



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE – LILLE 2

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2012

**THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE
DOCTEUR EN MEDECINE**

**Néphrectomie Partielle ou Totale pour les Carcinomes à
Cellules Rénales de haut grade de Fuhrman**

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2012

Par Julien LE NOBIN

Jury

PRESIDENT : Monsieur le Professeur VILLERS

ASSESEURS : Monsieur le Professeur LEMAITRE

Monsieur le Professeur LEROY

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur FLAMAND

ABREVIATIONS :

- ADC : Apparent Diffusion Coefficient
- CCC : Carcinome à Cellules Claires
- CCR : Carcinomes à cellules rénales
- CTP : Carcinomes Tubulo-Papillaires
- ECOG : Eastern Cooperative Oncologic Group
- InVS : Institut de Veille Sanitaire
- NP : Néphrectomie Partielle
- NT : Néphrectomie Totale
- PBR : Ponction Biopsie Rénale
- UISS : University of California Integrated Staging System

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	page 1
II. MATERIEL ET METHODES	page 3
III. RESULTATS	page 7
IV. DISCUSSION	page 13
Survie sans récurrence	
Survie spécifique	
Survie globale	
Limites de l'étude	
Perspectives	
V. CONCLUSION	page 24
VI. REFERENCES	page 25
VII. ANNEXES	page 29

I. INTRODUCTION

Le cancer à cellules rénales (CCR) constitue un groupe hétérogène de tumeurs représentant 3% des tumeurs malignes de l'adulte. Il s'agit du troisième cancer urologique après ceux de la prostate et de la vessie.

Son incidence est en constante augmentation de 2% à 4% par an. Chaque année dans le monde, 200 000 nouveaux cas de cancer du rein sont diagnostiqués et le nombre de décès associé est estimé à 100 000 selon les données statistiques les plus récentes disponibles. Le sex-ratio international est de 2 hommes pour 1 femme. Selon l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) français, les projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011 estiment une incidence de 11 092 nouveaux cas (7 414 chez l'homme et 3 678 chez la femme) et une mortalité de 3 841 patients (2 552 chez l'homme et 1 289 chez la femme) (Figure 1 et Tableau 1).

Le traitement de référence des CCR est la chirurgie d'exérèse quel que soit le stade tumoral lors du diagnostic. Pour les cancers découverts à un stade localisé, la Néphrectomie Partielle (NP) et la Néphrectomie Totale (NT) ont montré des résultats carcinologiques équivalents sur le contrôle du cancer ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾. Les indications de la NP se sont élargies ces dernières années compte tenu des résultats bénéfiques de la préservation néphronique sur la survie globale ⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾. Cependant, le risque de récurrence et la survie en fonction du type de traitement réalisé (Néphrectomie Partielle ou Néphrectomie Totale) pour des patients présentant un CCR avec un grade de Fuhrman élevé ont été rarement étudiés ⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾.

Le grade de Fuhrman a été décrit pour la première fois en 1982 par Suzanne

Fuhrman ⁽¹¹⁾ qui a démontré que ce système était un facteur pronostique du cancer à cellules rénales. C'est un grade cytologique nucléaire, basé sur l'atypie de la cellule tumorale, et se définit par la description du noyau cellulaire et de son nucléole, en fonction de leurs morphologies et de leurs tailles (Figure 2 et Tableau 2). Il existe 4 niveaux : du grade 1 (le plus favorable) au grade 4 (le plus péjoratif). L'attribution du grade est définie sur le contingent du grade le plus élevé à l'examen, quelle que soit sa proportion au sein du tissu tumoral. La répartition des grades par fréquences dans les CCR sont : Grade 1, 28% ; Grade 2, 30% ; Grade 3, 30% ; Grade 4, 12% ⁽¹²⁾. Le grade 4 est considéré à lui seul comme un facteur de très mauvais pronostic ⁽¹³⁾. Patard et al. ⁽¹⁴⁾ ont étudié en multicentrique sur 4 063 patients le pronostic sur la survie globale des CCR en fonction du grade de Fuhrman : en multivarié, le risque de décès des grades 2, 3 et 4 par rapport au grade 1, était augmenté de 1,2, 1,6 et 2,4 fois de manière significative. Le grade de Fuhrman représente avec le stade tumoral pT, le critère pronostic le plus déterminant, devant le type histologique ⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾.

L'objectif de notre étude était de comparer les résultats carcinologiques sur la survie, des patients présentant des CCR de grades de Fuhrman élevés (grades 3 et 4), en fonction du type de traitement réalisé (Néphrectomie Partielle ou Néphrectomie Totale).

II. MATERIEL ET METHODES.

Il s'agit d'une étude rétrospective menée de janvier 1999 à décembre 2011 où 393 patients consécutifs ont été pris en charge dans notre centre pour une masse rénale traitée chirurgicalement soit par Néphrectomie partielle, soit par Néphrectomie totale, et retrouvant un haut grade cyto-nucléaire de Fuhrman (3 et 4) à l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire. L'indication de NP ou NT dépendait de la faisabilité de l'exérèse chirurgicale basée sur la taille et la localisation de la tumeur. Ces patients représentaient 39% de l'ensemble des 1 005 patients de la base de données locale enregistrant prospectivement les données cliniques, pathologiques et de survie des patients traités pour masse rénale. Au total, 105 patients ont été exclus de l'étude et parmi eux, on retrouve 2 patients porteurs d'une maladie de Von Hippel-Lindau, 8 patients métastatiques d'emblée non opérés, 3 patients traités par radiofréquence, 3 patients ayant eu une bi-néphrectomie élargie, un patient qui présentait une métastase rénale, une patiente qui présentait un carcinome urothélial, et 87 patients présentant un stade TNM selon la classification de 2002 supérieur ou égal à T3b (atteinte de la veine rénale). Ces derniers n'étant pas éligibles pour une Néphrectomie partielle ont été exclus de l'étude. Pour ne pas commettre de confusion avec la classification TNM de 2009 (Tableau 3), les tumeurs classées T3a présentant un envahissement tumoral de la veine rénale ont été exclues. Au total, ce sont donc 288 patients qui ont été inclus dans cette étude.

Les caractéristiques cliniques, anatomopathologiques, de survie et de récurrence des patients ont été comparées en constituant 2 sous-groupes : les patients traités par Néphrectomie Partielle (n=56) et les patients traités par Néphrectomie Totale (n=232).

Les caractéristiques cliniques et paracliniques étudiées étaient : l'âge, le sexe, l'Indice de Masse Corporel, l'état général du patient selon l'ECOG, le diamètre tumoral (plus grand diamètre mesuré en imagerie), le côté de la tumeur, le stade TNM radiologique, la réalisation ou non d'une biopsie tumorale et son résultat anatomopathologique. Les caractéristiques anatomopathologiques étaient le type histologique, le stade pTNM anatomopathologique, le grade cytogique nucléaire de Fuhrman, les marges chirurgicales post opératoires. Enfin, on étudiait la survie du patient : la durée de survie globale, de survie spécifique, de survie sans récurrence, le siège des récurrences et leurs prises en charge.

Suivi des patients

Les patients étaient suivis pour détecter une récurrence éventuelle. Soit localement (site de tumorectomie pour les NP, ou loge de néphrectomie pour les NT), soit à distance (atteinte métastatique ou ganglionnaire secondaire). La fréquence de suivi se faisait cliniquement tous les 3 mois pendant 1 an, tous les 6 mois pendant 2 ans puis 1 fois par an, et par imagerie à 6 mois puis tous les ans par réalisation d'un scanner abdominopelvien et rénal avec injection de produit de contraste iodé. Le suivi permettait également de rechercher des complications post opératoires et de surveiller la fonction rénale. Dans notre étude, le suivi moyen des patients était de 45 +/- 16,8 mois (extrêmes 21 mois-96 mois).

Analyse statistique.

Les données quantitatives étaient retranscrites en moyennes et écart-types, les données qualitatives en nombres et pourcentages. Les comparaisons entre les sujets opérés par Néphrectomie Partielle et ceux traités par Néphrectomie Totale ont été réalisées par les tests t de Student et le test du Khi² ou Fisher exact respectivement pour les moyennes et les proportions.

La probabilité de survie était calculée selon la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison des taux de récurrence et de mortalité entre les différents groupes était réalisée avec le test de Log-Rank.

Le modèle de Cox a été utilisé pour l'analyse uni et multivariée pour évaluer et quantifier l'effet de facteurs potentiellement pronostiques sur la récurrence, la survie globale et la survie spécifique des patients traités chirurgicalement de tumeurs de grades de Fuhrman élevés en fonction du type de chirurgie (Partielle ou Totale). Les covariables évaluées étaient, dans la population générale : le sexe, l'âge (plus ou moins 65 ans), l'ECOG (0 ou plus), la taille tumorale, le stade tumoral pT (pT1a, pT1b, pT2, et les stades pT3 et plus, avec pT1a comme référence), les grades de Fuhrman (3 et 4), les envahissements métastatiques (M0 et M1), les types histologiques (carcinomes à cellules claires, carcinomes papillaires, et autres tumeurs malignes avec comme référence les CCC), et les marges chirurgicales (R0 et R1). Tous ces facteurs (ayant un intérêt retrouvé dans la littérature) ont été introduits dans l'analyse multivariée, sauf pour l'analyse de la survie spécifique pour laquelle le nombre d'événement était trop faible, seules les variables significatives en univariée ont donc été intégrées. Les résultats ont été retranscrits selon le Hazard Ratio, l'intervalle de confiance à 95% et le p value.

Tous les tests étaient bilatéraux, avec un seuil de significativité établi à 0,05. L'analyse statistique était réalisée à l'aide du logiciel SPSS, version 18.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

III. RESULTATS

Caractéristiques cliniques et pathologiques

Entre 1999 et 2010, 288 patients consécutifs ont présenté un carcinome à cellules rénales de haut grade de Fuhrman (Grades 3 et 4), et ont été inclus dans cette étude afin de comparer les résultats carcinologiques de la Néphrectomie Partielle par rapport à la Néphrectomie Totale. Dans l'ensemble de cette population, l'âge moyen au diagnostic était de 59,8 +/- 12,3 ans (extrêmes : 17-86 ans). Le sex-ratio était de 1,85 hommes pour 1 femme. L'Indice de Masse Corporel moyen était de 27,7 +/- 5,7 kg/m² (extrêmes 19-59 kg/m²). Le pourcentage moyen de patients avec un ECOG supérieur à 0 était de 17,7%. Il existait 66% de formes symptomatiques au diagnostic. Le diamètre tumoral moyen était de 6,93 +/- 3,45 cm (extrêmes 2-21 cm). Il n'existait pas de différence significative des côtés de la tumeur avec 51,4% de côtés gauche, 46,9% de côtés droits et 1,7% de tumeurs bilatérales au diagnostic. Lors du diagnostic une atteinte métastatique sur le bilan d'imagerie était retrouvée dans 24,6% des cas.

Le tableau 4 compare les caractéristiques cliniques et histo-pathologiques entre les NP et les NT pour les CCR de grades élevés.

Sur les 288 patients atteints de carcinomes à cellules rénales de haut grade de Fuhrman de notre centre, 56 (19,4%) et 232 (80,6%) ont respectivement eu une NP et une NT.

Par rapport aux patients traités par Néphrectomie Totale, les patients traités par Néphrectomie Partielle avaient des tumeurs de taille inférieure (3,98 vs 7,65 cm, p<0,001) et un stade T tumoral moins élevé (T1a 57,1% vs 10,3% ; T2 7,1% vs 34% ;

T3a 0% vs 20,2%, respectivement $p < 0,001$), une extension métastatique au moment du diagnostic était moins représentée en cas de traitement par Néphrectomie Partielle par rapport aux patients traités par Néphrectomie Totale (M1 0% vs 30,6%, $p < 0,001$). Le sous-type histologique papillaire (23,2% vs 8,6%, $p = 0,032$), étaient aussi plus fréquentes en cas de traitement par Néphrectomie Partielle par rapport aux patients traités par Néphrectomie Totale. Il existait une différence significative dans la répartition des grades de Fuhrman entre les patients traités par NP et ceux traités par NT (Grade 3 : 96 vs 75% ; Grade 4 : 3,6 vs 24,6%, $p < 0,001$). Aucune différence significative n'a été retrouvée concernant l'âge au diagnostic, le sexe, l'Indice de Masse Corporel moyen, l'état général représenté par l'ECOG, le coté de la tumeur, les sous-types histologiques cellules claires ou chromophobes, les stades tumoraux T2, et les marges chirurgicales positives.

