentaient également un risque accru de décès de cause oncologique avec 44 décès (89,8%) contre 7 décès (18%) de cause non oncologique ( $p < 0,001$ ).

La population du groupe 1 avec la présence d'une récurrence présentait 137 patients avec un âge moyen de  $63,9 \pm 12,6$  ans, les patients présentaient plus de signes locaux (35 ; 25,9% vs. 126 ; 19,5%) et généraux au diagnostic (21 ; 15,6% vs. 43 ; 6,6%) ( $p < 0,001$ ).

La biologie pré-opératoire du groupe récurrence présentait une hémoglobine moyenne inférieure  $13,3 \pm 1,9$  g/dL vs.  $13,9 \pm 1,7$  g/dL ( $p < 0,001$ ), un taux de plaquettes augmenté avec  $273,2 \pm 99,4$  G/L vs.  $238,1 \pm 74,2$  G/L ( $p < 0,001$ ), des PNN augmentés avec  $5,2 \pm 2,1$  G/L vs.  $4,2 \pm 1,7$  G/L ( $p < 0,001$ ), un taux de lymphocyte diminué  $1,6 \pm 0,7$  G/L vs.  $2 \pm 0,7$  G/L ( $p < 0,001$ ), une CRP augmentée  $36 \pm 54,9$  mg/L vs.  $9,9 \pm 26,3$  mg/L ( $p < 0,001$ ).

Les patients du groupe récurrence ont présenté des tumeurs de taille moyenne plus importante  $67,9 \pm 38,2$  mm vs.  $44,2 \pm 25,3$ mm ( $p < 0,001$ ) avec des grades histologiques plus importants 47,8% de grade III et 27,9% de grade IV vs. 36,1% et 9,6% ( $p < 0,001$ ), un nombre de pT3 plus important (52,2% vs. 24,5% ;  $p < 0,001$ ), les autres facteurs de risques histologiques comme la présence de nécrose tumorale, de composante sarcomatoïde, de micro-emboles vasculaires, de thrombus veineux sont tous en défaveurs des patients qui ont présenté une récurrence ( $p < 0,001$ ).

	Population récidive	Population sans récidive	P
<b>n</b>	137	652	
<b>Age *</b>	63.9 ± 12.6	60.1 ± 13.6	0.0027
<b>Symptômes au diagnostic</b>			<0.001
- Asymptomatique	79 (58.5%)	478 (73.9%)	
- Signes locaux	35 (25.9%)	126 (19.5%)	
- Signes généraux	21 (15.6%)	43 (6.6%)	
<b>Taille tumorale initiale (mm) *</b>	69.1 ± 39.7	47.1 ± 24.1	<0.001
<b>Hémoglobine pré-opératoire (g/dL) *</b>	13.3 ± 1.9	13.9 ± 1.7	<0.001
<b>Plaquettes pré-opératoire (G/L) *</b>	273.2 ± 99.4	238.1 ± 74.2	<0.001
<b>Neutrophiles pré-opératoire (G/L) *</b>	5.2 ± 2.1	4.2 ± 1.7	<0.001
<b>Lymphocytes pré-opératoire (G/L) *</b>	1.6 ± 0.7	2 ± 0.7	<0.001
<b>NLR pré-opératoire *</b>	4.2 ± 4	2.5 ± 1.7	<0.001
<b>CRP pré-opératoire (mg/L) *</b>	36 ± 54.9	9.9 ± 26.3	<0.001
<b>Type de traitement</b>			<0.001
- Partielle	55 (40.1%)	461 (71%)	
- Totale	80 (58.4%)	187 (28.8%)	
<b>pT</b>			<0.001
- 1	50 (36.8%)	446 (68.8%)	
- 2	10 (7.4%)	42 (6.5%)	
- 3	71 (52.2%)	159 (24.5%)	
- 4	5 (3.7%)	1 (0.2%)	
<b>Marges</b>			0.17
- Non	127 (93.4%)	625 (96.5%)	
- Oui	39 (6.6%)	23 (3.5%)	
<b>Grade histologique</b>			<0.001
- I	0 (0%)	15 (2.4%)	
- II	33 (24.3%)	332 (52%)	
- III	65 (47.8%)	230 (36.1%)	
- IV	38 (27.9%)	61 (9.6%)	
<b>Nécrose tumorale</b>			<0.001
- Oui	75 (56%)	200 (31%)	
- Non	59 (44%)	445 (69%)	
<b>Histologie</b>			<0.001
- Cellules claires	123 (89.8%)	462 (71.2%)	
<b>Taille tumorale (mm) *</b>	67.9 ± 38.2	44.2 ± 25.3	<0.001
<b>NLR post-opératoire *</b>	4 ± 2.9	2.7 ± 2.5	<0.001
<b>Suivi moyen (m) *</b>	68.4 ± 44.9	55.5 ± 32	0.009
<b>Décès</b>			<0.001
- Cause oncologique	44 (89.8%)	7 (18%)	
- Autre	5 (10.2%)	32 (82%)	
<b>Score SSIGN</b>			<0.001
- Faible	34 (25%)	369 (57.8%)	
- Modéré	48 (35.3%)	172 (27%)	
- Elevé	54 (39.7%)	97 (15.2%)	
<b>Score UISS</b>			<0.001
- Faible	14 (10.2%)	236 (37%)	
- Modéré	84 (61.3%)	347 (54.5%)	
- Elevé	39 (28.5%)	54 (8.5%)	

Les données sont présentées sous forme de moyennes \* ou n (%)

**Tableau 12** : Comparaison du groupe récidive vs absence de récidive.

### III Analyse univariée et multivariée

L'analyse univariée montre que les symptômes généraux au diagnostic, la taille tumorale > 70 mm, les PNN > 5,5 G/L, les lymphocytes < 1,7 G/L, la CRP > 10 mg/mL, le NLR > 2,7 en pré-opératoire et en post-opératoire, le pT  $\geq$  3, le grade histologique  $\geq$  III, la présence de nécrose tumorale, de composante sarcomatoïde, de micro-embolies vasculaires, de thrombus veineux, d'infiltration de la graisse sinusale ou péri-rénale sont des facteurs significativement associés à un risque accru de récurrence.

L'analyse multivariée permet de conclure que le NLR > 2,7 en pré-opératoire (OR 3,5, IC 95% [2,4-5,1] ; p = 0,034), le stade pT  $\geq$  T3 (OR 2,71, IC 95% [1,03-7,27] ; p = 0,04) et la présence de nécrose tumorale (OR 2,9, IC 95% [1,1-8,1] ; p = 0,03) sont des facteurs de risque indépendants de récurrence du cancer du rein non métastatique (Tableau 13).



