

# Néphrocarcinome

Lorenz Jost

Le néphrocarcinome, anciennement hypernéphrome, est une tumeur relativement rare dont la clinique est très variable et qui est diagnostiquée souvent tardivement. Ces tumeurs sont pour la plupart sporadiques et se manifestent à un âge avancé, le tabagisme et l'obésité étant des facteurs de risque faisant doubler son incidence. Pratiquement 10% des cas sont familiaux ou attribuables à des défauts héréditaires, et apparaissent souvent à un jeune âge, sous forme bilatérale ou multicentrique. L'exérèse radicale est pratiquement le seul traitement curatif. La radiothérapie adjuvante est inefficace et la réponse aux chimiothérapies exceptionnelle. L'interféron donne des rémissions plus nombreuses, mais modestes, de 10–15%, avec un avantage de survie significatif, certes, mais souvent grevé d'effets indésirables comparativement aux groupes témoins non traités ou recevant une hormonothérapie par acétate de progestérone ou tamoxifène. Aucun avantage de survie n'est garanti pour les immunothérapies plus complexes par rapport à l'interféron, bien que l'interleukine-2 ait permis d'obtenir quelques rémissions complètes et stables sur plus de 10 ans. Une chirurgie des métastases est parfois indiquée, mais la radiothérapie antalgique et une bonne analgésie médicamenteuse restent souvent la meilleure option dans les tumeurs métastatiques.

## Epidémiologie

L'incidence du néphrocarcinome aux Etats-Unis est de 9,4 pour 100 000/an. Elle est deux fois plus élevée chez les hommes (avec 12,9) que chez les femmes (avec 6,5). La mortalité totale est de 3,5 en moyenne, 5,1 pour les hommes et 2,3 pour 100 000/an pour les femmes. L'incidence et la mortalité augmentent nettement avec l'âge, à partir de 30 ans pour atteindre leur maximum vers 80 ans. Entre 70 et 90 ans, l'incidence a augmenté de 40%, ce qui ne peut être attribué qu'au meilleur diagnostic.

## Etiologie

La fumée est l'un des facteurs étiologiques influençables, elle fait au moins doubler le risque. Environ 30% des néphrocarcinomes seraient dus au tabagisme en Suisse. Un autre

facteur de risque est l'obésité, pouvant faire augmenter le risque de 2 à 5 fois et éventuellement expliquer l'augmentation de son incidence. L'exposition à des solvants organiques, comme le trichloréthylène, utilisé dans la métallurgie, devrait à peu près doubler le risque. Les vapeurs de benzine (le benzol) provoquent des néphrocarcinomes dans certains modèles animaux, mais cet effet n'a pas été prouvé chez l'être humain. La phénacétine était auparavant un facteur de risque évident, mais ne devrait plus avoir d'importance. D'autres analgésiques et diurétiques ont été accusés, mais la relation de cause à effet n'est pas claire. L'évaluation est rendue difficile par une incidence jusqu'à 100 fois supérieure dans l'insuffisance rénale terminale, favorisée par les analgésiques et imposant le recours aux diurétiques. La consommation de fruits et légumes doit avoir un effet protecteur. Une prédisposition familiale ou un syndrome génétique bien défini sont responsables de 10% des néphrocarcinomes. Le syndrome de von Hippel-Lindau est l'étiologie génétique la plus fréquente des néphrocarcinomes. En plus des néphrocarcinomes à cellules claires bilatérales, multifocaux, il existe généralement des tumeurs vasculaires bénignes de la rétine, de l'oreille interne, cérébelleuses, spinales, de même que des tumeurs surrenaliennes et pancréatiques. Le gène VHL est localisé sur le chromosome 3p26, il possède les caractéristiques d'un gène tumoro-suppresseur et présente des mutations variables. Dans environ 20% des néphrocarcinomes sporadiques, ce gène VHL est court-circuité par hyperméthylation. Le néphrocarcinome papillaire, héréditaire, est transmis sur le mode autosomal dominant, et il s'agit souvent de petits néphrocarcinomes multiples, difficiles à voir à l'échographie, et exigeant de ce fait une tomographie computerisée. Le syndrome oncocytome rénal familial et le syndrome de Birt-Hogg-Dube sont de nouvelles entités dont il ne sera pas discuté plus en détail ici.