Le tableau 5 compare les issues des patients selon le type de traitement chirurgical (NP ou NT)

Survie sans récurrence :

La survie sans récurrence à 2 ans et 5 ans étaient de 89,1% et 72,5% pour les NP, versus 66,1% et 51,4% pour les NT ($p = 0,009$) (figure 4). Concernant le type histologique, les survies sans récurrence à 2 ans et 5 ans étaient de 62% et 53,3% pour les CCC, 86,6% et 61,3% pour les CTP, et 52,1% pour les autres tumeurs malignes

($p=0,07$) (figure 5). Concernant le grade de Fuhrman, les survies sans récurrence à 2 ans et 5 ans étaient de 75,9% et 58,9% pour les grades 3, versus 44,2% et 39,8% pour les grades 4 ($p<0,001$) (figure 6).

En analyse univariée, les variables pour lesquelles il existait une différence significative sur le risque de récurrence étaient : le type de traitement réalisé (NP vs. NT, HR 0,39 IC 0,2-0,79 p 0,009), la taille tumorale (HR 1,13 IC 1,07-1,19 p $<0,001$), le stade pT1b par rapport au stade pT1a (HR 2,78 IC 1,23-6,31 p 0,014), le stade pT2 par rapport au stade pT1a (HR 3,22 IC 1,43-7,24 p 0,005), les stades pT3 et pT4 par rapport au stade pT1a (HR 6,48 IC 3,04-13,8 p $<0,001$), et le grade de Fuhrman 4 vs 3 (HR 2,39 IC 1,5-3,8 p $<0,001$) (Tableau 6).

En analyse multivariée, il n'y avait pas de différence significative sur le risque de récurrence en fonction du type de traitement réalisé (NP vs. NT) en ajustant pour le sexe, l'âge, l'ECOG, la taille tumorale, type histologique, le grade de Fuhrman, la présence de métastases et le stade pT (HR 1,14 IC 0,45-2,89 p 0,78). De la même manière, les marges chirurgicales positives n'étaient pas un facteur pronostic indépendant de récurrence (HR 0,65 IC 0,39-1,09 p 0,76). Les variables ayant un p value significatif en multivarié étaient : les stades pT3 et pT4 par rapport au stade pT1a (HR 3,89 IC 1,24-12,3 p 0,02), et la présence de métastases au diagnostic (HR 2,31 IC 1,29-4,14 p 0,05), en ajustant pour les autres co-variables (Tableau 6).

Ainsi, dans cette étude, de manière significative il a été retrouvé que les stades pT3 et pT4 (donc le franchissement extra capsulaire de la tumeur rénale) par rapport au stade pT1, et la présence de métastases au diagnostic, étaient des facteurs de risque de récurrence du CCR, respectivement 3,89 fois et 2,31 fois plus élevés. La réalisation

d'une Néphrectomie Partielle n'était pas retrouvée comme étant un facteur de risque de récurrence pour les grades de Fuhrman élevés ($p=0,78$).

Survie Spécifique :

Les survies spécifiques à 2 ans et 5 ans étaient toutes les deux de 95,8% pour les NP, versus 80,7% et 66,4% pour les NT ($p=0,006$) (figure 7). Concernant le grade de Fuhrman, les survies spécifiques à 2 ans et 5 ans étaient de 92,2% et 82,4% pour les grades 3, versus 49% et 28,2% pour les grades 4 ($p<0,001$) (figure 8).

En analyse univariée, les variables pour lesquelles il existait une différence significative sur la survie spécifique étaient : le type de traitement réalisé (NP vs. NT, HR 0,14 IC 0,03-0,58 p 0,006), l'ECOG supérieur à 0 (HR 2,41 IC 1,41-4,13 p 0,001), la taille tumorale (HR 1,12 IC 1,06-1,19 p <0,001), le stade pT1b par rapport au stade pT1a (HR 5,16 IC 1,13-23,6 p 0,034), le stade pT2 par rapport au stade pT1a (HR 9,57 IC 2,22-41,3 p 0,002), les stades pT3 et pT4 par rapport au stade pT1a (HR 15,23 IC 3,65-63,6 p <0,001), le grade de Fuhrman 4 vs 3 (HR 6,1 IC 3,71-10 p <0,001), la présence de métastases au diagnostic (HR 5,75 IC 1,36-24,2 p 0,017), le sous-type histologique papillaire par rapport au sous-type cellules claires (HR 0,18 IC 0,04-0,73 p 0,017), les autres sous-types histologiques par rapport au sous-type cellules claires (HR 2,23 IC 1,22-4,07 p 0,009), et la présence de marges chirurgicales positives (HR 5,22 IC 2,68-10,2 p <0,001) (Tableau 7).

En analyse multivariée, compte tenu du faible nombre d'événements concernant la mortalité spécifique (2 décès par cancer dans le groupe NP, et 62 dans le groupe NT), seules les variables étant significatives en analyse univariée ont été intégrées à l'analyse multivariée. Il n'y avait pas de différence significative sur le risque de récurrence en fonction du type de traitement réalisé (NP vs. NT) en ajustant pour l'ECOG, la taille tumorale, le type histologique, le grade de Fuhrman, la présence de métastases et les marges chirurgicales (HR 0,47 IC 0,10-2,17 p 0,33). Les facteurs pronostic indépendants de mortalité liés au cancer étaient : l'ECOG > 0 (HR 3,09 IC 1,55-6,16 p 0,001), le grade de Fuhrman 4 par rapport au grade 3 (HR 5,23 IC 2,65-10,3 p<0,001), la présence de métastases au diagnostic (HR 2,83 IC 1,36-5,90 p 0,006), les autres sous-types histologiques par rapport aux sous-types cellules claires (HR 2,76 IC 1,17-6,52 p 0,021) et les marges chirurgicales positives (HR 4,71 IC 2,18-10,2 p<0,001) (Tableau 7).

La réalisation d'une Néphrectomie Partielle n'était pas retrouvée comme étant un facteur de risque de mortalité spécifique pour les grades de Fuhrman élevés (p=0,33).

Survie Globale :

Les taux de survies globales à 2 ans et 5 ans étaient de 90,7% et 81,9% pour les NP, versus 77,9% et 59,6% pour les NT (p=0,02) (figure 9). Concernant le grade de Fuhrman, les survies globales à 2 ans et 5 ans étaient de 88,4% et 72,4% pour les grades 3, versus 48,1% et 27,7% pour les grades 4 (p<0,001) (figure 10).

En analyse univariée, les variables pour lesquelles il existait une différence significative sur la survie spécifique étaient : le type de traitement réalisé (NP vs. NT, HR 0,398 IC 0,18-0,86 p 0,02), l'ECOG supérieur à 0 (HR 2,71 IC 1,72-4,28 p <0,001), la taille tumorale (HR 1,09 IC 1,03-1,15 p 0,004), le stade pT2 par rapport au stade pT1a (HR 2,77 IC 1,28-5,99 p 0,01), les stades pT3 et pT4 par rapport au stade pT1a (HR 3,94 IC 1,88-8,22 p <0,001), le grade de Fuhrman 4 vs 3 (HR 3,92 IC 2,53-6,07 p <0,001), la présence de métastases au diagnostic (HR 3,85 IC 1,32-11,3 p 0,014), et la présence de marges chirurgicales positives (HR 4,08 IC 2,23-7,47 p<0,001) (Tableau 8).

En analyse multivariée, les facteurs pronostic indépendants de mortalité globale étaient : l'ECOG > 0 (HR 3,49 IC 1,88-6,47 p <0,001), le stade pT2 par rapport au stade pT1a (HR 4,90 IC 1,22-19,6 p 0,025), les stades pT3 et plus par rapport au stade pT1a (HR 4,33 IC 1,04-17,9 p 0,043), le grade de Fuhrman 4 par rapport au grade 3 (HR 3,49 IC 1,91-6,42 p<0,001), la présence de métastases au diagnostic (HR 2,96 IC 1,48-5,93 p 0,002) et les marges chirurgicales positives (HR 2,86 IC 1,44-5,69 p 0,003) (Tableau 8).

La réalisation d'une Néphrectomie Partielle n'était pas retrouvée comme étant un facteur de risque de mortalité globale pour les grades de Fuhrman élevés (p=0,32).

IV. DISCUSSION

Dans le Cancer à Cellules Rénales, la chirurgie d'exérèse est l'option thérapeutique de première ligne quel que soit le stade tumoral. La Totale popularisée par Robson depuis 1963 ⁽¹⁶⁾, fut longtemps considérée comme le traitement standard des CCR confinés au rein, avec une excellente survie à long terme ⁽¹⁷⁾. La Néphrectomie Partielle fut quant à elle limitée aux cas où la NT rendrait les patients insuffisants rénaux (rein fonctionnel unique, cancer rénal bilatéral) ⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾.

De nombreuses données ont déjà montré un contrôle carcinologique équivalent chez les patients traités par NP ou par NT pour des CCR localisés ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾. Cependant, de nombreuses études ont confirmé la supériorité de la préservation de la fonction rénale et par conséquent de la survie globale quand il était réalisé une NP plutôt qu'une NT, en particulier par diminution du risque d'apparition d'événements cardiovasculaires ⁽⁶⁾⁽¹⁷⁾. Ainsi, il est recommandé de traiter les patients avec des lésions classées T1a et certaines T1b sélectionnées, par NP, lorsqu'il est nécessaire de préserver la fonction rénale et que cela est techniquement faisable ⁽²⁰⁾⁽²¹⁾.

En revanche, l'intérêt de la Néphrectomie Partielle n'a pas été étudié pour les tumeurs de grades de Fuhrman élevés (grades 3 ou 4). Ainsi, lorsqu'un haut grade est soupçonné, très peu de données ⁽¹⁰⁾⁽²²⁾ permettent de valider le traitement par NP. Ce manque de références nous a donc incités à réexaminer les résultats oncologiques et sur la survie globale des patients ayant un CCR avec un haut grade de Fuhrman et traités soit par NP ou NT. La raison de cette analyse découle de l'éventuelle nécessité de connaître en préopératoire le grade tumoral soit par biopsie tumorale, soit par analyse

du coefficient ADC en séquence de diffusion d'IRM multiparamétrique.

Nos analyses descriptives ont donc permis de faire ressortir plusieurs résultats importants. Tout d'abord, sur les 288 patients atteints de carcinomes à cellules rénales de hauts grades de Fuhrman de notre centre, 56 (19,4%) et 232 (80,6%) ont respectivement eu une Néphrectomie Partielle et une Néphrectomie Totale. Cette proportion était approximativement équivalente à celle retrouvée dans les autres centres de référence en oncologie urologique ⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁹⁾⁽¹⁷⁾⁽²³⁾⁽²⁴⁾.

La taille tumorale était significativement inférieure parmi les patients ayant eu une NP (3,98 vs 7,65 cm, $p < 0,001$). Le stade T était également significativement moins élevé parmi les patients ayant eu une NP (T1a 57,1% vs 10,3% ; T2 7,1% vs 34% ; T3a 0% vs 20,2%, respectivement $p < 0,001$). Ces résultats étaient comparables à ceux de la littérature ⁽²³⁾⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾.

L'envahissement métastatique était significativement moins important parmi les patients ayant eu une NP (M1 0% vs 30,6%, $p < 0,001$). Ces résultats étaient cohérents avec les référentiels actuels qui stipulent que la NP doit être privilégiée pour les tumeurs T1a et certaines T1b sélectionnées sans envahissement métastatique ⁽²⁷⁾. En effet dans le cas de tumeurs M+, il n'est pas recommandé de réaliser de chirurgie conservatrice. Il est cependant à noter que Hutterer et al. ⁽²⁶⁾ ont comparé la survie spécifique dans deux groupes de patients métastatiques traités par NP et NT, leurs résultats indiquaient que la survie spécifique n'était pas modifiée en cas de NP vs. NT.

Concernant les marges chirurgicales envahies, leur pourcentage n'est pas

significativement plus élevé dans le groupe NP que dans le groupe NT (respectivement 10,7% vs 7,3%, p 0,663).

Les analyses de survie de cette étude ont également montré des résultats importants. Les taux de survie sans récurrence à 2 et 5 ans étaient plus favorables dans le groupe NP (89,1% et 72,5%) que dans le groupe NT (66,1% et 51,4%) (Figure 4). En effet, concernant la survie sans récurrence, on retrouve en univariée un effet protecteur de la NP par rapport à la NT (HR 0,39 IC 0,20-0,79 p 0,009) (Tableau 6). Cependant, en analyse multivariée il n'y avait pas de différence significative entre les groupes NP et NT (p 0,78). Les marges positives n'ont pas été retrouvées comme étant un facteur de risque de récurrence (p 0,65). Les seuls facteurs pronostic indépendants de survie sans récurrence en multivariée étaient les stades pT3 et plus par rapport au stade pT1a (HR 3,89 IC 1,24-12,3 p 0,02), et la présence de métastases au diagnostic (HR 2,31 IC 1,29-4,14 p 0,05). Ainsi, seuls les stades tumoraux correspondant à un franchissement capsulaire (pT3) ou du fascia de Gerota (pT4) étaient significativement plus à risque de récurrence 3,89 fois plus que le stade pT1a, et la présence de métastases au diagnostic exposait 2,31 fois plus au risque de récurrence globale. Le type de néphrectomie ne semblait donc pas avoir d'influence sur le risque de récurrence dans les CCR avec un grade de Fuhrman élevé.