	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR [IC 95%]	P	OR [IC 95%]	P
<b>Age (&gt; 65ans)</b>	1.7 [1.16-2.45]	0.005	-	-
<b>Symptômes au diagnostic : locaux</b>	1.67 [1-2.6]	0.02	-	-
<b>Symptômes au diagnostic : généraux</b>	2.96 [1.64-5.21]	<0.001	-	-
<b>BMI</b>	0.98 [0.94-1]	0.2	-	-
<b>Taille tumorale initiale (&gt; 70mm)</b>	3.4 [2.29-5.03]	<0.001	0.56 [0.17-1.67]	0.32
<b>NLR pré-opératoire (&gt; 2.7)</b>	3.5 [2.4-5.1]	<0.001	2.9 [1.1-7.8]	0.034
<b>Hémoglobine pré-opératoire (&lt;12g/dL)</b>	1.98 [1.24-3.1]	0.003	-	-
<b>Plaquettes pré-opératoire (&gt;250G/L)</b>	1.9 [1.3-2.8]	<0.001	-	-
<b>Neutrophiles pré-opératoire (&gt;5.5G/L)</b>	2.4 [1.6-3.6]	<0.001	-	-
<b>Lymphocytes pré-opératoire (&lt;1.7G/L)</b>	2.6 [1.8-3.8]	<0.001	-	-
<b>CRP pré-opératoire (&gt;10mg/L)</b>	2.95 [1.56-5.54]	<0.001	1.25 [0.41-3.62]	0.67
<b>NLR postopératoire (&gt;2.7)</b>	2.5 [1.43-4.49]	0.001	0.75 [0.28-1.94]	0.57
<b>Traitement : néphrectomie totale</b>	3.5 [2.43-5.2]	<0.001	-	-
<b>pT (&gt; ou = T3)</b>	3.8 [2.61-5.62]	<0.001	2.71 [1.03-7.27]	0.04
<b>Grade histologique (&gt; ou = G3)</b>	3.73[2.47-5.76]	<0.001	2.44 [0.88-7.3]	0.09
<b>Nécrose tumorale</b>	2.82 [1.94-4.14]	<0.001	2.9 [1.1-8.1]	0.03
<b>Composante sarcomatoïde</b>	2.82 [1.65-4.73]	<0.001	-	-
<b>Micro-embolies vasculaires</b>	3.4 [2.17-5.3]	<0.001	-	-
<b>Thrombus veineux</b>	4.19 [2.69-6.5]	<0.001	-	-
<b>Infiltration graisse péri-rénale</b>	2.6 [1.68-3.95]	<0.001	-	-
<b>Infiltration graisse sinusale</b>	4.3 [2.82-6.55]	<0.001	-	-
<b>Marge chirurgicale</b>	1.92 [0.82-4.12]	0.1	-	-

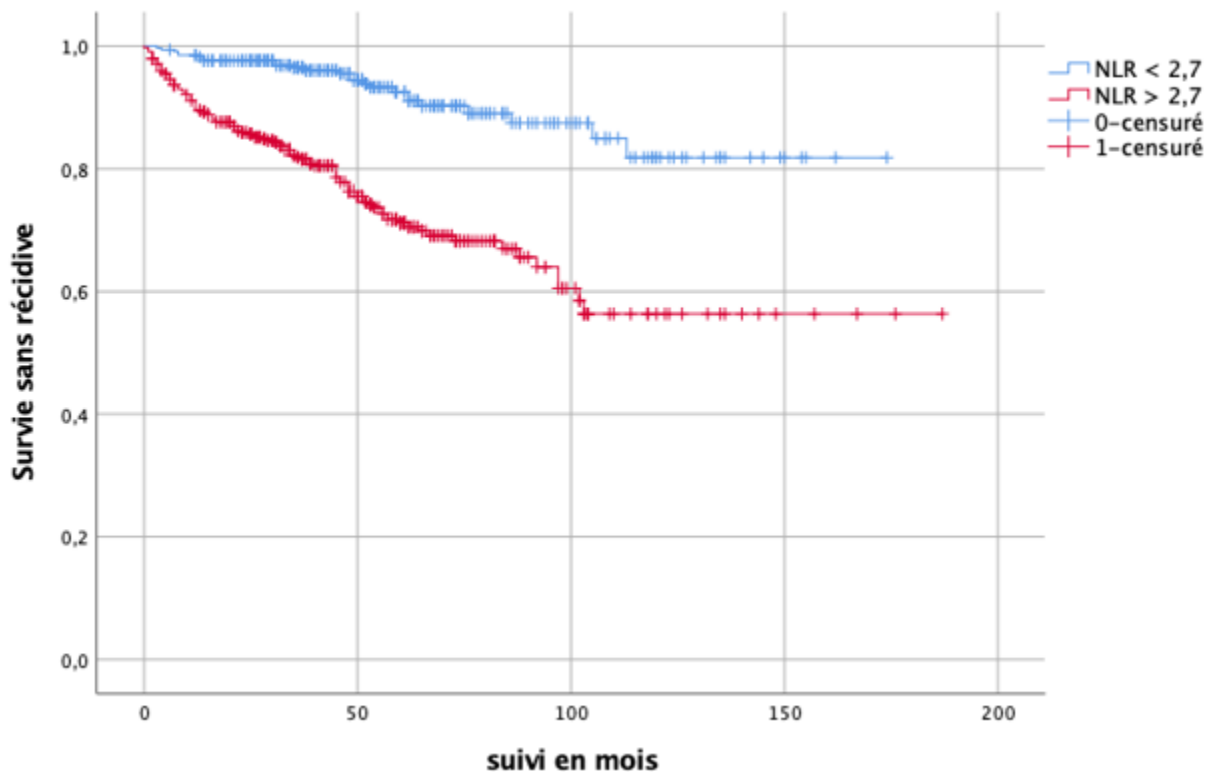
**Tableau 13** : Facteurs prédictifs de survie sans récurrence en analyses univariées et multivariées.

