Carcinomes à cellules rénales et facteurs pronostiques. [Renal cell carcinoma and prognostic factors]

Julien Edeline, Nathalie Rioux-Leclercq

▶ **To cite this version:**

Julien Edeline, Nathalie Rioux-Leclercq. Carcinomes à cellules rénales et facteurs pronostiques. [Renal cell carcinoma and prognostic factors]. Annales de Pathologie, 2008, 28 (5), pp.374-80. 10.1016/j.annpat.2008.06.031 . inserm-00354469

HAL Id: inserm-00354469

https://inserm.hal.science/inserm-00354469

Submitted on 26 Jan 2009

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

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

Carcinomes à cellules rénales et facteurs pronostiques

Renal cell carcinoma and prognostic factors

Julien Edeline [(1),] Nathalie Rioux-Leclercq [(1,2).]

(1) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU Pontchaillou, 35033 Rennes Cedex 9, France

(2) CNRS/UMR 6061, IFR 140, Faculté de Médecine, Université de Rennes 1, 35043 Rennes Cedex, France

Correspondance : Nathalie Rioux-Leclercq, Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, CHU Pontchaillou, 2 rue Henri le Guilloux, 35 033 Rennes Cedex.

Tél : 02 99 28 42 79

Fax : 02 99 28 42 84

E-mail : nathalie.rioux@chu-rennes.fr

Titre courant : Cancer du rein et facteurs pronostiques

Résumé

Le carcinome à cellules rénales apparaît comme une maladie d'expression variable, avec une large gamme de pronostics possibles lors du diagnostic. Des facteurs pronostiques classiques ont été développés au cours des 25 dernières années, au premier rang desquels le stade TNM et le grade de Fuhrman apparaissent prépondérants. Cependant, l'apparition de nouveaux traitements actifs dans ces cancers, qui ciblent principalement la néoangiogenèse tumorale, rend nécessaire l'identification de meilleurs facteurs pronostiques. La densité vasculaire, le dosage plasmatique et l'expression du VEGF, ainsi que l'expression de VHL, de HIF et de CA IX apparaissent prometteurs en tant que facteurs pronostiques. Leur prochaine étude en tant que facteurs prédictifs de réponse au traitement fait l'objet de la plus grande attention de la part des cliniciens.

Summary

Renal cell carcinoma shows a very large pattern of expression, with difficulty in doing an accurate prognosis. Classical histological prognostic factors have emerged during last 25 years, the two predominant factors being TNM stage and Fuhrman grade. However, the arrival of new treatment strategies, targeting tumoral angiogenesis, make necessary to develop new prognostic factors. Microvascular density, plasmatic and tissue expression of VEGF, as the expression of VHL, HIF and CA IX seem to be interesting to further evaluate as prognostic factors. Their future study as predictive factors of response to antiangiogenic therapies is of major interest for the clinicians.

Mots-clés : cancer du rein, facteurs pronostiques, grade de Fuhrman, TNM, angiogénèse, thérapies ciblées.

Key words : renal cell carcinoma, prognostic factors, Fuhrman grade, TNM staging, angiogenesis, targeted therapies

Introduction

Le carcinome à cellules rénales représente environ 6000 nouveaux cas par an en France, avec une mortalité importante de près de 4000 cas par an [1]. Il correspond ainsi à la 7ème localisation cancéreuse la plus fréquente dans les pays développés. Son incidence augmentant également de manière régulière, il devient donc un réel problème de santé publique dans nos pays. Les facteurs de risque identifiés du cancer du rein comprennent le tabagisme, l'obésité ainsi que certaines expositions professionnelles ; il se développe plus fréquemment chez l'homme que chez la femme. Des syndromes de prédisposition existent également (maladie de Von Hippel-Lindau, syndrome de Birt-Hogg-Dube), dont l'identification des gènes responsables ont permis la meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliquées dans la survenue des formes sporadiques de cancer du rein.

La classification OMS 2004 définit plus de 30 sous-types histologiques pour les tumeurs du rein, mais la quasi-totalité des tumeurs malignes de l'adulte est représentée par trois sous-types histologiques de carcinome à cellules rénales : le carcinome à cellules claires (70% des cas), le carcinome tubulopapillaire (15%) et le carcinome chromophobe (10%) ; vient ensuite une tumeur bénigne, l'oncocytome (5%).

Le cancer du rein présente une évolution extrêmement variable, allant de la petite tumeur de découverte fortuite à la maladie agressive d'emblée métastatique ; cette hétérogénéité de l'évolution rend nécessaire l'identification de facteurs pronostiques fiables, afin de mieux guider la stratégie thérapeutique.

