



## Traitement médical actuel du cancer du rein : des cytokines aux agents ciblés

Bernard Escudier

Institut Gustave Roussy, Département de médecine, Villejuif

[<escudier@igr.fr>](mailto:escudier@igr.fr)

**L**e cancer du rein représente 2 à 3 % des tumeurs malignes de l'adulte ce qui correspond en France à près de 8 000 cas. Dans 70 à 75 % des cas, il s'agit de tumeurs à cellules claires, plus rarement de tumeurs papillaires (10 à 20 %) ou chromophobes (5 %). Le pronostic des cancers du rein est d'abord fonction du degré d'extension de la maladie, principalement de l'existence de métastases. Un tiers des patients est diagnostiqué d'emblée au stade métastatique, et environ 30 % des patients présentant une forme initialement localisée, vont développer des métastases secondairement.

Du fait de sa résistance quasi complète à la chimiothérapie et à la radiothérapie, le cancer du rein a toujours été le modèle de développement des nouvelles thérapeutiques : immunothérapies diverses à partir des années 1980, puis thérapeutiques ciblées à partir des années 2000. Ces armes thérapeutiques ont soulevé de grands espoirs, malheureusement exagérés, mais ont aussi conduit à l'enregistrement de 2 cytokines dans les années 1990, et très récemment à l'enregistrement de 4 agents ciblés !

Le but de ce papier est de retracer cette longue route des cytokines aux agents ciblés dans le cancer du rein métastatique (CRM).

### Les cytokines

Le rationnel de l'utilisation du CRM comme modèle de développement de l'immunothérapie est basé sur 2 constatations importantes :

- des rémissions spontanées de métastases authentiques existent après ablation de la tumeur primitive ;
- les cytokines, interleukine 2 (IL-2) et interféron (IFN) sont efficaces dans le CRM.

### Qu'en est-il de l'efficacité réelle des cytokines, après 20 ans d'utilisation ?

En première ligne métastatique, l'IFN induit des taux de réponse globale de 10 à 15 % dont 2 à 5 % de réponses complètes. L'IFN améliore la survie globale par rapport à la médroxyprogestérone, mais cette amélioration est de moins de 3 mois... L'IL-2 induit des taux de réponse de 10 à 20 %, dont 3 à 7 % de réponses complètes, mais aucune étude randomisée n'a démontré son bénéfice en survie globale, même si ce bénéfice est vraisemblable.

Au cours des années 1980-1990, de nombreuses études ont essayé de préciser la place de ces cytokines. Parmi celles-ci, 2 études françaises ont eu un impact majeur en terme d'utilisation des cytokines.

1. L'étude CRECY [1] a montré que l'association IL-2 + IFN était supérieure à chacune des cytokines en monothérapie, en terme de réponse objective et de survie sans progression, mais sans bénéfice démontré sur la survie globale, et avec une toxicité supérieure. Cette étude a également permis de définir des groupes pronostiques, bon, intermédiaire et mauvais, pour la réponse aux cytokines.

2. L'étude PERCY Quattro, rapportée récemment [2], a comparé les 3 modalités actuelles d'utilisation des cytokines en Europe (IFN, IL-2 ou IL-2 + IFN) à la médroxyprogestérone acétate, chez les patients de pronostic intermédiaire. Aucun bénéfice en survie n'a été démontré chez les patients recevant de l'IFN ou chez ceux recevant de l'IL-2, par rapport aux patients ne recevant pas la cytokine.

A la suite de ces 2 études majeures, l'utilisation des cytokines n'est proposée que chez les patients de bon pronostic, et l'association IL-2-IFN est le traitement le plus susceptible d'induire des réponses objectives. Il est donc recommandé d'utiliser les cytokines en première ligne chez ces patients dits de bon pronostic (bon état général, un seul site métastatique) car il existe une possibilité d'obtenir une rémission complète.

### Les agents ciblés

Le cancer du rein à cellules claires est une tumeur réputée très hypervascularisée avec une angiogenèse importante. Cette hypervasculatisation a été mieux expliquée par la découverte de la surexpression importante du VEGF dans cette tumeur (*figure 1*), le VEGF étant d'ailleurs un facteur pronostique indépendant de la maladie. L'un des