Dans la littérature, on retrouve des résultats similaires. Concernant les marges chirurgicales, deux études ont analysé l'effet des marges positives sur le risque de récurrences : Bensalah et al. ⁽²⁸⁾ ont montré que les taux de récurrences (locale et à distance) n'étaient significativement pas différents en cas de marges positives ou négatives (p <

0.113), de même, Yossepowitch et al. ⁽²⁹⁾ n'ont pas montré de différence significative sur la récurrence locale et sur la progression métastatique en comparant des groupes de patients avec marges positives versus marges négatives (p 0,97 et p 0,18 respectivement). Concernant la taille tumorale, la classification pT est considéré comme un des critères pronostic les plus fiables avec l'ECOG et le grade de Fuhrman ⁽¹⁴⁾⁽³⁰⁾. Selon les nomogrammes du système UISS ⁽³¹⁾, les stades pT3 et plus, associés à des grades de Fuhrman élevés classent le CCR en risque intermédiaire ou élevé avec une différence significative sur la survie sans récurrence comme le montre la figure 11. Mitchell et al. ⁽³⁰⁾ ont montré que le diamètre tumoral était un facteur de risque de récurrence (p 0,008), et que la technique chirurgicale n'avait pas d'impact sur la récurrence (p 0,661) comme dans notre étude. Ces études ont cependant été réalisées avec des CCR tous grades confondus.

Les taux de survie spécifique à 2 et 5 ans étaient plus favorables dans le groupe NP (95,8%) que dans le groupe NT (80,7% et 66,4%) (Figure 7). En analyse univariée, un effet protecteur de la NP par rapport à la NT sur le risque de décès lié au cancer était observé (HR 0,14 IC 0,035-0,58 p 0,006) (Tableau 7). En analyse multivariée, les facteurs pronostic de survie spécifique étaient : l'ECOG>0 (p 0,001), le grade de Fuhrman 4 par rapport au grade 3 (HR 5,23 IC 2,65-10,3 p <0,001), la présence de métastases au diagnostic (HR 2,83 IC 1,36-5,90 p 0,006) et les marges chirurgicales positives (HR 4,71 IC 2,18-10,2 p<0,001). Le type de néphrectomie réalisée n'avait pas d'influence sur la survie spécifique dans les CCR avec un grade de Fuhrman élevé.

Dans la littérature, concernant les marges chirurgicales, Bensalah et al. ⁽³⁾ n'ont pas retrouvé d'impact sur la survie spécifique entre les groupes avec marges positives et ceux avec marges négatives (p 0,40), contrairement à notre étude qui a été réalisée avec des grades de Fuhrman élevés. Concernant le grade de Fuhrman, Patard et al. ⁽²⁸⁾ ont montré que celui-ci était un facteur de mauvais pronostic indépendant et qu'il existait une différence entre les grades 3 et 4 sur la survie spécifique comme dans notre étude. Enfin, concernant le type de traitement, nos résultats étaient comparables avec un grand nombre d'études qui montraient qu'il existait des résultats identiques sur le contrôle du cancer entre la NP et la NT, tous grades de Fuhrman confondus (1)(2)(3)(4)(5)(14).

Enfin, concernant la survie globale, la NP semble également avoir un effet protecteur en univariée comparée à la NT (HR 0,398 IC 0,18-0,86 p 0,02) (Tableau 8). Les taux de survie à 2 et 5 ans étaient plus favorables dans le groupe NP (90,7% et 81,9%) que dans le groupe NT (77,9% et 59,6%) (Figure 9).

Les valeurs ayant une incidence sur la survie globale en multivariée étaient : l'ECOG>0, le stade pT2 par rapport au stade pT1a (HR 4,90 IC 1,22-19,6 p=0,025), les stades pT3 et plus par rapport au stade pT1a (HR 4,33 IC 1,04-17,9 p=0,043), et de la même manière que pour la survie spécifique, le grade de Fuhrman 4 par rapport au 3 (HR 3,49 IC 1,91-6,42 p <0,001), la présence de métastases au diagnostic (HR 2,96 IC 1,48-5,93 p 0,002), et les marges chirurgicales positives (HR 3,28 IC 1,62-6,63 IC 0,001). Le type de néphrectomie réalisée n'avait pas d'influence sur la survie globale dans les CCR avec un grade de Fuhrman élevé.

Nos résultats n'étaient pas comparables à ceux d'un grand nombre d'études qui ont confirmé la supériorité de la NP par rapport à la NT par préservation de la fonction rénale et par conséquent par amélioration de la survie globale quand il était réalisé une NP plutôt qu'une NT tous grades de Fuhrman confondus ⁽⁶⁾⁽¹⁰⁾⁽⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽²³⁾⁽²⁴⁾. Ainsi, quand on sélectionne les patients porteurs de CCR de hauts grades, l'effet protecteur de la NP semble disparaître, sans que la NP ne devienne un facteur de risque de mortalité globale. De plus, alors que certaines études ont montré que les marges positives n'avaient pas de conséquence sur la survie ⁽²⁹⁾, notre étude montrait que les risques de décès lié au cancer et de décès global étaient respectivement 4,71 et 3,28 fois plus élevés en cas de marges positives ($p < 0,001$ et $p 0,001$ respectivement).

Ainsi, cette étude montre que les résultats oncologiques et sur la survie globale des patients ayant un CCR avec un grade de Fuhrman élevé étaient comparables quelque soit le type de traitement chirurgical réalisé (NP vs. NT). Ces résultats sont conformes à ceux de 2 études existantes, dont le nombre de patients inclus étaient de 52 et 72 dans la cohorte de NP, et de 43 et 142 dans la cohorte de NT ⁽²⁹⁾⁽²⁹⁾. Étant donné que les NP et les NT ont des résultats sur le contrôle du cancer comparables, la décision d'effectuer une chirurgie conservatrice ne doit pas dépendre du stade ou du grade, mais plutôt de la capacité technique à retirer la tumeur en marges négatives et de laisser en place un capital néphronique suffisant. Comme l'ont prouvé certaines études, il est recommandé de traiter les patients avec des lésions classées T1a et

certaines T1b sélectionnées, par NP, lorsqu'il est nécessaire de préserver la fonction rénale et que cela était techniquement faisable ⁽²⁰⁾⁽²¹⁾.

Limites de l'étude :

Notre étude n'était pas sans limites. Tout d'abord, comme pour toutes les études d'observation rétrospectives, l'exclusion des patients pour manque de données, l'absence d'informations plus détaillées sur le staging et le manque de centralisation des examens histo-pathologiques représentent des biais importants qui auraient pu influencer sur les résultats. Deuxièmement, bien que la présente étude reposait sur une cohorte satisfaisante, il aurait été bénéfique d'avoir un plus large échantillon. Toutefois, cela pourrait s'avérer difficile à réaliser, étant donné la complexité chirurgicale de la NP, particulièrement chez les patients avec les stades plus avancés de la maladie et des tumeurs de taille élevée (>7cm).

Dans notre étude, malgré la taille des échantillons satisfaisante des deux sous-groupes, il n'a pas été réalisé d'appariement des groupes, ni même d'étude croisée en raison du nombre trop peu important d'événements apparus dans le groupe de NP (9 récurrences, 7 décès globaux, 2 décès liés au cancer).

Cette étude ne possède pas la puissance d'un essai randomisé prospectif. Néanmoins, jusqu'à l'existence d'un véritable essai prospectif, des analyses basées sur la population, comme la présente étude, et des rapports institutionnels, représentent les meilleurs niveaux fondés sur les preuves pour confirmer le rôle prometteur de la NP

pour les patients ayant une maladie à haut risque.

Concernant le problème des marges chirurgicales, il peut être discutable de comparer la survie des patients avec des marges positives en NP et en NT, en effet dans les 2 cas elles correspondent à des limites de technique chirurgicale : tumeur difficilement extirpable pour les NT, et erreur technique lors de la résection parenchymateuse en zone saine pour les NP.

Enfin, afin de s'assurer de l'intérêt de la réalisation de la NP quant à la préservation du capital néphronique, l'idéal aurait été de pouvoir comparer la créatininémie pré et postopératoire, malheureusement, ces paramètres n'ont pas été intégrés dans les recueils de données.

Perspectives :

Dans notre étude, l'intérêt de pouvoir différencier les bas grades des hauts grades de Fuhrman, aurait été d'adapter le type de chirurgie (NP ou NT) en cas de différence sur la survie. Cette analyse du grade en préopératoire pourrait être réalisée soit par biopsie tumorale, soit par Imagerie.

Concernant la biopsie tumorale, celle-ci n'est théoriquement indiquée que dans certains cas : soit afin de faire le diagnostic de CCR (éliminer une tumeur bénigne, ou bien différencier un cancer du rein primitif d'une métastase secondaire lorsqu'un cancer extra rénal est déjà connu), soit lorsqu'un traitement ablatif est envisagé (tumeurs ou patients non opérables). Mais la biopsie tumorale pose un problème de fiabilité des

résultats. En effet, la comparaison des résultats histologiques entre le grade de Fuhrman de la biopsie tumorale réalisée en préopératoire et celui de la pièce opératoire, le coefficient de corrélation varie de 43% à 85% ⁽⁹⁾⁽³⁵⁾⁽¹⁰⁾⁽²⁰⁾⁽³⁸⁾. Parmi les études, Neuzillet et al. ⁽³⁵⁾ ont montré un coefficient de corrélation pour le grade de Fuhrman de seulement 69,8%. Ceci peut s'expliquer par la présence de contingents de grades différents qui ne sont pas tous prélevés par la biopsie à l'aiguille. De plus, lorsqu'il existait une erreur, la biopsie avait le plus souvent sous-évalué le grade par rapport à celui de la pièce opératoire. Ces résultats montrent ainsi que l'évaluation du grade par la biopsie tumorale reste imparfaite, même après regroupement, avec une tendance au sous-grading.

Concernant la possibilité de réaliser un diagnostic du type et du grade de la tumeur par l'imagerie, des études ont récemment été réalisées de façon rétrospective, en relisant les imageries réalisées en préopératoire de tumeurs rénales, et en les comparant à la lecture anatomopathologique de la pièce. L'imagerie la plus pertinente semble être l'IRM, qui permet, grâce à la séquence de diffusion et l'obtention d'une valeur d'un coefficient ADC (Apparent Diffusion Coefficient), de définir des seuils permettant de distinguer deux types ou deux grades histologiques. Ce paramètre reflète en effet les mouvements des molécules d'eau dus à l'effet brownien, et a déjà prouvé son efficacité dans la corrélation entre l'imagerie et l'histologie pour les tumeurs de prostate ⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾.

Parmi les études récentes réalisées sur les tumeurs rénales, Rosenkrantz et al. ⁽⁴¹⁾ ont relu rétrospectivement les IRM réalisées chez 57 patients atteints de tumeurs

rénales de type CCC ayant bénéficié d'une IRM préopératoire avec séquence de diffusion : L'ADC était significativement plus bas dans les haut grades de CCC comparés aux bas grades avec comme valeurs seuil de grades élevés (grades 3 et 4) : seuil < 2,17 pour l'ADC 400 (Se 88,5%, Sp 64,5%, VPP 67,6%, VPN 87%), et seuil < 1,20 pour l'ADC 800 (Se 65,4%, Sp 96%, VPP 94,4%, VPN 72,7%). De plus, l'IRM avec diffusion augmentait la performance de détection des hauts grades de CCC comparativement à l'IRM conventionnelle.

Pour Sandrasegaran et al. ⁽⁴²⁾, 20 patients avec des lésions bénignes ont été comparés à 22 patients avec des lésions malignes. Les valeurs d'ADC des lésions bénignes étaient significativement plus élevées que celles des lésions malignes (2.72 vs 1.88×10^{-3} mm²/s; $p < 0.0001$). Il n'y avait cependant pas de différence entre les valeurs d'ADC des CCC et des non CCC (1.85 vs 1.97×10^{-3} mm²/s; $p = 0.18$), mais une valeur d'ADC inférieure à 1.79×10^{-3} mm²/s n'était vue que dans les CCC.

