




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

## Valeur pronostique des polyamines érythrocytaires dans le cancer du rein. Étude chez 418 patients<sup>☆</sup>

Prognostic value of erythrocyte polyamines levels in renal cell carcinoma. Prospective study in 418 cases

P. Bigot<sup>a,b</sup>, G. Lughezzani<sup>c,d</sup>, K. Bensalah<sup>a</sup>,  
N. Rioux-Leclercq<sup>e</sup>, F. Guillé<sup>a</sup>, B. Lobel<sup>a</sup>,  
J.-P. Moulinoux<sup>f</sup>, V. Catros-Quemener<sup>f</sup>, B. Cipolla<sup>g</sup>,  
A.-R. Azzouzi<sup>b</sup>, P. Karakiewicz<sup>c</sup>, J.-J. Patard<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Service d'urologie, université de Rennes-1, 2, rue Henri-Le-Guilloux, 35065 Rennes cedex, France

<sup>b</sup> Service d'urologie, université d'Angers, 4, rue Larrey, 49100 Angers, France

<sup>c</sup> Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit, University of Montreal Health Center, Canada

<sup>d</sup> Vita-Salute San Raffaele University, Via Olgettina, 20132 Milan, Italie

<sup>e</sup> Service d'anatomopathologie, université de Rennes-1, 35065 Rennes, France

<sup>f</sup> Laboratoire de cytogénétique et biologie cellulaire, université de Rennes-1, 35065 Rennes, France

<sup>g</sup> CS 56816 6, groupe hospitalier privé Saint-Grégoire, boulevard de la Boutière, 35768 Saint-Grégoire, France

Reçu le 26 août 2009 ; accepté le 28 octobre 2009

Disponible sur Internet le 15 janvier 2010

### MOTS CLÉS

Cancer du rein ;  
Facteur pronostique ;  
Biomarqueur ;  
Spermine ;  
Spermidine

### Résumé

**Objectifs.** – Les polyamines : Spermine (Spm) et Spermidine (Spmd) sont des molécules indispensables à la prolifération et à la différenciation cellulaire. Notre objectif a été d'évaluer le dosage des polyamines érythrocytaires (PAE) comme facteur pronostique dans le cancer du rein.

**Patients et méthodes.** – Un dosage des PAE a été réalisé prospectivement chez 418 patients avant néphrectomie élargie ( $n = 318$ ) ou partielle ( $n = 100$ ). Les variables ont été comparées par des tests de  $\chi^2$  et de Student et les survies analysées par les méthodes de Kaplan Meier et de Cox.

<sup>☆</sup> Niveau de preuve : 3.

\* Auteur correspondant. UMR 60–61 CNRS, service d'urologie, CHU de Rennes, 2, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes cedex, France. Adresse e-mail : jean-jacques.patard@univ-rennes1.fr (J.-J. Patard).

**KEYWORDS**

Renal cell carcinoma;  
Prognosis;  
Biomarker;  
Polyamines;  
Spermine;  
Spermidine

**Résultats.** — L'âge moyen était de 64 ans (21–88). Le recul moyen était de 41 mois (1–214). La taille médiane tumorale était de 6,5 cm (1–24). Les taux médians de Spm et Spmd étaient de 4,7 (1–83) et 9 (2–86) nmol/8.10<sup>9</sup> érythrocytes. Spm et Spmd étaient liées au stade T ( $p=0,001$ ), et à l'ECOG ( $p=0,001$  et 0,008). Spm était liée au grade de Fuhrman ( $p=0,001$ ) et Spmd aux stades N et M ( $p=0,04$ ). En analyse univariée, le diamètre tumoral, le stade TNM, le grade de Fuhrman, Spm et Spmd ( $p < 0,0001$ ) étaient prédicteurs de survie spécifique. En analyse multivariée demeuraient des facteurs pronostiques indépendants : le stade TNM, l'ECOG et Spmd en variable continue ( $p < 0,0001$ ), repoussant le grade de Fuhrman hors du modèle. Quand Spm et Spmd étaient dichotomisées en variables quantitatives, elles étaient des facteurs indépendants.

**Conclusion.** — Les PAE constituent un nouvel outil pronostique préopératoire qui devra être testé pour son intégration dans un modèle pronostique.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary**

**Objectives.** — Polyamines: Spermine (Spm) and Spermidine (Spmd), are essential for cell proliferation and differentiation. A measurement of erythrocytes polyamines (EPA) was developed in our institution. Our objective was to evaluate this marker as a new prognostic factor in renal cell carcinoma.