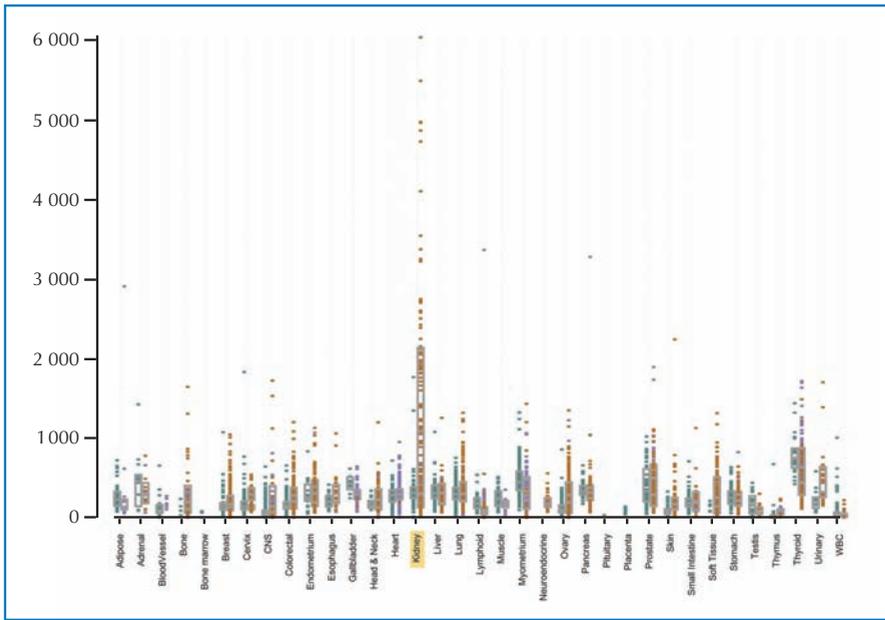


Figure 1. Expression de VEGF dans plus de 6 500 spécimens tumoraux.

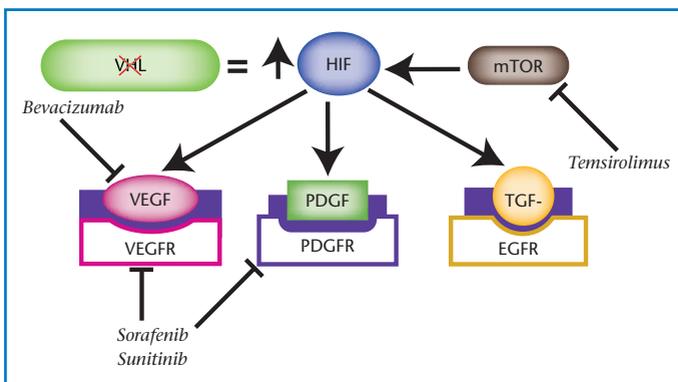


Figure 2. Voie VHL-HIF-VEGF. Cibles thérapeutiques et agents découverts (adapté de Kaelin WG. *Nat Rev Cancer* 2002 ; 2 : 673-82, et avec sa permission).

mécanismes d'activation de la voie VEGF dans le cancer du rein est l'anomalie fréquente du gène VHL (von Hippel-Lindau), gène initialement décrit dans une maladie familiale qui porte le même nom, et qui associe des tumeurs bénignes ou des kystes (pancréas, surrénale...), des hémangioblastomes (rétiniens et cérébraux) et des tumeurs du rein à cellules claires. Ce n'est que secondairement qu'il a été montré que cette mutation (ou une anomalie de fonction de la protéine VHL) est retrouvée dans 60 à 80 % des formes sporadiques. Quand la protéine VHL est anormale, il existe une accumulation de HIF-1 $\alpha$ , provoquant une surexpression de différents gènes impliqués dans l'angiogénèse et la prolifération cellulaire comme

en situation d'hypoxie ; ces gènes sont le *vascular endothelial growth factor* (VEGF), le *platelet-derived growth factor* (PDGF) ou encore le *transforming growth factor* (TGF- $\alpha$ ). Le VEGF qui se lie à un des différents isomères du récepteur au VEGF, est l'élément clé de l'angiogénèse en induisant la migration des cellules endothéliales, leur prolifération et leur survie. Le PDGF favorise l'angiogénèse par son action sur les péricytes. Le TGF- $\alpha$  qui se lie au récepteur de l'*epidermal growth factor* (EGF-R) favorise la prolifération, la survie, la différenciation et la migration cellulaires. Les voies de transduction du signal liées à ces récepteurs sont la voie PI3kinase/AKT et la voie raf/MAPkinase qui jouent un rôle dans la régulation de la

prolifération cellulaire, de l'apoptose ou de l'angiogénèse. Parallèlement, la molécule mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*) contrôle la surexpression de HIF, et joue donc un rôle important sur la voie HIF-VEGF. Tout naturellement, cette voie est donc devenue une cible thérapeutique majeure pour le développement de nouvelles molécules, et les 4 thérapeutiques enregistrées récemment dans le CRM, ciblent cette voie VHL-HIF-VEGF (figure 2).

D'autres anomalies génétiques ont été mises en évidence dans d'autres formes histologiques de cancer du rein, telles les mutations de cMET dans les tumeurs papillaires de type 1, de FH (fumarate hydratase) dans les tumeurs papillaires de type 2 ou le gène BHD (*Birt Hogg Dube*) dans les carcinomes chromophobes. Il s'agit là aussi de cibles thérapeutiques potentielles, et les essais précoces avec les inhibiteurs de cMET dans les formes papillaires sont très encourageants.

