

## CASE REPORT

# METASTASE OSSEUSE SOLITAIRE D'UN ADENOCARCINOME RENAL

R. RABII<sup>1</sup>, M.H. MEZZOUR<sup>1</sup>, H. GUESSOUS<sup>1</sup>, H. FEKAK<sup>1</sup>, H. ESSAKI<sup>1</sup>, A. JOUAL<sup>1</sup>, J. BERRADA<sup>2</sup>, L. BAROU<sup>2</sup> ET M. EL MRINI<sup>1</sup>

Service d'Urologie<sup>1</sup> et Service d'Anesthésie-Réanimation<sup>2</sup>, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

MOTS CLES: rein, adénocarcinome, métastase osseuse

## INTRODUCTION

L'incidence du cancer du rein est en augmentation constante<sup>1</sup>. 15 à 25% des patients présentent d'emblée une diffusion métastatique lors de diagnostic de cancer du rein<sup>2</sup>. Les métastases osseuses sont rares et souvent asymptomatiques, d'où l'intérêt de l'imagerie et surtout le diagnostic des métastases<sup>1</sup>. A travers notre observation et une revue de la littérature, les auteurs soulèvent la démarche diagnostique et discutent les différents procédés thérapeutiques et les éléments pronostiques de cet aspect de cancer du rein révélé par une métastase osseuse unique.

## OBSERVATION

Il s'agit de Mme L.S, âgée de 55 ans, sans antécédents particuliers, adressée du service de radiothérapie pour tumeur de la tête humérale gauche dont la radiographie de l'épaule a montré une image ostéolytique au dépend de la tête humérale gauche avec atteinte des parties molles (Fig. 1) et la biopsie chirurgicale a confirmé une métastase d'un adénocarcinome primitif. La patiente a bénéficié d'une radiothérapie externe à dose de 45 Grays.

L'examen clinique retrouve une douleur isolée de l'épaule avec limitation des mouvements de l'épaule gauche sans autres signes associés, notamment, il n'existe pas de symptômes urinaires. Un bilan étiologique a été réalisé, l'échographie a montré une masse d'échostructure hétérogène. La TDM a objectivé une petite masse rénale polaire supérieure



Fig. 1: Radiographie de l'épaule gauche sur ostéolyse de la tête humérale avec envahissement des parties molles

de 3,5 x 3 x 3,5 cm, se rehaussant après injection de PDC (Fig. 2).

Le reste du bilan a comporté une radiographie thoracique qui était normale, une scintigraphie osseuse. La recherche d'autres foyers métastatiques osseux à distance a montré une hyperfixation de la tête humérale

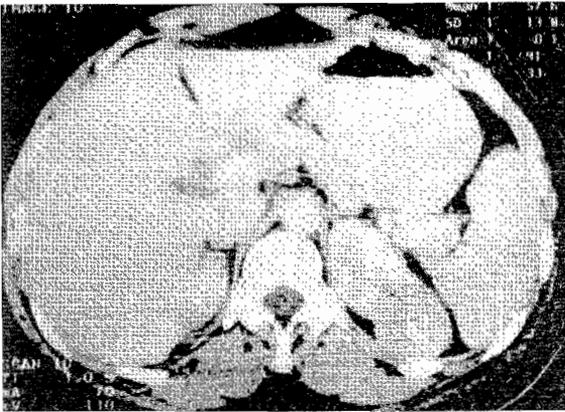


Fig. 2: TDM abdomino-pelvienne: tumeur rénale se rehaussant après injection de produit de contraste

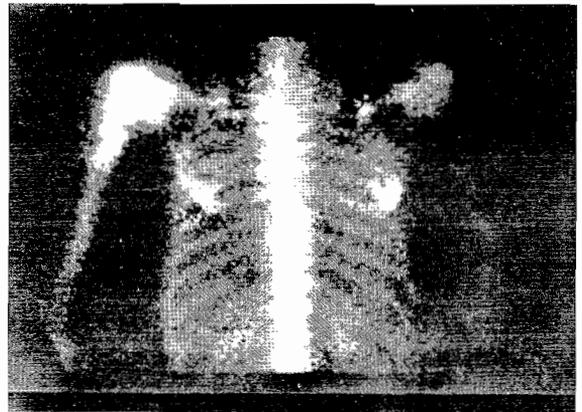


Fig. 3: Scintigraphie osseuse montrant une hyperfixation humérale gauche (vue postérieure)

gauche étendue au 1/3 supérieur de la diaphyse humérale (Fig. 3).