Enfin, Wang et al. ⁽⁴³⁾ ont rétrospectivement analysé 85 tumeurs rénales. Avec des b values de 0 et 500 sec/mm² les ADC moyens des CCC sont significativement plus élevés (1.849×10^{-3} mm²/sec) que ceux du CTP (1.087×10^{-3} mm²/sec) et du CCCh (1.307×10^{-3} mm²/sec) ($p = 0.001$). De plus, la différence des valeurs de l'ADC entre le CTP et le CCCh n'était pas significative ($p = 0,068$). Avec des b values de 0 et 800 sec/mm², les CCC montrent la moyenne la plus élevée d'ADC (1.698×10^{-3} mm²/sec) des trois sous-types, et la différence entre chaque paire de sous-types était significative ($p = 0,001$). Ces valeurs sont donc contradictoires avec les études précédentes. Les valeurs d'ADC obtenues avec des b values de 0 et 800 sec/mm² ont permis de distinguer avec plus d'efficacité les CCC des non CCC. Un seuil de $1.281 \times$

10-3 mm²/sec permet de les distinguer avec une sensibilité de 95,9% et une spécificité de 94,4%.

On peut donc constater que seule une étude ⁽⁴¹⁾ a défini des valeurs seuils d'ADC pour le grade de Fuhrman et que les deux autres ⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾ ont des valeurs seuils contradictoires en particulier concernant la détection du type histologique.

La fiabilité de ces seuils reste donc à préciser, et mérite que soient réalisées des études prospectives avec des cohortes de cas plus importantes. La variabilité des résultats et le nombre trop peu important d'études ne permettent pas de définir des valeurs de référence.

V. CONCLUSION :

Il n'a pas été retrouvé de différence significative pour la survie sans récurrence, la survie spécifique et la survie globale entre les groupes Néphrectomie Partielle et Néphrectomie Totale. La stratégie chirurgicale consistant à privilégier l'indication de NP par rapport à la NT pour favoriser la préservation néphronique n'a pas lieu d'être modifiée. Une étude prospective multicentrique sur une population et un suivi plus importants avec critères d'indication de NT précis, est nécessaire pour valider ces résultats. La comparaison des marges chirurgicales entre les groupes NT et NP est discutable.

VI. REFERENCES

1. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* 2011 Apr;59(4):543–52.
2. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J. Urol.* 2004 Mar;171(3):1066–70.
3. Mitchell RE, Gilbert SM, Murphy AM, Olsson CA, Benson MC, McKiernan JM. Partial nephrectomy and radical nephrectomy offer similar cancer outcomes in renal cortical tumors 4 cm or larger. *Urology.* 2006 Feb;67(2):260–4.
4. Patard J-J, Shvarts O, Lam JS, Pantuck AJ, Kim HL, Ficarra V, et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J. Urol.* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2181–2185, quiz 2435.
5. Roos FC, Brenner W, Müller M, Schubert C, Jäger WJ, Thüroff JW, et al. Oncologic long-term outcome of elective nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy in patients with renal cell carcinoma stage pT1b or greater in a matched-pair cohort. *Urology.* 2011 Apr;77(4):803–8.
6. Zini L, Perrotte P, Capitanio U, Jeldres C, Shariat SF, Antebi E, et al. Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality. *Cancer.* 2009 Apr 1;115(7):1465–71.
7. Zini L, Patard JJ, Capitanio U, Mejean A, Villers A, de La Taille A, et al. The use of partial nephrectomy in European tertiary care centers. *Eur J Surg Oncol.* 2009 Jun;35(6):636–42.
8. Dulabon LM, Lowrance WT, Russo P, Huang WC. Trends in renal tumor surgery delivery within the United States. *Cancer.* 2010 May 15;116(10):2316–21.
9. Weight CJ, Lythgoe C, Unnikrishnan R, Lane BR, Campbell SC, Fergany AF. Partial nephrectomy does not compromise survival in patients with pathologic upstaging to pT2/pT3 or high-grade renal tumors compared with radical nephrectomy. *Urology.* 2011 May;77(5):1142–6.
10. Jeldres C, Patard J-J, Capitanio U, Perrotte P, Suardi N, Crepel M, et al. Partial versus radical nephrectomy in patients with adverse clinical or pathologic characteristics. *Urology.* 2009 Jun;73(6):1300–5.
11. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1982 Oct;6(7):655–63.

12. Bretheau D, Lechevallier E, de Fromont M, Sault MC, Rampal M, Coulange C. Prognostic value of nuclear grade of renal cell carcinoma. *Cancer*. 1995 Dec 15;76(12):2543-9.
13. Lang H, Lindner V, de Fromont M, Molinié V, Letourneux H, Meyer N, et al. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: Assessment of 241 patients with > 15-year follow-up. *Cancer*. 2005 Feb 1;103(3):625-9.
14. Patard J-J, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J. Clin. Oncol*. 2005 Apr 20;23(12):2763-71.
15. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol*. 2003 May;27(5):612-24.
16. ROBSON CJ. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J. Urol*. 1963 Jan;89:37-42.
17. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, Jang TL, Russo P. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J. Urol*. 2009 Jan;181(1):55-61; discussion 61-62.
18. Licht MR, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma. *J. Urol*. 1993 Jan;149(1):1-7.
19. Bazeed MA, Schärfe T, Becht E, Jurincic C, Alken P, Thüroff JW. Conservative surgery of renal cell carcinoma. *Eur. Urol*. 1986;12(4):238-43.
20. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, Blute ML, Chow GK, Derweesh IH, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J. Urol*. 2009 Oct;182(4):1271-9.
21. NCCN (2010) clinical practice guidelines in oncology. Kidney Cancer [Internet]. NCCN. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
22. Breau RH, Crispen PL, Jimenez RE, Lohse CM, Blute ML, Leibovich BC. Outcome of stage T2 or greater renal cell cancer treated with partial nephrectomy. *J. Urol*. 2010 Mar;183(3):903-8.
23. Weight CJ, Lieser G, Larson BT, Gao T, Lane BR, Campbell SC, et al. Partial nephrectomy is associated with improved overall survival compared to radical nephrectomy in patients with unanticipated benign renal tumours. *Eur. Urol*. 2010 Aug;58(2):293-8.
24. Sun M, Trinh Q-D, Bianchi M, Hansen J, Hanna N, Abdollah F, et al. A non-cancer-related survival benefit is associated with partial nephrectomy. *Eur. Urol*. 2012 Apr;61(4):725-31.
25. Nemr E, Azar G, Fakih F, Chalouhy E, Moukarzel M, Sarkis P, et al. [Partial nephrectomy

for renal cancers larger than 4 cm]. *Prog. Urol.* 2007 Jun;17(4):810–4.

26. Hutterer GC, Patard J-J, Colombel M, Beldegrun AS, Pfister C, Guille F, et al. Cytoreductive nephron-sparing surgery does not appear to undermine disease-specific survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer.* 2007 Dec 1;110(11):2428–33.
27. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur. Urol.* 2010 Sep;58(3):398–406.
28. 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.* 2010 Mar;57(3):466–71.
29. Yossepowitch O, Thompson RH, Leibovich BC, Eggener SE, Pettus JA, Kwon ED, et al. Positive surgical margins at partial nephrectomy: predictors and oncological outcomes. *J. Urol.* 2008 Jun;179(6):2158–63.
30. Patard J-J, Verhoest G, Culine S. [Prognostic factors in localized and in metastatic renal cell carcinomas]. *Prog. Urol.* 2007 Sep;17(5):912–6.
31. Weight CJ, Larson BT, Gao T, Campbell SC, Lane BR, Kaouk JH, et al. Elective partial nephrectomy in patients with clinical T1b renal tumors is associated with improved overall survival. *Urology.* 2010 Sep;76(3):631–7.
32. Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, Leibovich BC, Kwon ED, Cheville JC, et al. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J. Urol.* 2008 Feb;179(2):468–471; discussion 472–473.
33. Lane BR, Fergany AF, Weight CJ, Campbell SC. Renal functional outcomes after partial nephrectomy with extended ischemic intervals are better than after radical nephrectomy. *J. Urol.* 2010 Oct;184(4):1286–90.
34. Barriol D, Lechevallier E, André M, Daniel L, Ortega JC, Rossi D, et al. [CT-guided percutaneous fine needle biopsy of solid tumors of the kidney]. *Prog. Urol.* 2000 Dec;10(6):1145–51.
35. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Coulange C. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. *J. Urol.* 2004 May;171(5):1802–5.
36. Jaff A, Molinié V, Mellot F, Guth A, Lebret T, Scherrer A. Evaluation of imaging-guided fine-needle percutaneous biopsy of renal masses. *Eur Radiol.* 2005 Aug;15(8):1721–6.
37. Lechevallier E, André M, Barriol D, Daniel L, Eghazarian C, De Fromont M, et al. Fine-

- needle percutaneous biopsy of renal masses with helical CT guidance. *Radiology*. 2000 Aug;216(2):506–10.
38. Wunderlich H, Hindermann W, Al Mustafa AM, Reichelt O, Junker K, Schubert J. The accuracy of 250 fine needle biopsies of renal tumors. *J. Urol*. 2005 Jul;174(1):44–6.
 39. Yoshimitsu K, Kiyoshima K, Irie H, Tajima T, Asayama Y, Hirakawa M, et al. Usefulness of apparent diffusion coefficient map in diagnosing prostate carcinoma: correlation with stepwise histopathology. *J Magn Reson Imaging*. 2008 Jan;27(1):132–9.
 40. Tamada T, Sone T, Jo Y, Toshimitsu S, Yamashita T, Yamamoto A, et al. Apparent diffusion coefficient values in peripheral and transition zones of the prostate: comparison between normal and malignant prostatic tissues and correlation with histologic grade. *J Magn Reson Imaging*. 2008 Sep;28(3):720–6.
 41. Rosenkrantz AB, Niver BE, Fitzgerald EF, Babb JS, Chandarana H, Melamed J. Utility of the apparent diffusion coefficient for distinguishing clear cell renal cell carcinoma of low and high nuclear grade. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Nov;195(5):W344–351.
 42. Sandrasegaran K, Sundaram CP, Ramaswamy R, Akisik FM, Rydberg MP, Lin C, et al. Usefulness of diffusion-weighted imaging in the evaluation of renal masses. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Feb;194(2):438–45.
 43. Wang H, Cheng L, Zhang X, Wang D, Guo A, Gao Y, et al. Renal cell carcinoma: diffusion-weighted MR imaging for subtype differentiation at 3.0 T. *Radiology*. 2010 Oct;257(1):135–43.

VII. ANNEXES

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Epidémiologie du cancer du rein : évolution du nombre de nouveaux cas et de décès en France

Figure 2 : Exemples de lames d'anatomopathologie représentant les 4 grades de Fuhrman

Figure 3 : Exemples de lames d'anatomopathologie représentant les 3 principaux types histologiques

Figure 4 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans récurrence pour le type de Néphrectomie

Figure 5 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans récurrence pour le type histologique

Figure 6 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans récurrence pour le grade de Fuhrman

Figure 7 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie spécifique pour le type de Néphrectomie

Figure 8 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie spécifique pour le grade de Fuhrman

Figure 9 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale pour le type de Néphrectomie

Figure 10 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale pour le grade de Fuhrman

Figure 11 : Système UISS permettant de définir les groupes de risques dans le CCR localisé et courbes de Kaplan-Meier de la survie sans récurrence pour les groupes à risque

Tableau 1 : Epidémiologie du cancer du rein : nombre de nouveaux cas et de décès pour l'année 2011 en France

Tableau 2 : Principaux critères définissant le grade de Fuhrman

Tableau 3 : Classification tumorale TNM pour les carcinomes à cellules rénales

Tableau 4 : Description de la population de l'étude

Tableau 5 : Analyse des différentes issues des patients selon le type de traitement chirurgical

Tableau 6 : Analyse de survie pour le risque de récurrence

Tableau 7 : Analyse de survie pour le risque de décès par cancer

Tableau 8 : Analyse de survie pour le risque de décès global

Figure 1 : Epidémiologie du cancer du rein : évolution du nombre de nouveaux cas (rouge) et de décès (bleu) et des taux standardisés monde correspondants (courbe, échelle logarithmique) chez l’homme et chez la femme de 1990 à 2011 en France (Institut de Veille Sanitaire).