**Patients and methods.** — A blood sample was prospectively taken before surgery, among 418 patients who had an enlarged nephrectomy ( $n=318$ ) or a partial nephrectomy ( $n=100$ ) to quantify EPA rates by using the HPLC technique. The qualitative and quantitative variables have been compared using  $\chi^2$  and Student statistical analyses. The survivals have been normalized by the Kaplan Meier and Cox methods.

**Results.** — The average age of our population was 64 years (21–88). The average decline was 41 months (1–214). The median size of tumors was 6.5 cm (1–24). The median rate of Spm and Spmd were respectively 4.7 (1–83) and 9 (2–86) nmol/8.10<sup>9</sup> erythrocytes. Spm and Spmd were linked to the T stage ( $p=0.001$ ), and the ECOG ( $p=0.001$  and 0,008). Spm was not linked at N and M stages but at the Fuhrman grade ( $p=0.001$ ). Spmd was linked to the N, M stages ( $p=0.04$ ). With univariate analysis, the tumor diameter, the TNM stage, the Fuhrman grade as well as Spm and Spmd ( $p < 0.0001$ ) were predictors of specific survival. With multivariate analysis, some prognostic factors remained independent: the TNM stage, the ECOG and Spmd, a continuous variable ( $p=0.0001$ ), pushing the rank of Fuhrman out of the model. When Spm and Spmd were dichotomized in quantitative variables, they were both independent factors.

**Conclusion.** — The EPA is a new prognostic tool, before surgery, which will be tested for its integration into prognostic normograms.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Introduction**

Les carcinomes à cellules rénales forment un groupe hétérogène de cancers répartis en cinq sous-groupes histologiques : les carcinomes à cellules claires (75 à 85 %), les carcinomes tubulopapillaires (12 à 14 %), les carcinomes chromophobes (4 à 6 %), les carcinomes du tube collecteur de Bellini (1 %) et les carcinomes indéterminés (2–4 %) [1]. Ces vingt dernières années, l'incidence du cancer du rein, et plus particulièrement des petites tumeurs rénales, n'a cessé d'augmenter [2]. En 2006, les tumeurs rénales représentaient 2 % des cancers diagnostiqués aux États-Unis avec 38 890 nouveaux cas diagnostiqués et 12 840 décès [3]. Cette évolution est en partie due à l'augmentation des découvertes fortuites de petites tumeurs à l'imagerie [4]. Aujourd'hui, la néphrectomie partielle ou élargie reste le traitement de référence en première intention du cancer du rein. Cependant, alors que de nombreux progrès ont été réalisés dans la prise en charge du cancer du rein avec le développement de chirurgies mini-invasives et l'utilisation depuis 2006 de thérapies ciblées à visée anti-angiogénique,

la mortalité par cancer du rein continue d'augmenter. Il a été suggéré par ailleurs que l'importance prise par la découverte fortuite des petites tumeurs pourrait entraîner un surtraitement de celles-ci induisant potentiellement des effets délétères sur la fonction rénale [2]. Dès lors, la découverte de marqueurs pronostiques permettant d'adapter la prise en charge thérapeutique à l'agressivité tumorale est un enjeu majeur. Les principaux marqueurs utilisés en pratique clinique sont le stade TNM, la taille tumorale, le grade de Fuhrman et la présence de symptômes. Bien que performants, ces facteurs sont insuffisants et mal adaptés pour définir une stratégie thérapeutique [5,6].

Les polyamines, Spermidine (Spmd), Spermine (Spm) et Putrescine sont de petites structures polycationiques ubiquitaires impliquées dans la prolifération et la survie cellulaire [7]. Elles sont transportées sous forme libre dans le globule rouge et leur dosage intraérythrocytaire est un facteur pronostique dans certains cancers tels que le cancer de la prostate, la leucémie aiguë lymphoblastique et le gliome cérébral [8,9]. Récemment, un taux tissulaire élevé de polyamines a été identifié par notre groupe comme un

marqueur de mauvais pronostic dans le cancer du rein à cellules claires [10]. L'objectif de cette étude a été d'évaluer le dosage des polyamines érythrocytaires (PAE) comme facteur pronostique dans le cancer du rein.

