

L'expression tumorale de VEGF est-elle associée à l'envahissement veineux et à la survie dans les carcinomes du rein pT3 ?

Karim BENSALAH (1), Nathalie RIOUX-LECLERCQ (2), Sébastien VINCENDEAU (1), François GUILLE (1), Jean-Jacques PATARD (1)

(1) Service d'urologie, Hôpital Pontchaillou, Rennes, France, (2) Service d'anatomopathologie, Hôpital Pontchaillou, Rennes, France

RESUME

But de l'étude : Déterminer s'il existe une relation entre l'expression de VEGF et la progression dans la veine rénale et dans la veine cave d'une tumeur rénale de stade pT3 et évaluer l'impact sur la survie de l'expression de VEGF au sein des carcinomes à cellules rénales pT3.

Matériel et méthodes : Soixante dix huit patients avec une tumeur pT3a, pT3b sans envahissement de la veine cave et pT3b avec atteinte de la veine cave ont été comparés pour l'âge, le sexe, le grade de Furhman et l'expression immunohistochimique de VEGF. Toutes ces variables ont fait l'objet d'une analyse uni et multivariée afin d'établir leur impact sur la survie.

Résultats : Les 3 groupes étaient comparables pour l'âge, le sexe, le grade tumoral et l'expression de VEGF. Seule la taille de la tumeur apparaissait comme significativement différente. En analyse univariée, l'envahissement de la graisse périrénale, l'atteinte ganglionnaire, les métastases à distance et l'expression de VEGF étaient associées de façon significative à la survie ($p < 0,01$). En analyse multivariée, l'atteinte ganglionnaire, les métastases à distance et l'expression de VEGF (OR 6,07) ressortaient comme des facteurs prédictifs indépendants de la survie.

Conclusion : La progression d'une tumeur pT3 dans la veine rénale et dans la veine cave n'est pas associée à une augmentation de l'expression tumorale de VEGF. Cependant VEGF apparaît être un facteur pronostique indépendant dans ce groupe de tumeurs rénales de mauvais pronostic.

Mots clés : carcinome à cellules rénales, VEGF, pronostic, survie.

Niveau de preuve : 5

Les carcinomes à cellules rénales (CCR) représentent 3% des cancers de l'adulte et 85% des tumeurs malignes du rein [1]. Actuellement le stade, le grade tumoral et l'altération de l'état général sont les seuls facteurs pronostiques établis de façon certaine. Les CCR constituent un des rares groupes de tumeurs ayant la capacité d'envahir les gros vaisseaux notamment la veine rénale et la veine cave inférieure (VCI). L'envahissement microscopique et macroscopique de la veine rénale est présent dans 13 à 28% et 17 à 25% des cas respectivement [2]. La VCI est atteinte chez 4 à 15% des patients [3]. En cas d'atteinte veineuse, la tumeur est classée pT3 selon la classification TNM [4]. Les mécanismes selon lesquels une tumeur rénale est capable d'envahir les gros vaisseaux demeurent peu clairs et jusqu'à présent aucune étude n'a étudié ce mécanisme de façon précise. De plus, le risque de décès par cancer est important chez les patients pT3 et il apparaît nécessaire de développer des outils capables de prédire la progression tumorale et/ou d'aider à poser l'indication de traitements adjuvants.

Le CCR est classiquement décrit comme une tumeur très vascularisée. L'angiogenèse est sans doute un mécanisme clé du développement et de la progression tumorale. Certaines études ont montré une corrélation entre la vascularisation tumorale et la survie [5]. De nombreux facteurs régulant l'angiogenèse sont connus : basic Fibroblast Growth Factor (bFGF), Transforming Growth Factor- β (TGF- β), Tumor Growth Factor- α (TGF- α) et le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). La stimulation de l'angiogenèse pour-

rait se traduire par une augmentation de la perméabilité vasculaire, de la croissance tumorale, de l'envahissement local et de la progression métastatique. Cependant des résultats discordants ont été obtenus dans des séries ayant évalué la valeur pronostique de VEGF [6].