Dans les 2 dernières années, 4 nouvelles molécules ont été approuvées pour le traitement du CRM : le sorafenib, le sunitinib, le temsirolimus et le bevacizumab. Les données des études pivots sont résumées sur le tableau 1.

## Le sorafenib

Cette molécule est un inhibiteur de tyrosine kinase administré par voie orale, en continu, à la dose de 400 mg x 2/jour. Il agit sur le VEGF-R2 et 3, sur cKit, sur PDGF-R $\alpha$  modulant ainsi l'angiogénèse, la prolifération cellulaire et l'apoptose. Son activité dans le CRM a initialement été montrée par une phase II randomisée, chez 202 patients traités par sorafenib pendant 12 semaines, puis chez qui en cas de stabilité la drogue était soit poursuivie, soit remplacée par un placebo. La survie médiane sans progression (SSP) était de 24 semaines chez les patients continuant le sorafenib contre 6 semaines chez ceux *switchant* vers le placebo

( $p = 0,0087$ ). L'activité a définitivement été établie par une grande phase III *versus* placebo, chez 905 patients en échec d'un premier traitement [3]. La SSP est de 24 semaines sous sorafénib contre seulement 12 semaines avec un placebo. Les principales toxicités sont l'asthénie (73 %) dont 7 % de grade 3-4, le syndrome mains-pieds (62 %) dont 13 % de grade 3, le rash cutané (66 %) et la diarrhée (58 %) dont 4 % de grade 3. Enfin, 3,1 % des patients ont eu une HTA de grade 3 traitée par des antihypertenseurs classiques. En première ligne, de manière étonnante, une étude de phase II présentée en 2007 n'a pas permis de démontrer que le sorafénib était supérieur à l'IFN en terme de SSP. Depuis 2006, cette molécule a l'AMM dans le CRM en deuxième ligne métastatique.

## Le sunitinib

Il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine kinase multible (VEGF-R1 et 2, PDGF-R $\alpha$  et  $\beta$ , cKit, Flt3), administré par voie orale à la dose de 50 mg/j 4 semaines sur 6. Plusieurs phases II ont montré une SSP de 8,3 à 8,7 mois avec des taux de réponse élevés, de l'ordre de 34 à 40 %. Une étude de phase III comparant chez 750 patients l'IFN au sunitinib, en première ligne métastatique, a montré un avantage très significatif de la SSP (11 mois *versus* 5 mois), et des taux de réponse analogues à ceux observés en phase II [4]. Les principales toxicités sont l'asthénie (38 % de grade 2-3), les diarrhées (24 % de grade 2-3), les nausées (19 % de grade 2-3), les toxicités hématologiques de grade 3-4 ne sont pas exceptionnelles (lymphopénies 32 %, neutropénies 13 % et anémies sont retrouvées

10 %. Le sunitinib a reçu l'AMM en juillet 2006.

## Le temsirolimus

C'est un inhibiteur de mTOR agissant sur la voie PI3kinase-AKT. L'activité de cette molécule a été vue dès les phases I, et confirmée récemment, dans une étude de phase III, menée chez 626 patients de mauvais pronostic, en première ligne métastatique [5]. Dans cette étude comparant le temsirolimus à l'IFN (et à l'association des 2 molécules), le temsirolimus augmente de 49 % la survie globale des patients par rapport à l'IFN (10,9 *versus* 7,3 mois) et double la SSP. Les toxicités de grade 3-4 les plus fréquentes sont l'asthénie, la dyspnée, l'anémie et les troubles métaboliques (hyperlipidémie et hyperglycémie). Le temsirolimus a été approuvé pour le traitement des CRM de pronostic défavorable en novembre 2007.

## Le bevacizumab

C'est un anticorps monoclonal humanisé qui agit sur le VEGF. Sa fixation sur le ligand circulant empêche l'activation du VEGF-R. C'est la première thérapie ciblée qui a montré un intérêt dans le cancer du rein métastatique. Dans un essai de phase II randomisée, le bevacizumab à la dose

de 10 mg/kg (voie intraveineuse) apporte un bénéfice de survie sans progression de 2,3 mois chez des patients prétraités par rapport à un placebo, et 10 % de réponses partielles sont observées. Récemment, une étude de phase III a confirmé l'efficacité de cette molécule en première ligne métastatique [6]. Dans cette étude, le bevacizumab associé à l'IFN améliore l'efficacité de l'IFN (associé à un placebo) sur le taux de réponse (31 *versus* 13 %) et sur la SSP (10,2 *versus* 5,4 mois). Les principales toxicités sont l'HTA, l'épistaxis, les hématuries et les protéinuries. Le bevacizumab a été approuvé pour le traitement du CRM en première ligne, en association avec l'IFN.

