

Facteurs pronostiques

PLAN

I. Le patient.

II. La tumeur

Le cancer du rein est caractérisé par son génotype et son profil biologique, qui déterminent son histoire naturelle et son évolution.

Les différents facteurs pronostiques sont cliniques et anatomo-pathologiques. Ils déterminent des profils pronostiques permettant d'adapter les thérapeutiques.

Depuis une quinzaine d'années, différents outils biologiques sont proposés dans l'évaluation pronostique du cancer du rein. Un grand nombre de " marqueurs" biologiques n'ont pas été confirmés par des études complémentaires.

Nous rapportons les différents éléments pronostiques cliniques et biologiques dont les résultats semblent indiscutables.

Les facteurs pronostiques sont liés au patient et à la tumeur.

I. Le Patient

A. L'âge

De nombreuses études historiques ont démontré que l'âge est un élément pronostique important avec de meilleurs résultats chez les patients de moins de 60 ans. Ces études ont été à nouveau confirmées dans la littérature récente, essentiellement dans le groupe de patients en phase métastatique [81].

B. L'état général

L'état général dépend de l'âge du patient, mais il est le reflet de l'activité physiologique du patient.

Mesuré par différentes échelles objectives, l'état général est un critère pronostique rigoureux. Des études de survie montrent, selon l'index de Karnofsky, un pronostic différent (Figure 1a) [11, 12, 23, 24, 53 54, 66, 68].

C. Les autres facteurs ne montrent pas d'éléments pronostiques déterminants. Le contexte racial n'est pas un élément pronostique dans les études multi-factorielles. Plusieurs études montrent un meilleur pronostic dans le sexe féminin. Ceci dépend de la répartition selon le stade et le grade [100]. La différence de survie selon le sexe disparaît sur les études multi-factorielles.

II. La Tumeur

Le stade et le grade sont deux éléments pronostiques essentiels. Ils sont complétés par les marqueurs biologiques modernes: la ploïdie, les données de la morphométrie nucléaire, la cytogénétique, les facteurs de prolifération, les protéines d'adhérence.

Les facteurs pronostiques concernant la tumeur se répartissent en trois groupes : les facteurs morphologiques, l'extension à distance, les facteurs biologiques.

A. Les facteurs morphologiques :

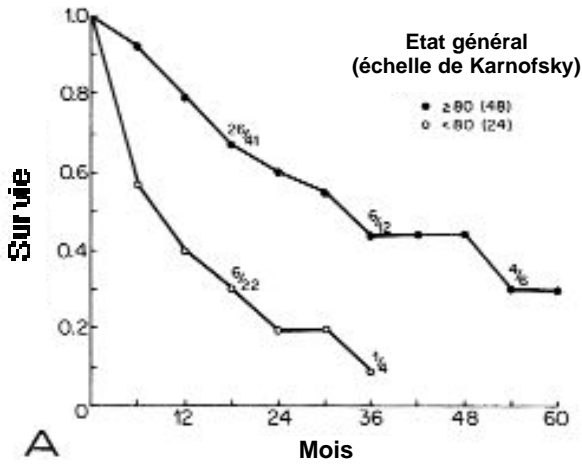
- stade
- grade
- type histologique
- infiltration vasculaire microscopique

B. L'extension ganglionnaire et métastatique

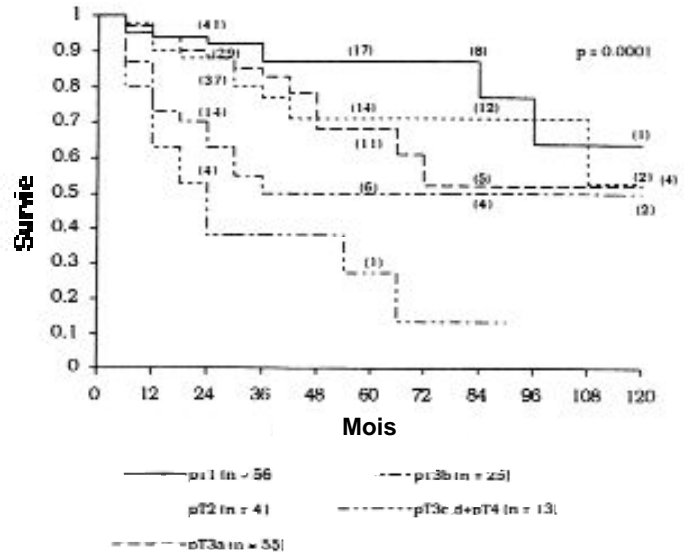
C. Les facteurs biologiques

Figure 1. 6 éléments pronostiques dans le cancer du rein.

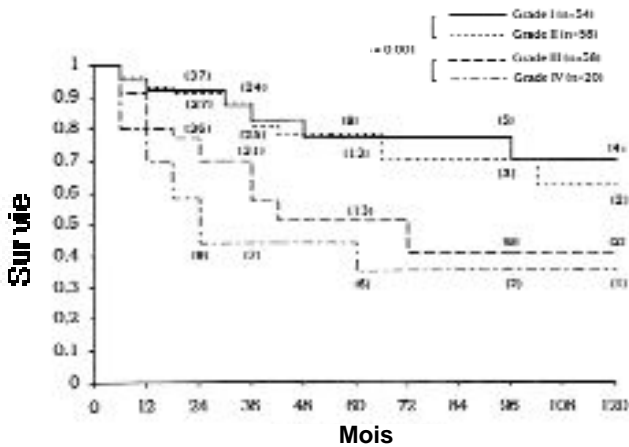
a) Survie selon l'index de Karnofsky [53]



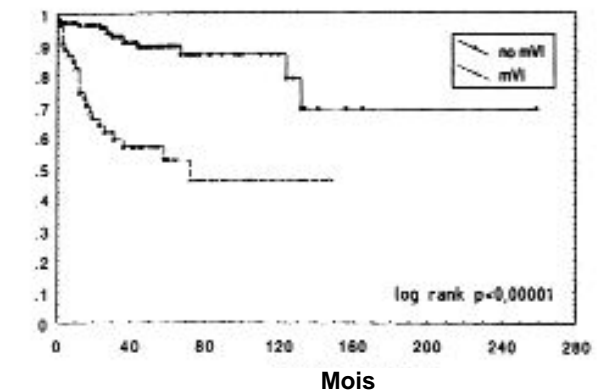
b) Survie selon le stade : rapport de la Société Américaine de Cancérologie à propos de 3347 cas.



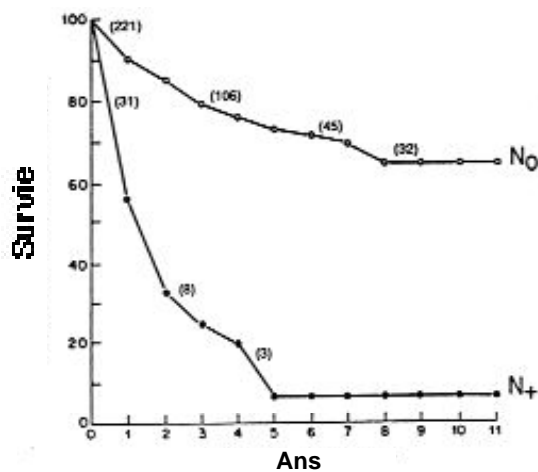
c) Survie selon le grade de Fuhrman [7].



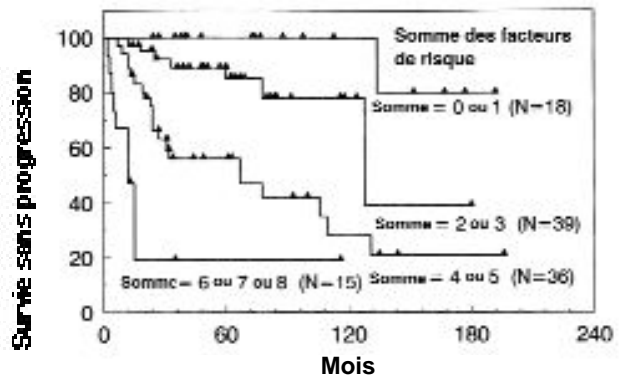
d) Survie sans progression selon l'envahissement vasculaire microscopique. Etude sur 180 cas [107]



e) Survie selon le statut ganglionnaire [4].



f) Survie sans progression après néphrectomie élargie de 4 groupes selon le stade, le grade, la ploïdie et la morphométrie nucléaire [84]



A. Les facteurs morphologiques

1. Le stade

Le stade pathologique tumoral est le facteur pronostique principal.