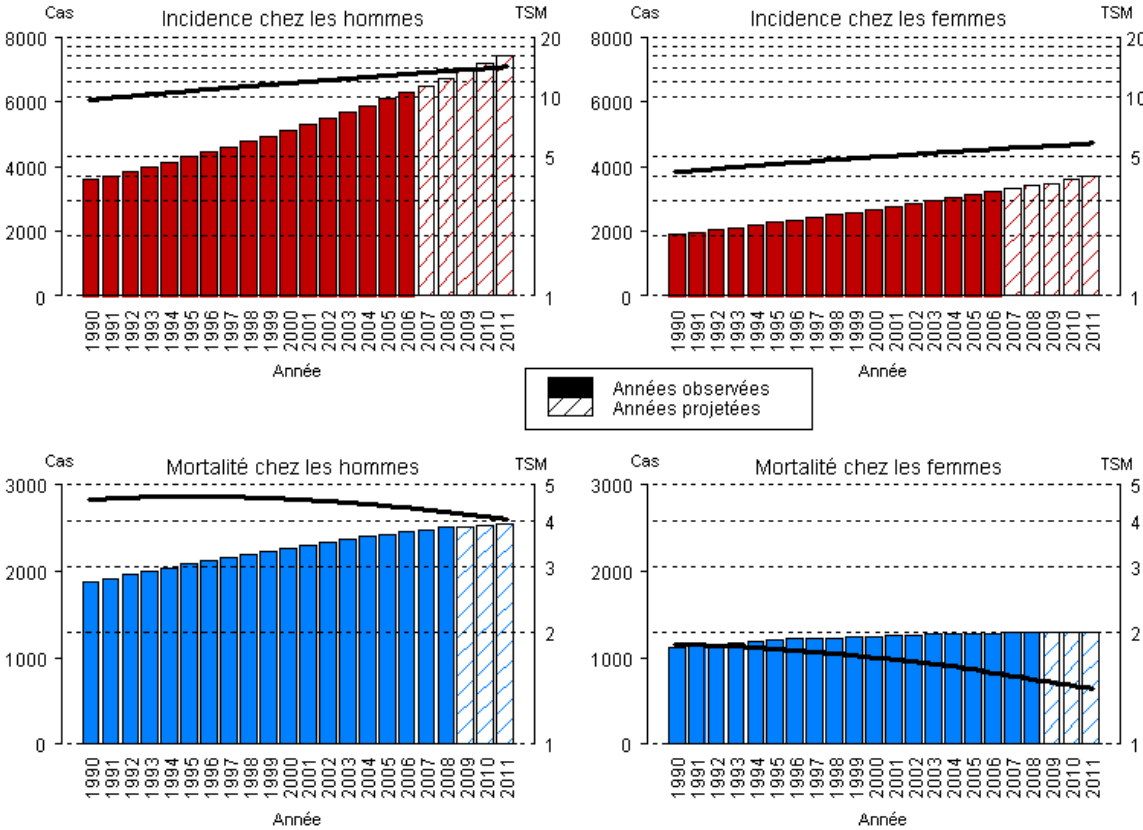
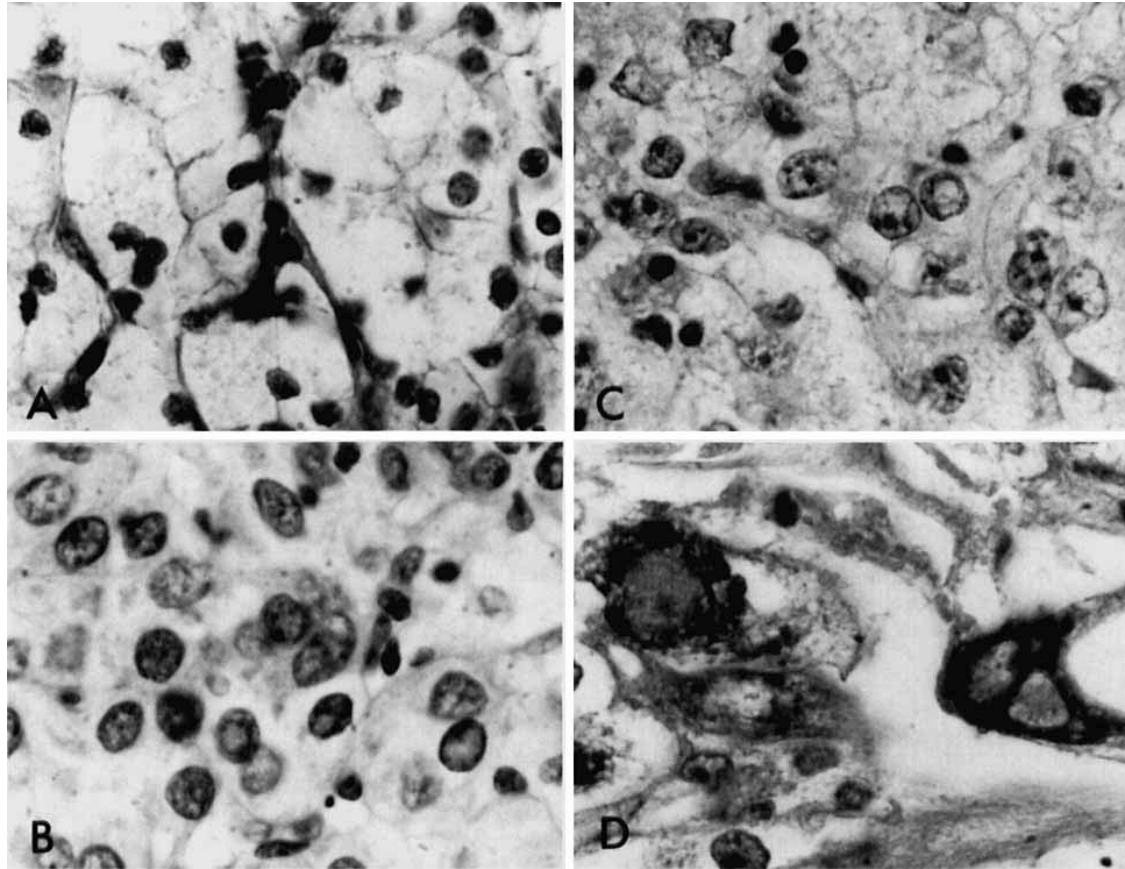


Tableau 1 : Epidémiologie du cancer du rein : nombre de nouveaux cas et de décès et taux correspondants (TSM : Taux Standardisés Monde pour 100 000 personnes-années) chez l’homme et chez la femme pour l’année 2011 en France (Institut de Veille Sanitaire).

Homme				Femme			
Incidence		Mortalité		Incidence		Mortalité	
Nombre de cas	TSM	Nombre de décès	TSM	Nombre de cas	TSM	Nombre de décès	TSM
7414	14,2	2552	4,1	3678	5,8	1289	1,4

Figure 2 : Exemples de Lames anatomopathologiques représentant chacun des grades de Fuhrman.



-
- A- Grade 1 : petits noyaux arrondis (10µm) sans nucléole. Noyaux à contours réguliers
 - B- Grade 2 : noyaux plus larges (15µm) (approximativement 2 fois la taille des lymphocytes dans le champ). Dans cet exemple, les nucléoles sont discrets
 - C- Grade 3 : noyaux plus larges (20µm), avec des nucléoles conséquents
 - D- Grade 4 : Identique au Grade 3 avec présence de cellules monstrueuses avec en arrière plan des noyaux de Grade 3.

Tableau 2 : Critères descriptifs définissant le grade cyto-nucléaire de Fuhrman.

	Taille du noyau	Contours du noyau	Nucléoles	Cellules monstrueuses
Grade 1	10 µm	Réguliers	Absents ou imperceptibles	Absence
Grade 2	15 µm	Discrètes irrégularités	Visibles au grossissement x 400	Absence
Grade 3	20 µm	Nettement irréguliers	Visibles au grossissement x 100	Absence
Grade 4	Idem Grade 3	Idem Grade 3	Idem Grade 3	Cellules monstrueuses multilobées

Figure 3 : Représentations histologiques des 3 principaux sous-types de CCR selon l’OMS.

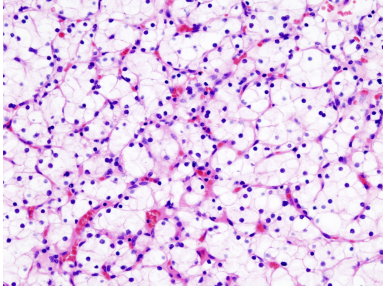
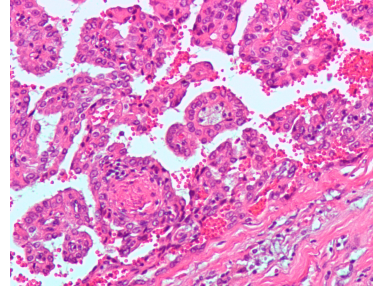
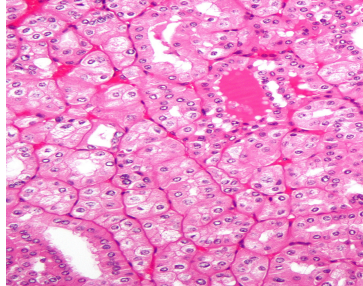
		
<p>Carcinome à cellules claires</p>	<p>Carcinome à cellules papillaires (type 1)</p>	<p>Carcinome à cellules chromophobes</p>
<p>Se développe à partir des cellules du tube contourné proximal.</p> <p>Prolifération acineuse de cellules au cytoplasme clair, optiquement vide, de grande taille, de forme polygonale, avec un noyau central et un cytoplasme chargé de glycogène et de lipides à l’examen ultrastructural.</p> <p>Stroma généralement très vascularisé.</p>	<p>Se développe à partir des cellules du tube contourné distal.</p> <p>L’architecture tumorale est composée de tubes allongés, parfois adossés, parsemés de structures papillaires.</p> <p>- Type 1 :</p> <p>Papilles bien dessinées, bordées de cellules de petite taille, cubiques, au cytoplasme basophile avec un noyau ne comportant que peu d’atypies cytonucléaires et représentant des tumeurs de bas grade</p> <p>- Non de Type 1 :</p> <p>Grandes cellules éosinophiles et atypiques, et habituellement un grade de Fuhrman élevé</p>	<p>Se développe à partir des cellules intercalaires de type B du tube collecteur.</p> <p>L’architecture de ces tumeurs est compacte réalisant de larges massifs cellulaires au sein d’un stroma peu abondant.</p> <p>Cellules chromophobes comportant un noyau central qui a parfois de profondes incisures et une chromatine épaisse renforcée par un volumineux nucléole. Des aspects fréquents de binucléation peuvent exister.</p>

Tableau 3 : Classification tumorale TNM pour les carcinomes à cellules rénales (évolution des éditions entre 2002 et 2010).

	6 ^{ème} édition 2002	7 ^{ème} édition 2010
T1	limitée au rein ≤ 7 cm de grand axe	limitée au rein ≤ 7 cm de grand axe
- T1a	limitée au rein ≤ 4 cm de grand axe	limitée au rein ≤ 4 cm de grand axe
- T1b	limitée au rein]4-7] cm de grand axe	limitée au rein]4-7] cm de grand axe
T2	limitée au rein > 7 cm de grand axe	limitée au rein > 7 cm de grand axe
- T2a	Non définie	limitée au rein]7-10] cm de grand axe
- T2b	Non définie	limitée au rein > 10 cm
T3	Franchissement de la capsule rénale sans atteindre le fascia de Gerota.	Franchissement de la capsule rénale sans atteindre le fascia de Gerota ou la glande surrénale
- T3a	graisse péri rénale ou du sinus rénal, glande surrénale	graisse péri-rénale ou du sinus rénal ; veine rénale ou ses branches de division segmentaires.
- T3b	veine rénale ou veine cave sous diaphragmatique	veine cave sous diaphragmatique
- T3c	veine cave sus diaphragmatique	veine cave sus diaphragmatique ou paroi de la veine cave inférieure
T4	Extension au delà du fascia de Gerota	Extension au delà du fascia de Gerota, glande surrénale

Tableau 4 : Description de la population. Caractéristiques cliniques et pathologiques des patients ayant une tumeur rénale de grade de Fuhrman élevé (Fuhrman 3 et 4) (N=393)

	Population Globale n=288	Néphrectomie Partielle n=56 (19,4%)	Néphrectomie Totale n=232 (80,6%)	p value
Age moyen au diagnostic +/- écart-type (extrêmes)	59,81 +/- 12,35 (17-86)	58,23 +/- 13,81 (17-81)	60,19 +/- 11,97 (22-86)	0,28
Sexe Ratio (Homme/femme)	1,85 (187/101)	2,73 (41/15)	1,70 (146/86)	0,15
BMI moyen +/- écart-type (extrêmes)	27,75 +/- 5,70 (19-59)	27,18 +/- 3,80 (22-36)	27,91 +/- 6,12 (19-59)	0,48
ECOG>0	51 (17,7)	10 (17,9)	41 (17,7)	0,94
Diamètre tumoral moyen (cm) +/-écart-type (extrêmes)	6,93 +/- 3,45 (2-21)	3,98 +/- 1,74 (2-10)	7,65 +/- 3,39 (2-21)	<0,001
Médiane (cm)	6	4	7	
Coté				0,011
- Gauche	148 (51,4)	29 (51,8)	119 (51,3)	
- Droit	135 (46,9)	23 (41,1)	112 (48,3)	
- Bilatéral	5 (1,7)	4 (7,1)	1 (0,43)	
PBR	10 (3,47)	4 (7,1)	6 (2,59)	0,14
Type Histologique				0,032
Cellules claires	219 (76)	37 (66,1)	182 (78,4)	
Cellules chromophobes	13 (4,5)	2 (3,6)	11 (4,7)	
Tubulo-papillaires 1	6 (2,1)	3 (5,4)	3 (1,3)	
Tubulo-papillaires 2	27 (9,4)	10 (17,9)	17 (7,3)	
Autres Tum. malignes	23 (7,9)	4 (7,1)	19 (8,2)	
Stade T				<0,001
T1a	56 (19,4)	32 (57,1)	24 (10,3)	
T1b	102 (35,4)	20 (35,7)	82 (35,3)	
T2	83 (28,8)	4 (7,1)	79 (34)	
T3a	47 (16,3)	0	47 (20,2)	
Métastases				<0,001
M+	71 (24,6)	0	71 (30,6)	
Grade cytologique de Fuhrman				<0,001
3	229 (79,5)	54 (96,4)	175 (75,4)	
4	59 (20,5)	2 (3,6)	57 (24,6)	
Marges positives	23 (7,9)	6 (10,7)	17 (7,3)	0,633

(Les résultats sont présentés de la manière suivante : nombre de cas, avec pourcentages entre parenthèses, sauf lorsque cela est précisé différemment).