## Pathologie

A l'origine des néphrocarcinomes, il y a en général une dégénérescence de cellules épithéliales du néphron proximal. Nous en distinguons 4 types cellulaires: les carcinomes à cellules claires (65%, fig. 2), papillaires (15%) ou chromophobes (10%, fig. 3) ont un pronostic

Correspondance:

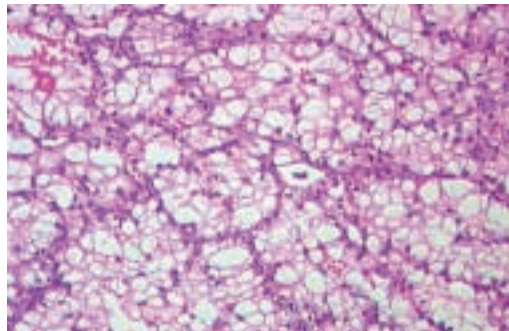
Dr Lorenz Jost  
Medizinische Universitätsklinik  
Onkologie  
Kantonsspital  
CH-4101 Bruderholz/BL

[lorenz.jost@ksbh](mailto:lorenz.jost@ksbh)

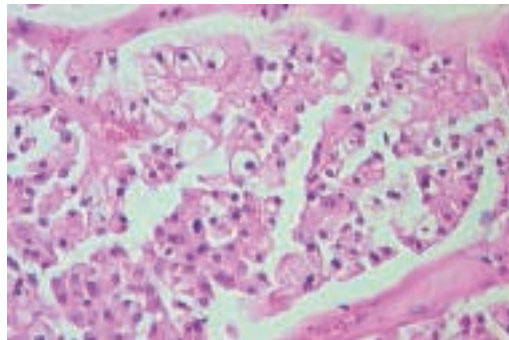
**Figure 1.**  
Pièces de néphrectomie.  
Néphrocarcinome avec nécroses  
et hémorragies étendues.



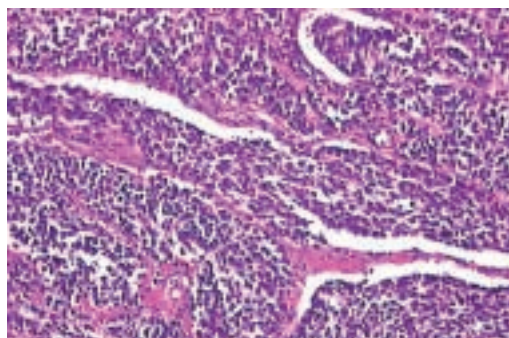
**Figure 2**  
Histologie. Néphrocarcinome  
à cellules claires, stade II de  
Fuhrmann.



**Figure 3.**  
Néphrocarcinome chromophile.



**Figure 4.**  
Néphroblastome de l'adulte.



tic comparable, alors que les oncocytomes (5%) font rarement des métastases. Les carcinomes des tubes collecteurs, le néphroblastome (fig. 4) ou tumeur de Wilms, les sarcomes et autres font les 5% restant des cancers du rein. Toutes ces formes doivent être distinguées des carcinomes urothéliaux du bassinet (5% des tumeurs rénales), car ces derniers évoluent plus rapidement, mais répondent aux

chimiothérapies. Les néphrocarcinomes présentent souvent des nécroses, scléroses et fibroses étendues, des calcifications, des kystes et des hémorragies (fig. 1).