## Patients et méthodes

### Patients

De 1995 à 1997, puis de 2003 à 2007, un prélèvement sanguin pour dosage des PAE a été réalisé prospectivement en préopératoire chez tous les patients ( $n = 418$ ) ayant eu une néphrectomie élargie ( $n = 318$ ) ou partielle ( $n = 100$ ) dans une unique institution.

### Évaluation clinique et anatomopathologique

Le stade T était défini selon la classification TNM de 2002 et le grade tumoral selon la classification de Fuhrman [11]. Les types histologiques étaient définis selon la classification de l'Union internationale contre le cancer [12]. En accord avec les études antérieures, les carcinomes des tubes collecteurs ou indéterminés n'avaient pas été inclus en raison de leur rareté et de leur risque évolutif particulier. La taille tumorale était définie par la mesure anatomopathologique du plus grand diamètre de la tumeur en centimètre. L'existence de symptômes était prospectivement recueillie et les patients classés en asymptomatique, ayant des symptômes locaux (douleur lombaire, hématurie, masse palpable) et ayant des symptômes généraux (fièvre, asthénie, perte de poids, sueurs nocturnes) [13]. Les patients étaient évalués avant l'intervention par une tomodensitométrie thoraco-abdominopelvienne, un ionogramme sanguin et une numération formule sanguine. L'existence d'une invasion ganglionnaire était définie par l'anatomopathologiste en postopératoire. L'ensemble des patients avait au moins eu une classique lymphadectomie hilair et dans certains cas un curage plus étendu interaortocave laissé à l'appréciation du chirurgien. L'existence de métastases était confirmée par les examens d'imagerie paracliniques préopératoires. Le suivi adapté au risque évolutif évalué par la classification TNM consistait classiquement en une visite postopératoire au minimum tous les six mois pendant deux ans, puis en un suivi annuel. À chaque consultation de suivi, une tomodensitométrie abdominopelvienne ou une échographie abdominale, associée à une tomodensitométrie thoracique ou à une radiographie pulmonaire était demandée. La survenue d'un décès et sa cause étaient recueillies de façon prospective ou obtenues de façon rétrospective à partir du certificat de décès. La mortalité spécifique par cancer incluait les décès directement liés au cancer du rein.

### Dosage des polyamines érythrocytaires

Un consentement éclairé a été obtenu pour chaque patient avant la réalisation du dosage. La détermination des taux érythrocytaires de Spm et de Spmd a été réalisée selon la technique décrite par Cipolla et al. [14]. Le sang veineux (5 ml) était prélevé à partir de la veine cubitale, puis centrifugé à 2500 g. Le culot de globules rouges était lavé dans une

solution à 14 M de NaCl. Un millilitre de ce culot était prélevé et hémolysé avec 2 ml d'eau distillée. Après centrifugation à 3000 g, les polyamines libres présentes dans les globules rouges étaient dosées à partir de 1 ml de surnageant perchlorique. À chaque échantillon était ajouté 0,5 ml de solution aqueuse saturée en carbonate de sodium, puis 1 ml de chlorure de dansyl solubilisé dans de l'acétone. Les échantillons étaient maintenus à l'obscurité pendant 16 heures sous une légère dépression d'air afin de permettre l'évaporation sélective de l'acétone. Deux extractions successives par le

**Tableau 1** Caractéristiques clinico-pathologiques de la population étudiée ( $n = 418$ ).

Variable	N° / %
<b>Sexe</b>	
Homme	245 (58,6 %)
Femme	173 (41,4 %)
<b>Âge, année</b>	
Médian	64
Écart	21–88
<b>Stade tumoral</b>	
T1	173 (41,4 %)
T2	64 (15,3 %)
T3	163 (39 %)
T4	18 (4,3 %)
<b>Invasion ganglionnaire</b>	
N0 + Nx	369 (88,3 %)
N1	36 (8,6 %)
N2	13 (3,1 %)
<b>Grade</b>	
G1	13 (3,1 %)
G2	160 (38,3 %)
G3	157 (37,3 %)
G4	89 (21,3 %)
<b>Métastases</b>	
Non	343 (82,1 %)
Oui	75 (17,9 %)
<b>Taille tumorale (cm)</b>	
Médian	6,5
Écart	01–24
<b>Sous-type histologique</b>	
Carcinome à cellules claires	353 (84,4 %)
Autres	65 (15,6 %)
<b>ECOG</b>	
0	274 (65,5 %)
1	144 (34,5 %)
<b>Suivi, mois</b>	
Médian	41
Écart	1–214
<b>Décès par cancer</b>	101 (24,2 %)
<b>Spm, nmol / <math>8 \cdot 10^9</math> RBC</b>	
Médian	4,7
Écart	01–83
<b>Spmd, nmol / <math>8 \cdot 10^9</math> RBC</b>	
Médian	9
Écart	02–86

Spm : Spermine ; Spmd : Spermidine ; ECOG : Eastern Cooperative Group Performance Status.