BELL, en 1950, a fait état de relation entre le volume tumoral et l'extension métastatique : les métastases sont retrouvées dans 5% des tumeurs de moins de 3 cm, dans 11% des tumeurs de moins de 5 cm, dans 85% des tumeurs de plus de 10 cm. La survie est corrélée au stade tumoral (Figure 1b). Selon la classification de Robson, la survie à 10 ans est de 82% pour les stades I, 64% pour les stades IIa, 59% pour les IIb, 50% pour les stades IIIa, 34% pour les stades IIIb, 16% pour les stades IIIc. Les stades IV ont une survie à 5 ans de 13% pour les stades IVa et de 5% pour les stades IV b.

Le volume tumoral et l'extension loco-régionale sont aussi déterminants [26, 33, 59].

L'extension d'un thrombus dans la veine rénale ou dans la veine cave n'affecte pas le pronostic en l'absence d'atteinte de la paroi cave ou d'extension capsulaire ou ganglionnaire [27, 45, 49, 69].

Le pronostic dépend aussi des circonstances de découverte [16, 106].

La survie à 5 ans est de 95% pour les tumeurs de découverte fortuite et de 61% pour les tumeurs symptomatiques [8].

2. Le grade nucléaire

FÜHRMAN, en 1982, a proposé une classification pronostique des tumeurs du rein selon 4 grades [20].

Le grade nucléaire le plus élevé est déterminant, même s'il est minoritaire.

Cette classification est basée sur la taille et le contour des noyaux, et l'aspect des nucléodes. Le grade nucléaire est corrélé à la survie. La survie à 5 ans est de 76% pour le grade I, 72% pour le grade II, 51% pour le grade III, 43% pour le grade IV.

En pratique, il faut séparer les bas grades (I et II) dont la survie à 5 ans est de 70% et les hauts grades (III et IV) dont la survie à 5 ans est inférieure à 50% (Figure 1c) [7, 41, 44, 55, 87, 93].

3. Le type histologique

L'impact pronostique est difficile à établir du fait de rapports contradictoires dans la littérature. FÜHRMAN et MEDEIROS attribuent un pronostic péjoratif aux tumeurs tubulo-papillaires avec 50% de formes métastatiques d'emblée [20, 56, 62].

Dans ces tumeurs, GREEN ne retrouve pas d'influence significative sur le pronostic [25].

Néanmoins, parmi les 6 types histologiques de carcinome à cellules rénales, l'oncocytome est une tumeur bénigne, le carcinome à cellules chromophobes est de meilleur pronostic que le carcinome à cellules claires [5]; à l'opposé, les tumeurs sarcomatoïdes et les carcinomes des tubes collecteurs de Bellini ont un pronostic péjoratif [54].

4. L'infiltration vasculaire microscopique

L'infiltration vasculaire microscopique se définit par l'atteinte de l'endothélium des veines péri-tumorales.

MRSTIK, sur une étude rétrospective de 70 patients, a montré que 12% des tumeurs avaient un thrombus tumoral de la veine rénale et 24% une infiltration vasculaire microscopique [61].

Ce critère anatomo-pathologique semble plus performant que l'embol vasculaire.

La survie à 5 ans sans récurrence est de 55% en cas d'embol vasculaire et de 80% en l'absence d'embol vasculaire. La survie à 5 ans sans récurrence est de 35% en cas d'infiltration vasculaire microscopique et de 90% en l'absence d'infiltration vasculaire.

Dans cette étude, 80% des patients au stade métastatique avaient une infiltration vasculaire microscopique.

VAN POPPEL, sur une étude rétrospective de 180 cas, a confirmé cette notion [107] :

- 28% des patients présentaient une infiltration vasculaire microscopique avec une progression pour 39% d'entre-eux à 72 mois.

- Parmi les patients sans infiltration vasculaire, 6% ont eu une progression à 120 mois.

En étude multi-factorielle, l'infiltration vasculaire microscopique est le facteur le plus discriminant sur la survie sans récurrence.

La survie à 5 ans sans récurrence est de 50% en présence d'une infiltration vasculaire microscopique et de 89% en l'absence d'infiltration (Figure 1d).

Ces études devraient encourager les anatomo-pathologistes à donner les définitions d'envahissement vasculaire sur les compte-rendus histologiques [43, 61, 107].

B. L'extension ganglionnaire et métastatique

1. Le pronostic est lié à l'atteinte ganglionnaire

La fréquence de l'atteinte ganglionnaire au diagnostic est de 6 à 18% [5, 29, 41, 92].

Dans la plupart des cas, il existe une extension métastatique à distance.

En cas d'atteinte ganglionnaire, la survie à 5 ans est de 5 à 30% et la survie à 10 ans est de 0 à 5% (Figure 1e).

Le type d'atteinte ganglionnaire, microscopique ou macroscopique, influence la survie. La survie à 5 ans est de 37% dans les envahissements microscopiques et de 2% dans les envahissements macroscopiques [4, 22, 78, 101].

L'impact pronostique de la lymphadénectomie est discuté. Lors d'un envahissement ganglionnaire limité, la valeur thérapeutique de la lymphadénectomie peut être envisagée. Ceci repose sur des études non randomisées. La survie à 5 ans est de 44% en cas de lymphadénectomie régionale et de 26% en l'absence de lymphadénectomie [77]. GOLIMBU confirme l'intérêt thérapeutique de la lymphadénectomie avec une survie à 5 ans de 60% [23, 24].

Il faut rester prudent sur l'interprétation de ces résultats.

L'analyse des études randomisées en cours permettra de répondre à cette question [32].

2. Le pronostic est lié à l'extension métastatique

L'extension métastatique au diagnostic existe dans 15 à 20% des cas.

Les principaux sites métastatiques sont les poumons, les ganglions, le foie, les os, la surrenale, le système nerveux central.

Le pronostic est basé sur le délai d'apparition des métastases, leur siège, le nombre de sites métastatiques.

Le pronostic est péjoratif avec une survie à 5 ans de 5 à 10%.

Les métastases asynchrones ont un meilleur pronostic que les métastases synchrones.

La métastase unique est de meilleur pronostic et ce d'autant qu'elle est pulmonaire [68 - 53].

L'atteinte métastatique d'un seul organe en dehors du poumon a un pronostic équivalent à l'atteinte de plusieurs organes [53].

Le pronostic des patients métastatiques dépend de 5 facteurs : l'état général, le délai entre le diagnostic et la métastase, le nombre de sites métastatiques, la perte de poids, la mauvaise tolérance à une chimiothérapie antérieure.

C. Les facteurs biologiques

- 1. La morphométrie nucléaire**
- 2. L'ADN ploïdie**
- 3. Les facteurs de prolifération**
- 4. Les mécanismes d'adhérence cellulaire**
- 5. La protéine p53**
- 6. La génétique**
- 7. Les autres facteurs biologiques**

De nombreux facteurs biologiques ont été évalués dans le cancer du rein : la morphométrie nucléaire, la ploïdie, les facteurs de prolifération, la cytogénétique, les protéines d'adhérence (Figure 2).

D'autres sont en cours d'évaluation et ne sont que cités à la fin de notre exposé.

1. La morphométrie nucléaire

La morphométrie nucléaire utilise une imagerie assistée par informatique. Il s'agit d'une technologie reproductible éliminant tout facteur subjectif. Elle prend en compte un grand nombre de paramètres nucléaires [3]. Certaines techniques permettent une étude de ces paramètres en 3 dimensions.

Les paramètres étudiés sont basés sur les études de mesure d'axe, de diamètre, de périmètre, de volume.

Le volume moyen et le plus petit diamètre du noyau sont 2 éléments pronostiques déterminants en étude multi-factorielle.

Le pronostic diffère selon le volume moyen du noyau.

Lorsque le volume moyen du noyau est inférieur à 270 μm^3 , la survie est de 96% à 10 ans; lorsque le volume moyen des noyaux est supérieur ou égal à 270 μm^3 , la survie est de 37% à 5 ans [21].