Au total, il s'agit d'un adénocarcinome rénal classé T1N0M1 par l'os.

La patiente a bénéficié d'une néphrectomie totale élargie, l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire a confirmé le diagnostic d'un adénocarcinome à cellules claires PT1N0 grade de FUHRMAN, ensuite la patiente a été adressée au service de radiothérapie pour immunothérapie complémentaire.

## DISCUSSION

Les métastases du cancer du rein sont ubiquitaires. Le poumon est l'organe le plus volontiers intéressé dans 90% des cas, suivi par l'atteinte des ganglions dans 50% des cas, du foie dans 30% des cas, l'os dans 14% des cas, la surrénale dans 10% des cas, et le cerveau dans 6% des cas<sup>1</sup>.

Les métastases osseuses siègent le plus souvent sur le rachis, sur la partie proximale des os longs et sont souvent ostéolytiques<sup>1</sup>. Elles sont souvent asymptomatiques, mais parfois elles se manifestent par des douleurs osseuses ou par un syndrome para-néoplasique, comme l'augmentation des phosphatases alcalines, une hypercalciurie, une polyglobulie.

Le diagnostic est évoqué par l'imagerie : scanner thoraco-abdominal, scintigraphie os-

seuse. D'autres méthodes peuvent être utiles au diagnostic, c'est en particulier la scintigraphie au 18 fluoro 2 désoxyglucose (FDG) qui permet de faire le diagnostic des tumeurs primaires et des métastases. Mais il est toujours nécessaire d'avoir un diagnostic histologique des métastases<sup>1</sup>.

Les différentes méthodes thérapeutiques sont: le traitement hormonal, la chimiothérapie, l'immunothérapie et la chirurgie.

### Le Traitement Hormonal:

Il repose sur des bases expérimentales qui n'ont pas été confirmés par de nombreuses études cliniques<sup>2</sup>.

Plusieurs méthodes ont été testées. Dans tous les cas, les taux de réponse sont très faibles, y compris pour le tamoxifène à haute dose (100 à 150 mg/m<sup>2</sup>/j)<sup>3</sup>. La médoxyprogesterone garde un intérêt dans le cadre des traitements symptomatiques ayant pour but l'amélioration de l'état général des patients<sup>1</sup>.

### La Chimiothérapie:

Plusieurs études ont mis en évidence l'expression fréquente par les tumeurs rénales du gène de résistance aux médicaments MDR1. Ce gène code pour une protéine transmembranaire, la PGP170, qui joue un rôle de pompe augmentant l'afflux de nombreux médicaments anticancéreux. Cela pourrait expliquer la résistance intrinsèque primitive observée avec les cancers du rein pour la quasi-totalité

des chimiothérapies testées. Ainsi le taux de réponse ne dépasse globalement guère 5 à 7%<sup>1</sup>. Mickisch et al.<sup>4</sup> ont mis en évidence un deuxième mécanisme de chimiorésistance qu'est le système de Glutathion qui induit une résistance à certains médicaments.

Au total, le cancer du rein est par excellence chimio-résistant. Cette chimio-résistance pourrait dans un avenir proche être modulée grâce à des molécules bloquant spécifiquement un ou les deux éléments majeurs de chimio-résistance connus actuellement<sup>5,6</sup>.

#### L'immunothérapie:

L'interféron  $\alpha$  (IFN  $\alpha$ ) est une cytokine produite par les leucocytes surtout en cas d'infection virale. Dans le cadre du cancer du rein métastatique, c'est IFN  $\alpha$  humain qui a d'abord été utilisé. Les essais cliniques publiés depuis le début des années 1980 sont très nombreuses et utilisent des schémas variables. L'ensemble des schémas utilisés montre des réponses de l'ordre de 10 à 20%. Une étude récente de Medical Research Council a comparé, chez des patients atteints d'un cancer de rein métastatique, un traitement par l'IFN  $\alpha$  seul et par médroxyprogestérone. Cet essai a mis en évidence un gain de survie à un an de 12%<sup>1,7</sup>. Quelques mois plus tard, un groupe finlandais a montré qu'une combinaison d'IFN et de Vinblastine permettait un gain de survie significatif par rapport à la vinblastine utilisée seule<sup>8</sup>. L'interleukine 2 (IL2) est produite par les lymphocytes T (T helper, T4) dont elle stimule la croissance. Elle a été décrite par Morgan en 1976 et ce n'est qu'en 1983 que Rosenberg a proposé pour la première fois cette molécule dans le traitement du cancer du rein métastatique<sup>9</sup>.