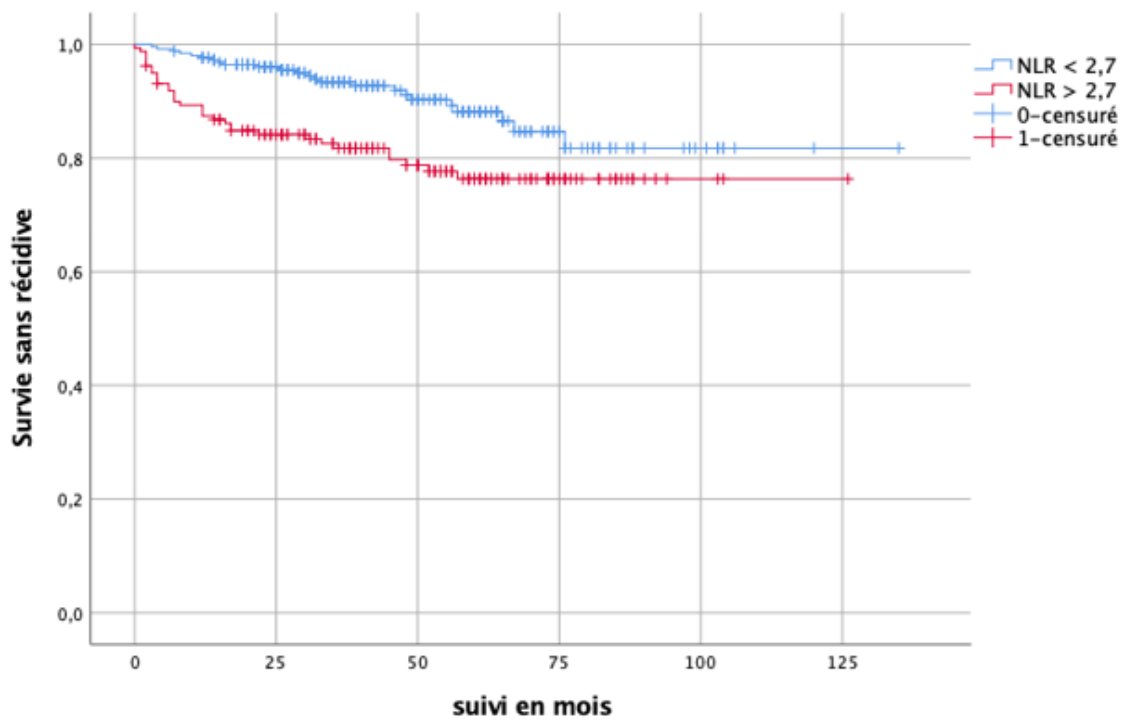
#### 4 Analyses de survie

Dans notre cohorte, les survies sans récurrence et globale à 5 ans étaient respectivement de 77% et 89%.

La survie sans récurrence était significativement altérée pour les patients présentant un NLR > 2,7 en pré-opératoire comme en post-opératoire. Les patients avec un NLR > 2,7 en pré-opératoire présentaient une survie sans récurrence à 5 ans de 70% vs 90 % en cas de NLR < 2,7 ( $p < 0,0001$ ). La survie sans récurrence à 5 ans était de 77% en cas de NLR > 2,7 en post-opératoire vs 88 % pour un NLR < 2,7 ( $p = 0,002$ ).

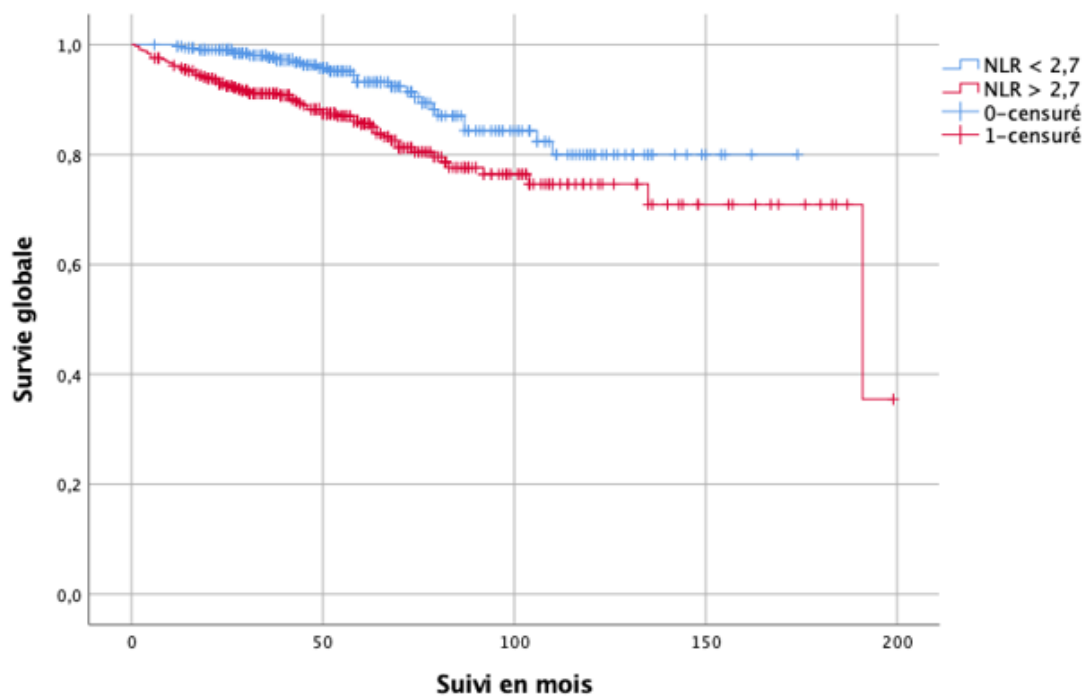
**Figure 3** : Courbes de Kaplan Meier évaluant la survie sans récurrence en fonction du NLR pré-opératoire ( $p < 0,0001$ ) [3a] et du NLR post-opératoire ( $p = 0,002$ ) [3b].





Le NLR pré-opératoire influençait aussi significativement la survie globale (Fig 4).

**Figure 4** : Courbe de Kaplan Meier évaluant la survie globale en fonction du NLR pré-opératoire ( $p = 0,001$ )

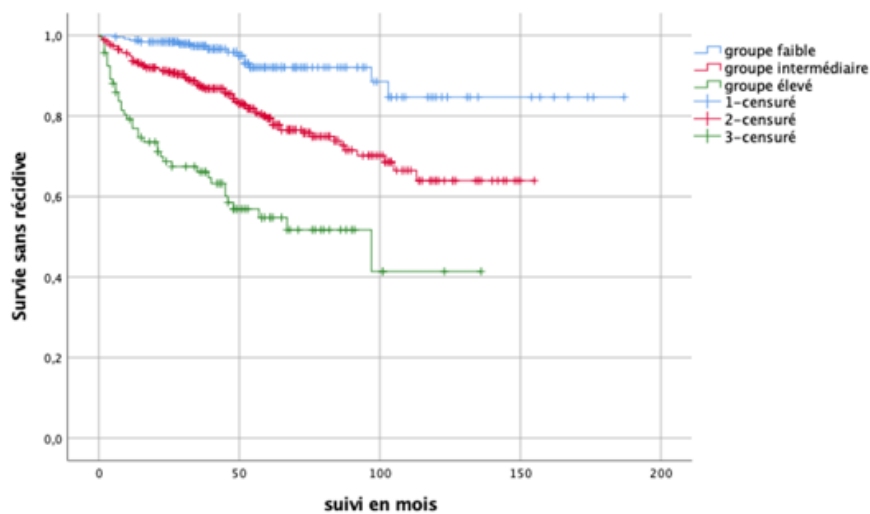
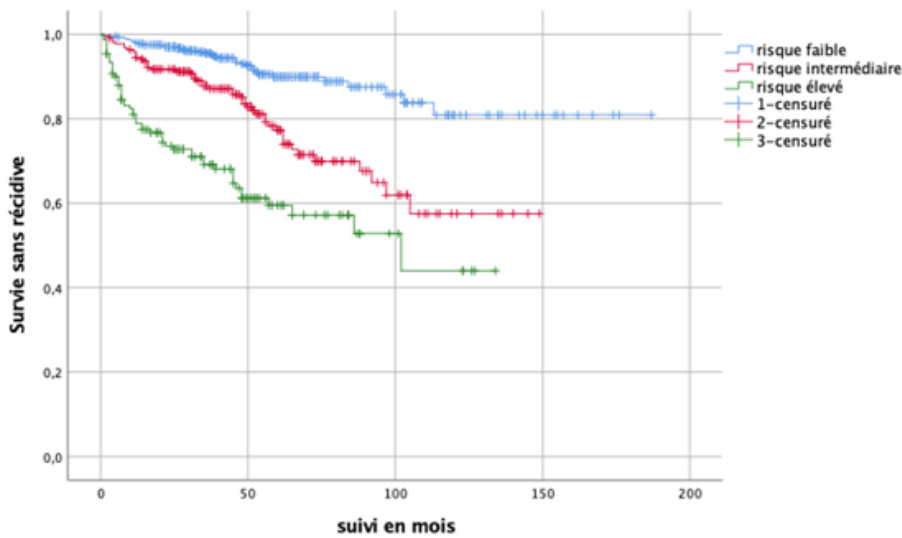