Les objectifs de notre étude étaient :

- d'établir si l'envahissement veineux par des tumeurs du rein pT3 était associé à une augmentation de l'expression tumorale de VEGF;
- d'évaluer la valeur pronostique de VEGF dans cette catégorie de patients.

MATERIELS ET METHODES

Patients et tumeurs

Cette étude a été pensée initialement pour évaluer l'activité angiogénique (représentée par l'expression de VEGF) en fonction de l'en-

Manuscrit reçu : avril 2006, accepté : janvier 2007

Adresse pour correspondance : Dr. J.-J. Patard, Service d'urologie, Hôpital Pontchaillou, Rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes Cedex

e-mail : jean-jacques.patard@univ1-rennes.fr

Ref : BENSALAH K., RIOUX-LECLERCQ N., VINCENDEAU S., GUILLE F, PATARD J.-J. Prog. Urol., 2007, 17, 189-193

vahissement veineux. Un nombre égal de patients avec une tumeur pT3a (envahissement de la graisse péri-rénale ou de la glande surrénale), pT3b sans envahissement de la VCI et pT3b avec envahissement de la VCI ont été rétrospectivement extraits de notre base de données de CCR. Il s'agissait de patients opérés dans notre service entre 1997 et 1999. Aucun critère de sélection autre que l'histologie n'a été utilisé. Les paramètres suivants ont été examinés pour chaque groupe : l'âge, le sexe, la taille de la tumeur, le grade de Furhman, l'envahissement de la graisse péri-rénale ou de la veine rénale, l'envahissement ganglionnaire, la présence de métastases à distance et l'expression de VEGF. Le 2ème objectif de cette étude était d'apprécier la valeur pronostique de l'expression de VEGF au sein des patients avec une tumeur du rein pT3. Nous avons pour cela fait une analyse poussée du suivi. Après chirurgie, tous les patients ont été suivis par une radiographie pulmonaire, une échographie abdominale et une analyse de sang tous les 6 mois pendant 5 ans puis tous les 2 ans par la suite. A la fin du suivi le patient était identifié comme : vivant (guéri ou avec une maladie évolutive) ou décédé (de la maladie ou d'une autre cause).

Immunohistochimie

Toutes les lames histologiques ont été relues par un unique anatomo-pathologiste (NRL) sans connaissance de l'évolution clinique de la maladie. Pour chaque tumeur, une lame représentative avec le plus haut grade nucléaire ainsi que le bloc de paraffine correspondant étaient sélectionnés. La réaction immunohistochimique était réalisée en utilisant la méthode de streptavidine-biotine peroxidase (Dako, UK). Pour démasquer les antigènes, les coupes de paraffine étaient traitées par micro-ondes et par immersion dans la tampon de citrate (pH=6) pendant 3 périodes de 5 minutes à 650 W. Les coupes tissulaires étaient alors incubées avec les anticorps anti-VEGF (titre : 1/100 ; Santa-Cruz). Un contrôle négatif était fait en parallèle en utilisant une non-immunoglobuline du même type (IgG) à la même concentration protéique à la place de l'anticorps anti-VEGF. Le marquage de VEGF était exprimé en pourcentage de cellules VEGF-positives en comptant 1000 cellules tumorales dans des high power fields non consécutifs (Figure 1). La limite d'expression de VEGF (30%) a été choisie en fonction de courbes ROC (Receiver Operating Curves).

Analyse statistique

Les sous-groupes de tumeurs pT3 ont été comparés en utilisant les tests de Chi2 et la régression d'Anova pour les analyses qualitative et quantitative respectivement. L'analyse univariée a été faite en évaluant toutes les variables avec la méthode de Kaplan-Meier. Les distributions ont été comparées en utilisant le Log Rank test. Finalement un modèle de régression de Cox a été construit pour tester la valeur indépendante des variables qui avaient été sélectionnées dans le modèle univarié. Toutes les analyses statistiques ont été faites avec le logiciel SPSS 10.1. La valeur de p a été fixée à 5%.