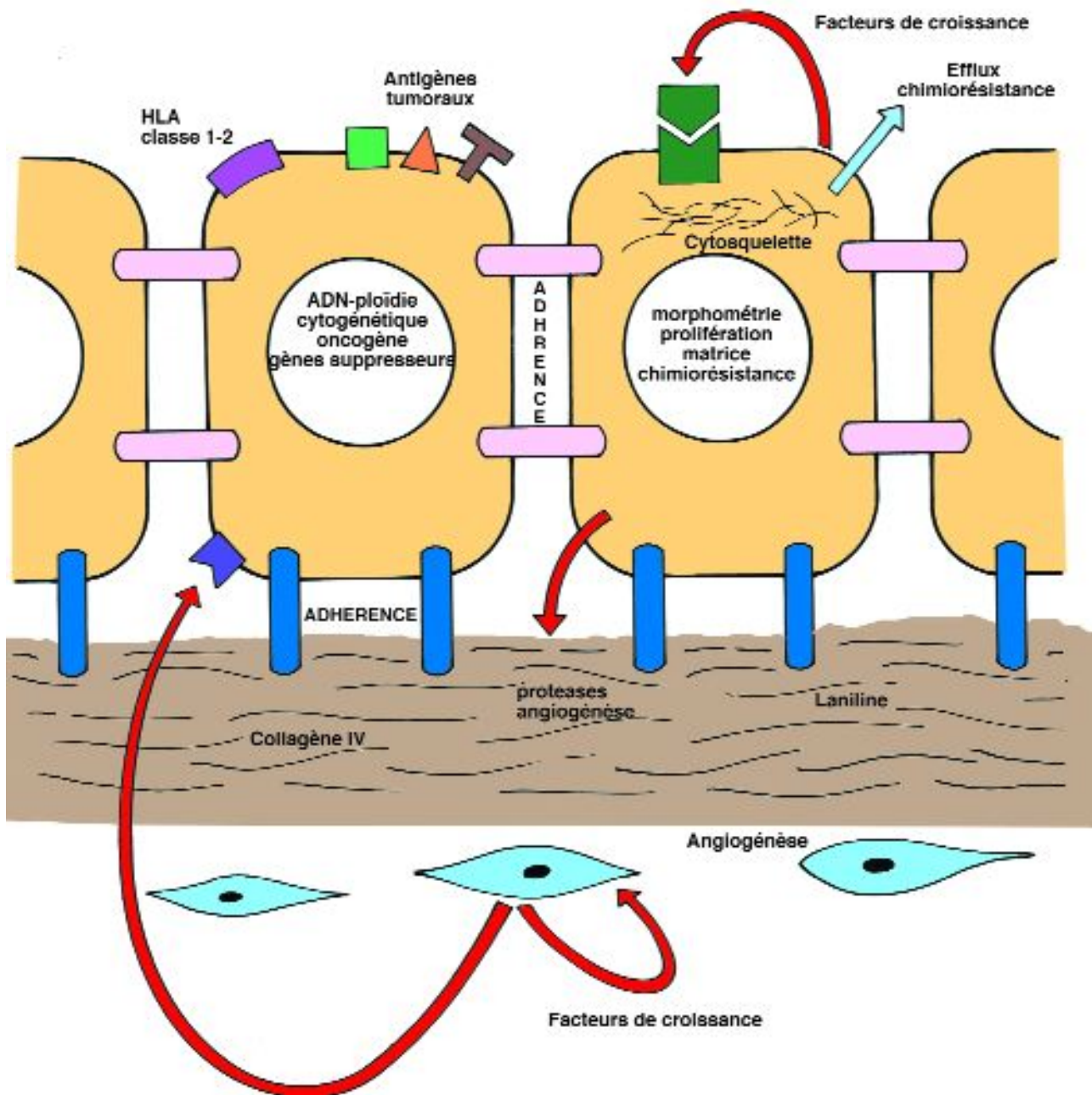
Ces résultats ont été confirmés par d'autres auteurs [64, 67, 83, 84].

Une étude multi-factorielle a rapporté comme éléments prédictifs: le grade, le stade, la ploïdie, la mesure du plus petit diamètre nucléaire [83].

Ces 4 éléments pronostiques pondérés sont réunis pour établir un indice pronostique compris entre 0 et 8 (Figure 1f) : une tumeur pT1 G1, diploïde, avec un petit diamètre nucléaire inférieur à 2 mm a un facteur de risque 0; une tumeur pT3 GIV, aneuploïde, avec un petit diamètre nucléaire supérieur à 2,5 mm a un indice à 8.

Cette étude multi-factorielle permet de différencier l'évolution des patients au sein d'un même groupe pronostique [83].

Figure 2 : L'organisation d'un épithélium avec représentation schématique de l'expression d'antigènes tumoraux, HLA, protéines d'adhérence, organisation nucléaire, cytosquelette et relation stroma-cellule



2. L'ADN - ploïdie

- C'est l'étude du contenu en ADN du noyau.

L'aneuploïdie est en concordance avec le stade tumoral et l'évolution [17].

- Les tumeurs sont aneuploïdes dans 74% des cas, les 3/4 d'entre elles sont des stades avancés .

- La survie à 10 ans est corrélée au caractère diploïde des tumeurs. Tous les patients aneuploïdes sont décédés à 10 ans [48].

- LJUNGBEG en effectuant 8 prélèvements par tumeur a confirmé l'hétérogénéité tumorale avec dans 44 % des cas, la coexistence de clones diploïdes et aneuploïdes dans la même tumeur [51].

- Ce même auteur a montré une concordance entre la ploïdie de la tumeur primitive et les métastases dans 60 % des cas [50-52].

- Sur une étude de 108 patients, RUIZ-CERDA a rapporté 64% de tumeurs diploïdes et 36% de tumeurs aneuploïdes dont 26% sont homogènes (aneuploïdes et tétraploïdes), 10% avaient plusieurs pics d'aneuploïdie. Les tumeurs aneuploïdes avaient un risque de progression significativement supérieur aux tumeurs diploïdes (64% versus 22%). La durée moyenne de progression est de 33 mois pour les tumeurs aneuploïdes [84].

- L'apport de la ploïdie au stade métastatique est discuté dans la littérature :

- LJUNGBERG a montré une survie péjorative pour les patients métastatiques dont la tumeur est aneuploïde [52].

- PAPAPOPOULOS a étudié la ploïdie sur 55 cancers du rein traités par interféron et vinblastine. La ploïdie n'apparaît pas comme facteur pronostique de réponse au traitement . Le Ki 67 et le site métastatique sont les 2 facteurs pronostiques de réponse ($p < 0,001$) [70].

- L'intérêt pronostique de la ploïdie n'est pas partagé par tous les auteurs. Ceci est peut être l'illustration de l'hétérogénéité tumorale [10, 31, 47, 48, 97].

3. Les facteurs de prolifération

a) L'index mitotique

- L'index mitotique est le nombre de mitoses par champ (x40). Il est le reflet de l'activité de prolifération cellulaire.

- Dans le cancer du rein, il est entre 0 et 15 ($3 \pm 3,3$).

L'index mitotique est corrélé au grade avec une valeur égale à 0 pour le grade I, 1,5 pour le grade II et 6,8 pour le grade III [35].

Tableau 1. Analyse multifactorielle selon le stade de Robson, le grade et les 3 facteurs de prolifération [13].

	Paramètre	t	P
Stade II	0.095	0.150	0.44
Stade III	1.260	2.775	0.003
Stade IV	2.244	5.269	< 0.0001
Grade II	0.489	0.913	0.182
Grade III	0.004	0.006	0.49
Ki-67	0.041	2.378	0.009
AgNOR	0.165	3.373	0.0004
PCNA	0.033	3.344	0.0005

b) Ki-67

- Ki 67 est un anticorps qui reconnaît un antigène nucléaire présent au sein des cellules en cycle. Ki 67 codé par un gène présent sur le chromosome 10, marque les noyaux des cellules en dehors de la phase G₀ avec une expression apparaissant pendant la phase G₁, une augmentation pendant les phases suivantes du cycle cellulaire et une disparition de l'expression du Ki-67 après mitose.

- 116 cancers du rein ont été étudiés par immuno-histochimie avec un anticorps Ki-67 (MIB1) [1]. Les résultats ont été les suivants : le pourcentage de cellules positives pour le Ki-67 avaient des variations au sein même d'une tumeur et d'une tumeur à l'autre : 1 à 70 % de cellules positives avec une moyenne de 13 %. Il existait une bonne corrélation avec le grade et l'index mitotique.