5 Evaluation de la combinaison des scores pronostiques SSIGN et UISS avec le NLR pré-opératoire.

I Survie sans récurrence selon les groupes pronostiques SSIGN et UISS

Les survies sans récurrence à 5 ans étaient respectivement de 90%, 76% et 58% pour les groupes de risques faible, modéré et élevé selon SSIGN ( $p < 0,001$ ) (Fig 5a). Elles étaient de 93%, 78%, 56% pour les groupes de risque faible, modéré et élevé selon UISS ( $p < 0,001$ ) (Fig 5b).

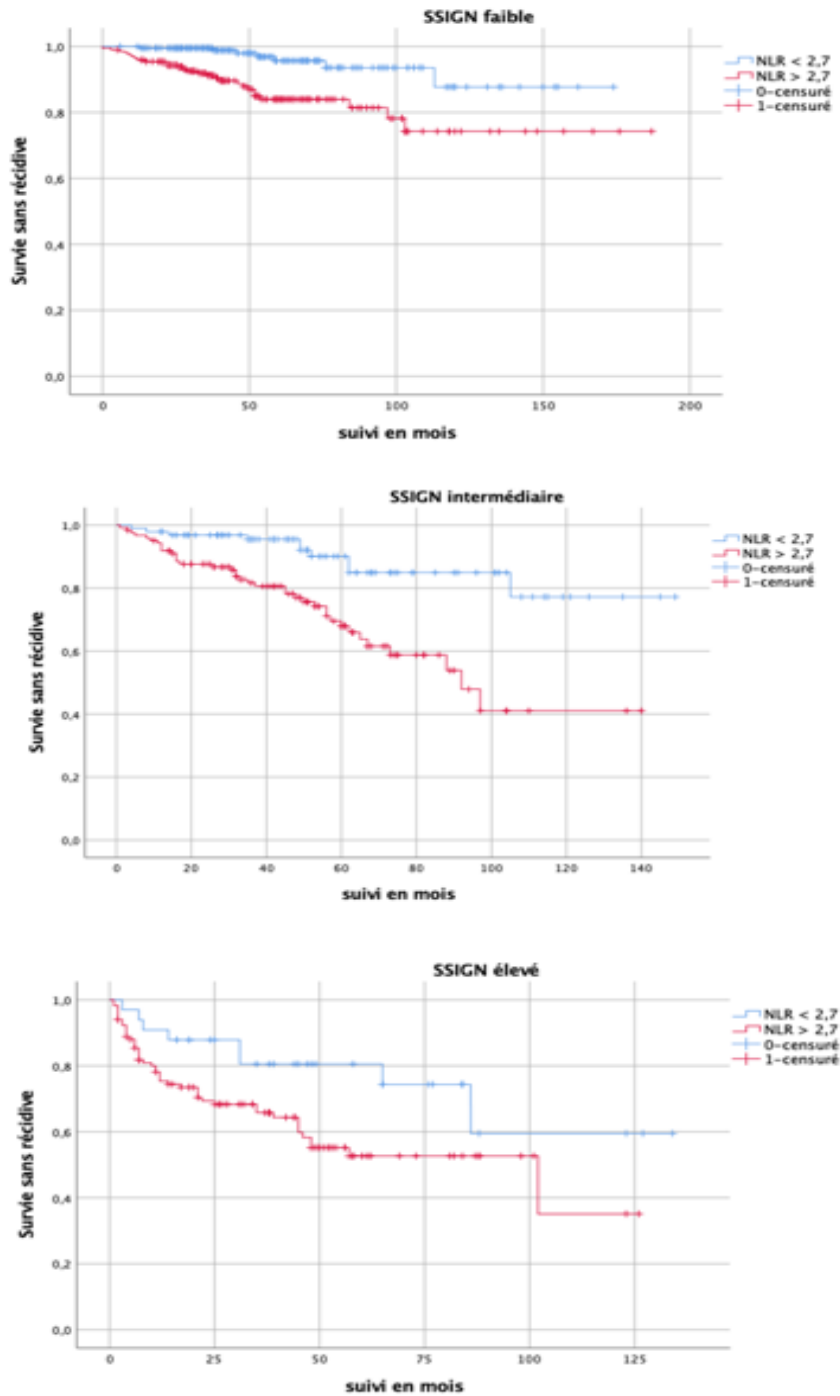
**Figure 5 :** Courbes de Kaplan Meier évaluant respectivement la survie sans récurrence en fonction du score pronostique SSIGN (faible, modéré, élevé) ( $p < 0.001$ ) [5a] et UISS (faible, modéré, élevé) ( $p < 0.001$ ) [5b].