RESULTATS

Patients et tumeurs

Les 78 tumeurs étaient des CCR conventionnels comprenant 26 pT3a, 26 pT3b sans atteinte de la VCI et 26 pT3b avec envahissement de la VCI. Cinquante et un patients (65,4%) étaient de sexe masculin et 27 (34,6%) de sexe féminin. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 65+/-11,17 ans (min 29, max 83). La taille moyenne de la tumeur était de 9,43+/-3,49 cm (min 2,5, max 20). Cinquante et une tumeurs (65,4%) envahissaient la graisse péri-

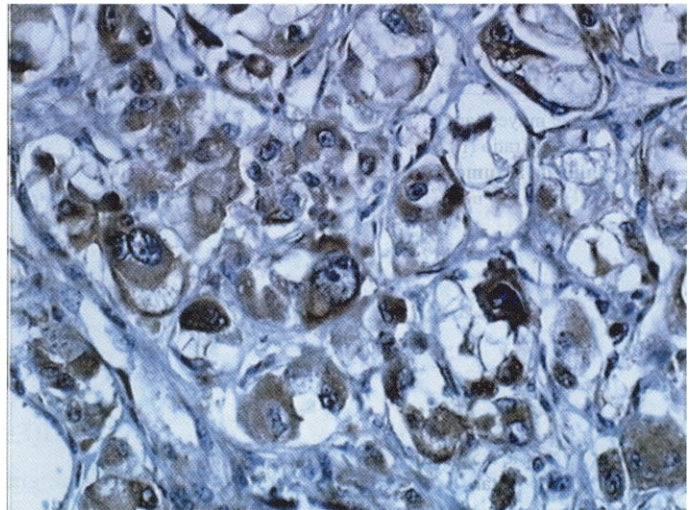


Figure 1. Détection immunohistochimique de VEGF au sein d'un CCR Fuhrman 3. Les cellules tumorales montrent une immunofluorescence diffuse membranaire et cytoplasmique.

rénale. Sept (19,2%) patients présentaient un envahissement de la glande surrénale. On notait une atteinte ganglionnaire et des métastases à distance chez 11 (14,1%) et 15 (19,2%) patients respectivement. Le grade tumoral était établi à 2, 3 et 4 dans 11 (14,1%), 42 (53,8%) et 25 (32,1%) cas respectivement. Le suivi moyen était de 44 mois. Le marquage antigénique de VEGF était localisé au cytoplasme et/ou au niveau de la membrane des cellules tumorales avec une valeur moyenne de 66,42+/-31,97% (Figure 1). Le marquage de VEGF était <30% dans 18 cas (23,1%) et >30% dans 60 cas (76,9%).

Corrélation entre les variables et comparaison des 3 groupes de tumeurs pT3

Les résultats sont résumés dans le Tableau 1. Il n'y avait pas de différence statistique entre les 3 groupes pour : l'âge, le sexe, le grade tumoral, l'atteinte ganglionnaire ou les métastases à distance et l'expression de VEGF. L'expression moyenne de VEGF était de 60+/-34%, 67+/-27,9% et 71+/-33,73% au sein des tumeurs pT3a, pT3b sans atteinte de la VCI et pT3b avec atteinte de la VCI. Seule la taille de la tumeur différait significativement entre les 3 groupes (p:0,02).

Survie

A la fin du suivi, 28 patients (35,9%) étaient décédés du cancer. En analyse univariée, les facteurs suivants avaient un impact sur la survie spécifique : atteinte de la graisse péri-rénale, atteinte ganglionnaire, présence de métastases à distance et expression de VEGF (Figure 2, p<0,001). En analyse multivariée, l'envahissement ganglionnaire, les métastases à distance et l'expression de VEGF (OR : 6,07) ressortaient comme des facteurs indépendants pour prédire la survie. Ces résultats sont résumés dans les Tableaux II et III.

