

Le point sur...

La surveillance active des tumeurs rénales

La prise en charge des tumeurs rénales localisées de petite taille, notamment chez les patients avec de lourdes comorbidités ou âgés, pose question. À l'heure actuelle, le traitement de référence est la chirurgie mais, au vu des risques liés à ce type de traitement au sein de ces populations, certains professionnels de santé s'intéressent de plus en plus à une prise en charge par surveillance active. Le point avec l'équipe du Dr Jouvin du service d'urologie de l'hôpital du Kremlin-Bicêtre.

Mots-clés :

Tumeurs rénales localisées, Imagerie, Biopsie rénale

Ingrid Jouvin, Géraldine Pignot, équipe du Pr Jean-Jacques Patard, service d'urologie, AP-HP Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.

Les petites masses rénales sont détectées de plus en plus précocement et la plupart du temps de façon fortuite (1, 2). Chez les patients âgés, avec de nombreuses comorbidités, notamment en cas d'insuffisance rénale chronique, de tumeur sur rein unique ou sur greffon, ou de maladie génétique sous-jacente, le problème de la prise en charge thérapeutique se pose. Il est nécessaire de mettre en balance les bénéfices du traitement et les risques notamment de la chirurgie, actuellement traitement de référence (3), en tenant compte de l'intérêt d'une préservation néphronique accrue.

Rationnel

Les tumeurs rénales considérées comme de "petite taille" sont les tumeurs de moins de 40 mm de diamètre dans leur plus grand axe (4). Parmi les petites tumeurs rénales, il y a une proportion non négligeable d'histologie bénigne et de cancer de bas grade, avec une faible agressivité et une vitesse de croissance lente, estimée à environ à 0,2 cm/an (5). Par ailleurs, pour ces lésions de petite taille, la progression vers la forme métastatique est rare et la chirurgie différée reste possible en cas de progression locale sans majoration de la morbidité du geste ou de la mortalité globale.

La surveillance active par une imagerie régulière paraît

alors être une bonne alternative à la chirurgie. Cette surveillance est organisée par des recommandations du Comité de cancérologie de l'association française d'urologie (CCAFU), (voir encadré ci-contre).

Les données de la littérature

Impact de l'âge et des comorbidités

Plusieurs études ont montré que l'âge et les comorbidités sont des facteurs prédictifs de survie, contrairement au type de traitement (chirurgie, traitements ablatifs ou surveillance active) chez des patients de plus de 75 ans avec une tumeur T1 (6). Kutikov et al. ont proposé un nomogramme permettant d'évaluer en préopératoire le risque de décès par cancer du rein ou par une cause compétitive chez les patients de plus de 75 ans avec un cancer localisé. Le seul facteur de mortalité qui ressort de cette étude est l'âge (7). D'après Santos et al., dans une série de patients opérés avec un diagnostic de carcinome rénal à cellules claires, la mortalité était significativement augmentée chez les patients avec un score de Charlson supérieur à 2 pour les tumeurs de stade localisé (stades I et II) (8, 9). (Score de Charlson : voir encadré ci-contre). Enfin Lane et al. ont montré que quelle que soit la prise en charge, le risque de décès par cancer du rein est largement inférieur au risque de décès global ou au risque de décès par autre cancer ou cause cardiovasculaire (6).

Impact de la taille tumorale

La taille maximale de la tumeur pour laquelle on peut proposer une surveillance active varie selon les séries : 40 mm selon Abdouassaly et al. (10), entre 30 et 40 mm selon Van Poppel et al. (11). Dans la série prospective de Mason et al., le critère d'inclusion allait même jusqu'à 70 mm de diamètre au diagnostic (11, 12). Or, il a été prouvé dans certaines études que la taille était corrélée à un risque accru de malignité et de haut grade (13). Kutikov et al. ont décrit un nomogramme prédictif du caractère malin de la tumeur et du grade en cas de lésion cancéreuse, selon les caractéristiques anatomiques, l'âge et le sexe (14) (Tab. 1).



Exemple de tumeur incluse dans un protocole de surveillance active chez une patiente de 81 ans ayant une tumeur rénale gauche de 3 cm de grand axe.