## II Survie sans récurrence au sein de chaque groupe pronostique SSIGN et UISS.

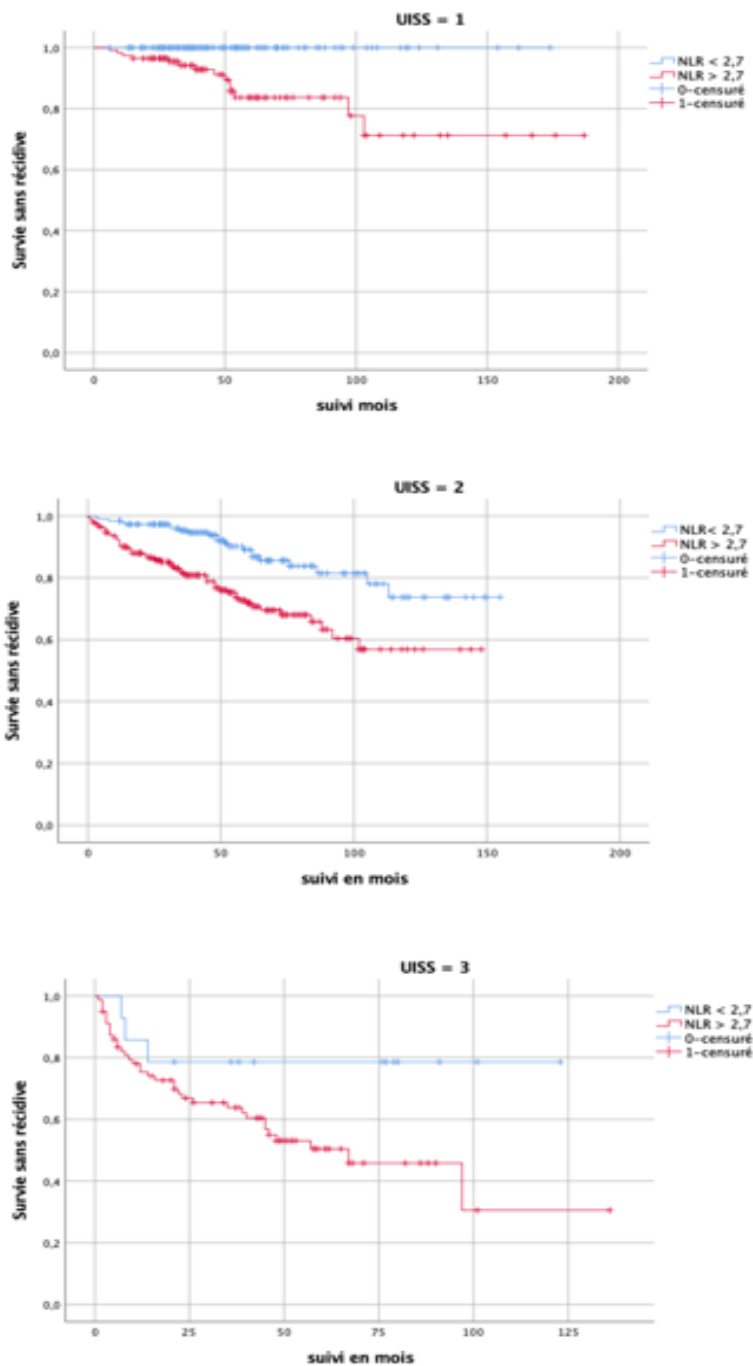
La survie sans récurrence était significativement modifiée en fonction du NLR pré-opératoire (< ou > 2,7) au sein de chacun des groupes SSIGN (Fig 6 a, b, c) et UISS (Fig 7 a, b, c).

**Figure 6** : Comparaison des groupes NLR avec stratification en fonction des groupes SSIGN a/ Faible risque, b/ Risque intermédiaire, c/ Risque élevé.



Les survies sans récurrence à 5 ans étaient ainsi, respectivement de 95% vs 85% ( $p < 0,0001$ ) pour les SSIGN de risque faible, 90% vs 70% ( $p < 0,0001$ ) pour les SSIGN de risque modéré et 80% vs 52% ( $p = 0,039$ ) pour les SSIGN de risque élevé.

**Figure 7** : Comparaison des groupes NLR avec stratification en fonction des groupes UISS a/ Faible risque, b/ Risque intermédiaire, c/ Risque élevé.



Les survies sans récurrence à 5 ans étaient ainsi, respectivement de 100% vs 83% ( $p < 0,0001$ ) pour les UISS de risque faible, 90% vs 72% ( $p < 0,0001$ ) pour les UISS de risque modéré et 79% vs 50% ( $p = 0,078$ ) pour les UISS de risque élevé.

Dans tous les groupes de risque, excepté le groupe à risque élevé selon UISS, le NLR pré-opératoire  $> 2,7$  représentait un facteur significatif d'altération de la survie sans récurrence. Dans la catégorie des patients à risques faibles du score UISS aucun patient avec un NLR  $< 2,7$  n'a présenté de récurrence de la maladie.

Le tableau 14 reprend les caractéristiques de la cohorte en fonction des scores SSIGN, UISS et du NLR pré-opératoire.

	<b>NLR <math>&lt; 2,7</math></b>	<b>NLR <math>&gt; 2,7</math></b>
<b>Score SSIGN</b>		
-Faible	302 (38.3%)	101 (12.8%)
-Intermédiaire	138 (17.5%)	83 (10.5%)
-Élevé	69 (8.7%)	83 (10.5%)
<b>Score UISS</b>		
-Faible	209 (26.5%)	41 (5.2%)
-Intermédiaire	281 (35.6%)	150 (19%)
-Élevé	32 (4%)	63 (8%)

Les résultats sont exprimés sous forme de n (%)

**Tableau 14** : Caractéristiques de la cohorte en fonction des scores SSIGN, UISS et du NLR pré-opératoire.

## **6 Discussion**

De nombreuses études et de preuves montrent la participation de l'inflammation locale et systémique dans le développement et la progression des lésions tumorales (60) avec les différents marqueurs comme les PNN, les lymphocytes, la CRP et les plaquettes. L'ensemble de ces marqueurs sont retrouvés dans la littérature et dans différentes localisations tumorales comme les cancers gynécologiques, digestifs et thoraciques.

Dans notre étude nous avons pris comme cut-off un NLR à 2,7. Dans la littérature ce cut-off varie de 1,7 à 5. La majorité des auteurs ont sélectionné un cut-off autour de 3. Les études réalisées pour les tumeurs du rein métastatique ont également pris ce cut-off à 3. Les seules études qui ne montrent pas de résultats significatifs sur la survie sans récurrence sont celles avec un NLR à 4 et à 5 mais ces deux études montrent un résultat significatif sur la survie globale et la survie spécifique (61).

Par rapport à la littérature nos résultats sont tout à fait cohérents, Ohno et al. ont publié deux articles sur ce sujet en 2010 et 2012 avec respectivement 192 et 250 patients inclus. Chez les patients présentant un carcinome rénal à cellules claires de stade localisé, la première étude rapportait une survie sans récurrence à 77,9% et 58,4% à 5 et 10 ans pour le groupe NLR > 2,7 vs 93.7% et 79.8% dans le groupe NLR < 2,7. Les auteurs ont également réalisé une stratification du risque avec le NLR pré-opératoire et le stade pT avec un risque élevé chez les patients pT3 ou plus et un NLR pré-opératoire > 2,7 ce qui correspond à nos deux facteurs prédictifs en analyse multivariée (62). Le second article, en 2012, évaluait, comme nous, les biomarqueurs de l'inflammation en pré-opératoire, en post-opératoire et au moment de la récurrence. Les résultats d'un NLR > 2,7 en pré-opératoire étaient péjoratifs sur la survie sans récurrence. En revanche, et contrairement à nos résultats, un NLR < 2,7 en post-opératoire était péjoratif sur la survie sans récurrence. Ils ont également réalisé une analyse de sous-groupe en combinant les NLR pré et post-opératoires en 4 groupes, le sous-groupe le plus péjoratif était représenté par les patients avec



un NLR pré-opératoire  $> 2,7$  et un NLR post-opératoire  $< 2,7$  avec une survie sans récurrence de 73% et 52% à 5 et 10ans (59). D'autre part, cette équipe a aussi évoqué l'intérêt du NLR comme biomarqueur de suivi car le NLR au moment de la récurrence était plus élevé que lors du contrôle post-opératoire.