DISCUSSION

La classification TNM de 1997 sépare les tumeurs rénales pT3 en 3 groupes : pT3a (atteinte de la graisse péri-rénale ou de la surrénale), pT3b (atteinte veineuse sous-diaphragmatique) et pT3c (atteinte de la VCI sus-diaphragmatique). Les tumeurs pT3 représentent environ un tiers des tumeurs rénales avec des proportions de 10, 24 et moins de 1% pour les pT3a, pT3b et pT3c. La survie à 5 ans des tumeurs pT3 va de 42 à 58% [7]. Les survies à 5 ans des tumeurs

Tableau I. Comparaison du stade pathologique et de l'expression de VEGF.

	pT3a	*pT3b VCI-	**pT3b VCI+	p
Age moyen (années)	65 ± 9,09	64.57 ± 13,29	65.05 ± 11,17	0,25 NS
Sexe ratio (H/F)	21/5	15/11	15/11	0,13 NS
Taille de la tumeur (cm)	7,18 ± 2,17	9,4 ± 3,19	11,71 ± 3,47	0,02
Grade de Furhman				
1	5 (19,2%)	4 (15,4%)	2 (7,6%)	
2	15 (57,7%)	15 (57,7%)	12 (46,2%)	0,38 NS
3	6 (23,1%)	7 (26,9%)	12 (46,2%)	
VEGF ≥ 30%	18 (23,1%)	21 (26,9%)	21 (26,9%)	0,52 NS
Expression moyenne de VEGF (%)	60 (±3,05)	67 (±27,9)	71 (±33,73)	0,28 NS
Atteinte ganglionnaire	1 (3,8%)	3 (1,5%)	7 (26,9%)	0,06 NS
Métastases à distance	3 (11,5%)	6 (23,1%)	6 (23,1%)	0,47 NS
Décès par cancer	8 (30,8%)	12 (46,2%)	8 (30,8%)	0,41 NS
Survie à 5 ans	62,8%	52,56%	54,71%	0,31 NS
Total	26	26	26	

*pT3b VCI-: tumeur pT3 limitée à la veine rénale, **pT3b VCI+: tumeur pT3 avec atteinte de la VCI.

Tableau II. Analyse univariée des facteurs pronostiques affectant la survie.

Variable	Nombre de décès (%)	p (Chi-square test)	p (Logrank test)
pT3a	8 (30,8%)		
pT3b VCI-	12 (46,2%)	0,4 NS	0,53 NS
pT3bVCI+	8 (30,8%)		
Atteinte veineuse			
Non	8 (30,8%)	0,5 NS	0,12 NS
Oui	20 (38,5%)		
Atteinte graisse périrénale			
Non	3 (11,1%)	0,001	0,001
Oui	25 (49%)		
Atteinte ganglionnaire			
Non	21 (31,3%)	0,04	0,0001
Oui	7 (63,6%)		
Métastases à distance			
Non	19 (30,2%)	0,03	0,002
Oui	9 (60%)		
Expression VEGF			
< 30%	2 (11,1%)	0,01	0,006
≥ 30%	26 (43,3%)		

pT3a, pT3b et pT3c sont respectivement estimées à 66, 52 et 42% [8]. Les tumeurs rénales ont la particularité de pouvoir envahir les veines de gros calibre. Les mécanismes biologiques qui permettent cet envahissement vasculaire sont mal connus. Le rôle des facteurs de l'angiogénèse dans la progression veineuse n'a pas été étudié. Par ailleurs, il s'agit d'un groupe de tumeurs de mauvais pronostic et il serait intéressant de disposer de marqueurs biologiques permettant d'identifier les patients à haut risque de décès par cancer qui pourraient bénéficier de traitements ciblés adjuvants. Pour toutes ces raisons, nous avons étudié au sein d'un groupe de tumeurs pT3 le rapport entre l'envahissement veineux et certains critères pathologiques ou biologiques, particulièrement l'expression de VEGF. Puis nous avons étudié la valeur pronostique de tous ces paramètres sur la survie.