**Tableau 2** Données clinicopathologiques en fonction du taux de Spm et Spmd chez les patients atteints d'un cancer du rein.

	Spm bas	Spm élevé	<i>p</i>	Spmd bas	Spmd élevé	<i>p</i>
Haut stade T (3 ou 4)	62 (34,3%)	119 (65,7%)	0,001	66 (36,5%)	115 (63,5%)	0,001
N1–2	19 (38,3%)	30 (6,2%)	0,09	18 (36,7%)	31 (63,3%)	0,04
M > 1	32 (42,7%)	43 (57,3%)	0,16	30 (40%)	45 (60%)	0,04
Taille moyenne de la tumeur (cm)	6,39 ± 3,8	8,18 ± 4,06	0,001	6,78 ± 4,09	7,8 ± 3,92	0,01
Haut grade (3 ou 4)	106 (43,3%)	139 (56,7%)	0,001	119 (48,6%)	126 (51,4%)	0,35
Âge médian (années)	62,9 ± 13,1	62,5 ± 12,5	0,78	60,3 ± 13,3	65,1 ± 11,7	0,001
Hommes	120 (49%)	125 (51%)	0,62	138 (56,3%)	107 (43,7%)	0,004
Décès	37 (31,4%)	81 (68,6%)	0,001	36 (30,5%)	82 (69,5%)	0,001
Décès par cancer	29 (28,7%)	72 (71,3%)	0,001	30 (29,7%)	71 (70,3%)	0,0001
Carcinome à cellules claires	171 (48,4%)	182 (51,6%)	0,13	169 (47,9%)	184 (52,1%)	0,01
ECOG ≥ 1	50 (34,7%)	94 (65,3%)	0,001	60 (41,7%)	84 (58,3%)	0,008

Spm : Spermine ; Spmd : Spermidine ; ECOG : Eastern Cooperative Group Performance Status.

cyclohexane permettaient de récupérer les dérives dans-lysés des polyamines évaporées à sec, le résidu était repris par 1 ml d'acétonitrile. 10 µl de cet extrait étaient remis en solution dans l'acétonitrile et étaient soumis à une analyse par High Performance Liquid Chromatography (HPLC). Le dosage des PAE était exprimé en nmol/8.10<sup>9</sup> RBC.

### Analyse statistique

Nous avons comparé les caractères clinicopathologiques (âge, sexe, symptômes, taille tumorale, grade tumoral, suivi médian et survie) des patients en fonction de leur taux de Spm et de Spmd. Les analyses statistiques ont été réalisées à partir du logiciel SPSS 15.0. Les tests statistiques pour les variables qualitatives étudiées étaient des tests du  $\chi^2$  de Pearson et de Fischer et pour les variables quantitatives des tests de Student. Ces tests étaient bilatéraux avec un seuil de significativité (*p*) fixé à 0,05. Les courbes de survie ont été analysées par la méthode de Kaplan Meyer. L'analyse multivariée a été réalisée par la méthode de Cox.

## Résultats

### Caractéristiques des patients et des tumeurs

La population étudiée comprenait 418 patients (245 hommes et 173 femmes) d'âge médian 64 ans (21 à 88 ans). Les tumeurs étaient des carcinomes conventionnels à cellules claires dans 353 cas (84,4%). La taille tumorale médiane était de 6,5 cm (1 à 24). Les tumeurs étaient classées en grade de Fuhrman I, II, III et IV chez respectivement 13 (3,1%), 160 (38,3%), 157 (37,3%) et 89 (39%) patients. Le stade tumoral était pT1 dans 173 cas (41,4%), pT2 dans 64 cas (15,3%), pT3 dans 163 cas (39%) et pT4 dans 18 cas (4,3%). Une invasion ganglionnaire existait chez 45 patients (11,7%). L'existence de métastases était constatée chez 75 patients (17,9%). Les caractéristiques des patients et des tumeurs sont reportées dans le [Tableau 1](#).