## Facteurs pronostiques

Autrefois, les lésions de moins de 2 cm étaient considérées comme des adénomes bénins, et les tumeurs plus volumineuses comme des carcinomes. Cette classification grossière est obsolète. Une différenciation fiable ne peut se faire que selon des critères histologiques de la pièce d'exérèse. Le stade influence très nettement le pronostic. Les patients ayant une «Proliferating Cell Nuclear Antigen» (PCNA), un MIB-1/Ki-67, un «Labelling Index» ou des tumeurs diploïdes semblent avoir un meilleur pronostic, mieux répondre à l'interféron mais moins bien à la chimiothérapie, tout au moins in vitro. Mais ces marqueurs sont rarement utilisés et ne sont pas suffisamment validés. En plus du stade tumoral, une anémie, une LDH augmentée, une perte de poids et un indice de performances abaissé sont des facteurs pronostiques négatifs. Cela vaut également pour un intervalle court entre la néphrectomie et l'apparition de métastases, de même que pour les métastases dans plusieurs organes. Une hypercalcémie est un signe pronostique particulièrement défavorable.

## Diagnostic, staging et pronostic

Parmi les examens diagnostiques, en plus d'une évaluation clinique approfondie et du laboratoire de routine, il y a la tomographie computerisée du thorax et de l'abdomen. Une UIV n'est par contre pas indispensable. Une scintigraphie osseuse est indiquée en cas de douleurs, mais elle peut être négative malgré des métastases diffuses.

En plus du système TNM, et aux Etats-Unis surtout, c'est la classification de Robson qui est utilisée (tableaux 1 et 2). La classification de Robson est simple, mais elle rassemble plusieurs sous-groupes pronostiques différents. Contrairement à ce qui pourrait être prévu, l'infiltration de la veine rénale a moins d'influence sur le pronostic que les métastases ganglionnaires régionales. Même au stade métastatique, le pronostic peut rester relativement bon si l'indice de performances est bon, si la tumeur primitive a été enlevée, s'il n'y a pas d'hypercalcémie, s'il n'y a que des métastases pulmonaires et si la latence entre la première manifestation et l'apparition de métastases est longue.

**Tableau 1. Classification par stades selon Robson.**

Stade	Extension de la tumeur	Survie à 5 ans
I	Tumeur limitée au rein	66–95%
II	Capsule du rein envahie, mais pas les fascias de Gerota	64–80%
IIIA	Infiltration de la veine rénale	42–50%
IIIB	Envahissement des ganglions locaux = hilaires	18–20%
IV	Infiltration des organes voisins ou métastases à distance	11–20%

**Tableau 2. Classification par stades TNM 1997/2002.**

Extension de la tumeur	TNM	Robson	Survie à 5 ans
Petite tumeur (<7 cm), rein non agrandi	T1	I	95%
<i>Nouvelle subdivision 2002: tumeur &lt;4 cm / 4–7 cm</i>	T1a/T1b		NA
Grande tumeur (>7 cm), capsule rénale intacte	T2	I	85%
Invasion périrénale ou hilare (surrénale y c.)	T3a	II	59%
Veine rénale envahie	T3b	III	NA
Veine cave envahie en dessous /en dessus du diaphragme	T3b/c	III	NA
Infiltration dépassant les fascias de Gerota, c.-à-d. des organes voisins (sauf surrénale)	T4	IV	20%
Envahissement d'un ganglion lymphatique	N1	III	NA
Envahissement de plusieurs ganglions lymphatiques régionaux	N2	III	NA
Métastases à distance	M1	IV	0–20%

**Tableau 3. Symptomatologie du néphrocarcinome.**

Symptôme / status lors du diagnostic (cité selon [8])	N = 309		Survie à 5 ans	
Triade classique avec hématurie, douleurs des loges rénales et masse tumorale palpable	29	9%	9/29	31%
Hématurie	183	59%	74/183	40%
Douleur	127	41%	56/127	44%
Masse abdominale	139	45%	49/139	35%
Fièvre	21	7%	8/21	38%
Perte de poids	85	28%	29/85	34%
Anémie	64	21%	24/64	38%
Erythrocytose	10	3%	4/10	40%
Hypercalcémie	11	4%	4/11	36%
Varicocèle aiguë	7	2%	3/7	43%
Calcifications tumorales sur les RX de l'abdomen à vide	39	13%	18/39	46%
Symptômes des métastases	31	10%	1/31	3%
Découverte au hasard	20	6%	13/20	65%