Tableau 5 : Analyse des différentes issues des patients selon le type de traitement chirurgical : Néphrectomie Partielle et Néphrectomie Totale

	Population Globale n=288	Néphrectomie Partielle n=56 (19,4%)	Néphrectomie Totale n=232 (80,6%)	p value
Récidive locale	21 (7,3)	1 (1,8)	20 (8,6)	0,001
Récidive globale	102 (35,4)	9 (16,1)	93 (40,1)	0,001
Décès lié au cancer	64 (22,2)	2 (3,6)	62 (26,7)	<0,001
Décès toutes causes confondues	87 (30,2)	7 (12,5)	80 (34,5)	0,001

(Les résultats sont présentés de la manière suivante : nombre de cas, avec pourcentages entre parenthèses).

Tableau 6 : Analyses univariées et multivariées du risque de récurrence globale dans les carcinomes à cellules rénales de grade de Fuhrman élevé.

Co-variables	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	HR	IC (95%)	p Value	HR	IC (95%)	p Value
NP vs NT	0,398	0,20-0,79	0,009	1,14	0,45-2,89	0,78
Sexe (H vs F)	0,829	0,55-1,25	0,37	0,81	0,48-1,34	0,41
Age > 65 ans	0,696	0,46-1,06	0,09	0,65	0,39-1,09	0,11
ECOG > 0	1,09	0,64-1,84	0,76	1,37	0,69-2,74	0,37
Taille tumorale	1,13	1,07-1,19	<0,001	1,07	0,98-1,17	0,12
Stade pTNM :						
pT1a	Ref			Ref		
pT1b	2,78	1,23-6,31	0,014	2,26	0,77-6,61	0,13
pT2	3,22	1,43-7,24	0,005	2,26	0,68-7,51	0,18
≥pT3	6,48	3,04-13,8	<0,001	3,89	1,24-12,3	0,02
Fuhrman 4 vs 3	2,39	1,5-3,8	<0,001	1,56	0,85-2,86	0,15
M1 vs M0	1,41	0,78-2,56	0,26	2,31	1,29-4,14	0,05
Types histologiques :						
CCC	Ref			Ref		
CTP	0,669	0,354-1,26	0,215	1,06	0,49-2,26	0,88
autres	1,69	0,93-3,06	0,085	1,65	0,82-3,32	0,16
Marges positives	1,44	0,66-3,15	0,36	0,65	0,39-1,09	0,76

NP : Néphrectomie Partielle

NT : Néphrectomie Totale

HR : Hazard Ratio

IC : Intervalle de Confiance

CCC : Carcinomes à Cellules Claires

CTP : Carcinomes Tubulo-Papillaires

Ref : Valeur de Référence

ECOG : Eastern Cooperative Oncologic Group

Tableau 7 : Analyses univariées et multivariées de la survie spécifique dans les carcinomes à cellules rénales de grade de Fuhrman élevé.

Co-variables	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	HR	IC (95%)	p Value	HR	IC (95%)	p Value
NP vs NT	0,14	0,035-0,58	0,006	0,47	0,10-2,17	0,33
Sexe (H vs F)	0,68	0,41-1,11	0,12	-	-	-
Age (>65ans)	0,74	0,44-1,24	0,25	-	-	-
ECOG > 0	2,41	1,41-4,13	0,001	3,09	1,55-6,16	0,001
Taille tumorale	1,12	1,06-1,19	<0,001	1,07	0,97-1,17	0,158
Stade pTNM :						
pT1a	Ref					
pT1b	5,16	1,13-23,6	0,034	-	-	-
pT2	9,57	2,22-41,3	0,002	-	-	-
≥pT3	15,2	3,65-63,6	<0,001	-	-	-
Fuhrman 4 vs 3	6,1	3,71-10	<0,001	5,23	2,65-10,3	<0,001
M1 vs M0	5,75	1,36-24,2	0,017	2,83	1,36-5,90	0,006
Types histologiques :						
CCC	Ref					
CTP	0,18	0,04-0,73	0,017	0,396	0,05-3,10	0,378
autres	2,23	1,22-4,07	0,009	2,76	1,17-6,52	0,021
Marges positives	5,22	2,68-10,2	<0,001	4,71	2,18-10,2	<0,001

NP : Néphrectomie Partielle

NT : Néphrectomie Totale

HR : Hazard Ratio

IC : Intervalle de Confiance

CCC : Carcinomes à Cellules Claires

CTP : Carcinomes Tubulo-Papillaires

Ref : Valeur de Référence

ECOG : Eastern Cooperative Oncologic Group

Tableau 8 : Analyses univariées et multivariées de la survie globale dans les carcinomes à cellules rénales de grade de Fuhrman élevé.

Co-variables	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	HR	IC (95%)	p Value	HR	IC (95%)	p Value
NP vs NT	0,398	0,18-0,86	0,02	1,75	0,59-5,21	0,32
Sexe (H vs F)	0,869	0,56-1,34	0,52	0,79	0,44-1,43	0,44
Age (>65ans)	0,99	0,64-1,52	0,96	0,96	0,53-1,75	0,91
ECOG > 0	2,71	1,72-4,28	<0,001	3,49	1,88-6,47	<0,001
Taille tumorale	1,09	1,03-1,15	0,004	1,00	0,91-1,11	0,95
Stade pTNM :						
pT1a	Ref			Ref		
pT1b	1,96	0,86-4,67	0,11	2,77	0,78-9,89	0,12
pT2	2,77	1,28-5,99	0,01	4,90	1,22-19,6	0,025
≥pT3	4,15	1,99-8,61	<0,001	4,33	1,04-17,9	0,043
Fuhrman 4 vs 3	3,92	2,53-6,07	<0,001	3,49	1,91-6,42	<0,001
M1 vs M0	3,85	1,32-11,3	0,014	2,96	1,48-5,93	0,002
Types histologiques :						
CCC	Ref			Ref		
CTP	0,49	0,24-1,05	0,066	0,91	0,32-2,61	0,86
autres	1,69	0,94-3,03	0,077	2,19	0,96-4,98	0,062
Marges positives	4,08	2,23-7,47	<0,001	3,28	1,62-6,63	0,001

NP : Néphrectomie Partielle

NT : Néphrectomie Totale

HR : Hazard Ratio

IC : Intervalle de Confiance

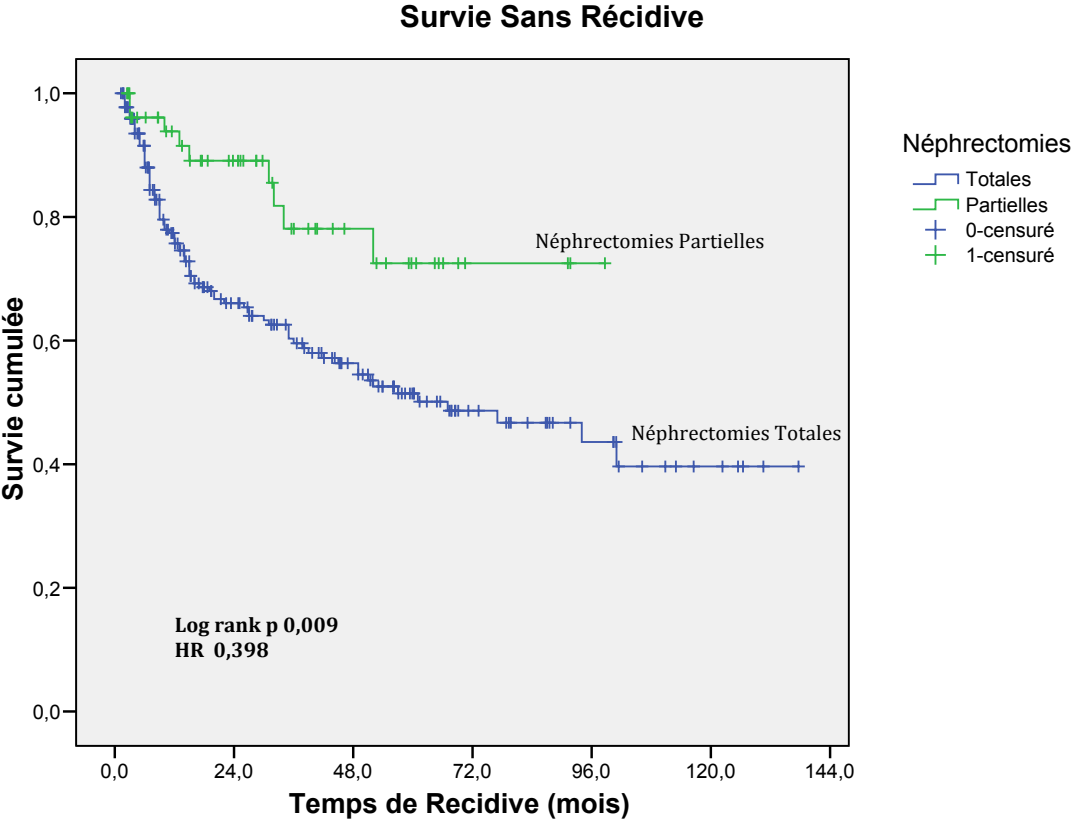
CCC : Carcinomes à Cellules Claires

CTP : Carcinomes Tubulo-Papillaires

Ref : Valeur de Référence

ECOG : Eastern Cooperative Oncologic Group

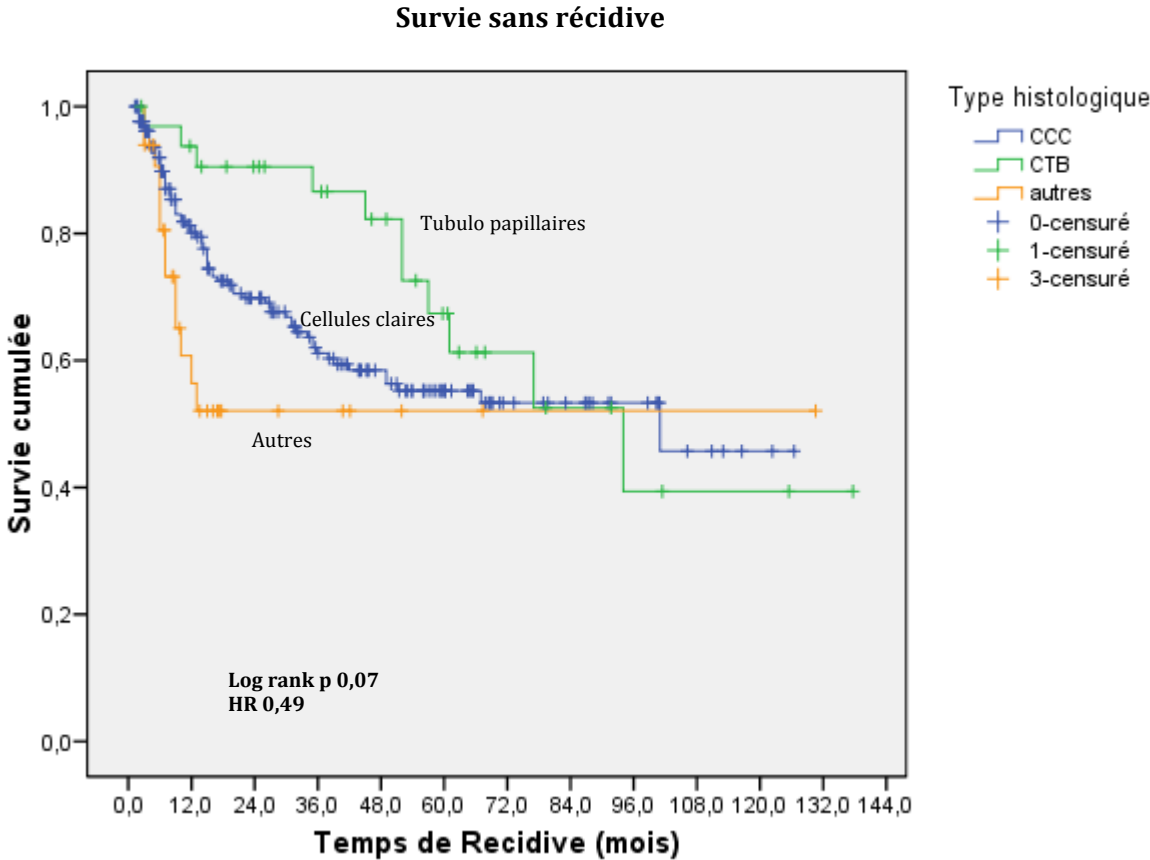
Figure 4 : Survie sans récurrence des patients ayant un cancer à cellules rénales de grade de Fuhrman élevé (N=288). Comparaison entre les groupes des Néphrectomies partielles et des Néphrectomies Totales.