### Relation entre le dosage des polyamines érythrocytaires et les variables histopronostiques

Les valeurs médianes du dosage de Spm et de Spmd étaient de 4,7 nmol/8.10<sup>9</sup> RBC (1 à 83) et de 9 nmol/8.10<sup>9</sup> RBC (2 à 83). En considérant qu'un taux élevé de Spm et de Spmd était un taux supérieur à ces médianes, une association significative existait entre un taux élevé de Spm et un stade tumoral élevé (*p*=0,001), une taille tumorale élevée (*p*=0,001), un haut grade de Fuhrman (*p*=0,001), un stade Eastern Cooperative Group Performance Status (ECOG) supérieur ou égal à un (*p*=0,001) et le décès par cancer (*p*=0,001). De façon identique, une association significative existait entre un taux élevé de Spmd et un stade tumoral élevé (*p*=0,001), une invasion ganglionnaire (*p*=0,04), la présence de métastases (*p*=0,04), une taille tumorale élevée (*p*=0,01), un stade ECOG supérieur ou égal à un (*p*=0,008) et le décès par cancer (*p*=0,0001). Ces résultats sont reportés dans le [Tableau 2](#).

### Analyse de survie uni- et multivariée

Le suivi moyen était de 41 mois (1 à 214). Pendant la durée du suivi, 180 patients étaient décédés (28,2%) dont 101 (24,2%) de leur cancer du rein. En analyse statistique univariée, la taille tumorale, le grade nucléaire de Fuhrman, le stade tumoral, la présence de métastases, l'invasion ganglionnaire, l'existence de symptômes, Spm et Spmd étaient des facteurs pronostiques de survie spécifique (*p*=0,001). Les courbes de survies spécifiques en fonction des valeurs initiales de Spm et de Spmd sont reportées dans les [Fig. 1 et 2](#). En analyse multivariée demeuraient des facteurs pronostiques indépendants : le stade TNM, l'ECOG et Spmd en variable continue (*p*<0,0001), repoussant le grade de Fuhrman hors du modèle. Quand Spm et Spmd étaient dichotomisées en variables qualitatives, elles étaient toutes deux des facteurs indépendants ([Tableau 3](#)).

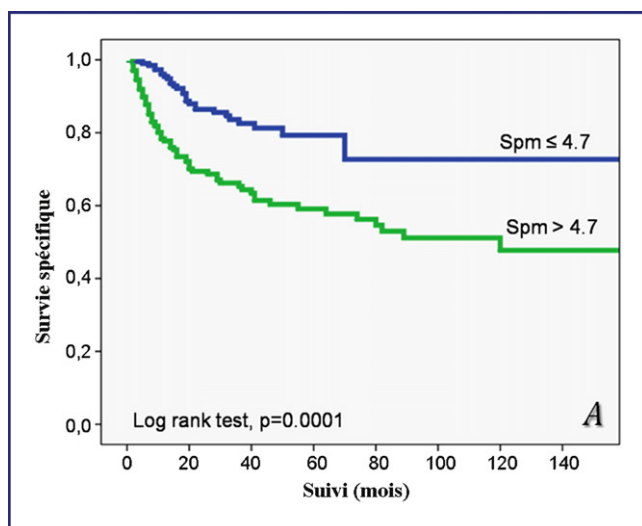


Figure 1. Survie spécifique en fonction du taux de Spermine.

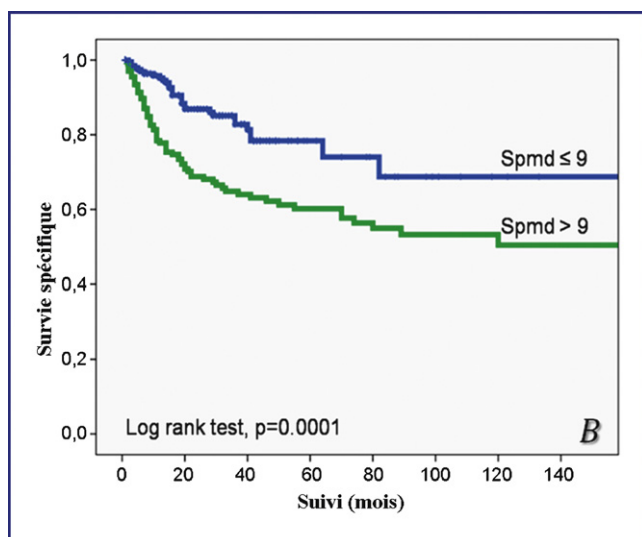


Figure 2. Survie spécifique en fonction du taux de Spermidine.