Les tumeurs de grade II sont séparées en 2 groupes pronostiques différents selon le Ki-67 ($p = 0,0098$) [1].

La plupart des séries ont confirmé la place pronostique du Ki-67 [13, 14, 90] :

- Deux groupes de patients ont été créés selon la positivité du Ki-67, avec une survie différente ($p = 0,0016$ avec un seuil à 7%) [1, 35].

- DELAHUNT, sur une série de 206 cancers du rein, a étudié 3 marqueurs de prolifération : Ki-67 ; Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) et silver-staining nuclear organizer region (AgNORS) (Tableau 1) [13].

Ki-67 avec un seuil de positivité à 6 % sépare les patients en 2 groupes avec une survie différente : la survie à 4 ans est de 68 % ($Ki \leq 6$) et 18 % ($Ki > 6$).

Ki-67, PCNA et AgNORS ont tous un intérêt pronostique concernant la survie en études multi-factorielles avec de faibles indices de corrélation [13].

- D'autres études comparant plusieurs facteurs de pro-

lification (Ki-67, Ag NORS, 3 H, Thymidine, PCNA, ploïdie), ont confirmé l'intérêt du Ki-67 dans la survie [31, 35, 70, 73, 94, 97].

- Parmi les patients traités par Interféron et Vinblastine, une série a étudié en analyse multi-factorielle les éléments pronostiques favorables pour déterminer les patients répondeurs au traitement : le Ki-67 et le site métastatique ont été les 2 facteurs les plus significatifs [70, 71].

Les limites de ces études sur le Ki-67 sont celles de l'immuno-histochimie, qui repose sur un compte subjectif des cellules positives. L'analyse d'images devrait effacer cette critique.

c) AgNORS

- Une augmentation du nombre de grains argyrophiles est contemporaine d'une prolifération cellulaire.
- La quantification des organisateurs nucléolaires (NORS) a été corrélée au grade cellulaire [88, 91].
- Il existe une bonne corrélation entre le nombre de grains argyrophile et la survie : 3 groupes de patients sont répartis selon le nombre de grains argyrophiles, 1 à 3, 4 à 5 et 6 à 8. La survie à 5 ans est respectivement de 80, 68 et 29 % [97].
- Une série de 87 cancers du rein étudie différents facteurs pronostiques, le Ki-67, AgNORS, le PCNA avec une bonne corrélation entre eux et avec la survie. Seule la ploïdie n'a pas dans cette étude un intérêt pronostique [97].

4. Les mécanismes d'adhérence cellulaire

L'adhérence cellulaire assure la cohésion architecturale d'un tissu, grâce à des attaches solides entre les cellules, et entre les cellules et la membrane basale. La perte de la cohésion architecturale est un des événements précoces à l'origine de la diffusion métastatique [104].

Les molécules assurant l'adhérence cellulaire, comprennent les cadhérines, les intégrines, des immunoglobulines, et sont regroupées au sein de vastes familles:

- Inter cellular Adhesion Molecule (ICAM1)
- Vascular Cell Adhesion Molecule (VCAM)
- Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule (ELAM)
- La E-Cadhérine est une molécule responsable de l'adhésion des cellules entre-elles et est exprimée dans la plupart des épithéliums. Il s'agit d'un mécanisme calcium dépendant. Dans le cancer du rein, son expression est diminuée et corrélée à l'agressivité de la tumeur.

E-Cadherine est exprimée dans le rein sain par les cellules tubulaires distales et les cellules du tube collecteur [34, 85, 96]. Les cellules du tube proximal n'expriment pas E-Cadherine.

Dans le carcinome à cellules rénales, l'expression de E-Cadherine a été réduite dans les carcinomes à cellules claires, constante dans les tumeurs tubulopapillaires et les tumeurs à cellules chromophobes [34, 60, 96, 113].

L'expression de E-Cadhérine étudiée par KATAGIRI sur 114 cancers du rein a été retrouvée dans 19% des cas localisés et dans aucun cas de cancer du rein métastatique [38]. De plus, il existe une corrélation entre la perte de l'expression de E-Cadhérine, le stade et la survie. L'expression Cadhérine 6 est un facteur de bon pronostic [76, 89].

- Les intégrines assurent l'adhérence entre cellules basales et membrane basale ou cellules endothéliales. La sous unité $\alpha 4 \beta 1$ et l'antigène VLA-4 interviendraient dans l'acquisition d'un phénotype métastatique [2, 40, 66, 99, 108].
- La présence de cytokines module l'expression des molécules d'adhérence [18,112]. Ainsi IL1, TNFa, PMA augmente selon un ratio de 1 à 3 l'adhésion de cellules de lignée tumorale au niveau de l'endothélium (Human umbilical vein endothelial cell : HUVEC) [95].

Les ligands dans cette étude sont au niveau des cellules rénales : sialyl Lewis x (ELAM1) et VLA-4 (VCAM-1) (Very late Antigen).

- Des études in vitro bloquent par anticorps les molécules d'adhérence (anti CAM) : le traitement par anticorps anti sialyl Lewis X réduit l'adhérence cellulaire de différentes lignées de 23 à 47% et pourrait être la base de nouveaux concepts thérapeutiques [95].

5. La protéine p53

Une mutation du gène de la protéine 53 est retrouvé fréquemment dans les tumeurs solides. Ce gène est au centre de la régulation de la prolifération cellulaire. Il induit un arrêt du cycle en G1 ou programme la mort cellulaire (Apoptose). L'intérêt pronostique de l'expression de la protéine 53 n'est pas formellement démontré dans les cancers du rein contrairement à la majorité des autres tumeurs pleines. L'expression de la protéine p53 est plus faible que dans les autres tumeurs, situées entre 30 et 50% [72, 73]. L'expression de la protéine p53 n'est pas statistiquement différente dans les tumeurs localisées ou métastatiques [72, 73].

La plupart des études en régression multi-variée ont confirmé l'intérêt pronostique du stade, du grade, de

différents facteurs de prolifération mais pas celui de l'expression de la p53 [37, 42, 46, 72, 80, 103].

WALSH a étudié l'expression de p53 sur des cancers du rein, en utilisant 2 anticorps différents : l'anticorps polyclonal NCL-CB1 et l'anticorps monoclonal D07. Les résultats sur 96 cas montrent sur tissu déparaffiné un comptage de cellules positives inférieur pour D07 : (généralement utilisé dans la littérature : 7% pour l'anticorps monoclonal D07 et 25 % pour l'anticorps NCL-CB1) [74, 109]. Ceci souligne la nécessité d'obtenir des standards de méthodologie et de technologie afin que l'analyse de la littérature soit plus instructive.

Une série a étudié l'expression de la protéine p53 sur 175 cancers du rein étudiés par l'anticorps monoclonal D07. Il s'agit du rapport de la littérature le plus favorable pour p53. 28% de mutation du gène a été mise en évidence. Il existait une bonne corrélation entre le stade et le grade. 85 % des tumeurs métastatiques expriment p53. La survie spécifique à 10 ans des tumeurs de stade I de Robson est de 87% pour les p53 négatives, 62% pour les p53 positives. L'intérêt pronostique de p53 est confirmé par étude multi-variée [103].

Au total, contrairement aux autres tumeurs l'intérêt pronostique de p53 est encore discuté dans le cancer du rein. La majorité des études multi-factorielles concluent à l'intérêt pronostique supérieur des différents facteurs de prolifération, avec un intérêt pronostique de p53 faible ou non retrouvé.

6. La génétique

Dans les carcinomes à cellules rénales, trois gènes sont connus: 2 sont situés sur le bras court du chromosome 3 (l'un est impliqué dans les carcinomes à cellules claires des formes familiales et l'autre dans les cancers sporadiques), le 3ème gène (Met) est situé sur le chromosome 7 et est impliqué dans les tumeurs tubulo-papillaires.

La connaissance de la tumorigénèse rénale repose sur les avancées de la biologie moléculaire. Il existe des phases de promotion tumorale induites par les transformations du gène concerné. La poursuite du développement tumoral et l'acquisition d'un phénotype métastatique sont dus à des événements génétiques successifs.

Pour les carcinomes à cellules claires, l'événement précoce siègerait au niveau du bras court du chromosome 3, la perte du chromosome 14 est un événement plus tardif [36].

Pour les tumeurs tubulo-papillaires, les trisomies 16, 12, 20 et la délétion du 14 sont les témoins de l'agressivité tumorale [15, 111].