Wen et al. ont également montré qu'un NLR  $> 1,7$  en pré-opératoire était un facteur prédictif indépendant en termes de survie globale (HR = 1,674, 95% IC [1,103-2,539],  $p = 0,015$ ) et sur la survie sans récurrence (HR = 1,714, 95% IC [1,092-2,691],  $p = 0,019$ ) (63).

D'autres études chez les patients présentant des tumeurs du rein de stade localisé et un NLR élevé en pré-opératoire comme Grimes et al. montrent une survie globale et une survie sans récurrence péjoratives pour les patients avec un NLR  $> 4$  en pré-opératoire surtout dans les premières années du suivi avec une survie sans récurrence à 1 an, 2 ans et 3 ans pour un NLR  $\leq 4$  vs NLR  $> 4$  était respectivement de 97% vs 88%, 95% vs 78% et 92% vs 78% avec un équilibre à 4 ans de suivi (82% vs 78%) (64).

De Martino et al. ont aussi montré que le NLR pré-opératoire était un facteur prédictif indépendant de récurrence dans les tumeurs du rein de stade localisé mais uniquement chez les non cellules claires ce qui n'est pas le cas de notre étude car nous avons en majorité des patients présentant des carcinomes à cellules claires comme dans la littérature (65).

Si on ajoute le travail de Grimes et al. au travail de Ohno et al. ainsi qu'à notre travail, on pourrait réaliser un suivi à l'aide de ce biomarqueur en évaluant le risque initial à l'aide du NLR pré-opératoire, contrôler le NLR post-opératoire pour avoir un seuil de référence et réaliser un suivi rapproché pour les patients à risque avec une NFS et un calcul du NLR.

La majorité des études ne prennent en compte que le NLR pré-opératoire puisque notre étude est seulement la seconde à évaluer le NLR post-opératoire dans le cancer du rein de stade localisé ou localement avancé ce qui ne nous permet que peu de comparaison pour évaluer si le

NLR post-opératoire est aussi intéressant que le NLR pré-opératoire qui présente de nombreuses validations dans différentes études et différentes pathologies carcinologiques.

Pichler et al. (66) ainsi que Viers et al. (61) ont réalisé deux études avec des cohortes de volume similaire à la nôtre et ils retrouvent respectivement que le NLR pré-opératoire  $> 3,3$  est un facteur pronostique indépendant en termes de survie globale (HR = 1,59, 95% IC [1,10-2,31],  $p = 0,014$ ) mais non significatif pour la survie sans récurrence (HR = 1,39, 95% IC [0,85-2,28],  $p = 0,184$ ) et qu'un NLR pré-opératoire  $> 4$  est un facteur prédictif indépendant sur la survie globale (HR = 1,02,  $p = 0,004$ ) et sur la survie liée à la maladie (HR = 1,02,  $p = 0,009$ ). Dans cette dernière étude ils ont également stratifié le NLR avec le score SSIGN, le NLR pré-opératoire restait un facteur indépendant pour la survie spécifique au cancer et ajouter le score SSIGN permettait d'améliorer la prédictivité. D'après la revue de la littérature de Boissier et al., on retrouve un risque de récurrence significativement augmenté dans les cancers du rein de stade localisé chez les patients présentant un NLR pré-opératoire élevé (HR= 1,63 [1,15-2,29]) mais non significatif pour la survie globale. Deux études n'ont pas montré de résultats significatifs entre la survie sans récurrence et un NLR élevé, celles-ci avaient comme cut-off un NLR à 4 et à 5 (67).

Plus récemment, Di Nunno et al. ont réalisé une revue de la littérature associée à une méta-analyse, ils ont inclus 2656 patients et retrouvent chez les patients présentant un NLR pré-opératoire élevé une survie sans récurrence de plus mauvais pronostic avec un HR = 1,52 , IC 95% [1,23-1,87],  $p < 0,0001$  (68)

Aucune étude n'avait jusqu'ici évalué l'intérêt de combiner une classification pronostique usuelle telle que l'UISS avec le NLR sur l'estimation de la survie sans récurrence.

Nos résultats rapportent que l'ajout du NLR aux classifications SSIGN ou UISS permettent de significativement améliorer la prédiction du risque évolutif de récurrence de la maladie des patients. Ainsi, par exemple, les patients à faible risque selon SSIGN ou UISS mais avec NLR  $> 2,7$  en pré-opératoire, ont une survie sans récurrence plus péjorative que ceux à risque intermédiaire avec

NLR < 2,7. Cette remarque s'applique également pour les patients classés intermédiaire avec un NLR > 2,7 qui ont une survie sans récurrence plus péjorative que les patients classés à risque élevé.

Enfin, la combinaison du NLR à la classification UISS, permet dans le groupe de faible risque, d'individualiser une population à très faible risque, voire à risque nul. En effet, dans ce groupe, la survie sans récurrence est d'environ 80% à 100 mois pour un NLR pré-opératoire > 2,7 alors qu'aucune récurrence n'a été rapportée en cas de NLR < 2,7. Notre cohorte comportait 250 patients de à faible risque UISS dont 209 patients avec un NLR < 2,7 (26.5% de notre cohorte). Ces résultats sont à confirmer car ils concernent donc un quart des malades, chez qui la surveillance post-opératoire pourrait être allégée ou interrompue précocement. Les conséquences sont bien évidemment d'ordre psychologique pour les patients, mais aussi en termes de limitation du risque d'irradiation et enfin économique. Le prix d'un scanner étant de 75.81 euros (code CCAM ZZQH033) alors qu'un bilan sanguin type numération formule sanguine est codé B 25 soit 6.75 euros. Ainsi, selon les recommandations du CCAFU, 5 scanners en 5 ans pourraient être évités. A contrario, le groupe UISS à risque élevé avec un NLR > 2,7 en pré-opératoire, présente une survie sans récurrence très péjorative. Ces patients pourraient potentiellement représenter des candidats de choix aux protocoles de traitements adjuvants.

Ces résultats pourraient ainsi orienter vers une refonte des recommandations de suivi en prenant en compte dans l'estimation pronostique le score UISS combiné au NLR pré-opératoire et en intégrant le NLR comme biomarqueur diagnostique de la récurrence.