## Discussion

L'évaluation des facteurs pronostiques prend une importance croissante dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer du rein, tant pour la décision thérapeutique initiale que pour définir le suivi postopératoire. Parmi les facteurs utilisés classiquement, le stade TNM, le grade de Fuhrman, la taille tumorale, l'âge, le type histologique et l'ECOG sont utilisés dans le cancer du rein [5,15,16]. Aucun marqueur biologique pronostique n'est utilisé en pratique clinique que ce soit dans le cadre d'un cancer localisé ou avancé. Pourtant, de nombreux marqueurs moléculaires ont été étudiés, mais peu de molécules ont été associées à la progression après néphrectomie et encore moins validées par la pratique clinique [17]. Ces marqueurs comprennent des molécules impliquées dans l'apoptose, la dégradation de la matrice extracellulaire, l'adhésion cellulaire, l'hypoxie ou encore la réponse immunitaire [18,19]. Parmi ces marqueurs, l'expression de pVHL, de HIF, des taux tissulaires de VEGF et de la Carbonic anhydrase IX (CAIX) semblent être

Tableau 3 Facteurs prédictifs de survie spécifique en analyse multivariée.

Variables	Hazard ratios (95 % CI)	p
<i>Stade T</i>		
T1	1	
T2	2,8 (1,2–6,6)	10 <sup>-3</sup>
T3	4,1 (2,0–6,6)	10 <sup>-3</sup>
T4	11,5 (4,2–31,5)	10 <sup>-3</sup>
<i>Stade N</i>		
N0 + Nx	1	
N1-2	2,1 (1,5–2,9)	10 <sup>-3</sup>
<i>Stade M</i>		
M0	1	
M1	3 (1,9–4,7)	10 <sup>-3</sup>
<i>ECOG</i>		
0	1	
≥ 1	2,4 (1,5–3,7)	10 <sup>-3</sup>
<i>Spm</i>		
≤ 4,7	1	
≥ 4,7	1,6 (1–2,6)	0,03
<i>SpmD</i>		
≤ 9	1	
≥ 9	1,7 (1,1–2,7)	0,02

Spm : Spermine ; Spmd : Spermidine ; ECOG : Eastern Cooperative Group Performance Status ; 95 %IC : 95 % Intervalle de confiance.

les plus prometteurs mais n'ont pas à ce jour été validés par une étude clinique de large cohorte [19].

Les polyamines sont des molécules ubiquitaires polycationiques de faible poids moléculaire indispensables à la prolifération et à la survie cellulaire. Elles sont issues du métabolisme de l'ornithine dont la dégradation produit successivement la putrescine, la Spmd et la Spm [7,20]. Elles sont transportées dans le globule rouge et seules 2 % d'entre elles sont présentes sous forme libre dans le plasma [8]. La concentration érythrocytaire des polyamines est variable en fonction des tissus et leurs taux les plus élevés sont retrouvés dans les tissus à renouvellement rapide. Dans certains types expérimentaux de tumeurs, comme dans certains cancers, la concentration intraérythrocytaire en polyamines constitue un index de l'état prolifératif des cellules tumorales [21]. Plusieurs travaux cliniques ont par ailleurs suggéré que les polyamines pouvaient potentiellement être des biomarqueurs du cancer de la prostate, du cerveau, du colon, du sein et dans les leucémies [9]. Par exemple, dans le cancer de la prostate, il a été montré que le taux érythrocytaire de Spm était un marqueur du niveau prolifératif tumoral, le taux de Spmd un marqueur de la prolifération métastatique et d'échappement à l'hormonothérapie et le taux de Spm érythrocytaire un facteur indépendant de survie spécifique [14,22–24]. La nature pronostique du taux de polyamines tissulaires a été étudiée également en immunohistochimie au laboratoire de recherche en thérapeutique anticancéreuse du CHU de Rennes à partir de l'expression de l'anticorps Spm8-2 sur 66 RCC. Cette étude a montré que l'expression de l'anticorps Spm8-2 par les cellules tumorales était pour des valeurs supérieures ou égales à 10 % un facteur pronostique indépendant pour la survie spécifique [10].