## Clinique

La clinique du néphrocarcinome est très variable et souvent peu marquée (tableau 3). La tumeur évolue souvent de manière asymptomatique, et le diamètre de la tumeur atteint en moyenne 7 cm lors du diagnostic; selon les séries, ce sont les symptômes des métastases qui

amènent au diagnostic jusqu'à 30% des cas. Et le néphrocarcinome peut provoquer toutes sortes de réactions paranéoplasiques et générales. S'il s'agit d'une récurrence, environ 75% des patients auront des métastases pulmonaires ou pleuropulmonaires, 36% dans les tissus mous, 20% osseuses, 18% hépatiques, 8% cutanées et 8% dans le SNC. Les métas-

tases isolées ne se voient que dans moins de 5% des cas lors de la pose du diagnostic, mais elles sont un peu plus fréquentes si la latence après néphrectomie est longue.

### Traitement du stade localisé

Le seul traitement curatif est la résection de la tumeur. Si elle est unilatérale avec un rein controlatéral fonctionnel, c'est la plupart du temps la néphrectomie radicale, avec résection des fascias de Gerota et des surrénales qui doit être pratiquée. Les néphrectomies partielles sont indiquées en cas de tumeurs bilatérales, ou si le rein controlatéral n'est plus fonctionnel. Chez les patients inopérables localement, ou pour des raisons de médecine interne, une embolisation sélective peut être envisagée, mais ses effets indésirables et complications ne sont de loin pas négligeables. La radiothérapie adjuvante s'est avérée inefficace [1], et les récurrences locales généralement profondes jouent un rôle. La question de savoir si les techniques modernes de radiothérapie ont un meilleur profil de succès par rapport aux effets indésirables reste controversée. En fonction d'un risque de récurrences locales significativement plus élevé, seuls en profiteraient les patients ayant des bords de résection positifs. Une radiothérapie adjuvante du lit tumoral en dehors d'études n'est donc pas indiquée. Les immunothérapies ou vaccinations adjuvantes restent expérimentales, et les chimiothérapies adjuvantes ne sont pas justifiables.

### Traitement du stade métastatique

#### Chirurgie

##### *Néphrectomie*

Si la tumeur se présente déjà au stade métastatique, la néphrectomie est malgré tout indiquée, d'une part pour contrôler l'hématurie et les douleurs tumorales, et de l'autre pour le «debulking» des immuno- et/ou chimiothérapies. Dans une étude randomisée ayant porté sur des patients ayant un bon indice de performances, une telle néphrectomie systématique a donné un avantage significatif de survie [2]. La régression des métastases à distance est cependant rare (<1%) et généralement de brève durée.

##### *Chirurgie des métastases*

C'est surtout lors de l'apparition tardive de métastases après néphrectomie des néphrocarcinomes initialement localisés qu'il est possible d'envisager une chirurgie des métas-

tases. S'il s'agit de métastases isolées, pulmonaires ou SNC, si l'intervalle entre le diagnostic et la métastatisation est prolongé (>1 an) et si l'indice de performances est maintenu, il ne faut certes pas s'attendre à des guérisons, mais une survie à long terme est plus probable qu'après traitement non chirurgical. La résection de la métastase isolée (cas rare) lors de la pose du diagnostic a par contre un pronostic moins favorable, en raison de la dynamique différente de la maladie.

#### Traitement systémique

##### *Hormonothérapie*

Les rapports des années 70 et 80 sur une bonne réponse au traitement de progestérone n'ont pas été confirmés dans les études ultérieures, dont les critères de réponse étaient mieux définis. Les proportions de rémissions, d'environ 2%, ne sont pas sensiblement supérieures aux régressions tumorales spontanées, rarement observées, d'environ 1%. La seule indication de la progestérone (Megestat) serait la stimulation de l'appétit dans la cachexie cancéreuse. Plusieurs études avec des antiœstrogènes (tamoxifène, qui en plus de son effet antiœstrogène peut avoir une influence sur la régulation du cycle cellulaire, utilisé comme bras témoin, ou le torémifène), ont montré une rémission partielle dans environ 7% des cas, et totale dans de rares cas [3-5]. L'auteur de cet article en a également constaté quelques-unes. En fonction de leurs effets indésirables relativement minimes et du peu d'alternatives actives, une tentative serait justifiée bien qu'il soit admis que les proportions de réponses soient basses.