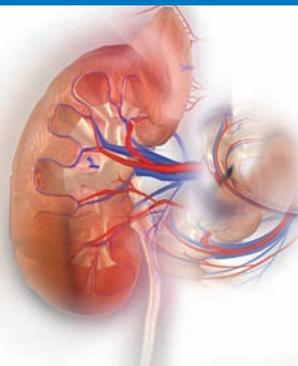
Ainsi, en deux ans, 4 « molécules ciblées » ont démontré leur activité dans le CRM. Il reste à définir la place exacte de ces molécules, et surtout leur efficacité en association ou lors de traitements séquentiels [7]. Quoiqu'il en soit, le traitement du CRM constitue un excellent exemple de l'éclosion rapide de thérapeutiques ciblées, et du passage progressif des thérapeutiques classiques vers celles plus ciblées. Dans le CRM, l'utilisation des cytokines seules ne se pose plus que chez les patients de très bon pronostic, dans l'espoir d'obtenir une rémission complète, éventualité encore exceptionnelle avec les thérapeutiques ciblées.

**Tableau 1. Essais de phase III des thérapeutiques ciblées dans les CRM.**

Agent	n	Taux RO (%)	SSP mois	Ligne de traitement	Référence
Sunitinib <i>versus</i> IFN	451 452	31 6	11 5	1 <sup>re</sup> 1 <sup>re</sup>	4 5
IFN <i>versus</i> Temsirolimus	207	7	1.9		
IFN + temsirolimus	209	9	3.7		
Bevacizumab + IFN <i>versus</i> Placebo + IFN	327 322	31 13	10,2 5,4	1 <sup>re</sup>	6
Sorafénib <i>versus</i> Placebo	451 452	10 2	5,5 2,8	2 <sup>e</sup>	3

## Références

1. Négrier S, et al. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 1272-8.
2. Négrier S, et al. *Cancer* 2007 ; 110 : 2448-57.
3. Escudier B, et al. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 125-34.
4. Motzer RJ, et al. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 115-24.
5. Hudes G, et al. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 2271-81.
6. Escudier B, et al. *Lancet* 2007 ; 370 : 2103-11.
7. Escudier B. *Drugs* 2007 ; 67 : 1257-64.



# Modèles moléculaires et cancérogenèse rénale : le rôle du pathologiste

Vincent Molinié

Service de pathologie, Groupe hospitalier Paris Saint Joseph, Paris

< vmolinie@hpsj.fr >

Le cancer du rein est en augmentation en Europe, et représente actuellement le 3<sup>e</sup> cancer urologique après le cancer de la prostate et les tumeurs de vessie. Avec une incidence de 12,2/100 000 il est le 7<sup>e</sup> cancer de l'homme et le 9<sup>e</sup> chez la femme avec une incidence de 5,7/100 000 [1]. La connaissance des nouvelles recommandations de l'analyse macroscopique et l'utilisation de la classification histologique des cancers du rein de 2004, basée sur les données récentes de la biologie moléculaire permettent une meilleure prise en charge des patients [2]. Si la majorité des cancers du rein sont sporadiques, les formes héréditaires des cancers du rein, bien que rares (1 à 3 % des cas) méritent d'être connues afin d'adapter les dépistage et d'orienter le patient et sa famille vers un conseil génétique [3]. Ces affections spécifiques sont en rapport avec un ou plusieurs types histologiques particuliers et les gènes de prédisposition majeurs (VHL, MET, FH, BHD) ont été identifiés (tableau 1). La reconnaissance des ces différentes affections peut être suspectée à partir de leur morphotype histologique défini par l'analyse histologique des pièces opératoires ou des biopsies. C'est grâce à l'identification des gènes responsables de ces maladies que des

progrès considérables dans la prise en charge des patients et dans la connaissance de la cancérogenèse rénale ont pu être faites ces dernières années, aboutissant à l'émergence de thérapeutiques basées sur l'utilisation de drogues ciblant l'angiogenèse tumorale et la transduction du signal des récepteurs des facteurs de croissance vasculaire [4]. Dans cet article nous reprendrons les caractéristiques morphologiques histologiques et moléculaires des différents types de tumeurs du rein observées chez l'adulte.

### Facteurs histologiques

Selon la classification OMS [2], il existe 3 sous-types tumoraux principaux : les carcinomes à cellules claires (conventionnels) (75-90 %), les carcinomes papillaires (10-15 %) et les carcinomes à cellules chromophobes (10-15 %) (figure 2). La séparation des carcinomes

papillaires en sous-types histologiques a été confirmée par des études moléculaires, cytogénétiques et géniques [2]. Le type 1 correspond à des tumeurs à cellules basophiles, généralement de bas grade au pronostic favorable et le type 2 à des tumeurs à cellules éosinophiles, généralement de haut grade et de mauvais pronostic, avec une forte proportion à voir se développer des métastases. Les systèmes pronostiques et les nomogrammes combinant les facteurs pronostiques indépendants ont montré que les facteurs histopronostiques utiles pour la prise en charge des patients étaient : le stade tumoral, le grade nucléaire de Furhmann, le sous-type histologique, la présence d'une composante sarcomatoïde, l'invasion microvasculaire, la nécrose tumorale et l'envahissement du système collecteur. Le grade nucléaire de Furhmann reste par