Principes de la surveillance active, d'après les recommandations du CCAFU (3)

Indications

- Diagnostic fortuit par imagerie (US, TDM, IRM) d'une masse rénale < 4 cm
- Carcinome à cellules rénales confirmé histologiquement par biopsie percutanée (BPC). Tous types histologiques éligibles
- Patients ayant un âge avancé, des comorbidités notables ou refusant le traitement
- Acceptation de la BPC et du suivi rapproché

Protocole de surveillance active

- TDM rénale tous les 3 mois pendant 1 an
- Puis tous les 6 mois pendant 2 ans
- Puis 1 fois par an

Critères de traitement

- Volume calculé doublant sur une période de 1 an
- Diamètre dépassant le seuil de 4 cm
- Apparition de symptômes liés au cancer

Recommandations concernant la surveillance active des petites tumeurs rénales

- Une biopsie percutanée avant d'inclure le patient dans un protocole de surveillance est souhaitable afin d'éviter un suivi contraignant en cas de tumeur bénigne Grade C
- Une phase de surveillance active devrait être considérée avant tout traitement chez des sujets âgés (> 75 ans) et avec des comorbidités notables Grade C

La taille tumorale semble effectivement un bon critère de sélection des patients candidats pour une surveillance active. En effet, la taille de la tumeur est significativement plus importante chez les patients métastatiques (15). Cependant, l'appréciation de la taille est variable en fonction du type de mesure et du radiologue, avec une erreur de mesure inter- et intra-observateur estimée à 3,1 mm et 2,3 mm respectivement (16).

Impact de la vitesse de croissance

Mason et al. ont montré que le seul facteur prédictif de croissance tumorale était le diamètre maximum au diagnostic, et qu'une vitesse de croissance supérieure à 0,25 cm/an était considérée comme une croissance tumorale rapide (12). Il existe de nombreuses études qui comparent les différentes vitesses de croissance (Tab. 2). Cependant, la corrélation entre la vitesse de croissance d'une part et la taille au diagnostic, l'agressivité de la tumeur et son risque métastatique d'autre part, reste controversée (17-19). Dans les principales études, on estime que 20 à 35 % des patients auront une tumeur stable au terme d'un suivi médian de 29 à 36 mois (20, 21). Dans la série de Crispin et al., les patients bénéficiant d'un traitement de rattrapage avaient une vitesse de croissance significativement plus importante (22).

Impact de l'histologie

Le pourcentage de formes bénignes, toute taille confondue, est estimé à environ 20 % (entre 12,2 % et 52 %) des tumeurs rénales (Tab. 3). De plus, en cas de cancer, les séries retrouvent entre 46 et 89 % de forme histologique de bas grade (14, 17). O'Malley et al. retrouvent

Score de Charlson

Nombre de points attribués	Conditions
1 point	50-60 ans Infarctus myocardiques Insuffisance cardiaque Insuffisance vasculaire périphérique Maladie cérébro-vasculaire Démences Maladies pulmonaires chroniques Maladie du tissu conjonctif Maladie ulcéreuse Hépatopathies Diabète
2 points	61-70 ans Hémiplégies Maladie rénale modérée à sévère Diabète avec lésions organiques Tumeurs de toutes origines
3 points	71-80 ans Hépatopathie modérée à sévère
4 points	81-90 ans
5 points	Plus de 90 ans
6 points	Tumeurs solides métastatiques Sida

Le point sur...

Tableau 1 R.E.N.A.L. : normogrammes prédictifs de Kutikov (14)

	1 point	2 points	3 points
(R)adius (maximal diameter in cm)	≤ 4	> 4 but < 7	≤ 7
(E)xophytic/endophytic properties	≤ 50 %	< 50 %	Entirely endophytic
(N)earness of the tumor to the collecting system or sinus (mm)	≤ 7	> 4 but < 7	≤ 4
(A)nterior/Posterior	No point given.	Mass assigned a descriptor of a, p, or x	
(L)ocation relative to the polar lines*	Entirely above the upper or below the lower polar line	Lesion crosses polar line	> 50 % of mass is across polar line (a) or mass crosses the axial renal midline (b) or mass is entirely between the polar lines (c)

* suffix "h" assigned if the tumor touches the main renal artery or vein

la taille comme facteur prédictif de haut grade, en accord avec les résultats du nomogramme de Kutikov (13, 14). Cependant, en cas de tumeur maligne de haut grade, on ne sait pas à l'heure actuelle s'il est judicieux de proposer un protocole de surveillance active plutôt qu'un traitement chirurgical ou ablatif d'emblée. Ces résultats sont grevés par un faible pourcentage d'histologie disponible dans les séries. En effet, dans les différentes études, le pourcentage de patients avec une histologie connue reste insuffisant, aux environs de 50 % alors même que la biopsie est recommandée systématiquement en pré-décisionnel afin d'optimiser la prise en charge.

