

Chapitre IV

Histoire naturelle

La connaissance du développement du cancer du rein a bénéficié des progrès récents en biologie moléculaire.

L'histoire du cancer du rein commence à l'échelle moléculaire où plusieurs gènes modifiés vont initier la tumorigénèse [13]

Plusieurs gènes sont à l'origine des différents types de cancer du rein. Dans le carcinome à cellules claires, le gène VHL est un gène suppresseur de tumeur dont la perte des deux allèles est responsable de 85% des cancers du rein de la maladie de von Hippel-Lindau et de 40% des cancers sporadiques à cellules claires. Le cancer sporadique du rein à cellules claires a un gène propre au niveau de la région 3 p 14 21 [12].

Il existe plusieurs zones de fragilité au niveau du bras court du chromosome 3.

La mutation des gènes suppresseurs de tumeurs induit la promotion tumorale et, selon la théorie clonale, les cellules se divisent régulièrement et possèdent l'immortalité. Le développement de la tumeur est de ce fait progressif et inéluctable.

Le développement d'une tumeur est le résultat d'une cascade d'événements favorables avec une défaillance du système de surveillance immunologique ne reconnaissant plus la cellule tumorale. Celle-ci acquiert des «outils» agressifs (perte de régulation du cycle cellulaire, accélération du cycle cellulaire, expression d'antigènes tumoraux, perte d'adhérence cellulaire, ...), exprimé au sein d'un environnement favorable (facteur de croissance, angiogénèse) [3, 7].

La croissance de la tumeur est un élément dynamique avec des phases de croissance, de stabilité voire de régression spontanée. La tumeur doit s'adapter à son environnement, survivre et croître grâce à ses outils spécifiques acquis lors de la transformation maligne [1].

La croissance tumorale est limitée uniquement par des phénomènes d'encombrement cellulaire, des modifica-

Tableau 1. Relation entre temps de doublement, nombre de cellules, poids tumoral et détection (Une tumeur détectée à 1 cm³ a déjà effectué les 3/4 de sa vie avec 30 doublements) [2].

Phases de doublement	Nombre de cellules	Poids tumoral	Détection
0	1	Nano g.	-----
10	10 ³	Micro g.	-----
20	10 ⁶	Milli g.	Microscopie
30	10 ⁹	1 Gramme = 1cm ³	Palpable
40	10 ¹²	1 Kilogramme	Décès

tions de facteurs de croissance, des lésions d'ischémie ou par action du système immunitaire, sous la forme de cellules tueuses ou de cytokines. La croissance d'un cancer du rein est estimée à environ 1 cm par an [10]. Le temps de doublement est le reflet de l'activité de prolifération. Il existe une relation entre le temps de doublement, le nombre de cellules tumorales et le poids de la tumeur (tableau 1) [2].

Selon FAIR, une tumeur de 1mg correspond à 20 doublements et possède 10⁶ cellules. A la 30ème phase de doublement, la tumeur possède 10⁹ cellules et a un volume palpable de 1cm³ et pèse 1g. Ceci représente la limite de détection par imagerie moderne et de palpation d'une tumeur du rein. A ce stade, la tumeur a effectué les 3/4 de son évolution. En effet, à 40 doublements, il existe 10¹² cellules ce qui constitue une tumeur d'1 kg [2].

L'ensemble de ces paramètres biologiques sera exprimé de façon différente selon les tumeurs et illustre parfaitement les différentes formes cliniques avec des vitesses de croissance différentes et une extension qui peut être locale, loco-régionale ou métastatique [4].

La progression de la tumeur se fait en plusieurs étapes de croissance plus ou moins rapide et de phases de ralentissement voire de stagnation. Cette phase d'évolution est sous contrôle des outils biologiques acquis ou développés progressivement lors de la croissance tumorale.

Lors du diagnostic, 40% des tumeurs sont localisées, 20% des tumeurs sont de gros volume ou sont associées à des atteintes ganglionnaires ou veineuses. 30% des patients ont d'emblée une évolution métastatique [9].

La survie à 5 ans des patients est de 65 à 85% pour les T1, 45 à 80% pour les T2, 15 à 35% pour les T3, 0 à 10% pour les stades métastatiques [9]. Les patients qui ont une tumeur localisée auront dans 20 à 30% des cas une récurrence locale ou à distance après néphrectomie élargie. L'incidence des récurrences locales est de 5 à 7%. L'incidence des métastases pulmonaires est de 50% [6]. Le délai moyen de récurrence locale ou à distance après néphrectomie est de 15 à 18 mois. 85% des récurrences apparaissent dans les 3 ans. Le délai entre le diagnostic de la tumeur initiale et l'apparition de la lésion métastatique est un des facteurs pronostiques les plus discriminants [9].

La progression tumorale consiste en une adaptation de la cellule à son milieu environnant. Progressivement, la cellule évolue dans son profil biologique et peut perdre ses caractéristiques d'adhérence cellulaire; elle peut acquérir des activités protéolytiques capables de rompre la membrane basale et la barrière endothéliale. Ces événements sont à l'origine de l'extension métastatique. Les métastases s'effectuent au travers de points faibles naturels, tels l'extension veineuse et l'extension lymphatique. L'extension par voie veineuse est caractéristique de l'évolution du cancer du rein. 20 à 30% des tumeurs ont une micro-invasion vasculaire lors du diagnostic. L'extension veineuse dans la veine rénale est de 10 à 15% des cas. L'extension veineuse dans la veine cave survient dans 5% des cas.