Nombre de sujets à risque

Néphrectomie totale	222	98	62	25	13	4	0
Néphrectomie partielle	51	30	13	2	1	0	0

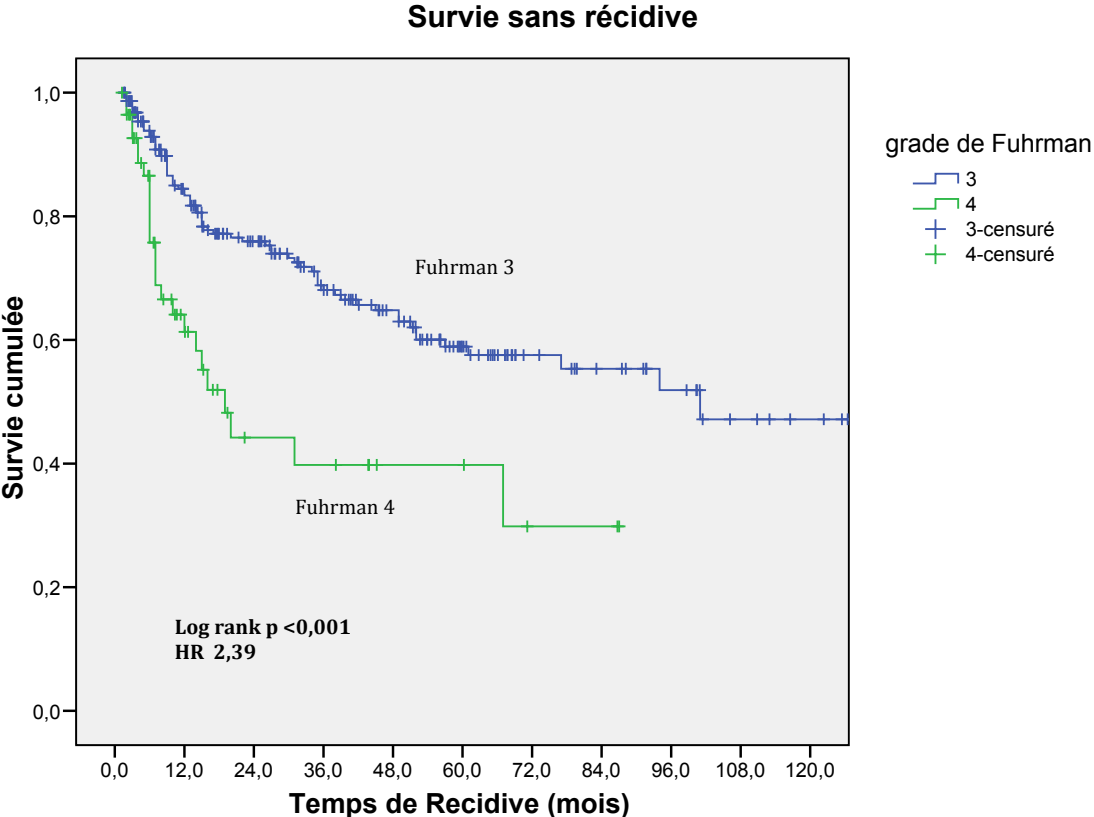
Figure 5 : Survie sans récurrence des patients ayant un cancer à cellules rénales de grade de Fuhrman élevé (N=288). Comparaison des types histologiques : CCC, CTB et autres.



Nombre de sujets à risque

Cellules Claires	210	134	97	71	54	36	21	17	10	4	2	0	0
Tubulo-papillaires	31	28	24	20	17	11	6	5	3	1	0	0	0
Autres malignes	32	13	6	5	2	2	1	1	1	1	1	0	0

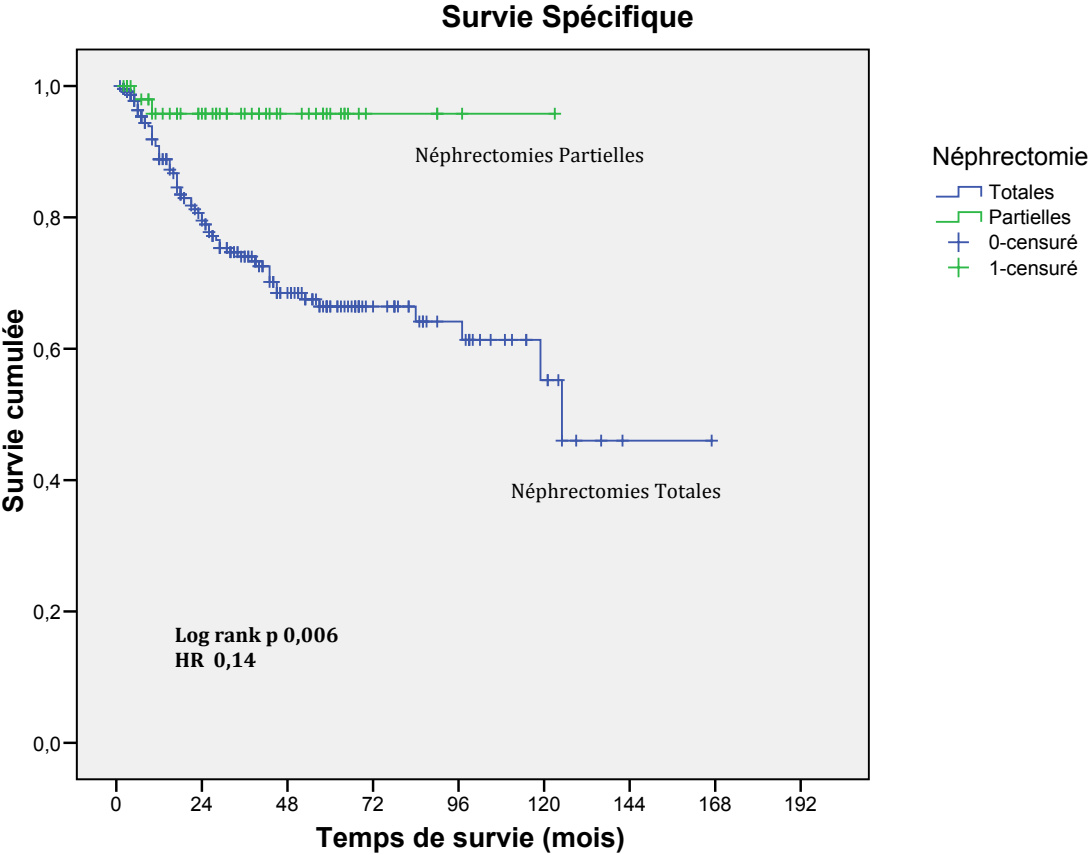
Figure 6 : Survie sans récurrence des patients ayant un cancer à cellules rénales de grade de Fuhrman élevé (N=288). Comparaison des groupes Fuhrman 3 et Fuhrman 4.



Nombre de sujets à risque

Fuhrman 3	220	155	120	91	71	45	27	21	15	8	5
Fuhrman 4	55	23	10	9	5	5	2	2	1	0	0

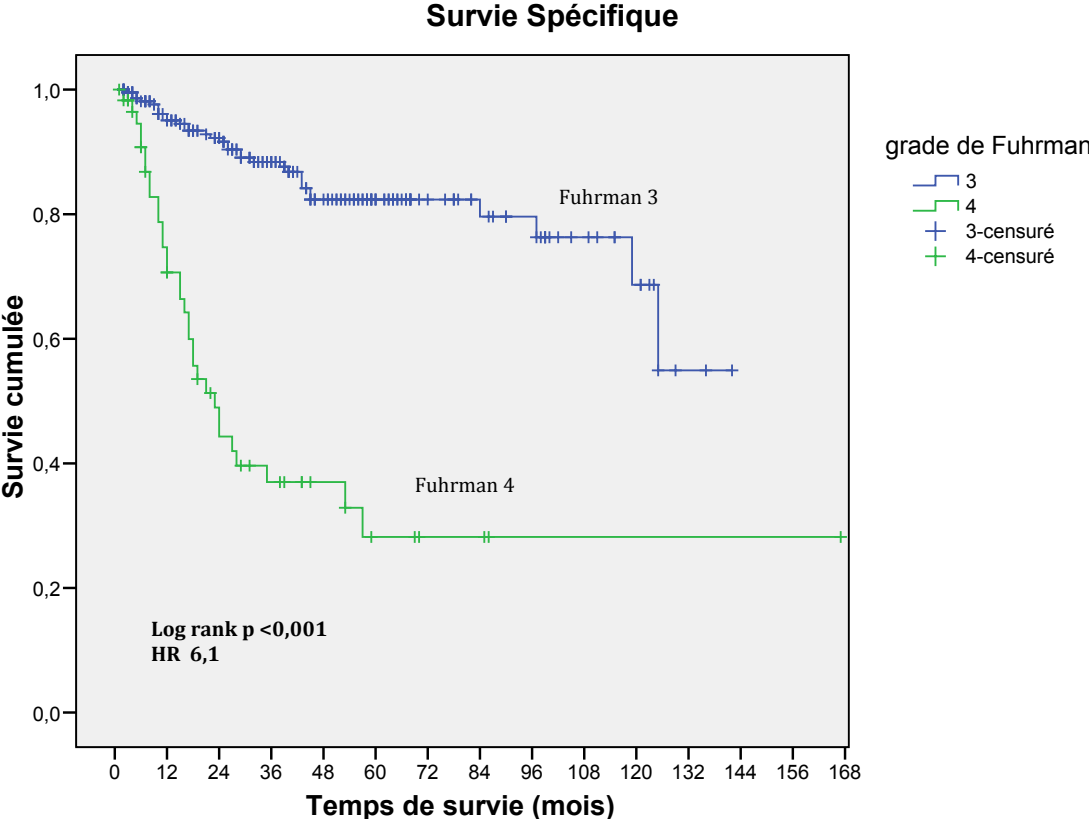
Figure 7 : Survie spécifique des patients ayant un cancer à cellules rénales de grade de Fuhrman élevé (N=288). Comparaison entre les groupes des Néphrectomies partielles et des Néphrectomies Totales.