##### *Chimiothérapie*

La chimiothérapie du néphrocarcinome reste décevante, car toutes les études de phase II ont eu des taux de réponse de 0-6%. Une étude [3] fait exception, avec la perfusion de fluorouracil, 150 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 3-4 semaines par Port-A-Cath, combiné à Gemzar 600 mg/m<sup>2</sup> aux jours 1, 8 et 15. La réponse a été de 17% dans le bras chimiothérapie et de 7% dans le bras témoin tamoxifène. Ces données demandent à être confirmées dans une autre étude de phase III. De même, toutes les études d'associations chimiothérapie et interféron, ou immunothérapies complexes, n'ont donné aucun avantage de survie. Le problème de l'amélioration de la qualité de vie des patients ayant des néphrocarcinomes à des stades avancés par le recours traditionnel au fluorouracil ou à la vinblastine est mal étudié. Le doute est donc permis et l'indication doit être posée de manière restrictive.



*Interféron*

L'interféron est souvent considéré comme traitement standard, mais ni la dose optimale ni le meilleur schéma de traitement ne sont établis, et les études confirment une réponse de 0–29%. En pratique courante, il est possible d'attendre une réponse objective dans environ 10% des cas, avec rares rémissions complètes, et une prolongation de la survie moyenne d'environ 3 mois. Ces résultats ont certes été significatifs dans une étude randomisée, mais l'enthousiasme doit être modéré particulièrement chez les patients souvent âgés, qui ont tendance à mal tolérer l'interféron. Dans l'étude citée, la qualité de vie a été moins bonne dans le bras interféron que dans le bras témoin sous acétate de progesterone [6].

*Traitements combinés avec interleukine-2*

Il est incontestable qu'une monothérapie par interleukine-2 peut donner des rémissions de plus de 10 ans. Mais ni la dose nécessaire ni le meilleur schéma de traitement n'ont pu être précisés, et la réponse objective est inférieure à 10% dans certaines grandes séries. Dans de petites séries ayant combiné l'interleukine-2 au rétinoides notamment, ou à l'interféron et à la chimiothérapie, malgré une complexité et une toxicité importantes, les résultats ont été semblables. Dans une étude randomisée comparant interleukine-2 + interféron à interféron

en monothérapie, ni les réponses ni la survie n'ont été meilleures [7]. Et les associations interleukine-2 et cellules LAK (lymphokin-activated killer) ou TIL (tumor-infiltrating lymphocytes) n'ont pas non plus fait leurs preuves en pratique clinique.

**Traitements expérimentaux***Inhibiteurs de l'angiogenèse*

Bien que les taux de Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) soient souvent élevés chez les patients ayant un néphrocarcinome, et que ces tumeurs soient très vascularisées, peu d'études ont été publiées. Une survie plus longue a été observée sous Neovastat, de manière dose-dépendante, chez 144 patients. La thalidomide a donné des rémissions partielles dans certaines études, mais elle doit encore être testée dans des études de phase III contre interféron et interleukine-2. L'adjonction de thalidomide au schéma fluorouracil-gemcitabine n'a pas augmenté la proportion de rémissions, mais a donné des complications thrombo-emboliques prohibitivement augmentées. D'autres inhibiteurs de l'angiogenèse sont en phase d'évaluation.

*Inhibiteurs du cycle cellulaire*

Le flavopiridole comme inhibiteur de plusieurs kinases dépendant du cycle a donné une réponse objective de 6%, chiffre qui a déjà été observé comme régression spontanée dans le bras témoin d'une étude sur l'interféron, qui n'a pas justifié un développement en raison de ses effets indésirables.

*Vaccinations tumorales*

De nombreuses études non randomisées ont montré une réponse sporadique au stade métastatique. Il n'y a encore aucune donnée fiable d'études randomisées. Des méthodes de vaccination plus modernes, probablement plus efficaces sont en phase d'évaluation.