Dans cette étude prospective monocentrique de large cohorte, nous mettons à présent en évidence que les taux intraérythrocytaires de Spm et de Spmd sont associés à la plupart des facteurs pronostiques usuels du cancer du rein mais sont des facteurs pronostiques indépendants de survie spécifique après néphrectomie. En effet, 28,7% des patients ayant un faible taux de Spm étaient décédés de leur cancer contre 71,3% des patients avec un taux élevé ( $p=0,001$ ). De façon identique, 29,7% des patients étaient décédés dans le groupe de faible taux de Spmd versus 70,3% des patients dans le groupe à taux élevé ( $p=0,0001$ ). Dès lors, l'information pronostique apportée par ces marqueurs biologiques pourrait permettre d'augmenter la précision des modèles pronostiques. Il est aussi intéressant de noter que les PAE sortent le grade de Fuhrman du modèle multivarié. Le grade de Fuhrman est un facteur pronostique indépendant postopératoire fondamental et intégré dans tous les modèles pronostiques mais l'on sait ses limites en termes de variation intra- et interobservateur [25,26]. Il a aussi été suggéré que le grading de Fuhrman ne s'appliquait pas aux carcinomes papillaires ou chromophobes [27,28]. À ces titres, les PAE pourraient constituer des marqueurs de prolifération cellulaire potentiellement intéressants non soumis à la subjectivité.

Les nomogrammes prédictifs permettent de définir l'agressivité d'une tumeur et de prédire le risque de récurrence tumorale et de décès spécifique après néphrectomie [29]. Ces nomogrammes possèdent de nombreux paramètres essentiellement cliniques et anatomopathologiques [5,29–32]. En effet, la plupart de ces nomogrammes sont postopératoires mais récemment des nomogrammes préopératoires ont été décrits [33,34]. Ainsi, Karakiewicz et al., dans leur modèle postopératoire obtenait une précision pronostique de 87,8%, 89,2%, 86,7% et 88,8% à respectivement un, deux, cinq et dix ans après néphrectomie en prenant en compte, le stade TNM, la taille tumorale, le grade de Fuhrman, le sous-type histologique, la présence de symptômes, l'âge et le sexe [5]. Le même groupe dans leur modèle préopératoire obtenait une précision pronostique de 81,1, 86,8 et 84,2 à un, cinq et dix ans respectivement. Aucun paramètre biologique n'était pris en compte dans ces nomogrammes. Le seul paramètre biologique ayant permis d'augmenter la valeur prédictive des nomogrammes a été la C-réactive protéine [35]. Par ailleurs, tout nouveau marqueur biologique qui sera développé dans l'avenir, devra faire la preuve qu'il augmente la précision pronostique des modèles usuels. L'incorporation du dosage des PAE dans les nomogrammes pourrait ainsi augmenter leur précision et permettre une meilleure adaptation de la prise en charge du patient à l'agressivité de sa tumeur.

## Conclusion

Le dosage des PAE Spm et Spmd est un nouveau marqueur biologique de survie spécifique dans le cancer du rein à cellules claires. L'intégration de la Spm et de la Spmd au sein des nomogrammes pronostiques devra être testée pour confirmer l'intérêt de ces dosages en pratique clinique. Spm et Spmd pourraient fournir des renseignements pronostiques dès la période préopératoire ou peu de critères prédictifs

sont disponibles et entrer en compétition avec les facteurs usuels pathologiques postopératoires.

## Conflit d'intérêt

Aucun.