Les biopsies per-cutanées

Les biopsies sont recommandées avant de décider d'une surveillance active chez les patients éligibles (3). En effet, c'est un geste avec un faible taux de complications, de l'ordre de 7,2 % pour Wang et al. (33). Le risque hémorragique est estimé à moins de 2 %. Six cas d'essaimage tumoral le long du trajet de biopsie ont été retrouvés dans la littérature.

La sensibilité est estimée entre 93,5 et 97,5 % selon les séries, avec une spécificité de 100 %. La capacité prédictive est quant à elle estimée entre 86 et 100 % (2, 33). La concordance entre le type histologique d'une part

Tableau 2 Tableau récapitulatif des études ayant calculé la vitesse de croissance des tumeurs

Auteurs (référence)	Nombre de cas	Vitesse de croissance	
Bosniak (23)	37	0,36 cm/an	Moyenne 0,31 cm/an
Lamb (24)	36	0,39 cm/an	
Kunkle (21)	71	0,31 cm/an	
Lee (25)	30	0,59 cm/an	
Chawla (17)	234 T1a	0,28 cm/an	
Abou Youssif (26)	44 T1a	0,21 cm/an	
Abouassaly (10)	110	0,26 cm/an	
Crispen (20)	87	0,19 cm/an	
Beisland (27)	27 T1a	0,39 cm/an	
Rosales (28)	212	0,34 cm/an	
Mason (12)	84	0,25 cm/an si < 2,45 cm	
Jewett (18)	209	0,13 cm/an	

Tableau 3 Caractéristiques des tumeurs rénales

	Nombre de patients	Vitesse de croissance (cm/an)	Histologie disponible	Bénin	Bas grade	Métastases	Décès	Traitement de rattrapage	Suivi médian (mois)
Abou Youssif (26)	44	0,21		25 %		5,7%		22,9 %	47,6
Chawla (17)	234	0,28	46 %	20 %	89 %	1%	32		
Crispen (22)	173					1,3%		39 %	24
Frank (29)	2 770			12,8 % (46,3 % si < 4 cm)		0%			
Jewett (18)	209	0,13	100 %	52 %		1,1%			
Kunkle (30)	331		46 %	12,2 %		0,9%			33,3
Lane (6)	573						28 %		47
Mason (12)	82	0,25				1,2%			36
Nguyen (31)	24 253					1,4% (au diagnostic si < 1cm)	3,5 % (à 5 ans si < 1 cm)		19
Pahernik (32)	548		100 %	17,3 %					
Remzi (19)	287			19,5 %					
Rosales (28)	223	0,34	19 %	5 %		1,9 %	7 %	5,1 %	35

et le grade de Fuhrman d'autre part a été évaluée à 92 et 69 % respectivement (34). En cas de tumeurs de moins de 3 cm, la valeur prédictive négative est évaluée à 60 % avec une sensibilité de 84 % (32). L'abord de petites masses rénales hilaires ou endophytiques paraît évidemment plus difficile. Ce geste nécessite donc un opérateur expérimenté. L'avantage est évident en présence d'une tumeur bénigne pour lequel aucun suivi radiologique n'est alors nécessaire.

Il semble donc judicieux de proposer des biopsies systématiques avant surveillance active en raison de leur faible innocuité et pour éviter un suivi lourd en cas de tumeurs bénignes.

Les risques de la surveillance active

La surveillance active nécessite des imageries par scanner, avec injection de produit de contraste, répétées. Cela pose donc le problème de la radio-toxicité et notamment le risque de cancer radio-induit. Un scanner correspond à une exposition entre 2 et 20 mSievert. Actuellement, la dose maximale recommandée est de 50 à 100 mSievert, dose à partir de laquelle, il existe une augmentation linéaire du risque de cancer. Chez les patients suivis par tomodensitométries régulières, cette dose maximale recommandée est rapidement dépassée (36). Ce risque reste théorique chez une population âgée et nécessite