Actuellement, les études sont insuffisantes pour permettre une approche pronostique précise.

Il sera possible dans les années à venir de connaître le stade d'évolution de la tumeur grâce à son identité génotypique.

Il sera peut-être possible grâce à la thérapie génique de réparer les lésions, d'introduire les matériels chromosomiques manquants, de rétablir le fonctionnement des gènes, à l'origine de la fabrication de cytokines.

7. Les autres facteurs en voie d'évaluation

De nombreux facteurs pronostiques ont été décrits sans être confirmés.

- VS-CRP-Ferritine
- IL 6
- Activité télomérasique
- bcl-2
- Progélatinase A
- nm 23
- TATI
- Altération de la présentation Ag

a) Il faut citer les *modifications biologiques classiques* traduisant l'altération des défenses immunitaires ou la sécrétion de facteurs hormonaux par la tumeur dans le cadre de syndromes para-néoplasiques (augmentation de la vitesse de sédimentation, CRP, Ferritine, Calcium, Erythropoïétine, Enolase.....) [9, 39, 75, 86].

b) L'*interleukine 6* sérique détectée avant traitement par cytokine est de mauvais pronostic : la survie médiane est à 8 mois si IL6 est présente, 16 mois si elle est absente [6, 102].

L'interleukine 6 serait produite par les cellules du carcinome rénal et pourrait expliquer l'apparition de certains syndromes para-néoplasiques [106].

c) La dérégulation de l'*activité télomérasique* serait un facteur à l'origine du cancer et de la formation de lignée immortelle. Cette activité télomérasique est détectée dans 60 à 100 % des cancers du rein et 70% des onco-cytomes. Par contre, l'angio-myolipome et le tissu rénal normal n'ont pas d'activité télomérasique [19].

d) L'expression de *bcl-2*, reflet de l'inhibition de l'apoptose, est inconstante dans le cancer du rein. Elle est rarement retrouvée dans le carcinome à cellules claires, toujours retrouvée dans les tumeurs tubulo-papillaires [74].

e) **La progélatinase A** fait partie des métallo-protéases. Il s'agit d'une protéase capable de dégrader le collagénase IV présent dans la membrane basale. L'expression de la progélatinase est inversement proportionnelle à la survie de 26 patients étudiés ($p = 0.04$) [110].

f) **n m 23** est un gène présent en 17q22. Son activité de gène suppresseur ainsi que son intérêt pronostique reste imprécis. Une étude récente rapporte une corrélation entre n m 23 et un pronostic péjoratif [105].

g) Tumor Associated Trypsin Inhibitor : **TATI**. Il existe une bonne corrélation avec le stade. La spécificité et la sensibilité sont respectivement de 65 et 69 %. Son dosage sérique décroît après néphrectomie élargie (112 μg vs 46 μg). Son intérêt dans le suivi post-opératoire mérite d'être confirmé [30, 57].

h) **L'altération du mécanisme de reconnaissance de l'antigène tumoral** pourrait être à l'origine de la mauvaise reconnaissance du système immunitaire dans le cancer du rein. Il s'agit d'une dynamique complexe d'altération de la présentation d'antigènes tumoraux aux cellules de classe 1 [79].

8. Au total

• **Les facteurs pronostiques "classiques"** représentent toujours les bases solides sur lesquelles nos indications thérapeutiques reposent : âge, état général, stade, grade.

• Parmi les **éléments biologiques**, les apports de la morphométrie nucléaire et des facteurs de la prolifération cellulaire sont actuellement des éléments pronostiques précieux : les facteurs de prolifération Ki 67, AgNORS, PCNA sont le plus souvent retrouvés comme facteurs pronostiques dans le cancer du rein localisé avec un intérêt plus marqué pour Ki 67. La ploïdie est parfois mise en cause par des rapports contradictoires et p 53 semble de peu d'intérêt dans le cancer du rein. Parmi les nombreux facteurs pronostiques étudiés avant traitement en phase métastatique, Ki 67 est retrouvé comme facteur favorable de la réponse à l'interféron et à la vinblastine.

• **L'approche pronostique doit être multi-factorielle :**

- La base de l'analyse pronostique repose sur les arguments cliniques et anatomo-pathologiques.

- L'étude de la morphométrie nucléaire et des facteurs de prolifération sont des atouts pronostiques au stade localisé ou métastatique.

- Enfin, les autres éléments biologiques méritent d'être étudiés dans le cadre de protocoles prospectifs, au sein d'études multicentriques.

- De nouveaux concepts thérapeutiques telle la thérapie génique, la modulation de la chimiorésistance et de l'adhérence cellulaire pourraient bouleverser dans les années à venir le pronostic actuel.

L'essentiel

- MALDAZYS J., deKERNION J.B. Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. J. Urol., 1986, 136, 376-379.
- PAPADOPOULOS I., RUDOLPH P., WEICHERT-JACOBSEN K., Value of p53 expression, cellular proliferation, and DNA content as prognostic indicators in renal cell carcinoma. Eur. Urol., 1997, 32, 110-117.
- RUIZ-CERDA J.L., HERNANDEZ M., GOMIS F., VERA C.D., KIMLER B.F., O'CONNOR J.E., JIMENEZ-CRUZ F. Value of deoxyribonucleic acid ploidy and nuclear morphometry for prediction of disease progression in renal cell carcinoma. J. Urol., 1996, 155, 459-465.
- TRASHER J.B., PAULSON D.F. Prognostic factors in renal cancer. Urol. Clin. North Am., 1993, 20, 2, 247-262.
- Van POPPEL, VANDENDRIESSCHE H., BOEL K., et al., Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma. J. Urol., 1997, 158, 45-49.

REFERENCES

1. AALTOOMA S., LIPPONEN P., ALA-OPAS M., ESKELINEN M., SYRJÄNEN K. Prognostic Value of Ki-67 expression in renal cell carcinomas. Eur. Urol., 1997, 31, 350-355.
2. ANASTASSIOU G., DUENSING S., STEINHOFF G., KIRCHNER H., GANSER A., ATZPODIEN J. In vivo distribution of integrins in renal cell carcinoma : integrin-phenotype alteration in different degrees of tumor differentiation and VLA-2 involvement in tumor metastasis. Cancer Biother, 1995, 10, 287-292.
3. ARTACHO-PERULA P., ROLDAN-VILLOBOS R., MARTINEZ-CUEVAS J.F., et al. Nuclear quantitative grading by discriminant analysis of renal cell carcinoma samples. A patient survival evaluation. J. Pathol., 1994, 3, 105-114.
4. BASSIL B., DOSORETZ D.E., PROUT G.R. Validation of the tumor, nodes and metastasis classification of renal cell carcinoma. J. Urol., 1985, 134, 450-454.
5. BELLDEGRUN A., FRANKLIN J.R., FIGLIN R. Commentary on prognostic factors in renal cell carcinoma. J. Urol., 1995, 154, 1274.
6. BLAY J.Y., NEGRIER S., COMBARET V., ATTALI S., GOILLOT E., MERROUCHE Y., MERCATELLO A., RAVAVULT A., TOUTRANI J.M., MOSKOVITCHENKO J.F., et al. Serum level of interleukin 6 as a prognosis factor in metastatic renal cell carcinoma. Cancer Res., 1992, 52, 3317-3322.
7. BRETHER D., LECHEVALLIER E., DE FROMONT M., SAULT M.C., RAMPAL M., COULANGE C. Prognostic value of nuclear grade of renal cell carcinoma. Cancer, 1995, 76, 2543-2549.
8. BRETHER D., LECHEVALLIER E., EGHAZARIAN C., GRISONI V., COULANGE C. Prognostic significance of incidental renal cell carcinoma. Eur. Urol., 1995, 27, 319-323.
9. CHASAN S.A., POTHEL L.R., HUBEN R.P. Management and prognostic significance of hypercalcemia in renal cell carcinoma. Urology, 1989, 33, 167-170.
10. CHIN J.I., PONTES J.E., FRANKFURT O.S. Flow cytometric deoxyribonucleic acid analysis of primary and metastatic human renal cell carcinoma. J. Urol., 1985, 133, 582-585.