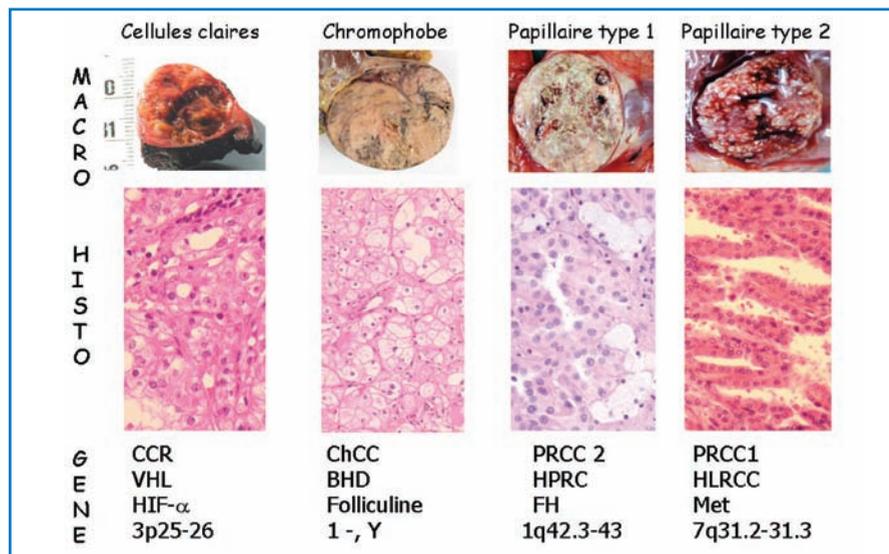
ailleurs le facteur pronostique indépendant le plus puissant malgré ses défauts : reproductibilité, faible intérêt en cas de carcinome chromophobe [5]. Il existe actuellement de nombreux marqueurs moléculaires en cours d'investigation, qui ne sont pas encore d'usage commun : anhydrase carbonique IX (CaIX), VEGF, HIF, E-Cadhérine, CD44.

**Tableau 1. Liste des principaux types histologiques et corrélations moléculaires.**

Type histologique de tumeur	Voies métaboliques	Affection héréditaire	Gène
Carcinome à cellules claires	HIF, VEGF, PDGFβ, TGFβ	Maladie de Von-Hippel Lindau	VHL 3p25-26
Carcinome papillaire de type 1	MET-HGF	Cancer papillaire héréditaire	MET 7q31
Carcinome papillaire type 2 Tubes collecteurs	Fumarate HIF, VEGF, PDGFβ, TGFβ	Léiomyomatose héréditaire avec cancer rénal	FH 1q42-43
Chromophobes Tumeurs hybrides, Oncocytomes	Folliculine	Syndrome de Birt-Hodge-Dubé	BHD 17p11.2

## Carcinome à cellules claires du rein et VHL

Si la majorité des carcinomes à cellules claires du rein sont sporadiques, dans un certain nombre de cas, surtout chez des gens jeunes, peuvent révéler une maladie de Von Hippel Lindau (VHL). La maladie de von Hippel Lindau est la principale maladie de cancer du rein héréditaire [6]. Son incidence est de 1/36 000 naissances et en France plus de 200 familles sont répertoriées. Ce syndrome associe des hémangioblastomes de la rétine et du système nerveux central (60 à 80 % des cas) ; des carcinomes à cellules claires du rein et des kystes rénaux (30 à 60 % des cas) ; des kystes et des tumeurs pancréatiques neuroendocrines (30 à 70 % des cas) ; des phéochromocytomes (10 à 20 % des cas) ; des tumeurs du sac endolymphatique, des cystadénomes papillaires de l'épididyme ou du ligament large (2 à 11 % des cas). Le cancer du rein reste chez les patients VHL la principale cause de mortalité, et 75 % des patients à l'âge de 60 ans en sont atteints. Les tumeurs sont fréquemment multifocales et bilatérales, synchrones ou différées, et l'aspect macroscopique est variable, solide ou fréquemment kystique et multiloculaire (figure 1). La maladie de VHL est due à des mutations germinales du gène suppresseur de tumeur VHL situé en 3p25-26, identifié en 1993, qui joue un rôle capital dans la réponse tissulaire à l'hypoxie, par régulation négative du VEGF (*vascular endothelial growth factor*) (7 Latif 1993). La protéine pVHL comporte 213 acides aminés et fait partie d'un complexe multiprotéique qui cible pour la polyubiquitination et la dégradation dans le protéasome les sous-unités cytosoliques (HIF- $\alpha$ ) du facteur de transcription inductible par l'hypoxie HIF. En cas de normoxie HIF- $\alpha$  après avoir été hydroxylé, se lie au complexe trimérique Elongin/SIII (pVHL, Elongin A, B, C) puis est dégradé par le