## Références

- [1] Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996;335(12):865–75.
- [2] Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Canc Inst* 2006;98(18):1331–4.
- [3] Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA* 2006;56(2):106–30.
- [4] Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, Haider MA, Kondylis FI, Jewett MA. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer* 2004;100(4):738–45.
- [5] Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, Trinh QD, Perrotte P, Ficarra V, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1316–22.
- [6] Patard JJ, Verhoest G, Culine S. Systèmes pronostiques des cancers du rein localisés et métastatiques. *Prog Urol* 2007;17(5):912–6.
- [7] Pegg AE, McCann PP. Polyamine metabolism and function. *Am J Physiol* 1982;243(5):C212–221.
- [8] Chatel M, Darcel F, Quemener V, Hercouet H, Moulinoux JP. Red blood cell polyamines as biochemical markers of supratentorial malignant gliomas. *Anticancer Res* 1987;7(1):33–8.
- [9] Thomas T, Thomas TJ. Polyamine metabolism and cancer. *J Cell Mol Med* 2003;7(2):113–26.
- [10] Rioux-Leclercq N, Delcros JG, Bansard JY, Epstein JI, Patard JJ, Lobel B, et al. Immunohistochemical analysis of tumor polyamines discriminates high-risk patients undergoing nephrectomy for renal cell carcinoma. *Hum Pathol* 2004;35(10):1279–84.
- [11] Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6(7):655–63.
- [12] Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol* 2006;49(5):798–805.
- [13] Patard JJ, Leray E, Cindolo L, Ficarra V, Rodriguez A, De La Taille A, et al. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *J Urol* 2004;172(3):858–62.
- [14] Cipolla BG, Ziade J, Bansard JY, Moulinoux JP, Staerman F, Quemener V, et al. Pretherapeutic erythrocyte polyamine spermine levels discriminate high risk relapsing patients with M1 prostate carcinoma. *Cancer* 1996;78(5):1055–65.
- [15] Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003;44(2):226–32.
- [16] Karakiewicz PI, Trinh QD, de la Taille A, Abbou CC, Salomon L, Tostain J, et al. ECOG performance status 0 or 1 and symptom classification do not improve the ability to predict renal cell carcinoma-specific survival. *Eur J Cancer* 2007;43(6):1023–9.
- [17] Bensalah K, Pantuck AJ, Crepel M, Verhoest G, Mejean A, Valeri A, et al. Prognostic variables to predict cancer-related death in incidental renal tumours. *BJU international* 2008;102(10):1376–80.

- [18] Nogueira M, Kim HL. Molecular markers for predicting prognosis of renal cell carcinoma. *Urologic oncology* 2008;26(2):113–24.
- [19] Furniss D, Harnden P, Ali N, Royston P, Eisen T, Oliver RT, et al. Prognostic factors for renal cell carcinoma. *Cancer treatment reviews* 2008;34(5):407–26.
- [20] Pegg AE. Polyamine metabolism and its importance in neoplastic growth and a target for chemotherapy. *Cancer research* 1988;48(4):759–74.
- [21] Catros-Quemener V, Chamaillard L, Bouet F. Les polyamines : rôle diagnostique et cible thérapeutique en cancérologie. *Med Sci* 1999;15(10):1078.
- [22] Cipolla B, Guille F, Moulinoux JP, Quemener V, Staerman F, Corbel L, et al. Polyamines and prostatic carcinoma: clinical and therapeutic implications. *Eur Urol* 1993;24(1):124–31.
- [23] Cipolla B, Guille F, Moulinoux JP, Bansard JY, Roth S, Staerman F, et al. Erythrocyte polyamines and prognosis in stage D2 prostatic carcinoma patients. *J Urol* 1994;151(3):629–33.
- [24] Cipolla B, Guille F, Quemener V, Leveque JM, Moulinoux JP, Lobel B. Intérêt diagnostique des polyamines érythrocytaires (PAS) dans l'adénocarcinome prostatique (AP) : à propos de 100 patients. *Prog Urol* 1992;2(1):50–7.
- [25] Al-Aynati M, Chen V, Salama S, Shuhaibar H, Treleaven D, Vincic L. Interobserver and intraobserver variability using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(5):593–6.
- [26] Lang H, Lindner V, de Fromont M, Molinie V, Letourneux H, Meyer N, et al. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: Assessment of 241 patients with > 15-year follow-up. *Cancer* 2005;103(3):625–9.
- [27] Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MR, Martignoni G, Eble JN, et al. Fuhrman grading is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007;31(6):957–60.
- [28] Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MR, William Jordan T, Delahunt B. Nucleolar grade but not Fuhrman grade is applicable to papillary renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006;30(9):1091–6.
- [29] Elson PJ, Witte RS, Trump DL. Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. *Canc Res* 1988;48(24 Pt 1):7310–3.
- [30] Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001;166(1):63–7.
- [31] Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol* 2002;168(6):2395–400.
- [32] Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, Reuter V, Motzer R, Goetzel M, et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2005;173(1):48–51.
- [33] Raj GV, Thompson RH, Leibovich BC, Blute ML, Russo P, Kattan MW. Preoperative nomogram predicting 12-year probability of metastatic renal cancer. *J Urol* 2008;179(6), 2146–2151; discussion 2151.
- [34] Karakiewicz PI, Suardi N, Capitanio U, Jeldres C, Ficarra V, Cindolo L, et al. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009;55(2):287–95.
- [35] Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh QD, Jeldres C, Perrotte P, Gallina A, et al. C-reactive protein is an informative predictor of renal cell carcinoma-specific mortality: a European study of 313 patients. *Cancer* 2007;110(6):1241–7.