11. CINQUALBRE J., PY J.M., GOLDSCHMIDT P., BOLLACK C. Le cancer du rein. A propos d'une série de 237 cas. *Ann. Urol.*, 1981, 15, 368-370.
12. CITTERIO G., BERTUZZI A., TRESOLDI M., GALLI L., DI LUCCA G., SCAGLIETTI U., RUGARLI C. Prognostic Factors for survival in metastatic renal cell carcinoma : retrospective analysis from 109 consecutive patients. *Eur. Urol.*, 1997, 31, 286-291.
13. DELAHUNT B., BETHWAITE P.B., THORNTON A., RIBAS J.L. Proliferation of renal cell carcinoma assessed by fixation-resistant polyclonal Ki-67 antibody labeling. Correlation with clinical outcome. *Cancer* 1995, 75, 2714-2719.
14. de RIESE W.T.W., CRABTREE W.N., ALLHOF E.P., WERNER M., LIEDKE S., LENIS G., ATZPODIEN J., KIRCHNER H. Prognostic significance of Ki-67 immunostaining in nonmetastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1993, 11, 1804-1808.
15. DIJKHUIZEN T., Van den BERG E., Van den BERG A., STORKEL S., de JONG B., SEITZ G., HENN W. Chromosomal findings and p53-mutation analysis in chromophilic renal-cell carcinomas. *Int. J. Cancer*, 1996, 68, 47-50.
16. DINNEY CPN, AWAD SA, GAJEWSKI JB et al. Analysis of imaging modalities, staging systems, and prognostic indicators for renal cell carcinoma. *Urology*, 1992, 39, 122-129.
17. DI SILVERIO F., GALLUCCI M., FLAMMIA G.P., DE VICO A., CAPONERA M., ELEUTERI P., FORTE D., CAVALLO D., DE VITA R. Biological and clinical implication of cellular DNA content in renal cell carcinomas. *Eur. Urol.*, 1992, 21, (suppl 1), 43-47.
18. FORTIS C., GALLI L., CONSOGNO G., CITTERIO G., MATTEUCCI P., SCAGLIETTI U., BUCCI E. Serum levels of soluble cell adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, E-selecting) and of cytokine TNF-alpha increase during interleukin-2 therapy. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1995, 76, 142-147.
19. FRANKLIN J.R., FIGLIN R., BELLDEGRUN A. Renal cell carcinoma: Basic biology and clinical behavior. *Sem. Urol. Oncol.*, 1996, 14, 4, 208-215.
20. FUHRMAN S.A., LASKY L.C., LIMAS C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1982, 6, 655-663.
21. FUJIKAWA K., SASAKI M., AOYAMA T., ITOH T. Role of volume weighted mean nuclear volume for predicting disease outcome in patients with renal cell carcinoma. *J. Urol.*, April 1997, 157, 1237-1241.
22. 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, 468-474.
23. GOLIMBU M., AL-ASKARI S., TESSLER A., MORALES P. Aggressive treatment of metastatic renal cancer. *J. Urol.*, 1986, 136, 805-807.
24. GOLIMBU M., JOSHI P., SPERBER A., et al. Renal cell carcinoma: survival and prognostic factors. *Urology*, 1986, 27, 291-301.
25. GREEN LK, AYALA AG, RO JY et al. Role of nuclear grading in stage I renal cell carcinoma. *Urology*, 1989, 34, 310-315.
26. GUINAN P. D., VOGELZANG N.J., FREMGEN A.M., CHMIEL J.S., SYLVESTER J.L., SENER S.F., IMPERATO J.P. Renal cell carcinoma : tumor size, stage and survival. *J. Urol.*, 1995, 153, 901-903.
27. HATCHER PA, ANDERSON EE, PAULSON DF et al. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J. Urol.*, 1991, 145, 20-24.
28. HATHORM R.W., TSO C.L., KABOO R., PANG S., FIGLIN R., SAWYERS C., de KERNION J.B., BELLDEGRUN A. In vitro modulation of the invasive and metastatic potentials of human renal cell carcinoma by interleukine-2 and/or interferon-alpha gene transfer. *Cancer*, 1994, 74, 1904-1911.
29. HERLLINGER A., SCHROTT K.M., SCHOT G., SIGEL A. What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma? *J. Urol.*, 1991, 146, 1224-1227.
30. HOBARTH K., HALLAS A., KRAMER G., AULITZKY W., GOMAHR A., STEINER G., MARBERGER M. Tissue polypeptide-specific antigen in renal cell carcinoma. *Eur. Urol.*, 1996, 30, 89-95.
31. HOFMOCKEL G., TSATALPAS P., MULLER H., DAMMRICH J., POOT M., MAURER-SCHULTZE B., MULLER-HERMELINK H.K., FROHMULLER H.G., BASSUKAS I.D. Significance of conventional and new prognostic factors for locally confined renal cell carcinoma. *Cancer*, 1995, 76, 296-306.
32. JACQMIN D., BLOUM J.H., VAN POPPEL H., et al. Valeur de la lymphadénectomie dans le cancer du rein non métastatique. Résultats préliminaires d'une étude phase III de l'E.O.R.T.C. *Prog. Urol.*, 1992, 2 (suppl.), A3.
33. JACQMIN D., SAUSSINE C., ROCA D., ROY C., BOLLACK C. Multiple tumor in the same kidney: incidence and therapeutic implications. *Eur. Urol.*, 1992, 21, 32-34.
34. JIN T.X., KAKEHI Y., MOROI S., YOSHIDA O. E-cadherin expression and histopathological features in renal cell carcinomas. *Hinyokika kyo*, 1995, 41, 653- 657.
35. JOCHUM W., SCHRODER S., al-TAHA R., AUGUST C., GROSS A.J., BERGER J., PADBERG B.C. Prognostic significance of nuclear DNA content and proliferative activity in renal cell carcinomas. A clinicopathologic study of 58 patients using mitotic count, MIB-1 staining, and DNA cytophotometry. *Cancer*, 1996, 77, 514-521.
36. JUNKER K., SCHLICHTER A., JUNKER U., KNOFEL B., KOSMEHL H., SCHUBERT J., CLAUSSEN U. Cytogenetic, histopathologic, and immunologic studies of multifocal renal cell carcinoma. *Cancer*, 1997, 79, 975-981.
37. KAMEL D., TURPEENNIEMI-HUJANEN T., VAHAKANGAS K., PAAKKO P., SOINI Y. Proliferating cell nuclear antigen but not p53 or human papillomavirus DNA correlates with advanced clinical stage in renal cell carcinoma. *Histopathology*, 1994, 25, 339-347.
38. KATAGIRI A., WATANABE R., TOMITA Y. E-cadherin expression in renal cell cancer and its significance in metastasis and survival. *Br. J. Cancer*, 1995, 71, 376-379.
39. KIRKALI Z., ESEN A.A., KIRKALI G., GUNER G. Ferritin : a tumor marker expressed by renal cell carcinoma. *Eur. Urol.*, 1995, 28, 131-134.
40. KORHONEN M., SARIOLA H., GOULD V.E., KANGAS L., VIRTANEN I. Integrins and laminins in human renal carcinoma cells and tumors grown in nude mice. *Cancer Res.*, 1994, 54, 4532-4538.
41. KOUTANI A., BRETHEAU D., LECHEVALLIER E., de FROMONT M., RAMPAL M., COULANGE C. Les facteurs pronostiques de l'adénocarcinome rénal : étude d'une série de 233 patients. *Prog. Urol.*, 1996, 6, 884-890.
42. KUCZYK M.A., SERTH J., BOKEMEYER C., JONASSEN J., ARNDT H., PAESLACK U., WERNER M., TAN H.K., JONAS U. Detection of p53 gene alteration in renal-cell cancer by micropreparation techniques of tumor specimens. *Int. J. Cancer*, 1995, 64, 399-406.
43. LANG H., WAGNER M., FATH C., HAVEL D., SAUSSINE C., JACQMIN D. Is microscopic venous invasion (MVI) a prognosis