Le traitement principal du cancer du rein est chirurgical, seul traitement réellement curatif. Toutes les formes de cancer du rein apparaissent par contre extrêmement résistantes à la radiothérapie et à la chimiothérapie. Le traitement médical des cancers du rein était donc jusqu'à récemment limité à l'immunothérapie, qui ne bénéficiait malheureusement qu'à un faible pourcentage de patients. Ces données été bouleversées par l'émergence en cancérologie

des thérapies ciblées, avec dans le cancer du rein le développement de traitements principalement à visée antiangiogénique, validés actuellement en situation métastatique. L'apparition de ces nouveaux traitements, et surtout leur développement en situation adjuvante, rendent nécessaire une bonne définition du devenir des patients opérés, et nous invite à découvrir de meilleurs facteurs pronostiques histologiques. Les coûts importants et la toxicité potentielle de ces médicaments incitent les oncologues à mieux choisir les patients à qui il est justifié de les proposer, et ceci passera par la mise en place de facteurs prédictifs de réponse ou de non-réponse à ces nouveaux traitements, par le pathologiste.

Facteurs pronostiques classiques

L'analyse histologique a fourni des facteurs pronostiques depuis plus de 25 ans (le grade de Fuhrman a été décrit en 1982). Ces différents facteurs évoluent au fil du temps et de la meilleure précision du pronostic des tumeurs rénales. Ils ont en général été validés pour les 3 sous-types histologiques principaux.

- Grade de Fuhrman : Il s'agit d'un grading nucléaire simple et reproductible basé sur l'aspect du noyau au moyen grossissement (X20). Il s'applique quel que soit le sous-type histologique. Quatre grades sont ainsi définis, correspondant à des pronostics de plus en plus défavorables. Le grade I correspond à des noyaux ronds, d'environ 10µm, avec un nucléole mal visible ou absent ; le grade II correspond à des noyaux ronds, un peu irréguliers, d'environ 15µm avec un nucléole visible mais petit ; le grade III correspond à des noyaux très irréguliers, d'environ 20µm avec un nucléole large et proéminent ; le grade IV correspond à noyaux bizarres ou multilobés de plus de 20µm avec un nucléole proéminent et une chromatine irrégulière. La présence d'une composante sarcomatoïde fait classer la tumeur en grade IV. Il convient d'estimer le pourcentage de cette composante sarcomatoïde, certains

protocoles thérapeutiques définissant le seuil de 50% comme correspondant à une entité à prendre en charge de manière particulière.

Le grade de Fuhrman de la tumeur doit être défini sur le contingent de grade le plus élevé, quelle que soit son importance relative au sein de la tumeur. Il convient ainsi de bien échantillonner la tumeur, en réalisant environ un prélèvement par cm de plus grand axe tumoral, et en choisissant en priorité les zones d'aspect macroscopiquement plus agressives, souvent blanchâtres et fermes.

Le grade de Fuhrman possède une forte valeur pronostique, indépendante des autres paramètres. Bien que certains auteurs lui reprochent un manque de reproductibilité interindividuelle, il reste reconnu comme la méthode la plus fiable de grading histologique [3].

- **Stade TNM :** Le stade TNM évolue régulièrement pour s'adapter aux nouvelles connaissances en matière de définition du pronostic ainsi qu'aux nouvelles techniques chirurgicales. Il différencie le stade tumoral en fonction de l'évolution locale, régionale et métastatique, et ce quel que soit l'histologie. Nous discuterons à part la question de la taille tumorale, paramètre inclus dans le TNM. L'évolution métastatique, classée M1 et faisant passé la tumeur en stade IV, est bien évidemment d'un pronostic particulièrement sombre. L'envahissement ganglionnaire, bien que peu fréquent, possède également un caractère pronostique péjoratif, cependant probablement en relation avec une corrélation fréquente avec d'autres paramètres pronostiques défavorables, notamment la taille tumorale, le grade, et l'évolution métastatique à distance. Pour cette raison, le curage ganglionnaire n'est pas réalisé de manière systématique [4]. Un autre paramètre important pris en compte dans la classification TNM est la présence d'un thrombus tumoral veineux, que ce soit au niveau de la veine rénale ou de la veine cave. L'atteinte veineuse, et son niveau (veine rénale vs veine cave sous-diaphragmatique vs veine cave sus-diaphragmatique) sont des facteurs pronostiques

indépendants des autres paramètres histologiques. Ce pendant, l'amélioration des techniques chirurgicales permettant des résections et des reconstructions veineuses plus importantes, la classification TNM a évolué en sortant l'atteinte sus-diaphragmatique du stade T4 en 1997. L'atteinte veineuse semble donc perdre de sa valeur pronostique en cas de résecabilité [5].