**Figure 1. La voie VHL/HIF et les gènes cibles. En condition normoxique, la dégradation de la sous-unité HIF $\alpha$  dépend de son hydroxylation et de la liaison de pVHL aux elongines B, C, Cul2 et Rbx1 pour former un complexe ubiquitine ligase. HIF1 et HIF2 sont constitutionnellement exprimés soit en situation hypoxique soit en cas d'inactivation de VHL. La stabilisation de HIF $\alpha$  entraîne une activation des gènes cibles tels que VEGF et PDGF. HIF2a active TGFA et est considéré comme la forme oncogénique de HIF $\alpha$ .**

protéasome, permettant ainsi un contrôle de la transcription de gènes induits par l'hypoxie (figure 2). En cas d'inactivation de pVHL ou d'hypoxie, le complexe pVHL HIF- $\alpha$  n'est plus dégradé et s'accumule dans le noyau ou il se conjugue à HIF- $\beta$  entraînant l'expression d'une quarantaine de gènes impliqués dans l'angiogénèse (VEGF, PDGF- $\beta$ ), la croissance cellulaire (TGF- $\alpha$ ), le métabolisme cellulaire (GLUT1, GLUT3, 6-phosphofructose 2-kinase), l'équilibre acide-base (CA IX), l'érythropoïèse (EPO), le cycle cellulaire (cyclin D1), l'apoptose (Bid, Bax, Bad), la différenciation des cellules épithéliales, et sans doute dans une centaine de gènes dont certains impliqués dans la dissémination métastatique (CXCR4) [8]. Dans les carcinomes rénaux sporadiques à cellules claires, la perte de fonction du gène VHL observée dans près de 70 % des cas, représente également le mécanisme clef de l'angiogénèse tumorale potentialisant les effets de l'hypoxie sur le VEGF. Par ailleurs, dans les carcinomes à cellules claires du rein il a été montré que la

production de VEGF pourrait également être stimulée par d'autres voies d'activation : ras, PI3-kinase, Raf-MAPK et PI3-AKT/mTOR, PTEN. La perte de fonction de gène suppresseur de tumeurs (VHL, ras) et l'activation oncogénique de voies de signalisation cellulaire impliquées dans la surexpression du VEGF, démontrés *in vitro*, ne sont pas forcément effectifs *in vivo* au même stade du développement tumoral, ni dans les mêmes cellules [3]. La survenue d'événements génétiques supplémentaires touchant d'autres oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeur est certainement impliquée dans le développement des cancers sporadiques du rein. A l'heure des traitements anti-angiogéniques comme thérapeutiques néoadjuvantes dans les cancers du rein, il est utile de définir l'intérêt de ces molécules comme marqueurs prédictifs de réponse éventuelle [9]. La concentration sérique du VEGF semble être corrélée au pronostic dans des groupes prédéfinis par le grade et le stade. La détection par des techniques d'immunohistochimie sur coupes en paraffine de VEGF,

VEGFR et CA IX est possible, et de nombreuses études ont montré que la surexpression de CA IX était corrélée à la réponse au traitement, aux facteurs clinicopathologiques et à une survie altérée [10].

### **Carcinomes à cellules chromophobes et syndrome de Birt-Hodge-Dubé**

Les carcinomes à cellules chromophobes sont des tumeurs d'individualisation récentes, qui ont longtemps été confondues avec les formes malignes d'oncocytomes. Ces tumeurs facilement évocatrices par leur aspect macroscopique, tumeur bien limitée de siège souvent médio rénal, parfois associé à une cicatrice centrale, sont de couleur rosée plus claire que le parenchyme rénal. Histologiquement elles se présentent comme une prolifération de cellules de grande taille au cytoplasme abondant clair ou éosinophile, finement microvacuolisé avec des contours membranaires accentués renfermant des noyaux irréguliers, atypiques souvent binucléés et troués [2]. La tumeur présente une positivité microvacuolaire après coloration au fer colloïdal de Hale et en cas de doute le profil immunohistochimique est assez évocateur montrant une positivité du CD 117 de la CK7 et une négativité de la vimentine et du CD 10 [2, 12]. Cette entité chez un sujet jeune doit faire rechercher un syndrome de Birt-Hodge-Dubé, génodermatose autosomale dominante qui prédispose les patients à des lésions cutanées de la face et du tronc : fibrofolliculomes, trichodiscomes et acrochordons, des kystes pulmonaires souvent révélés par des pneumothorax spontanés récidivants et des tumeurs rénales. Les tumeurs du rein surviennent à un âge variable, peuvent être unique, multiples et souvent bilatérales. En cas de tumeurs multiples, l'association de plusieurs types histologiques : tumeurs hybrides oncocytome-chromophobe (50 %), carcinomes

à cellules chromophobes (34 %), carcinomes à cellules claires (10 %), oncocytomes (6 %), est évocateur [3]. Dans certains cas des polypes ou des carcinomes coliques peuvent y être associés. Le gène BHD identifié en 2002, localisé en 17p11.2, codant pour la folliculine agit comme un gène suppresseur de tumeur. Une quinzaine de famille sont répertoriées en France. Les mutations somatiques de BHD sont rarement retrouvées dans les carcinomes sporadiques du rein, alors que des LOH ou des hypermétylations du gène BHD peuvent être observées.