- factor in non metastatic renal cell carcinoma (RCC): a long term follow up study? Communication acceptée au XIIème Congrès de l'EAU, Paris, septembre 1996.
44. LECHEVALLIER E. Le grade de Fuhrman. *Prog. Urol.*, 1996, 6, 979-980.
 45. LIBERTINO JA, ZINMAN L, WATKINS E Jr. Long-term results of resection of renal cell cancer with extension into inferior vena cava. *J. Urol.*, 1987, 137, 21-24.
 46. LIPPONEN P, ESKELINEN M., HIETALA K., SYRJANEN K., GAMBETTA R.A. Expression of proliferating cell nuclear antigen (PC10), p53 protein and c-erbB-2 in renal adenocarcinoma. *Int. J. Cancer*, 1994, 57, 275-280.
 47. LIZARD G., ROIGNOT P., DUSSERRE-GUION L., MORLEVAT F., MICHIELS- MARZAIS D., FERRY N., TREMEAUX J. C. Characterization of seven kidney tumors by flow cytometry : analysis of cell cycle, DNA content and P-glycoprotein expression. *Eur. Urol.*, 1992, 21,(supp 1), 39-42.
 48. LJUNGBERG B., FORSSLUN G., STENLING R. ZETTERBERG A. Prognostic significance of the DNA content in renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 1986, 135, 422-426.
 49. LJUNGBERG B., STENLING R., OSTERDAHL B., FARRELLY E., ABERG T., ROOS G. Vein invasion in renal cell carcinoma : impact on metastatic behavior and survival. *J. Urol.*, 1995, 154, 1681-1684.
 50. LJUNGBERG B., STENLING R., ROOS G. DNA content and prognosis in renal cell carcinoma. A comparison between primary tumors and metastases. *Cancer*, 1986, 57, 2346-2350.
 51. LJUNGBERG B., STENLING R., ROOS G. DNA content in renal cell carcinoma with reference to tumor heterogeneity. *Cancer*, 1985, 56, 503-508.
 52. LJUNGBERG B., STENLING R., ROOS G. Prognostic value of deoxyribonucleic acid content in metastatic renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 1986, 136, 801-804.
 53. MALDAZYS J., deKERNION J.B. Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. *J. Urol.*, 1986, 136, 376-379.
 54. MANI S., TODD M.B., KATZ K., POO W.J. Prognostic factors for survival in patients with metastatic renal cancer treated with biological response modifiers. *J. Urol.*, 1995, 154, 35-40.
 55. MARRONCLE M., IRANI J., DORE B., LEVILLAIN P., GOUJON J.M., AUBERT J. Prognostic value of histological grade and nuclear grade in renal adenocarcinoma. *J. Urol.*, 1994, 151, 1174-1176.
 56. MEDEIROS L.J., GELB A.B., WEISS L.M. Renal cell carcinoma: prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. *Cancer*, 1988, 61, 1639-1651.
 57. MERIA P., TOUBERT M.E., CUSSENOT O., BASSI S., JANSEN T., DESGRANDCHAMPS F., CORTESSE A., SCHLAGETER M.H., TEILLAC C.P., LE DUC A. Tumor-associated trypsin inhibitor and renal cell carcinoma. *Eur. Urol.*, 1995, 27, 223-226.
 58. MIYAO N., ODA T., SHIGYOU M., TAKEDA K., MASUMORI N., TAKAHASHI A., KITAMURA H., TSUKAMOTO T. Pre-operatively determined prognostic factors in metastatic renal cell carcinoma. *Eur. Urol.*, 1997, 31, 292-296.
 59. MONTIE J.E. Editorial : prognostic factors for renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 1994, 152, 1397-1398.
 60. MORTON R.A., EWING C.M., WATKINS J.J., ISAACS W.B. The E. cadherin cell-cell adhesion pathway in urologic malignancies. *World J. Urol.*, 1995, 13, 364-368.
 61. MRSTIK C., SALAMON J., WEBER R., STOGERMAYER F. Microscopic venous infiltration as predictor of relapse in renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 1992, 148, 271-274.
 62. MUNICHOR M., LICHTIG C., TZIN G., WEISS A. Prognostic significance of granular cell content in renal cell carcinoma. *Eur. Urol.*, 1992, 22, 204-208.
 63. MURAKI J., KOBAYASHI M., SUGAYA Y., HASHIMOTO S., MORITA T., KOBAYASHI Y., TOKUE A. Role of serum E-selecting (ELAM-1) and inflammatory parameters in patients with renal cell carcinoma. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 1996, 87, 831-841.
 64. MURPHY G.F., PARTIN A.W., MAYGARDEN S.J., et al. Nuclear shape analysis for assessment of prognosis in renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 1990, 143, 1103-1107.
 65. MURPHY BR., RYNARD SM., EINHORN LH., LOEHRER PJ. A phase II trial of interferon alpha-2A plus fluorouracil in advanced renal cell carcinoma. A Hoosier Oncology Group Study. *Invest. New Drugs*, 1992, 10, 3, 225-230.
 66. NATALI P.G., HAMBLY C.V., FELDING-HABERMANN B., LIANG B., NICOTRA M.R., Di FILIPPO F., GIANNARELLI D., TEMPONI M., FERRONE S. Clinical significance of alpha(v) beta3 integrin and intercellular adhesion molecule-1 expression in cutaneous malignant melanoma lesions. *Cancer Res.*, 1997, 57, 1554-1560.
 67. NATIV O., SABO E., BEJAR J., HALACHMI S., MOSKOVITZ B. and MISELEVICH I. Departments of Urology and Pathology. A comparison between histological grade and nuclear morphometry for predicting the clinical outcome of localized renal cell carcinoma. *Brit. J. Urol.*, 1996, 78, 33-38.
 68. NEVES R.J., ZINCKE H., TAYLOR W.F. Metastatic renal cell cancer and radical nephrectomy: identification of prognostic factors and patient survival. *J. Urol.*, 1988, 139, 1173-1176.
 69. O'DONOHUE M.K., FLANAGAN F., FITZPATRICK J.M. Surgical approach to inferior vena cava caval extension of renal carcinoma. *Br. J. Urol.*, 1987, 60, 492-496.
 70. PAPADOPOULOS I., RUDOLPH P., WEICHERT-JACOBSEN K., THIEMANN O., PAPADOPOULOS D. Prognostic indicators for response to therapy and survival in patients with metastatic renal cell cancer treated with interferon alpha-2 beta and vinblastine. *Urology*, 1996, 48, 373-378.
 71. PAPADOPOULOS I., WEICHERT-JACOBSEN K., SPRENGER E., WACKER H.H. DNA content and the proliferation marker Ki-67 as prognostic indicators in renal cell carcinoma. *Urol. Int.*, 1994, 53, 181-185.
 72. PAPADOPOULOS I., RUDOLPH P., WEICHERT-JACOBSEN K., Value of p53 expression, cellular proliferation, and DNA content as prognostic indicators in renal cell carcinoma. *Eur. Urol.*, 1997, 32, 110-117.
 73. PAPADOPOULOS I., WEICHERT-JACOBSEN K., WACKER H.H., SPRENGER E. Correlation between DNA ploidy, proliferation marker Ki-67 and early tumor progression in renal cell carcinoma. *Eur. Urol.*, 1997, 31, 49-53.
 74. PARAF F., GOGUSEV J., CHRETIEN Y., DROZ D., Expression of bcl-2 oncoprotein in renal cell tumours. *J. Pathol.*, 1995, 177, 247-252.
 75. PARTIN A.W., CRILEY S.R., STEINER M.S., HSIEH K., SIMONS J.W., LUMADUE J., CARTER H.B., MARSHALL F.F. Serum ferritin as a clinical marker for renal cell carcinoma : influence of tumor volume. *Urology*, 1995, 45, 211-217.
 76. PAUL R., EWING C.M., ROBINSON J.C., MARSHALL F.F., JOHNSON K.R., WHEELLOCK M.J., ISAACS W.B. Cadherin-6, a cell adhesion molecule specifically expressed in the proximal renal tubule and renal cell carcinoma. *Cancer Res.*, 1997, 57, 2741-2748.
 77. PETERS PC., BROWN G.L. The role of lymphadenectomy in the management of renal cell carcinoma. *Urol. Clin. North Am.*, 1980, 7, 705-709.
 78. PETKOVIC S. The value of tumor tissue penetration into the renal veins and lymph nodes as anatomical classification and kidney tumors prognosis parameters. *Eur. Urol.*, 1980, 6, 289-2992.
 79. RADMAYR C., BOCK G., HOBISCH A., KLOCKER H., BARTSCH G., THURNHER M. Dendritic antigen-presenting cells