Nombre de sujets à risque

Néphrectomie totale	230	140	77	37	23	9	2	0	0
Néphrectomie partielle	48	35	17	4	2	1	0	0	0

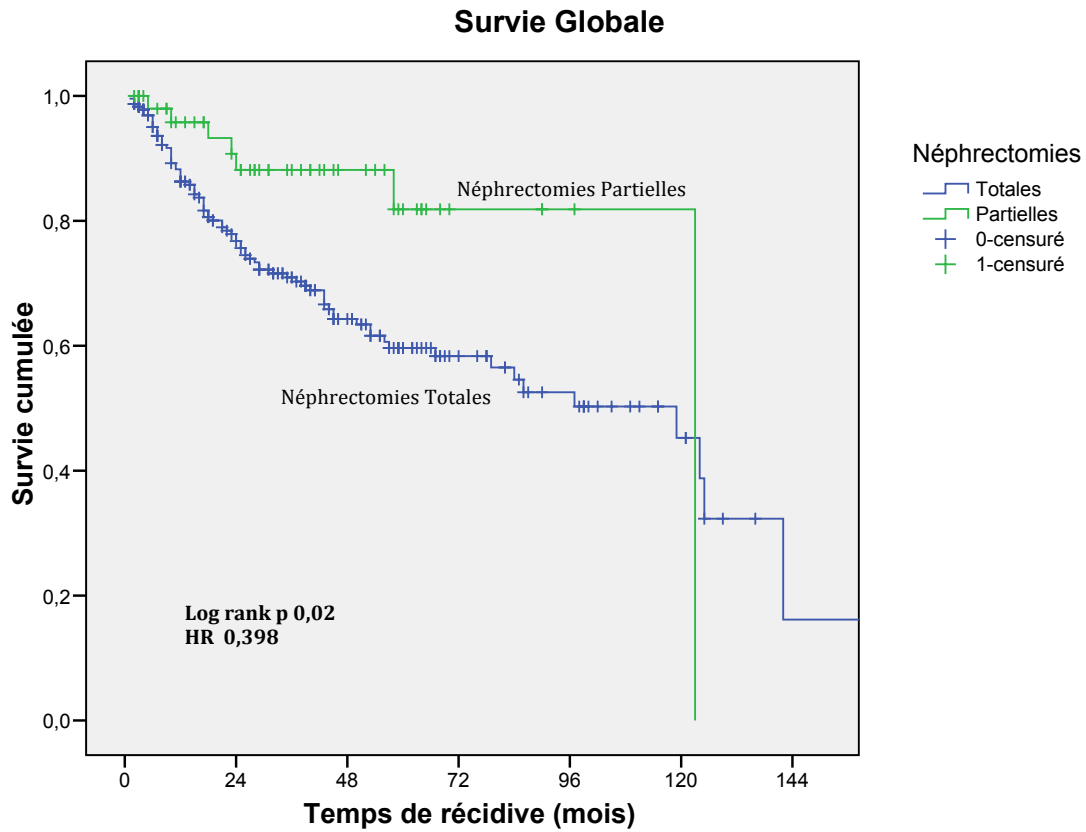
Figure 8 : Survie spécifique des patients ayant un cancer à cellules rénales de grade de Fuhrman élevé (N=288). Comparaison des groupes Fuhrman 3 et Fuhrman 4.



Nombre de sujets à risque

Fuhrman 3	222	185	154	120	85	60	38	30	24	14	9	2	0	0	0
Fuhrman 4	57	37	21	14	9	5	3	3	1	1	1	1	1	1	0

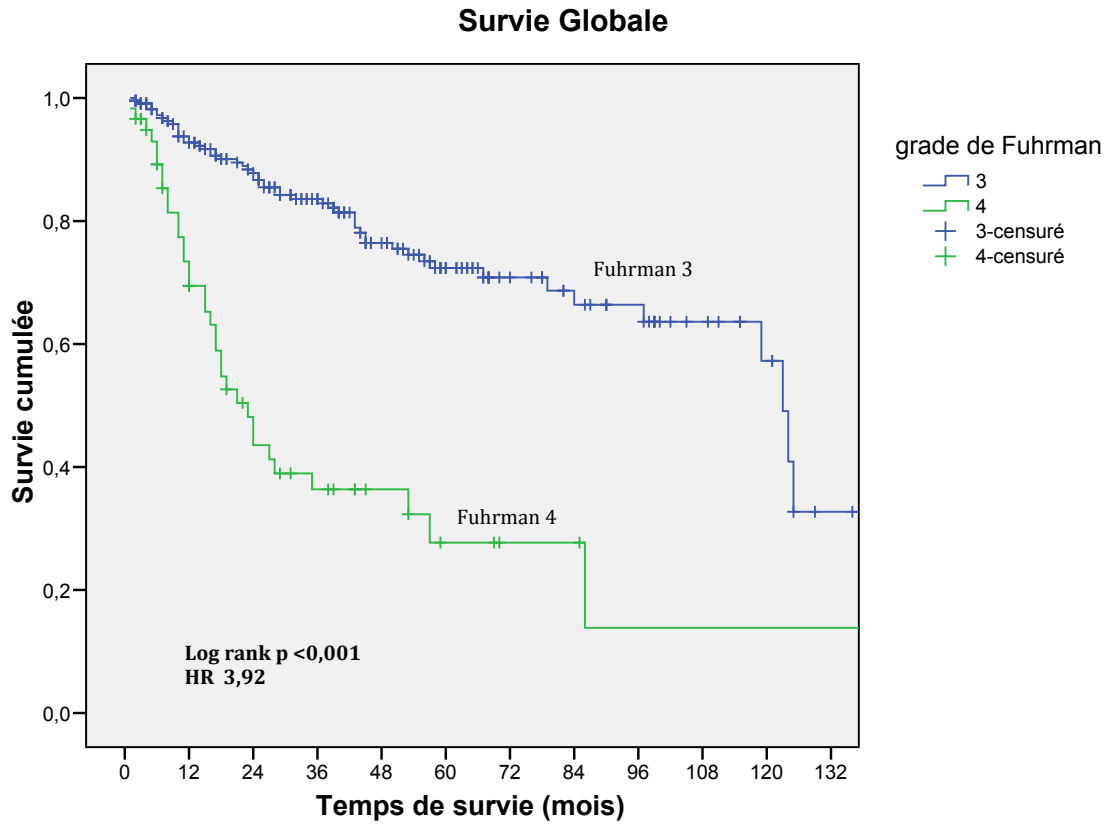
Figure 9 : Survie globale des patients ayant un cancer à cellules rénales de grade de Fuhrman élevé (N=288). Comparaison entre les groupes des Néphrectomies partielles et des Néphrectomies Totales.



Nombre de sujets à risque

Néphrectomie totale	231	140	77	37	23	9	1
Néphrectomie partielle	48	35	17	4	2	1	0

Figure 10 : Survie globale des patients ayant un cancer à cellules rénales de grade de Fuhrman élevé (N=288). Comparaison des groupes Fuhrman 3 et Fuhrman 4.



Nombre de sujets à risque

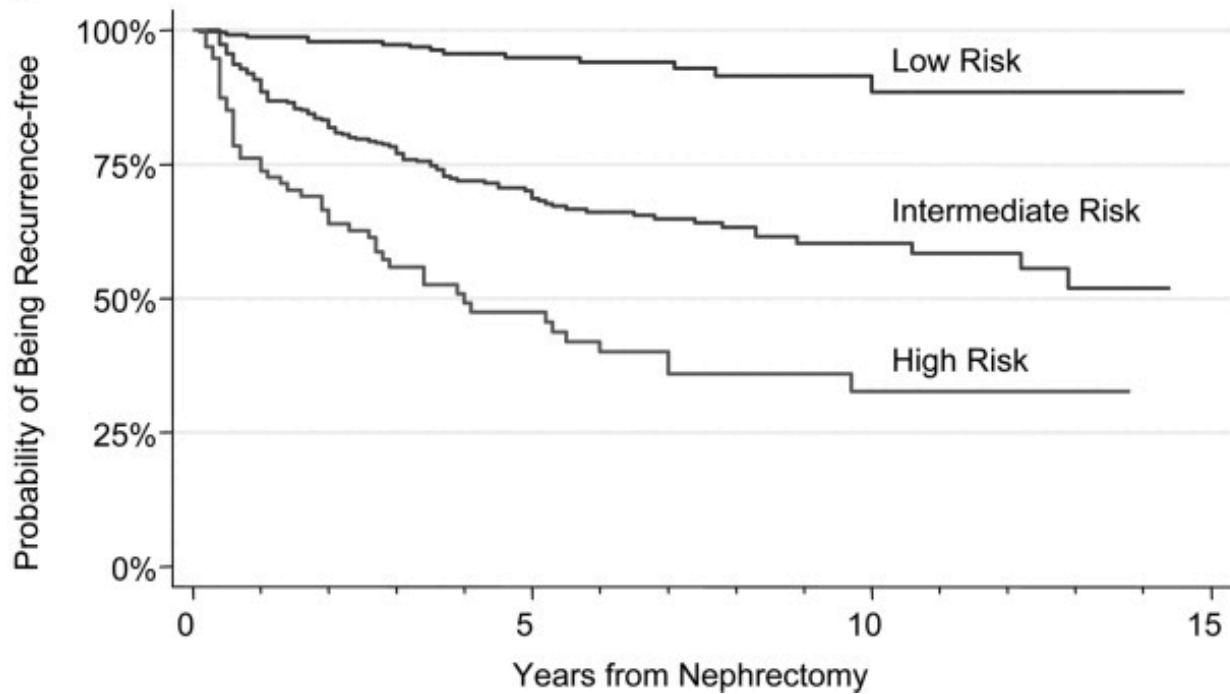
Fuhrman 3	228	185	154	120	85	60	38	30	24	14	9	2
Fuhrman 4	58	37	21	14	9	5	3	3	1	1	1	1

Figure 11 : (A) Système UISS permettant de définir trois groupes de risques dans le CCR localisé, reposant sur le stade T, le grade de Fuhrman et l'ECOG. (B) Analyse de survie sans récurrence en fonction des trois groupes à risque.

A

T stage	1		2	3			4	
Grade	1-2		3-4	↓	1	>1		
ECOG PS	0	≥1	Any	↓	Any	0	≥1	
Risk	Low	Intermediate					High	

B



Auteur : LE NOBIN Julien

Date de soutenance : 11 octobre 2012

Titre de la thèse : Néphrectomie Partielle ou Totale pour les Carcinomes à Cellules Rénales de haut grade de Fuhrman

Thèse de doctorat en Médecine, Lille, 2012

Cadre de Classement : DESC de chirurgie urologique.

Mots-clés : Carcinome à cellules rénales, Fuhrman, Néphrectomie Partielle, Survie.

Résumé :

Objectif : L'objectif était de comparer les résultats carcinologiques sur la survie des patients présentant des carcinomes à cellules rénales de grades de Fuhrman élevés (grades 3 et 4), en fonction du type de traitement réalisé (Néphrectomie Partielle ou Néphrectomie Totale).

Matériels et Méthodes : Etude rétrospective de 1999 à 2011, incluant 288 patients consécutifs présentant une masse rénale traitée chirurgicalement soit par néphrectomie partielle (NP) soit par néphrectomie totale (NT) et retrouvant un haut grade cyto-nucléaire de Fuhrman à l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire. L'indication de NP ou NT dépendait de la faisabilité de l'exérèse chirurgicale basée sur la taille et la localisation de la tumeur. Les données cliniques, paracliniques, pathologiques, et thérapeutiques des deux groupes de patients ont été comparées. Des analyses comparatives de survie ont été réalisées pour la survie sans récurrence, la survie spécifique et la survie globale.

Résultats : Sur les 288 patients de l'étude, 59 (19,4%) et 232 (80,6%) ont respectivement eu une NP et une NT. Par rapport aux patients traités par NT, les patients traités par NP étaient plus symptomatiques (79 vs 63 %, $p=0,03$), avec des tumeurs de taille inférieure (3,98 vs 7,65 cm, $p<0,001$) et un stade T tumoral moins élevé (T1a 57,1% vs 10,3% ; T2 7,1% vs 34% ; T3a 0% vs 20,2%, respectivement $p<0,001$), une extension métastatique au moment du diagnostic était moins représentée en cas de traitement par NP par rapport aux patients traités par NT (N1 1,7% vs 18,1%, $p=0,002$ et M1 0% vs 30,6%, $p<0,001$). Il n'a pas été retrouvé de différence significative pour la survie sans récurrence, la survie spécifique et la survie globale entre les groupes de NP et de NT en analyse multivariée. La présence de marges chirurgicales positives était un facteur de risque de mortalité spécifique et de mortalité globale de manière significative.

Conclusion et Perspectives : Il n'a pas été retrouvé de différence significative pour la survie sans récurrence, la survie spécifique et la survie globale entre les groupes NP et NT. La stratégie chirurgicale consistant à privilégier l'indication de NP par rapport à la NT pour favoriser la préservation néphronique n'a pas lieu d'être modifiée. Une étude prospective multicentrique sur une population et un suivi plus importants avec critères d'indication de NT précis est nécessaire pour valider ces résultats. La comparaison des marges chirurgicales entre les groupe NT et NP chirurgicales est discutable.

Composition du jury :

Président : Pr A. VILLERS

Assesseurs : Pr L. LEMAITRE, Pr X. LEROY

Directeur de thèse : Dr V. FLAMAND