Les taux de réponse obtenus avec l'IL2 seule sont comparables à ceux obtenus avec l'IFN  $\alpha$  dans les essais de phase II.

L'association IFN  $\alpha$ -IL2 permet d'obtenir des taux de réponse supérieurs ou égaux à ceux obtenus par l'IFN  $\alpha$  seul ou l'IL2 au prix d'une toxicité supérieure<sup>1</sup>.

#### Traitement Radiothérapique :

La radiothérapie (30 à 40 Grays) peut avoir une place en complément de l'exérèse d'une métastase osseuse, elle est utilisée surtout à visée antalgique<sup>1,2</sup>. Cette option est choisie s'il s'agit d'un site douloureux unique et si l'état

général n'autorise pas un traitement chirurgical<sup>10</sup>.

#### Place de la Chirurgie :

L'indication chirurgicale doit tenir compte de l'état général du patient, du pronostic, de l'existence de symptômes et de la qualité de vie. La néphrectomie trouve sa place dans quatre situations: En cas de métastase unique, dans un but de réduction tumorale avant immunothérapie, elle peut être adjuvante après immunothérapie comme elle peut être palliative<sup>2</sup>.

Dans la première situation, plusieurs auteurs ont démontré l'amélioration de la survie lors d'un traitement concomitant de la lésion primitive et du site métastatique<sup>11-15</sup>. Dans la seconde situation, Muss<sup>16</sup>, Umeda et Nijima<sup>17</sup>, Fischer et al.<sup>18</sup> et Pierce et al.<sup>19</sup> ont rapporté dans leurs études la supériorité en terme de survie de la néphrectomie, de réduction tumorale préalable à l'immunothérapie par rapport à l'immunothérapie seule. Dans les gros volumes métastatiques, l'immunothérapie permettra de sélectionner les patients qui pourront bénéficier de la chirurgie qui permettra chez les répondeurs de traiter le tissu tumoral insensible à l'immunothérapie<sup>2</sup>. Enfin, la néphrectomie présente un intérêt limité dans les formes symptomatiques avec 50% de survie à un an. L'embolisation rénale permet de réduire les symptômes<sup>2</sup>.

La chirurgie des métastases osseuses ne se justifie que s'il s'agit d'un risque de fracture sur un os portant avec une lyse supérieure à 3 cm de diamètre et une destruction de la corticale supérieure à 50% ou en cas de fracture si la survie est supérieure à six semaines ou en cas de compression médullaire, une laminectomie avec stabilisation osseuse est indiquée<sup>2</sup>.

Au total, le traitement chirurgical donne les meilleurs résultats si la métastase osseuse est unique et de siège périphérique<sup>2</sup>.

Le cancer du rein au stade métastatique présente un pronostic péjoratif avec 10% de survie à un an et 5% à 5 ans. La survie moyenne est de 10 mois<sup>20</sup>. Le principal facteur pronostique de la survie est le délai entre le traitement de la tumeur initiale (néphrectomie) et la survenue des métastases: plus ce délai est court, plus le pronostic est sombre<sup>1</sup>. Plusieurs études ont confirmé l'existence de

paramètres pronostiques et permettant de distinguer des groupes de patients présentant des évolutions fort différentes<sup>21-25</sup>. En 1988, Elson et al. ont étudié une série de 610 patients porteurs de cancer de rein métastatique et ont identifié cinq facteurs de risque statistiquement significatifs à l'état général, le délai entre le diagnostic et la métastase, le nombre de sites métastatiques, la perte de poids ainsi que la cytotoxicité à une chimiothérapie antérieure<sup>26</sup>.

La NTE apparaît dans plusieurs études en analyse monofactorielle comme un élément pronostique. Néanmoins, en analyse de régression multivariée, la NTE n'apparaît plus comme un facteur indépendant, mais elle est corrélée à l'état général du patient<sup>26,27</sup>. Ces éléments pronostiques permettent d'orienter les indications thérapeutiques selon le groupe pronostique.