d'être spécifiquement évaluée (37, 38). La surveillance est basée sur la vitesse de croissance avec, comme critères de traitement, entre autres, le temps de doublement et le diamètre de la lésion. Or, nous avons vu précédemment qu'il n'y a pas de corrélation nette entre l'agressivité tumorale et la vitesse de croissance. Par ailleurs, il existe un risque de progression métastatique évalué entre 0 et 1,3 % selon les études (Tab. 4). La progression métastatique grève le pronostic de ces patients et représente donc une perte de chance, raison pour laquelle il semble nécessaire d'en informer le patient et d'obtenir son consentement éclairé. Cependant, le choix d'une prise en charge par surveillance active et la durée de la période d'observation ne semblent pas avoir d'incidence sur la survie globale ou le risque métastatique (22, 30). En effet, pour information, le risque d'évolution métastatique chez un patient ayant eu une néphrectomie pour tumeur du rein localisée est estimé entre 9 et 29 % (39). Dans la série de Kunkle et al., les auteurs évaluent ce risque métastatique à 5,6 % chez les patients ayant eu une néphrectomie, 2,3 % en cas de radiofréquence, 1,2 % en cas de cryothérapie et 0,9 % en cas de surveillance active. On ne connaît pas, à l'heure actuelle, les facteurs prédictifs de progression et de diffusion métastatique pour un patient donné. Kunkle et al. ont cependant montré que la taille initiale au diagnostic semblait être un facteur prédictif de progres-

Le point sur...

Tableau 4 Arguments en faveur et en défaveur d'une stratégie de surveillance active

Pour	Contre
<ul style="list-style-type: none"> • Fréquence des formes bénignes (20-30 %) • Fréquence des bas grade de Fuhrman (70 %) • Croissance tumorale lente (2-3 mm/an) <ul style="list-style-type: none"> • Progression métastatique faible • Chirurgie différée non délétère 	<ul style="list-style-type: none"> • Histologie non connue dans 50 % des cas • Croissance tumorale non corrélée à la malignité ? • Risque de progression métastatique non nul <ul style="list-style-type: none"> • 40 % de chirurgie différée au final • Peu de données dans la littérature • Difficulté du suivi et radio-toxicité

sion métastatique (30). Par ailleurs, la surveillance par imagerie nécessite un suivi régulier et non interrompu. Le problème est donc celui des patients qui seront perdus de vue. L'observance du patient et l'information du médecin traitant paraissent donc essentielles dans cette prise en charge. Le **tableau 4** résume les arguments en faveur et en défaveur de cette stratégie de surveillance active pour les tumeurs rénales de petite taille.

Conclusion

Les petites tumeurs rénales de découverte fortuite et asymptomatiques peuvent être surveillées par des scanners réguliers chez les patients âgés ou avec de lourdes morbidités. Cette stratégie de prise en charge par sur-

veillance active est résumée sur la **figure 1**. Il est nécessaire de réaliser un traitement différé par néphrectomie partielle ou totale ou par traitement ablatif en cas de progression locale importante ou d'apparition de symptômes liés au cancer rénal. Les critères exacts d'inclusion dans un protocole de surveillance active restent à évaluer. Il serait intéressant de disposer de marqueurs moléculaires afin d'évaluer l'agressivité de ces petites lésions rénales à l'échelon individuel. ■

Lien d'intérêt : Pas de lien d'intérêt sur le sujet.

