

TITRE DU PROJET : Exploration du rôle diagnostique et pronostique du biomarqueur KIM-1 sur la cohorte CHEMORENCAN
Acronyme : CHEMA-KIM-1 (UroCCR n°236)

PORTEUR DU PROJET :

☒ ACADEMIQUE

☐ INDUSTRIEL

Nom Prénom / Organisme : Pr Jean-Christophe BERNHARD
Adresse : CHU de Bordeaux - Hôpital Pellegrin, Place Amélie Rabat Léon, 33076 Bordeaux Cedex
E-mail : jean-christophe.bernhard@chu-bordeaux.fr
Téléphone : 05 57 82 06 87

TYPE DE PROJET :

☐ PROSPECTIF

☒ RETROSPECTIF

☒ MONOCENTRIQUE

☐ MULTICENTRIQUE

Date de début des inclusions :

Période d'étude :

Date de fin des inclusions :

Partenaires (équipes) associés au projet : ☐ OUI

☒ NON

DESCRIPTION / JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DU PROJET :

Contexte :

Le carcinome à cellules rénales (CCR) est le 14^e cancer le plus fréquent dans le monde. Il est le plus souvent diagnostiqué à un stade non métastatique où la chirurgie demeure le traitement de référence. Cependant, les méthodes diagnostiques actuelles sont coûteuses, invasives et le diagnostic reste majoritairement fortuit. Par ailleurs, près de 40 % des patients opérés d'une tumeur localisée vont présenter une récurrence de la maladie dans les cinq ans suivants la chirurgie et à l'heure actuelle. Ces limites soulignent la nécessité de développer des solutions efficaces afin d'améliorer à la fois la détection précoce et la surveillance de la récurrence postopératoire.

Dans ce contexte, l'identification et la validation de biomarqueurs spécifiques associés au CCR constituent une stratégie prometteuse. Les biomarqueurs jouent un rôle majeur dans le développement de la médecine de précision, en permettant un diagnostic plus rapide, moins coûteux et invasif, ainsi qu'une surveillance postopératoire plus précise du risque de récurrence. Cependant, bien que certains biomarqueurs aient démontré leur utilité clinique dans plusieurs autres types de tumeurs, aucun biomarqueur circulant ou tissulaire n'est actuellement disponible en pratique courante pour le CCR. Parmi les candidats les plus prometteurs figure la protéine **Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1)**, qui suscite un intérêt croissant en raison de son association établie avec les lésions rénales. KIM-1 est une glycoprotéine transmembranaire exprimée par les cellules épithéliales du tubule proximal. Dans les conditions physiologiques, son expression rénale est très faible, voire indétectable. En revanche, elle augmente significativement lors de lésions rénales aiguës ou chroniques, notamment en contexte d'ischémie ou de toxicité rénale (1,2). Plusieurs études cliniques ont montré une expression accrue de KIM-1 dans le CCR, suggérant son implication dans la pathogenèse et la progression de cette maladie (3-9). Par ailleurs, des taux plasmatiques élevés de KIM-1 après néphrectomie ont été associés à une moins bonne survie sans maladie (DFS) et à une moins bonne survie globale (OS) (10).

Malgré ces résultats prometteurs, KIM-1 n'a pas encore fait l'objet d'une validation clinique complète en tant que biomarqueur spécifique du CCR. Cette étude vise à quantifier les taux de KIM-1 dans des échantillons biologiques pré- et postopératoires provenant de patients inclus dans l'étude **ChemoRenCan (UroCCR n°5 – NCT01339975)**, et à évaluer leur association avec les caractéristiques tumorales ainsi qu'avec l'évolution clinique et le suivi postopératoire.

Objectif Principal :

Evaluer la valeur diagnostique et pronostique de KIM-1 dans le CCR (expression tissulaire et taux circulants).

Objectifs Secondaires :

1. Caractériser les niveaux d'expression protéique de KIM-1 dans les fluides biologiques (plasma et urines) de patients atteints de CCR avant néphrectomie, afin d'établir une corrélation avec le diagnostic de malignité tumorale et le grade du cancer.
2. Quantifier l'expression tissulaire de KIM-1 dans les différents sous-types histologiques du CCR.
3. Caractériser les niveaux d'expression protéique de KIM-1 dans les fluides biologiques (plasma et urines) de patients atteints de CCR après néphrectomie, afin de prédire l'évolution tumorale post-opératoire.

Critères de jugement :

Critère d'évaluation principal :

Aire sous la courbe ROC (AUROC) pour la signature de KIM-1.

Critère d'évaluation secondaires :

1. Corrélation des niveaux de KIM-1 pré-opératoire avec le diagnostic de malignité tumorale.
2. Comparaison des niveaux d'expression tissulaire de KIM-1 dans les sous-types histologiques du CCR.
3. Association entre les niveaux de KIM-1 post-opératoires et la survie sans récurrence (DFS) ou la survie globale (OS).

Hypothèse :

Nous émettons l'hypothèse que KIM-1 pourrait constituer un biomarqueur efficace pour la détection du CCR ainsi que comme facteur prédictif de récidence.