### **Carcinome papillaire et syndrome des cancers papillaires héréditaires du rein (HRPC)**

Les carcinomes papillaires du rein, facilement suspectés en imagerie, volontiers plurifocaux et parfois bilatéraux se caractérisent par la présence d'une trisomie 7, quasi constante, associée ou non à une trisomie 17. Macroscopiquement il s'agit de tumeurs bien limitées d'aspect blanc gris rosé, friable, parfois nécrosées. Histologiquement on distingue 2 sous-groupes. Le type 1 se caractérise par une prolifération papillaire bordée de cellules basophiles de petite taille, présentant des noyaux réguliers de faible grade et le type 2 par des cellules éosinophiles avec des noyaux de plus haut grade. Si la majorité des carcinomes papillaires surviennent au décours de la 6<sup>e</sup> décennie, dans un nombre de cas ces tumeurs alors volontiers multiples et bilatérales peuvent survenir chez des gens plus jeunes et faire suspecter un cas de syndrome de cancer papillaire héréditaire. Il s'agit d'une affection rare, caractérisée par la survenue de carcinomes papillaires de type 1, multiples et bilatéraux, touchant une trentaine de famille dont 4 connues en France. En 1997 il a été démontré que l'affection était due à des mutations activatrices du proto-

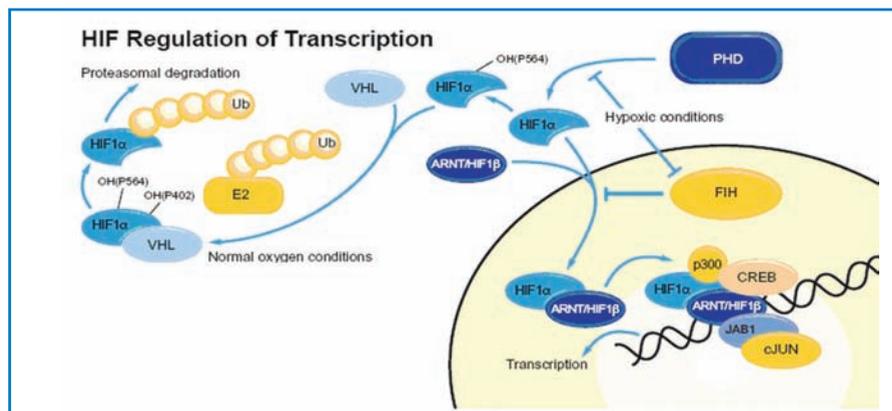
oncogène MET, localisé en 7q31 et qui code pour le récepteur tyrosine-kinase normalement activé par le facteur de croissance hépatocytaire HGF [3]. La voie de signalisation MET-HGF intervenant dans le développement embryonnaire, la croissance cellulaire et la migration cellulaire. Dans les cellules tumorales rénales on retrouve une duplication du chromosome 7 responsable de la trisomie 7 spécifique de ce type de tumeur. Dans les carcinomes papillaires sporadiques des mutations de MET ne sont retrouvées que dans 13 % des cas suggérant là encore l'intervention d'autres gènes.

### **Carcinomes rénaux survenant sur des maladies rénales préexistantes**

La sclérose tubéreuse de Bourneville, maladie bien connue des néphrologues, associe un retard mental, des hamartomes multiples et des lésions rénales dans plus de la moitié des cas : angiomyolipomes et kystes rénaux. Les carcinomes à cellules claires bien que rares (1 à 5 % des cas) peuvent parfois être révélateurs de la maladie. Les deux gènes en cause situés en 9p34 (TSC1) et en 16p13.3 (TSC2), codent pour des gènes suppresseurs de tumeur. TSC1 code pour l'hamartine et TSC2 pour la tubérine, qui sont des gènes régulateurs de la croissance et de la prolifération cellulaire.

### **Carcinomes rénaux associés à des maladies génétiques**

La léiomyomatose cutanée familiale liée à une mutation du gène FH (fumarate hydratase) localisé en 1q42-43, découvert en 2002, associe des carcinomes tubulopapillaires de type 2, ou des carcinomes de Bellini agressifs avec des métastases souvent précoces, des léiomyomes cutanés et utérins multiples [2]. Une dizaine de familles ont été répertoriées en France. L'inactivation des deux copies du gène FH