Les CCR sont classiquement décrits comme hypervascularisés et ont la capacité d'envahir le système veineux. Il peut paraître logique que la progression des tumeurs pT3 à travers la paroi veineuse soit due à la synthèse locale de facteurs pro-angiogéniques. Ainsi dans notre étude, les patients pT3 avaient un niveau élevé d'expression

de VEGF (66,42±/-31,97%). Cependant nous n'avons pas observé de différence dans l'expression de VEGF entre les tumeurs limitées à la veine rénale et celles envahissant la VCI. Ces résultats sont en accord avec ceux de Jacobsen qui sur une série de 21 patients avec des tumeurs pT3b et pT3c a montré que le VEGF sérique n'était pas corrélé au niveau du thrombus cave [9]. Nos observations sont limitées par la taille de notre échantillon qui ne permet sans doute pas de mettre en évidence de faibles différences. De plus nous ne sommes pas intéressés à l'environnement extra-cellulaire qui joue un rôle important dans la croissance tumorale par le biais de métalloprotéinases (MMP-2 et MMP-9) [11] et de molécules d'adhésion intercellulaires comme l'E-Cadherin ou CD44 [12]. Finalement, le seul critère pathologique qui diffère de façon significative au sein de nos 3 sous-groupes de tumeurs pT3 est la taille tumorale ce qui laisse suggérer que l'envahissement veineux est lié à la progression du stade tumoral.

L'envahissement veineux micro ou macroscopique a un impact bien établi sur la survie [2]. Cependant au sein de nos patients pT3, nous

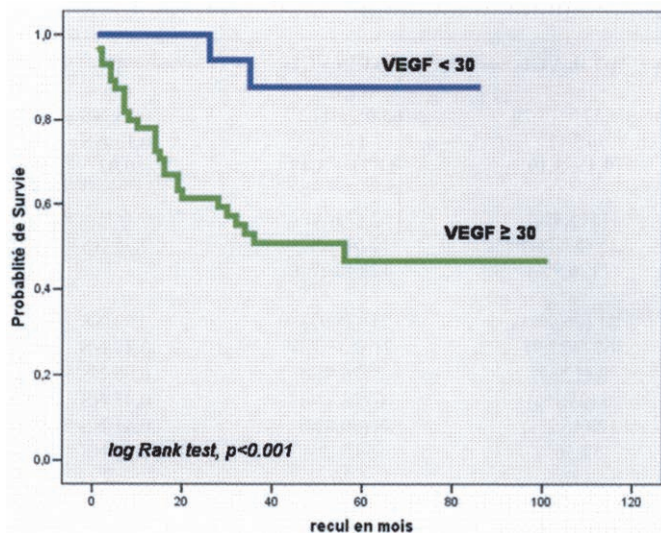


Figure 2. Courbes de survie en fonction de l'expression de VEGF.

n'avons pas pu mettre en évidence de différence entre la survie des patients pT3a, pT3b avec une tumeur limitée à la veine rénale et pT3c avec une tumeur étendue à la VCI. L'envahissement de la graisse péri-rénale avait une valeur pronostique en analyse univariée alors que l'atteinte veineuse n'en avait pas. Bien qu'il soit probable qu'avec des groupes de patients plus importants l'atteinte veineuse aurait été retenue comme facteur pronostique, notre étude a montré que d'autres indicateurs que les paramètres TNM habituels avaient un impact sur la survie au sein de ce groupe particulier de tumeurs. L'atteinte ganglionnaire, la présence de métastases à distance et l'expression de VEGF sont les seuls facteurs pronostiques indépendants établis par l'analyse multivariée. Ainsi l'expression de VEGF apparaît comme un puissant facteur pronostique écartant du modèle multivarié un paramètre classique comme l'atteinte de la graisse. Le risque de décès par cancer était 6 fois plus important en cas de forte expression de VEGF comparé à une augmentation du risque de 3,7 et 3 en cas d'atteinte ganglionnaire ou de métastases à distance. Les observations sur la valeur pronostique de VEGF dans la littérature sont discordantes. Certains auteurs n'ont pas pu montrer de corrélation directe entre l'expression de VEGF et les stades et grade tumoraux [13]. Cependant dans la plupart des publications, l'expression de VEGF était associée à l'agressivité tumorale [9, 14]. Ces résultats contraire pourraient s'expliquer en partie par une variabilité de l'expression d'isoformes de VEGF en fonction du stade tumoral [15]. De plus certaines études ont montré que VEGF avait une valeur pronostique en analyse uni ou multivariée ce qui va dans le sens de notre série [9, 12]. En particulier, Jacobsen a montré que VEGF avait une valeur pronostique dans les tumeurs pT3 et Paradis a démontré que le marquage de VEGF était un paramètre pronostique indépendant. Cependant, d'autres auteurs n'ont pas pu établir de corrélation avec la survie [13, 16]. Nous n'avons pas d'explication quant à ces disparités. Les études sont trop hétérogènes pour conclure quoique ce soit. Il est difficile d'interpréter des résultats obtenus par différentes techniques de mesure. Dans les études précitées, le VEGF était dosé dans le sérum [9, 13, 16], dans l'urine et dans le tissu tumoral soit par immunohistochimie soit par RT-PCR [15, 17]. De plus il a été montré que des résultats discordants pouvaient être obtenus lorsque VEGF était dosé au niveau de sites différents. Notre étude conforte l'hypothèse que VEGF pourrait être utile pour prédire la survie et également pour sélectionner les patients à risque pour les inclure dans des protocoles de traitements