- from the peripheral blood of renal-cell carcinoma patients. *Int. J. Cancer*, 1995, 63, 627-632.
80. REITER R.E., ANGLARD P., LIU S., GNARRA J.R., LINEHAN W.M. Chromosome 17 p deletions and p53 mutations in renal cell carcinoma. *Cancer Res.*, 1993, 53, 3092-3097.
 81. RICHARD F., SCHAETZ A., CHATELAIN C. Facteurs pronostiques du cancer du rein. Séminaires d'Uro-Néphrologie Pitié-salpêtrière, 1988, 14, 157-175.
 82. ROOSEN J.U., ENGEL U., JENSEN R.H., KVIST E., SCHOU G. Renal cell carcinoma : prognostic factors. *Br. J. Urol.*, 1994, 74, 160-164.
 83. RUIZ J.L., HERNANDEZ M., MARTINEZ J., VERA C., JIMENEZ-CRUZ J.F. Value of morphometry as an independent prognostic factor in renal cell carcinoma. *Eur. Urol.*, 1995, 27, 54-57.
 84. RUIZ-CERDA J.L., HERNANDEZ M., GOMIS F., VERA C.D., KIMLER B.F., O'CONNOR J.E., JIMENEZ-CRUZ F. Value of deoxyribonucleic acid ploidy and nuclear morphometry for prediction of disease progression in renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 1996, 155, 459-465.
 85. SANTAROSA M., FAVARO D., QUAIA M., SPADA A., SACCO C., TALAMINI R., GALLIGIONI E. Expression and release of intercellular adhesion molecule-1 in renal-cancer patients. *Int. J. Cancer*, 1995, 62, 271-275.
 86. SARICA K., TURKOLMEZ K., SOYGUR T., OZER G., YAMAN M.O., BALTACI S., BEDUK Y., MUFTUOGLU Y.Z. Evaluation of urinary glycosaminoglycan excretion in patients with renal cell carcinoma. *Eur. Urol.*, 1997, 31, 54-57.
 87. SELLI C., HINSHAW W.M., WOBBARD B.H., PAULSON D.F. Stratification of risk factors in renal cell carcinoma. *Cancer*, 1983, 52, 899-903.
 88. SERRE I., VIEILLEFOND A., SCHOVAERT D., QUILLARD J., BENOIT G., MARTIN E. Quantification des NORs dans les carcinomes du rein : comparaison avec le grade nucléaire. *Prog. Urol.*, 1992, 2, 196-206.
 89. SHIMAZUI T., GIROLDI L.A., BRINGUIER P.P., OOSTERWIJK E., SCHALKEN J.A. Complex cadherin expression in renal cell carcinoma. *Cancer Res.*, 1996, 56, 3234-3237.
 90. SHIMAZUI T., OOSTERWIJK E., DEBRUYNE F.M.J., SCHALKEN J.A. Molecular prognostic factor in renal cell carcinoma. *Sem. Urol. Oncol.*, 1996, 14, 4, 250-255.
 91. SHIMAZUI T., TOMOBE M., HATTORI K., UCHIDA K., AKAZA H., KOISO K. A prognostic significance of nucleolar organizer region (Ag NOR) in renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 1995, 154, 1522-1526.
 92. SIMINOVITCH J.M., MONTIE J.E., STRAFFON R.A. Prognostic indicators in renal adenocarcinoma. *J. Urol.*, 1983, 130, 20-23.
 93. SOSA R.E., MUECKE E.C., VAUGHAN E.D. Jr. Renal cell carcinoma extending into the inferior vena cava : the prognostic significance of the level of vena caval involvement. *Urol.*, 1984, 132, 1097-1100.
 94. STECK K., EI-NAGGAR A.H. Comparative flow cytometric analysis of Ki-67 and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in solid neoplasms. *Cytometry* 1994, 17, 258-265.
 95. STEINBACH F., TANABE K., ALEXANDER J., EDINGER M., TUBBS R., BRENNER W., STOCKLE M., NOVICK A.C., KLEIN E.A. The influence of cytokines on the adhesion of renal cancer cells to endothelium. *J. Urol.*, 1996, 155, 743-748.
 96. TANI T., LAITINEN L., KANGAS L., LEHTO V.P., VIRTANEN I. Expression of E- and N-cadherin in renal cell carcinomas, in renal cell carcinoma cell lines in vitro and in their xenografts. *Int. J. Cancer*, 1995, 64, 407-414.
 97. TANNAPFEL A., HAHN H.A., KATALINIC A., FIETKAU R.J., KUHN R., WITTEKIND C.W. Prognostic value of ploidy and proliferation markers in renal cell carcinoma. *Cancer*, 1996, 77, 164-171.
 98. TARGONSKI P.V., FRANK W., STUHL DREHER D., GUINAN P.D. Value of tumor size in predicting survival from renal cell carcinoma among tumors, nodes and metastases stage 1 and stage 2 patients. *J. Urol.*, 1994, 152, 1389-1392.
 99. TOMITA Y., SAITO T., SAITO K., OITE T., SHIMIZU F., SATO S. Possible significance of VLA-4 (alpha 4 beta 1) for hematogenous metastasis of renal-cell cancer. *Int. J. Cancer*, 1995, 60, 753-758.
 100. TRASHER J.B., PAULSON D.F. Prognostic factors in renal cancer. *Urol. Clin. North Am.*, 1993, 20, 2, 247-262.
 101. TSUKAMOTO T., KUMAMOTO Y., MIYAO N. et al. Regional lymph node metastasis in renal cell carcinoma: Incidence, distribution and its relation to others pathological findings. *Eur. Urol.*, 1990, 18, 88-93.
 102. TSUKAMOTO T., KUMAMOTO Y., MIYAO N., MASUMORI N., TAKAHASHI A., YANASE M. Interleukin-6 in renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 1992, 148, 1778-1782.
 103. UHLMAN D.L., NGUYEN P.L., MANIVEL J.C., AEPPLI D., RESNICK J.M., FRALEY E.E., ZHANG G., NIEHANS G.A. Association of immunohistochemical staining for p53 with metastatic progression and poor survival in patients with renal cell carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1994, 86, 1470-1475.
 104. ULCHAKER J.C., KLEIN E.A. Biology of metastasis and its clinical implications : renal-cell cancer. *World J. Urol.*, 1996, 14, 175-181.
 105. URAKAMI S., IGAWA M., SHIRAKAWA H., SHIINA H., KAWANISHI M. Quantitative analysis of NM23 protein immunoreactivity in renal cell carcinoma using an image analyzer. *J. Urol.*, 1997, 157, 1928-1931.
 106. VALLANCIEN G., TORRES L.O., GURFINKEL E., VEILLON B., BRISSET J.M. Incidental detection of renal tumors by abdominal ultrasonography. *Eur. Urol.*, 1990, 18, 94-96.
 107. Van POPPEL, VANDENDRIESSCHE H., BOEL K., et al., Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 1997, 158, 45-49.
 108. VIRTANEN I., KORHONEN M., KARINIEMI A.L., GOULD V.E., LAITINEN L., YLANNE J. Integrins in human cells and tumors. *Cell. Differ. Dev.*, 1990, 32, 215-227.
 109. WALSH C.J., KAY E.W., LYNCH T., WALSH M., MILBURN C., McLEAN P.A., MURPHY D., DONOVAN M., LEADER M.B. Evaluation of p53 protein expression in renal cell carcinoma : comparison of two antibodies. *Br. J. Biomed Sci.*, 1996, 53, 179-181.
 110. WALTHER Mc.M., KLEINER D.E., LUBENSKY I.A., POZZATTI R., NYGUEN T., GNARRA J.R., HURLEY H., VENZON D., LINEHAN W. M., STETLER-STEVENSON W.G. Progelatinase A mRNA expression in cell lines derived from tumors in patients with metastatic renal cell carcinoma correlates inversely with survival. *Urology*, 1997, 50, 295-301.
 111. WILHELM M., KRAUSE U., KOVACS G. Diagnosis and prognosis of renal-cell tumors : a molecular approach. *World J. Urol.* 1995, 13, 143-148.
 112. YANASE M., TSUKAMOTO T., KUMAMOTO Y. Cytokines modulate in vitro invasiveness of renal cell carcinoma cells through action on the process of cell attachment to endothelial cells. *J. Urol.*, 1995, 153, 844-848.
 113. ZOCCHI M.R., PERRERO E., TONINELLI E., et al. Expression of N-CAM by human renal cell carcinoma correlates with growth rate and adhesive properties. *Exp., Cell., Res.*, 1994, 214, 499-509.