Les implications pratiques de ces résultats demandent de nouvelles validations externes par exemple par l'utilisation des données multicentriques d'UroCCR en et la réalisation d'un projet de recherche prospective.

Notre étude présente certaines limites, par son caractère rétrospectif monocentrique. Le nombre de patients avec une biologie post-opératoire ne représentait que 417 patients sur les 789 (52,9%) inclus et la NFS était disponible au moment de la récurrence chez 109 patients parmi 137 (79,5%). Certains patients classés à haut risque de récurrence inclus dans notre étude étaient également inclus pour certains dans l'essai S-TRAC évaluant un traitement adjuvant (Sunitinib) vs placebo. Le délai médian de récurrence pour le bras Sunitinib dans cet essai était de 6.8 ans alors que la durée moyenne de suivi dans notre étude était de 57,5 +/- 35 mois soit légèrement inférieure.

Cependant, notre étude présente des avantages car il s'agit de la seconde cohorte la plus importante de la littérature et par ailleurs le NLR pré-opératoire, le NLR post-opératoire à une durée définie et le NLR au moment de la récurrence ont été analysés. C'est également la seule étude à ce jour à combiner le NLR pré-opératoire aux scores pronostiques déjà utilisés (UISS et SSIGN). Enfin elle présente pour avantage de s'appliquer à tous les sous-types histologiques, même si une analyse par sous-type histologique pourrait être réalisée sur une cohorte de plus gros volume.

**En conclusion**, appliqué au Cancer du Rein non métastatique, le NLR pré-opératoire est un biomarqueur pronostique indépendant, simple, reproductible, d'accès courant et de faible coût. Combiné à la classification UISS, il permettrait d'affiner l'estimation du risque de récurrence de la maladie et d'alléger ou interrompre précocement la surveillance chez 25% des patients. Par ailleurs, sa réévaluation en cas de récurrence de la maladie en fait certainement un biomarqueur diagnostique d'événement secondaire utile dans le suivi des patients.

Nos résultats vont, en premier lieu, faire l'objet d'une validation externe dans le cadre d'une étude rétrospective multicentrique menée au sein du réseau UroCCR. Parallèlement, un protocole d'étude prospective multicentrique permettant de confirmer l'intérêt pronostique du NLR pré-opératoire ainsi que la cinétique du ratio au cours du suivi va être rédigé.

## **7 Bibliographie**

1. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* janv 2019;75(1):74-84.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer.* nov 2018;103:356-87.
3. 29-Kidney-fact-sheet.pdf [Internet]. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/29-Kidney-fact-sheet.pdf>
4. Quelques chiffres - Cancer du rein [Internet]. [cité 4 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-rein/Quelques-chiffres>
5. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. :372.
6. Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 1 oct 2011;60(4):615-21.
7. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjønneland A, et al. Blood Pressure and Risk of Renal Cell Carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol.* 15 févr 2008;167(4):438-46.
8. Hora M, Hes O, Reischig T, Üрге T, Klečka J, Ferda J, et al. Tumours in End-Stage Kidney. *Transplant Proc.* 1 déc 2008;40(10):3354-8.
9. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology.* févr 1998;51(2):203-5.
10. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. *Urol Int.* 2009;83(1):1-11.
11. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol.* 1 févr 2013;14(2):141-8.
12. Lan D, Qu H-C, Li N, Zhu X-W, Liu Y-L, Liu C-L. The Value of Contrast-Enhanced Ultrasonography and Contrast-Enhanced CT in the Diagnosis of Malignant Renal Cystic Lesions: A Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 20 mai 2016;11(5):e0155857.
13. Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* oct 2008;28(5):1325-38.
14. Ficarra V, Novara G, Secco S, Macchi V, Porzionato A, De Caro R, et al. Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) Classification of Renal Tumours in Patients who are Candidates for Nephron-Sparing Surgery. *Eur Urol.* nov 2009;56(5):786-93.
15. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. Nephrometry Score: A Comprehensive Standardized System for Quantitating Renal Tumor Size, Location and Depth. *J Urol.* sept 2009;182(3):844-53.

16. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):93-105.
17. TNM | UICC [Internet]. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.uicc.org/resources/tnm>
18. Bensalah K, Albiges L, Bernhard J-C, Bigot P, Bodin T, Boissier R, et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : prise en charge du cancer du rein. *Prog En Urol.* nov 2018;28:R5-33.
19. Tsui K-H, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKERNION JB, Beldegrun A. PROGNOSTIC INDICATORS FOR RENAL CELL CARCINOMA: A MULTIVARIATE ANALYSIS OF 643 PATIENTS USING THE REVISED 1997 TNM STAGING CRITERIA. *J Urol.* avr 2000;163(4):1090-5.
20. Tsui K-H, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, Dekernion JB, Beldegrun A. RENAL CELL CARCINOMA: PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF INCIDENTALLY DETECTED TUMORS. *Ren CELL CARCINOMA.* :5.
21. Patard J-J, Leray E, Cindolo L, Ficarra V, Rodriguez A, De la taille A, et al. MULTI-INSTITUTIONAL VALIDATION OF A SYMPTOM BASED CLASSIFICATION FOR RENAL CELL CARCINOMA. *J Urol.* 1 sept 2004;172(3):858-62.
22. Sun M, Shariat SF, Cheng C, Ficarra V, Murai M, Oudard S, et al. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. *Eur Urol.* oct 2011;60(4):644-61.
23. Wagener N, Edelmann D, Benner A, Zigeuner R, Borgmann H, Wolff I, et al. Outcome of papillary versus clear cell renal cell carcinoma varies significantly in non-metastatic disease. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184173.
24. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, Boorjian SA, Thompson RH, Blute ML, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol.* avr 2010;183(4):1309-15.
25. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, Hellenthal NJ, Evans CP, Koppie TM. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol.* août 2012;188(2):391-7.
26. EAU-Guidelines-on-Renal-Cell-Carcinoma-2019.pdf.
27. Bihl S, Ohashi R, Moore AL, Rüschoff JH, Beisel C, Hermanns T, et al. Expression and Mutation Patterns of PBRM1, BAP1 and SETD2 Mirror Specific Evolutionary Subtypes in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Neoplasia.* févr 2019;21(2):247-56.
28. Kapur P, Peña-Llopis S, Christie A, Zhrebker L, Pavía-Jiménez A, Rathmell WK, et al. Effects on survival of BAP1 and PBRM1 mutations in sporadic clear-cell renal-cell carcinoma: a retrospective analysis with independent validation. *Lancet Oncol.* févr 2013;14(2):159-67.
29. Frank I, Blute ML, Chevillet JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol.* déc 2002;168(6):2395-400.
30. Patard J-J, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an

international multicenter study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 août 2004;22(16):3316-22.