Tableau III. Analyse multivariée des facteurs pronostiques affectant la survie.

Variable	Odds Ratio [CI 95%]	p
Métastases à distance	2,949 [1,259 - 6,911]	0,009
Atteinte ganglionnaire	3,768 [1,394 - 10,189]	0,013
VEGF ≥ 30%	6,073 [1,408 - 26,183]	0,016

adjuvants par des thérapies ciblées anti-angiogéniques. En effet des résultats encourageants ont été obtenus avec des molécules anti-angiogéniques dans le cancer du rein métastatique [18] et ces approches vont également être proposées dans les formes localisées à risque comme le sont les tumeurs pT3. Cependant, les techniques de mesure doivent être comparées et validées dans de grandes études prospectives.

CONCLUSION

Notre étude a montré que l'envahissement veineux dans les tumeurs du rein pT3 n'était pas associé à l'expression tumorale de VEGF. Cela suggère que d'autres mécanismes biologiques sont impliqués dans la progression tumorale à travers les gros vaisseaux. Nous avons établi que VEGF avait une valeur pronostique indépendante dans les tumeurs pT3. Même si les techniques de mesure ont besoin d'être standardisées et validées dans de grandes études prospectives, VEGF pourrait être utile pour sélectionner les patients à haut risque de décès pour l'inclusion dans des protocoles de thérapies adjuvantes et pourrait éventuellement être intégré aux algorithmes pronostiques.

REFERENCES

1. DHOTE R., PELLICER-COEURET M., THIOUNN N., DEBRE B., VIDAL-TRECAN G. : Risk factors for adult renal cell carcinoma : a systematic review and implications for prevention. *BJU Int.*, 2000 ; 86 : 20-27.
2. GRIFFITHS D.F., VERGHESE A., GOLASH A., KYNASTON H.G., MATTHEWS P.N., HART A.J., ET AL. : Contribution of grade, vascular invasion and age to outcome in clinically localized renal cell carcinoma. *BJU Int.*, 2002 ; 90 : 26-31.
3. BENSALAH K., GUILLE F., VINCEDEAU S., RIOUX-LECLERCQ N., MANUNTA A., LOBEL B., ET AL. : Facteurs pronostiques cliniques et anatomopathologiques des cancers du rein avec thrombus cave. *Progr. Urol.*, 2004 ; 14 : 160-166.
4. GUINAN P., SOBIN L.H., ALGABA F., BADELLINO F., KAMEYAMA S., MACLENNAN G., ET AL. : TNM staging of renal cell carcinoma : Workgroup No. 3. Union International Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer*, 1997 ; 80 : 992-993.
5. BLATH R.A., MANCILLA-JIMENEZ R., STANLEY R.J. : Clinical comparison between vascular and avascular renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 1976 ; 115 : 514-519.
6. GELB A.B., SUDILOVSKY D., WU C.D., WEISS L.M., MEDEIROS L.J. : Appraisal of intratumoral microvessel density, MIB-1 score, DNA content, and p53 protein expression as prognostic indicators in patients with locally confined renal cell carcinoma. *Cancer*, 1997 ; 80 : 1768-1775.
7. TSUI K.H., SHVARTS O., SMITH R.B., FIGLIN R.A., DEKERNION J.B., BELLDEGRUN A. : Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J. Urol.*, 2000 ; 163 : 1090-1095.
8. GETTMAN M.T., BLUTE M.L., SPOTTS B., BRYANT S.C., ZINCKE H. : Pathologic staging of renal cell carcinoma : significance of tumor classification with the 1997 TNM staging system. *Cancer*, 2001 ; 91 : 354-361.
9. JACOBSEN J., RASMUSON T., GRANKVIST K., LJUNGBERG B. : Vascular endothelial growth factor as prognostic factor in renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 2000 ; 163 : 343-347.