**Figure 2. Corrélation entre les aspects macroscopiques histologiques et les anomalies génétiques et moléculaires des principaux types de cancer du rein de l'adulte.**

entraînerait une accumulation intracellulaire de fumarate qui agirait comme un inhibiteur compétitif des prolines hydroxylases à l'origine là encore d'une surexpression de HIF. A ce jour aucune mutation somatique de FH n'a pu être mise en évidence dans les cancers du rein sporadiques. La présence de cancer du rein a été rapportée dans des affections héréditaires liées à la mutation germinales de certains gènes. La sclérose tubéreuse de Bourneville, responsable de kystes rénaux et d'angiomyolipome peut être associée à des carcinomes à cellules claires. Les 2 gènes de la maladie TSC1 situé en 9q34 et TSC2 localisés en 16p13.3 sont des gènes suppresseurs de tumeur codant respectivement pour l'hamatine et la tubérine, régulateur de la croissance et de la prolifération cellulaire et interagissent physiquement, la perte fonctionnelle du complexe TSC1/TSC2, entraîne une accumulation anormale de HIF [3]. Dans des de carcinomes à cellules chromophobes, il a été retrouvé une mutation germinale de HNF1β (TCN2) localisé en 17cenq21.3 codante pour le facteur nucléaire hépatocyttaire, facteur de transcription régulant les gènes PKHD1 (polykystose récessive) et UMOD. D'autres associations ont été signalées : carcinomes papillaires de la thyroïde et carcinomes papillaires du rein (gène possiblement situé en 1q21), hyperparathyroïdie

et carcinome papillaire lié à une mutation du gène HRPT2 localisé en 1q24-32. Les progrès récents dans les fonctions du gène VHL et en particulier son rôle dans la réponse tissulaire à l'hypoxie et à la dégradation de HIF ont fourni les bases moléculaires des thérapeutiques ciblées anti-angiogéniques. L'irruption de ces nouveaux médicaments est en train de modifier l'importance des résultats thérapeutiques et la stratégie thérapeutique du cancer du rein métastatique. Il s'agit bien du bout du tunnel pour apporter enfin aux patients des possibilités thérapeutiques de plusieurs lignes et combinatoires associant les différentes molécules disponibles actuellement : bevacizumab (anticorps monoclonal anti-VEGF) ; sunitinib inhibiteur des récepteurs des tyrosine kinase VEGF-R2, PDGF-R, FLT-3 et c-KIT) ; sora-fénib inhibiteur des récepteurs des tyrosine kinase VEGF-R2, VEGF-R3, PDGF-R, FLT-3, c-KIT et des thréonine kinases BRAF, CRAF ; axitinib inhibiteur des thyrosine kinases VEGF-R1, VEGF-R2P, PDGF-R et c-KIT ; temsirolimus inhibiteur de mTOR agissant directement sur la régulation de HIF-α.

Les pathologistes, outre leur importance dans le diagnostic des tumeurs du rein, jouent un rôle important par la reconnaissance précise des différents types histologiques pouvant être rattachés à des

anomalies moléculaires spécifiques ayant comme conséquence de rattacher éventuellement la tumeur à une maladie héréditaire permettant une meilleure prise en charge du patient et de son entourage. Le typage morphologique précis permet également de prédire les anomalies moléculaires en cours et d'orienter au mieux la thérapeutique adjuvante en cas de maladie métastatique. Le rôle des pathologistes dans la prise en charge des patients porteurs d'une tumeur du rein doit permettre de pouvoir assurer la prise en charge optimale de la tumeur : congélation d'un fragment de tumeur et de rein non tumoral, afin de pouvoir assurer une étude génétique et/ou moléculaire de la tumeur. Chez les patients jeunes, ou en cas de tumeurs bilatérales et ou multiples, les investigations génétiques et de biologie moléculaire dépendront du type histologique de la tumeur, confirmé par un expert en uropathologie : en cas de carcinome à cellules claires kystique une analyse du gène VHL et/ou la recherche d'une translocation du chromosome 3 ; en cas de carcinome papillaire de type 1 une étude du gène MET ; en cas de carcinome papillaire de type 2 ou de Bellini, une étude du gène FH ; en cas de tumeur hybride ou d'oncocytomes multiples une analyse du gène BHD ; en cas de carcinome chromophile une analyse du gène HNF1β.

## Références

1. Méjean A, et al. Recommandations 2007 en onco-urologie, AFU, SFRO, GETUG, SFP. *Prog Urol* 2007 ; 17 : 1101-46.
2. Eble J, et al. *World Health Organization classification of tumors*. Lyon : IARC Press, 2004 : 7.
3. Richard S, et al. *Actualités néphrologiques*. Paris : Flammarion, 2006 : 131-50.
4. Escudier B. *Drugs* 2007 ; 67 : pages ?????
5. Lang H, et al. *Cancer* 2005 ; 103 : 625-9.
6. Richard S, et al. *Lancet* 2004 ; 363 : 1231-4.
7. Latif F, et al. *Science* 1993 ; 260 : 1317-20.
8. Maxwell PH, et al. *Nature* 1999 ; 399 : 271-5.
9. Ljungberg BJ, et al. *BJU Int* 2006 ; 98 : 661-7.
10. Patard JJ et al. *Eur Urol* 2006 ; 49 : 633-43.
11. Allory Y, et al. : *Histopathology* 2008 ; 52 : 158-662.