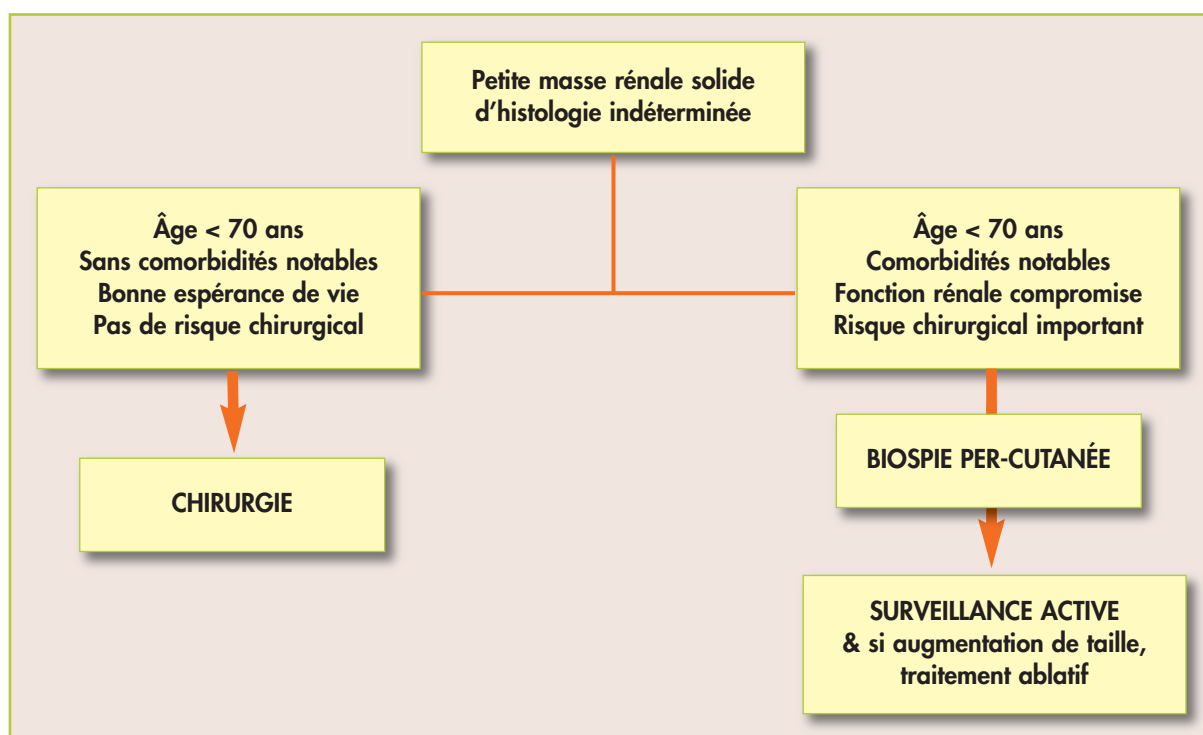


Figure 1 - Stratégie de prise en charge des petites tumeurs rénales (40).