10. LEIN M., JUNG K., LAUBE C., HUBNER T., WINKELMANN B., STEPHAN C., ET AL. : Matrix-metalloproteinases and their inhibitors in plasma and tumor tissue of patients with renal cell carcinoma. *Int. J. Cancer*, 2000 ; 85 : 801-804.
11. 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.
12. PARADIS V., FERLICOT S., GHANNAM E., ZEIMOURA L., BLANCHET P., ESCHWEGE P., ET AL. : CD44 is an independent prognostic factor in conventional renal cell carcinomas. *J. Urol.*, 1999 ; 161 : 1984-1987.
13. EDGREN M., LENNERNAS B., LARSSON A., KALKNER K.M. : Angiogenic factors : vascular endothelial growth factor (VEGF) and basic fibroblast growth factor (b-FGF) are not necessarily elevated in patients with advanced renal cell carcinoma. *Anticancer Res.*, 2001 ; 21 : 1423-1429.
14. CHANG S.G., JEON S.H., LEE S.J., CHOI J.M., KIM Y.W. : Clinical significance of urinary vascular endothelial growth factor and microvessel density in patients with renal cell carcinoma. *Urology*, 2001 ; 58 : 904-908.
15. TOMISAWA M., TOKUNAGA T., OSHIKA Y., TSUCHIDA T., FUKUSHIMA Y., SATO H., ET AL. : Expression pattern of vascular endothelial growth factor isoform is closely correlated with tumour stage and vascularisation in renal cell carcinoma. *Eur. J. Cancer*, 1999 ; 35 : 133-137.
16. WECHSEL H.W., BICHLER K.H., FEIL G., LOESER W., LAHME S., PETRI E. : Renal cell carcinoma : relevance of angiogenetic factors. *Anticancer Res.*, 1999 ; 19 : 1537-1540.
17. NICOL D., HII S.I., WALSH M., TEH B., THOMPSON L., KENNETT C., ET AL. : Vascular endothelial growth factor expression is increased in renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 1997 ; 157 : 1482-1486.
18. MOTZER R.J., MICHAELSON M.D., REDMAN B.G., HUDES G.R., WILDING G., FIGLIN R.A., ET AL. : Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 2006 ; 157 : 16-24.

SUMMARY

Is tumour expression of VEGF associated with venous invasion and survival in pT3 renal cell carcinoma ?

Study objective : To determine whether there is a relationship between VEGF expression and renal vein and vena cava invasion in stage pT3 renal cell carcinoma and to evaluate the impact of VEGF expression on survival in pT3 renal cell carcinoma.

Material and methods : 78 patients with a pT3a or pT3b tumour without vena cava invasion or pT3b tumour with vena cava invasion were compared for age, gender, Fuhrman grade and immunohistochemical expression of VEGF. All these variables were submitted to univariate and multivariate analysis to establish their impact on survival.

Results : Only tumour size appeared to be significantly different between the 3 groups. On univariate analysis, invasion of the perirenal fat, lymph node involvement, distant metastases and VEGF expression were significantly associated with survival ($p < 0.01$). On multivariate analysis, lymph node involvement, distant metastases and VEGF expression (OR 6.07) were identified as independent predictive factors of survival.

Conclusion : Progression of a pT3 tumour into the renal vein and vena cava is not associated with increased tumour expression of VEGF. However, VEGF is an independent prognostic factor in this group of poor prognosis renal tumours.

Key words : renal cell carcinoma, VEGF, prognosis, survival.