- Le sous-type histologique : Il persiste une controverse sur le caractère pronostique du sous-type histologique lui-même, le sous-type chromophobe ayant été retrouvé comme étant de pronostic plus favorable, et le sous-type papillaire de type 2 plus défavorable, mais ces notions ne sont pas toujours retrouvées quand on les ajuste en fonction des autres facteurs pronostiques [2].

- Taille tumorale : Elle apparaît comme une valeur pronostique continue. La classification TNM a choisi des valeur-frontières de 7cm entre T1 et T2, et de 4cm entre T1a et T1b, mais celles-ci apparaissent arbitraires, et d'autres valeur-frontières ont pu être proposées. La taille apparaît également primordiale pour la discussion de néphrectomies partielles afin de sauvegarder la fonction rénale des patients [6].

- Envahissement des cavités pyélo-calicielles : Cette atteinte possède un caractère pronostique, semblant cependant moins important que la taille, l'atteinte de la graisse péri-rénale ou l'atteinte surrénalienne, justifiant son absence de la classification TNM. Ce caractère pronostique apparaît plus marqué pour les stades précoces (T1) que pour les stades plus avancés [7].

- Nécrose tumorale : La nécrose tumorale, jugée au niveau microscopique, apparaît également comme facteur pronostique indépendant. Il convient donc de la noter ainsi que d'en réaliser une estimation quantitative [8].

- Caractéristiques cliniques : Les caractéristiques cliniques du patient interviennent également dans le pronostic de la maladie tumorale. Au premier rang, l'état général, quantifié à travers le Performans Status de l'ECOG, est un facteur pronostique indépendant, valable

pour les tumeurs localisées tout autant que pour les tumeurs métastatiques [9]. La perte de poids, l'âge ont également été proposés comme ayant une valeur pronostique.

Nouveaux facteurs pronostiques :

1- Dans le carcinome à cellules claires :

Le traitement médical du carcinome à cellules claires a été récemment révolutionné grâce à la meilleure compréhension des mécanismes de sa carcinogénèse. Ces progrès ont été facilités par l'étude de maladie de Von Hippel-Lindau, causée par la mutation germinale du gène *VHL*. Des anomalies de ce gène (mutations, délétions, inactivation par hyperméthylation) sont présentes dans 60% des carcinomes à cellules claires sporadiques. La protéine pVHL codée par ce gène conduit à la dégradation de la protéine HIF par le protéasome. HIF est un facteur de transcription responsable de l'expression de facteurs liés à l'hypoxie tels que le VEGF, le PDGF, le TGF-β, la CA IX. En cas d'hypoxie ou d'inactivation de *VHL* (comme c'est le cas dans le carcinome à cellules claires), ces facteurs apparaissent surexprimés, le VEGF et le PDGF étant alors responsable d'une néoangiogénèse tumorale importante, favorisant la croissance tumorale et l'extension à distance. D'autre part, HIF est stabilisée par la protéine mTOR [10].

Ces voies sont ciblées par les médicaments récemment développés dans le cancer du rein [11] : d'une part le VEGF et son récepteur VEGFR, ciblés par le bevacizumab (anticorps anti-VEGF, AVASTIN®), le sunitinib (inhibiteur de tyrosine kinase large spectre, ciblant notamment le VEGFR, SUTENT®) et le sorafenib (inhibiteur de tyrosine kinase large spectre, ciblant notamment le VEGFR, NEXAVAR®) ; d'autre part la mTOR, ciblée par le temsirolimus (TORISEL®). Le bevacizumab, le sunitinib et le sorafenib ont actuellement été autorisés pour le traitement des carcinomes à cellules claires métastatiques de bon pronostic ou de pronostic intermédiaire ; le temsirolimus pour les carcinomes à cellules rénales

métastatiques de mauvais pronostic, quelle que soit le sous-type histologique. Ces médicaments sont actuellement testés en situation adjuvante ou néo-adjuvante, afin d'améliorer la survie des patients opérés à visée curative.

L'émergence de ces traitements interroge sur la valeur pronostique des facteurs liés à l'angiogénèse. Surtout, il apparaît important de développer des facteurs de prédiction de la réponse ou de la non réponse à ces traitements, de façon à mieux adapter le traitement aux différences biologiques entre les tumeurs de chaque patient.

- La vascularisation : Plusieurs méthodes existent pour estimer la densité de vascularisation (MicroVascular Density, ou MVD) dans une tumeur. La méthode la plus utilisée est la méthode de Chalkley, utilisant un marquage par le CD-34 ou le CD-31 pour réaliser ensuite un décompte des vaisseaux dans trois zones de plus forte densité vasculaire à travers une grille de Chalkley de 25 points à fort grossissement. La MVD déterminée par la méthode de Chalkley semble corrélée au pronostic dans les cancers du rein, mais certains auteurs critiquent son manque de reproductibilité et la discordance des résultats entre différentes études [12]. Des méthodes alternatives plus fiables apparaissent donc nécessaires.