31. Karakiewicz PI, Suardi N, Capitanio U, Jeldres C, Ficarra V, Cindolo L, et al. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. *Eur Urol*. févr 2009;55(2):287-95.
32. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A POSTOPERATIVE PROGNOSTIC NOMOGRAM FOR RENAL CELL CARCINOMA. :5.
33. Scosyrev E, Messing EM, Sylvester R, Campbell S, Van Poppel H. Renal Function After Nephron-sparing Surgery Versus Radical Nephrectomy: Results from EORTC Randomized Trial 30904. *Eur Urol*. févr 2014;65(2):372-7.
34. Bensalah K, Pantuck AJ, Rioux-Leclercq N, Thuret R, Montorsi F, Karakiewicz PI, et al. Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. *Eur Urol*. mars 2010;57(3):466-71.
35. Patard J-J, Pantuck AJ, Crepel M, Lam JS, Bellec L, Albouy B, et al. Morbidity and clinical outcome of nephron-sparing surgery in relation to tumour size and indication. *Eur Urol*. juill 2007;52(1):148-54.
36. Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M, Lam TBL, Stewart F, Scott N, et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol*. nov 2013;64(5):799-810.
37. Thompson RH, Atwell T, Schmit G, Lohse CM, Kurup AN, Weisbrod A, et al. Comparison of partial nephrectomy and percutaneous ablation for cT1 renal masses. *Eur Urol*. févr 2015;67(2):252-9.
38. Katsanos K, Mailli L, Krokidis M, McGrath A, Sabharwal T, Adam A. Systematic review and meta-analysis of thermal ablation versus surgical nephrectomy for small renal tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol*. avr 2014;37(2):427-37.
39. Lane BR, Abouassaly R, Gao T, Weight CJ, Hernandez AV, Larson BT, et al. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. *Cancer*. 1 juill 2010;116(13):3119-26.
40. Crispen PL, Viterbo R, Boorjian SA, Greenberg RE, Chen DYT, Uzzo RG. Natural History, Growth Kinetics and Outcomes of Untreated Clinically Localized Renal Tumors Under Active Surveillance. *Cancer*. 1 juill 2009;115(13):2844-52.
41. Verhoest G, Couapel J-P, Oger E, Rioux-Leclercq N, Pignot G, Patard J-J, et al. Safety and Feasibility of Laparoscopic Nephrectomy for Big Tumors ( $\geq 10$  cm): A Retrospective Multicentric Study. *Clin Genitourin Cancer*. 2016;14(4):e335-340.
42. Zaid HB, Parker WP, Safdar NS, Gershman B, Erwin PJ, Murad MH, et al. Outcomes Following Complete Surgical Metastasectomy for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2017;197(1):44-9.
43. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am*. nov 2003;30(4):843-52.

44. Haas NB, Manola J, Dutcher JP, Flaherty KT, Uzzo RG, Atkins MB, et al. Adjuvant Treatment for High-Risk Clear Cell Renal Cancer: Updated Results of a High-Risk Subset of the ASSURE Randomized Trial. *JAMA Oncol.* 1 sept 2017;3(9):1249-52.
45. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, Gross-Goupil M, Varlamov S, Kopyltsov E, et al. Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 déc 2017;35(35):3916-23.
46. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med.* 8 déc 2016;375(23):2246-54.
47. Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, Ye D, Miyake H, Seo SI, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol.* déc 2018;29(12):2371-8.
48. Beisland C, Guðbrandsdóttir G, Reisæter LAR, Bostad L, Hjelle KM. A prospective risk-stratified follow-up programme for radically treated renal cell carcinoma patients: evaluation after eight years of clinical use. *World J Urol.* août 2016;34(8):1087-99.
49. Bernhard J-C, Pantuck AJ, Wallerand H, Crepel M, Ferrière J-M, Bellec L, et al. Predictive factors for ipsilateral recurrence after nephron-sparing surgery in renal cell carcinoma. *Eur Urol.* juin 2010;57(6):1080-6.
50. Antonelli A, Cozzoli A, Zani D, Zanotelli T, Nicolai M, Cunico SC, et al. The follow-up management of non-metastatic renal cell carcinoma: definition of a surveillance protocol. *BJU Int.* févr 2007;99(2):296-300.
51. cours.pdf [Internet]. [cité 4 déc 2019]. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath\\_3/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_3/site/html/cours.pdf)
52. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet]. [cité 4 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/leucocytes-et-leur-pathologie/25-la-granulopoiese-neutrophile>
53. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* juin 2014;106(6):dju124.
54. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 1 sept 2005;91(3):181-4.
55. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology.* 2007;73(3-4):215-20.
56. Xue T-C, Zhang L, Xie X-Y, Ge N-L, Li L-X, bo Z, et al. Prognostic Significance of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Primary Liver Cancer: A Meta-Analysis. *PloS One.* 2 mai 2014;9:e96072.
57. Cho H, Hur HW, Kim SW, Kim SH, Kim JH, Kim YT, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother CII.* janv 2009;58(1):15-23.



58. Kang MH, Go S-I, Song H-N, Lee A, Kim S-H, Kang J-H, et al. The prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 29 juill 2014;111(3):452-60.
59. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, Gondo T, Hatano T, Tachibana M. Followup of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Recurrence of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *J Urol*. févr 2012;187(2):411-7.
60. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. juill 2008;454(7203):436-44.
61. Viers BR, Houston Thompson R, Boorjian SA, Lohse CM, Leibovich BC, Tollefson MK. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts death among patients with localized clear cell renal carcinoma undergoing nephrectomy. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. nov 2014;32(8):1277-84.
62. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, Hatano T, Tachibana M. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as an Independent Predictor of Recurrence in Patients With Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma. *J Urol*. sept 2010;184(3):873-8.
63. Wen R-M, Zhang Y-J, Ma S, Xu Y-L, Chen Y-S, Li H-L, et al. Preoperative Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Prognostic Factor in Patients with Non-metastatic Renal Cell Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 18 mai 2015;16(9):3703-8.
64. Grimes N, Hannan C, Tyson M, Thwaini A. The role of neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic indicator in patients undergoing nephrectomy for renal cell carcinoma. *Can Urol Assoc J*. 15 mars 2018;12(7):E348-8.
65. de Martino M, Pantuck AJ, Hofbauer S, Waldert M, Shariat SF, Belldegrun AS, et al. Prognostic Impact of Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Localized Nonclear Cell Renal Cell Carcinoma. *J Urol*. déc 2013;190(6):1999-2004.
66. Pichler M, Hutterer GC, Stoeckigt C, Chromecki TF, Stojakovic T, Golbeck S, et al. Validation of the pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a large European cohort of renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer*. mars 2013;108(4):901-7.
67. Boissier R, Campagna J, Branger N, Karsenty G, Lechevallier E. The prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio in renal oncology: A review. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. avr 2017;35(4):135-41.
68. Nunno VD, Mollica V, Gatto L, Santoni M, Cosmai L, Porta C, et al. Prognostic impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Immunotherapy*. mai 2019;11(7):631-43.

## 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.”