L'extension par voie lymphatique est le deuxième mode de dissémination. Le siège du premier relais ganglionnaire est étagé de la région sus-pédiculaire jusqu'au niveau de la région mésentérique inférieure, en avant des gros vaisseaux. Cette extension est responsable de métastases ganglionnaires qui sont présentes en région para-cave à droite dans 60% des cas et en région para-aortique du côté gauche dans 80% des cas [5]. Lors du diagnostic, 20 à 30% des patients ont des métastases ganglionnaires et 10 à 20% des métastases viscérales [5].

Le siège des métastases viscérales est le suivant : poumon (75%), os (20%), foie (18%), système nerveux (7%) [8].

Il existe d'autres voies de dissémination moins fréquentes: l'extension tumorale au travers de la veine génitale et des veines vertébrales, l'extension dans la surrenale homo latérale dans 5% des cas. L'extension surrenalienne est directe, vasculaire ou lymphatique. Les métastases surrenaliennes contralatérales sont dues à une dissémination hématogène.

L'évolution des lésions métastatiques est imprévisible et déroutante. Les métastases peuvent apparaître 10 à 15 ans après la néphrectomie élargie [11]. Les éléments pronostiques sont: le stade, le grade histologique, l'envahissement ganglionnaire, le délai d'apparition des métastases par rapport au diagnostic.

Hormis ces facteurs pronostiques classiques, il existe des éléments biologiques, tels la ploïdie, les données de la morphométrie nucléaire, les facteurs de prolifération, l'adhérence et l'angiogénèse...

Les différentes armes thérapeutiques dans le cancer du rein sont la chirurgie de la tumeur primitive, la chirurgie des métastases et l'immunothérapie.

L'association judicieuse de ces trois éléments permet d'infléchir ou d'arrêter l'évolution tumorale.

Dans le futur, de nouveaux concepts thérapeutiques devraient permettre de réduire encore l'évolution tumorale et métastatique des carcinomes à cellules rénales. La modulation de la chimiorésistance, les inducteurs de la différenciation cellulaire et la thérapie génique sont les espoirs thérapeutiques des années à venir.

L'essentiel

- FAIR W.R., HESTON W.D.W. Overview of cancer biology and principles of oncology. In : Campbell's Urology. Edited by P.C. Walsh, A.B. Retick, T.A. Stamey, E.D. Vaughan. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1992, 2, IX, 26, 1031-1052.
- FAVROT M.C. La cellule cancéreuse. Anomalies génétiques (oncogènes et anti-oncogènes), facteurs de croissance, d'apoptose et de dissémination, incidence pronostique. Rev. Prat., 1997, 47, 1029-1036.
- FRANKLIN J.R., FIGLIN R. and BELLDEGRUN A. Renal cell carcinoma : basic biology and clinical behavior. Sem. Urol. Oncol., 1996, 14, 208-215.
- WAGNER J.R. and LINEHAN W.M. Molecular genetics of renal cell carcinoma. Sem. Urol. Oncol., 1996, 14, 244-249.

REFERENCES

1. BRETAN P.N., BUSCH M.P., HRICAK H., WILLIAMS R.D. Chronic renal failure: a significant risk factor in the development of acquired renal cysts and renal cell carcinoma. Case reports and review of the literature. Cancer, 1986, 57, 1871-1879.
2. FAIR W. R., HESTON W.D.W.: Overview of cancer biology and principles of oncology. In: Campbell's Urology. Edited by P.C. Walsh, A.B. Retick, T.A. Stamey, E.D. Vaughan. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1992, 2, IX, 26, 1031-1052.
3. FAVROT M.C. La cellule cancéreuse. Anomalies génétiques (oncogènes et anti-oncogènes), facteurs de croissance, d'apoptose et de dissémination, incidence pronostique. Rev. Prat., 1997, 47, 1029-1036.

4. FRANKLIN J.R., FIGLIN R. and BELLDEGRUN A. Renal cell carcinoma: basic biology and clinical behavior. *Sem. Urol. Oncol.*, 1996, 14, 208-215.
5. GIULIANI L., GIBERTI C., MARTORANA G., ROVIDA S. Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors. *J. Urol.* 1990, 143, 468.
6. HAJDU S.I., THOMAS A.G. Renal cell carcinoma at autopsy. *J. Urol.*, 1967, 97, 978-982.
7. LARSSON P., ROOS G., STENLING R., LJUNGBERG B. Proliferating cell nuclear antigen expression in renal cell carcinoma. Prognostic implications. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 1996, 30, 445-450.
8. MALDAZYS J., deKERNION J.B. Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. *J. Urol.*, 1986, 136, 376-379.
9. MOTZER R.J., BANDER N.H., NANUS D.M.: Renal cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, 865-875.
10. PAULSON D.F. Natural history of renal cell carcinoma. *Sem. Urol. Oncol.*, 1996, 14, 203-207.
11. RITCHIE A.W.S., CHISHOLM G.D. The natural history of renal carcinoma. *Sem. Oncol.*, 1983, 10, 390-400.
12. WALTHER McC.M., LUBENSKY I.A., VENZON D., ZBAR B., LINEHAN W.M. Prevalance of microscopic lesions in grossly normal renal parenchyma from patient with von Hippel-Lindau disease, sporadic renal cell carcinoma and no renal disease: clinical implications. *J. Urol.* , 1995, 154, 2010-2015.
13. WAGNER J.R. and LINEHAN W.M. Molecular genetics of renal cell carcinoma. *Sem.Urol. Oncol.*, 1996, 14, 244-249.