Bibliographie

1. Crispen PL, Blute ML. Do percutaneous renal tumor biopsies at initial presentation affect treatment strategies? *Eur Urol* 2009 ; 55 : 307-9.
2. Volpe A, Cadeddu JA, Cestari A et al. Contemporary management of small renal masses. *Eur Urol* 2011 ; 60 : 501-15.
3. Pataud JJ, Baumert H, Corréas JM et al. Recommandations en onco-urologie 2010 : cancer du rein. *Prog Urol* 2010 ; 20 (Suppl. 4) : S319-S339.
4. Maurin C, Vidal F, Lechevallier E. What is the role of active surveillance for small renal masses? *Prog Urol* 2011 ; 21 : 895-900.
5. Van Poppel H, Joniau S. Is surveillance an option for the treatment of small renal masses? *Eur Urol* 2007 ; 52 : 1323-30.
6. Lane B, Abouassaly R, Gao T et al. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. *Cancer* 2010 ; 3119 : 3126.
7. Kutikov A, Egleston BL, Wong YN et al. Evaluating overall survival and competing risks of death in patients with localized renal cell carcinoma using a comprehensive nomogram. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 311-7.
8. Santos Arantes D, Fernandez Acenero MJ, Garcia Gonzalez JJ et al. Survival analysis of clear cell renal carcinoma according to the Charlson comorbidity index. *J Urol* 2008 ; 179 : 857-61.
9. O'Connor KM, Davis N, Lennon GM et al. Can we avoid surgery in elderly patients with renal masses by using the Charlson comorbidity index? *BJU Int* 2009 ; 103 : 1492-5.
10. Abdouassaly R, Lane BR, Navik AC. Active surveillance of renal masses in elderly patient. *J Urol* 2008 ; 180 : 505-8 ; discussion : 508-9.
11. Van Poppel H, Becker F, Cadeddu JA et al. Treatment of localised renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011 ; 60 : 662-72.
12. Mason RJ, Abdolell M, Trotter G et al. Growth kinetics of renal masses: analysis of a prospective cohort of patients undergoing active surveillance. *Eur Urol* 2011 ; 59 : 863-7.
13. O'Malley R, Godoy G, Phillips CK et al. Is surveillance of small renal masses safe in the elderly? *BJU Int* 2010 ; 105 : 1098-101.
14. Kutikov A, Smaildone MC, Egleston BL et al. Anatomic features of enhancing renal masses predict malignant and high-grade pathology: a preoperative nomogram using the RENAL Nephrometry score. *Eur Urol* 2011 ; 60 : 241-8.
15. Thompson RH, Hill JR, Babayev Y et al. Metastatic renal cell carcinoma risk according to tumor size. *J Urol* 2009 ; 182 : 41-5.
16. Punnen S, Haider MA, Lockwood G et al. Variability in size measurement of renal masses smaller than 4 cm on computerized tomography. *J Urol* 2006 ; 176 (6 Pt 1) : 2386-90.
17. Chawla SN, Crispen PL, Hanlon AL et al. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. *J Urol* 2006 ; 175 : 425-31.
18. Jewett MA, Mattar K, Basiuk J et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol* 2011 ; 60 : 39-44.
19. Remzi M, Ozsoy M, Kingler HC et al. Are small renal tumors harmless? Analysis of histopathological features according to tumors 4cm or less in diameter. *J Urol* 2006 ; 176 : 896-9.
20. Crispen PL, Viterbo R, Fox EB et al. Delayed intervention of sporadic renal masses undergoing active surveillance. *Cancer* 2008 ; 112 : 1051-7.
21. Kunkle DA, Crispen PL, Chen DY et al. Enhancing renal masses with zero net growth during active surveillance. *J Urol* 2007 ; 117 : 849-53 ; discussion : 853-4.
22. Crispen L, Viterbo R, Boorjian SA. Natural history, growth kinetics, and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance. *Cancer* 2009 ; 115 : 2844-52.
23. Bosniak MA, Birnbaum BA, Krinsky GA et al. Small renal parenchymal neoplasms: further observations on growth. *Radiology* 1995 ; 197 : 589-97.
24. Lamb GW, Bromwich EJ, Vasey P et al. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy-natural history, complications, and outcome. *Urology* 2004 ; 64 : 909-13.
25. Lee JY, Kim CK, Choi D et al. Volume doubling time and growth rate of renal cell carcinoma determined by helical CT: a single-institution experience. *Eur Radiol* 2008 ; 18 : 731-7.
26. Abou Youssef T, Kassouf W. Active surveillance for selected patients with renal masses: updated results with long-term follow-up. *Cancer* 2007 ; 110 : 1010-4.
27. Beisland C, Hjelle KM, Reisaeter LA et al. Observation should be considered as an alternative in management of renal masses in older and comorbid patients. *Eur Urol* 2009 ; 55 : 1419-27.
28. Rosales JC, Haramis G, Moreno J et al. Active surveillance for renal cortical neoplasms. *J Urol* 2010 ; 183 : 1698-702.
29. Frank I, Blute ML, Chevillat JC et al. Solide renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. *J Urol* 2003 ; 170 (6 Pt 1) : 2217-20.
30. Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG. Excise, ablate or observe: the small renal masses dilemma - a meta-analysis and review. *J Urol* 2008 ; 179 : 1227-33 ; discussion : 1233-4.
31. Nguyen MM, Gill IS. Effect of renal cancer size on the prevalence of metastasis at diagnosis and mortality. *J Urol* 2009 ; 181 : 1020-7 ; discussion : 1027.
32. Pahernik S, Ziegler S, Roos F et al. Small renal tumors: Correlation of clinical and pathological features with tumor size. *J Urol* 2007 ; 178 : 414-7.
33. Wang R, Wolf Jr JS, Wood Jr DP et al. Accuracy of percutaneous core biopsy in management of small renal masses. *Urology* 2009 ; 73 : 586-90 ; discussion : 590-1.
34. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M et al. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4,0cm) renal masses. *J Urol* 2004 ; 171 : 1802-5.
35. Rybicki FJ, Shu KM, Ciba ES et al. Percutaneous biopsy of renal masses: sensitivity and negative predictive value stratified by clinical setting and size of masses. *AJR Am J Roentgenol* 2003 ; 180 : 1281-7.
36. Stiles BM, Mirza F, Towse CW et al. Cumulative radiation dose from medical imaging procedures in patients undergoing resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2011 ; 92 : 1170-8 ; discussion : 1178-9.
37. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography: An increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 2277-84.
38. Pauwels EK, Bourguignon M. Cancer induction caused by radiation due to computed tomography: a critical note. *Acta Radiol* 2011 ; 52 : 767-73.
39. Janzen NK, Kim HL, Fligin RA et al. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003 ; 30 : 843-52.
40. Gill IS, Aron M, Gervais DA, Jewett MA. Clinical practice. Small renal mass. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 624-34.