En conclusion, le cancer de rein métastatique garde aujourd'hui et malgré les recherches menées un mauvais pronostic, d'où l'intérêt de faire un bon bilan d'extension et de poser le diagnostic d'une métastase précoce pour une prise en charge meilleure permettant d'améliorer la survie.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. Di Palma M, Benoit G, Wibault P. *Traitement du cancer du rein métastatique*. En: Benoit G (Ed.): *Le Cancer du Rein de l'Adulte*. Paris, pp. 121-141, 2000.
2. Coulange C, Rambeaud JJ. Cancer du rein de l'adulte: Traitement au stade métastatique. *Progrès en Urologie*, Rapport du Congrès de l'AFU, 1997:879-895.
3. Stahl M, Schmoll E, Becker H. Lonidamine versus high dose tamoxifene in progressive, advanced renal cell carcinoma: results of an ongoing randomized phase II study. *Sem Oncol* 1991, 18:33-37.
4. Mickisch GH, Kossig J, Keilhauer G, Schlick E, Tschada RK, Alken PM. Effect of calcium antagonists in multidrug resistant primary human renal cell carcinomas. *Cancer Res* 1990, 50:3670-3674.
5. Culine S, Bekradda M, Terrier-Lacombe MJ, Droz JP. Treatment of sarcomatoid renal cell carcinoma: is there a role for chemotherapy? *Eur Urol* 1995, 138-141.
6. O'Brian CA, Liskamp RM, Solomon DH. Inhibition of protein kinase C by tamoxifen. *Cancer Res* 1985, 45:2462-2465.
7. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators (M.R.C.R.C.C). Interferon alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomized controlled trial. *Lancet* 1999, 353:14-17.
8. Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M *et al.* Prospective randomized trial of interferon alpha-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol* 1999, 17:2859-2867.
9. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul M. Observations on the systemic administration of actologous lymphokine-active killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. *N Eng J Med* 1987, 316:889-897.
10. Nielsen OS, Monro AJ, Tannock IF. Bone metastasis pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol* 1991, 9:509-524.
11. Tolia BM, Whitmore WF. Solitary metastases from renal cell carcinoma. *J Urol* 1975, 114:836-838.
12. De Kernion JB. Treatment of advanced renal cell carcinoma. Traditional methods and innovative approaches. *J Urol* 1983, 130:2-7.
13. Richard F, Schaetz A. Facteurs pronostiques du cancer du rein. *Séminaires d'Uro-Néphrologie* 1988, 14:157-175.
14. Dineen MK, Pastore RD, Emrich LJ, Huben RP. Results of surgical treatment of renal cell carcinoma with solitary metastasis. *J Urol* 1988, 140:277-279.
15. Kozlowski JM. Management of distant solitary recurrence in the patient with renal cancer. Contralateral kidney and other sites. *Urol Clin North Am* 1994, 21:601-624.
16. Muss MB. The role of biological response modifiers in metastatic renal cell carcinoma. *Sem Oncol* 1988, 15:30-34.
17. Umeda T, Nijima T. Phase study of alpha interferon on renal cell carcinoma. *Cancer* 1986, 58:1231-1235.
18. Fisher RI, Coltman CA, Doroshan JH. Metastatic renal cancer treated with interleukin-2 and lymphokine-active triller cells. *Ann Intern Med* 1988, 108:518-523.
19. Pierce WC, Belldegrin A, Figlin RA. Cellular therapy: scientific national and clinical results in the treatment of metastatic renal-cell carcinoma. *Sem Oncol* 1995, 22:74-80.
20. De Kernion JB, Ramming KP, Smith RB. The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. *J Urol* 1978, 120:148-152.
21. Mani S, Todd MB, Katz K, Poo WJ. Prognostic factors for survival in patients with metastatic renal cancer treated with biological response modifiers. *J Urol* 1995, 145:35-40.
22. Maldazys JD, De Kernion JB. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *J Urol* 1986, 136:376-379.

23. Miya N, Oda T, Schigyou M, Takeda K, Masumori N. Preoperatively determined prognostic factors in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1997, 31:292-296.
24. Neves RJ, Zincke H, Taylor WF. Metastatic renal cell cancer and radical nephrectomy: identification of prognostic factors and patient survival. *J Urol* 1988, 139:1173-1176.
25. Taneja SS, Pierce W, Figlin R, Beldegrun A. Management of disseminated kidney cancer. *Urol Clin North Am* 1994, 21:625-637.
26. Elson PJ, Witte RS, Trunp DL. Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1988, 48:7310-7313.
27. De Kernion JB, Beldegrun A. *Renal tumors*. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA and Vaughan ED (Eds.): *Campbell's Urology*, 2, IX, Philadelphia: WB Saunder Co., pp. 1053-1093, 1992.

Tirés à part:

Dr. Mohamed Hicham MEZZOUR  
Bd. Ibn Sina, Imm F., App. No. 3  
Hay Salam, CIL  
20200 Casablanca  
Maroc

hmezzour@yahoo.fr