*Transplantation allogène*

Des transplantations de cellules souches allogènes, non myélosuppressives avec un donneur dans la fratrie ont été tentées, qui devraient permettre une réponse élevée. Mais ce traitement est compliqué et potentiellement toxique en raison d'une réaction «graft versus host». Elle est de nature expérimentale et doit être effectuée dans des études.

**Mesures palliatives**

Malgré d'innombrables études avec des chimio- et immunothérapies, il ne reste souvent qu'un traitement palliatif symptomatique sans spécificité antitumorale, dont l'irradiation de métastases osseuses douloureuses, avec traitement orthopédique en cas de menace d'insta-

**Quintessence**

- Le néphrocarcinome est une tumeur rare, apparaissant surtout chez des personnes âgées, et dont la symptomatologie est très variable, mais souvent manifeste à un stade avancé seulement.
- Le tabagisme et l'obésité sont des facteurs de risque relativement forts dans les cas sporadiques (plus de 90% des cas), alors que des défauts chromosomiques, comme le syndrome de von Hippel-Lindau, sont responsables des autres cas survenant plutôt chez les jeunes.
- L'exérèse radicale, généralement par néphrectomie, donne la meilleure chance de traitement curatif et peut améliorer significativement le tableau clinique et la survie même en présence de métastases.
- Un traitement par interféron donne une réponse objective dans à peine 15% des néphrocarcinomes métastatiques, et une prolongation de la survie de quelques mois en moyenne, mais au prix d'effets indésirables souvent non négligeables.
- Les immunothérapies complexes par interleukine-2 donnent sporadiquement des rémissions complètes de plusieurs années, mais elles ne se sont pas imposées largement en raison de leur toxicité et du fait qu'elles n'ont pas fait la preuve de leur avantage pour la survie.
- Les chimiothérapies sont peu efficaces, les formes plus modernes de vaccination tumorale en setting adjuvant ou palliatif sont encore en phase de recherche et les hormonothérapies par tamoxifène ou acétate de progesterone ne sont malheureusement que rarement efficaces.

bilité. La radiothérapie des métastases SNC doit être envisagée bien que la radiosensibilité des néphrocarcinomes soit plutôt faible. Le recours aux bisphosphonates est à envisager dans les métastases osseuses, bien que leur efficacité dans ce type de tumeur n'ait pas été confirmée dans des études randomisées, et qu'ils ne soient pas pris en charge dans cette indication par les caisses maladie en Suisse pour le moment, sauf s'il y a une hypercalcémie. Pour le traitement analgésique des mé-

tastases osseuses, et pour autant que la fonction rénale soit maintenue, les antirhumatéraux non stéroïdiens, éventuellement les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, peuvent être associés à des opioïdes.

### Remerciements

Je remercie le Dr S. Hailemariam, PD, de l'Institut cantonal de Pathologie, Rheinstrasse 37, CH-4410 Liestal, de m'avoir fourni les clichés macro- et microscopiques.

### Références

- 1 Finney R. The value of radiotherapy in the treatment of hypernephroma: a clinical trial. *Br J Urol* 1973;45: 258-69.
- 2 Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Puijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:966-70.
- 3 Rini BI, Vogelzang NJ, Dumas MC, Wade JL, Taber DA, Stadler WM. Phase II trial of weekly intravenous gemcitabine with continuous infusion fluorouracil in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2419-26.
- 4 Henriksson R, Nilsson S, Colleen S, Wersall P, Helsing M, et al. Survival in renal cell carcinoma - a randomized evaluation of tamoxifen vs interleukin 2, alpha-interferon (leucocyte) and tamoxifen. *Br J Cancer* 1998; 77:1311-7.
- 5 Gershanovich MM, Moiseyenko VM, Vorobjev AV, Kapyla H, Ellmen J, et al. High-dose toremifene in advanced renal-cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997;39:547-51.
- 6 [No authors listed] Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomized controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet* 1999;353:14-7.
- 7 Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *Groupe Francais d'Immunotherapie. N Engl J Med* 1998;338: 1272-8.
- 8 Skinner DG, Calvin RB, Vermillion CD, et al. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* 1971;28:1165-77.
- 9 DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds.). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 6th Edition, Lippincott Williams & Wilkins;2001.