- Le VEGF : Le VEGF peut être étudié soit dans le plasma du patient, soit en immunohistochimie sur la pièce opératoire. Dans les 2 cas, plusieurs études semblent lui accorder une valeur pronostique dont le caractère indépendant des autres facteurs pronostiques n'est pas encore certain [13]. Il fait actuellement l'objet d'études en tant que facteur prédictif de réponse.

- Autres facteurs : Plusieurs autres facteurs de la voie VHL/VEGF ont été étudiés comme facteurs pronostiques. Parmi eux, les altérations de *VHL* ainsi que l'expression en immunohistochimie de pVHL, de HIF et de la CA IX semblent jouer un rôle pronostique indépendant des autres facteurs classiques [14,15]. Les séries restent cependant de petite taille, et doivent être confirmées par de nouvelles études indépendantes. Il conviendra

également d'étudier ces facteurs en tant que facteurs prédictifs de réponse aux traitements antiangiogéniques.

2- Tubulopapillaire

3-Chromophobe

Conclusion :

Les facteurs pronostiques actuellement validés dans le cancer du rein comprennent actuellement au premier plan le grade de Fuhrman et le stade TNM, auxquels on associe pour une analyse plus fine le sous-type histologique, la taille tumorale, l'importance d'une éventuelle composante sarcomatoïde, l'importance de la nécrose, l'envahissement des cavités pyélo-calicielles ainsi que le Performans Status. L'émergence des thérapies ciblées en cancérologie, essentiellement à visée antiangiogénique dans le cancer du rein, conduit à évaluer de nouveaux facteurs : la vascularisation tumorale, le VEGF (au niveau plasmatique et en immunohistochimie dans la tumeur), l'expression de pVHL, de HIF, de la CA IX. Ces facteurs apparaissent d'ores et déjà intéressants au niveau pronostique, mais leur importance se fera sans doute plus déterminante en tant que potentiels facteurs prédictifs de réponse aux traitements.

Références

[1] Hill C, Doyon F. La fréquence des cancers en France en 2005 : évolution de la mortalité depuis 1950 et résumé du rapport sur les causes de cancer. *Bull Cancer* 2008 ; 95(1):5-10.

[2] Patard JJ, 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 ;23(12):2763-71.

[3] 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. *Cancer* 2005 ; 103:625-9.

[4] Pantuck A J, Zisman A, Dorey F, Chao D H, Han K-R, Said J *et al.* Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. *J Urol* 2003 ; 169 **:** 2076-83.

[5] Kim HL, Zisman A, Han KR, Figlin RA, Belldegrun AS. Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different? *J Urol* 2004 ; 171:588-91.

[6] Patard J-J, Shvarts O, Lam J S, Pantuck A J, Kim H L, Ficarra V *et al.* Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol* 2004 ; 171**:** 2181-5.

[7] Palapattu GS, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Figlin RA, Belldegrun AS. Collecting system invasion in renal cell carcinoma: impact on prognosis and future staging strategies. *J Urol* 2003 ;170(3):768-72.

[8] Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol.* 2002 ;168(6):2395-400.

[9] Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D *et al.* Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001 ;19(6):1649-57.

[10] Iliopoulos O. Molecular biology of renal cell cancer and the identification of therapeutic targets. *J Clin Oncol* 2006 ;24(35):5593-600.

[11] Garcia JA, Rini BI. Recent progress in the management of advanced renal cell carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2007 ;57(2):112-25.

[12] Yilmazer D, Han U, Onal B. A comparison of the vascular density of VEGF expression with microvascular density determined with CD34 and CD31 staining and conventional prognostic markers in renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol* 2007;39(3):691-8.

[13] Rioux-Leclercq N, Fergelot P, Zerrouki S, Leray E, Jouan F, Bellaud P *et al.* Plasma level and tissue expression of avscular endothelial growth factor in renal cell carcinoma: a prospective study of 50 cases. *Hum Pathol* 2007 ; 38 :1489-95.

[14] Di Cristofano C, Minervini A, Menicagli M, Salinitri G, Bertacca G, Pefanis G *et al.*.Nuclear expression of hypoxia-inducible factor-1alpha in clear cell renal cell carcinoma is involved in tumor progression. *Am J Surg Pathol* 2007 ;31(12):1875-81.

[15] Bui MH, Seligson D, Han KR, Pantuck AJ, Dorey FJ, Huang Y *et al.* Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: implications for prognosis and therapy. *Clin Cancer Res* 2003 ;9(2):802-11.