Critères d'inclusion :

Patients atteints d'un CCR localisé ou localement avancé (cT1–T4, N0–N1, M0), tous sous-types histologiques confondus, ayant bénéficié d'une néphrectomie partielle ou élargie et inclus dans l'étude ChemoRenCan (UroCCR n°5 – NCT01339975).

Critères d'exclusion :

Patients présentant une maladie métastatique d'emblée (M1).

Analyses statistiques :

Toutes les analyses seront réalisées sur les données disponibles, sans imputation des valeurs manquantes. Les variables qualitatives seront décrites par leurs fréquences et proportions, avec des intervalles de confiance à 95 %, estimés à l'aide de la méthode binomiale exacte lorsque cela est pertinent. Les variables quantitatives seront exprimées par la moyenne $\pm$ écart-type, ainsi que par la médiane et l'intervalle interquartile. La normalité des distributions sera évaluée et des transformations adéquates seront appliquées en cas de besoin. Les niveaux d'expression de KIM-1 seront comparés entre les sous-groupes de patients à l'aide de tests paramétriques ou non paramétriques, en fonction de la distribution des données. La performance pronostique des biomarqueurs sera évaluée par analyse de la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic). L'aire sous la courbe (AUC) ainsi que son intervalle de confiance à 95 % seront rapportés. Les courbes de Kaplan-Meier seront utilisées pour comparer la survie sans récidence (DFS) et la survie globale (OS) entre les sous-groupes de patients, avec application du test du log-rank. Toutes les analyses statistiques seront réalisées avec R Studio, avec un seuil de significativité fixé à 0,05.

Résultats attendus :

En tant que biomarqueur du CCR, KIM-1 pourrait constituer une alternative moins invasive aux méthodes diagnostiques actuelles et contribuer à améliorer la prédiction du pronostic des patients.

Bibliographie :

1. Van Timmeren M, Van Den Heuvel M, Bailly V, Bakker S, Van Goor H, Stegeman C. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. J Pathol. 2007;212:209–17. <https://doi.org/10.1002/path.2175>
2. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), a Putative Epithelial Cell Adhesion Molecule Containing a Novel Immunoglobulin Domain, Is Up-regulated in Renal Cells after Injury. J Biol Chem. 1998;273:4135–42. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.7.4135>
3. Han WK, Alinani A, Wu C-L, Michaelson D, Loda M, McGovern FJ, et al. Human Kidney Injury Molecule-1 Is a Tissue and Urinary Tumor Marker of Renal Cell Carcinoma. J Am Soc Nephrol. 2005;16:1126–34. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004070530>
4. Zhang PL, Mashni JW, Sabbisetti VS, Schworer CM, Wilson GD, Wolforth SC, et al. Urine kidney injury molecule-1: a potential non-invasive biomarker for patients with renal cell carcinoma. Int Urol Nephrol. 2014;46:379–88. <https://doi.org/10.1007/s11255-013-0522-z>
5. Kushlinskii NE, Gershtein ES, Naberezhnov DS, Taipov MA, Bezhanova SD, Pushkar' DY, et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) in Blood Plasma of Patients with Clear-Cell Carcinoma. Bull Exp Biol Med. 2019;167:388–92. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04533-w>
6. Lin F, Zhang PL, Yang XJ, Shi J, Blasick T, Han WK, et al. Human Kidney Injury Molecule-1 (hKIM-1): A Useful Immunohistochemical Marker for Diagnosing Renal Cell Carcinoma and Ovarian Clear Cell Carcinoma. Am J Surg Pathol. 2007;31:371–81. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000213353.95508.67>
7. Cuadros T, Trilla E, Vilà MR, De Torres I, Vilardell J, Messaoud NB, et al. Hepatitis A virus cellular receptor 1/kidney injury molecule-1 is a susceptibility gene for clear cell renal cell carcinoma and hepatitis A virus cellular receptor/kidney injury molecule-1 ectodomain shedding a predictive biomarker of tumour progression. Eur J Cancer. 2013;49:2034–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.020>
8. Mijuskovic M, Stanojevic I, Milovic N, Cerovic S, Petrovic D, Maksic D, et al. Tissue and urinary KIM-1 relate to tumor characteristics in patients with clear renal cell carcinoma. Int Urol Nephrol. 2018;50:63–70. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1724-6>
9. Morrissey JJ, London AN, Lambert MC, Kharasch ED. Sensitivity and Specificity of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Kidney Injury Molecule-1 for the Diagnosis of Renal Cell Carcinoma. Am J Nephrol. 2011;34:391–8. <https://doi.org/10.1159/000330851>
10. Xu W, Gaborieau V, Niman SM, Mukeria A, Liu X, Maremanda KP, et al. Plasma Kidney Injury Molecule-1 for Preoperative Prediction of Renal Cell Carcinoma Versus Benign Renal Masses, and Association With Clinical Outcomes. J Clin Oncol. 2024;42:2691–701. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00699>

DONNEES CLINIQUES / RESSOURCES BIOLOGIQUES :

Afin de faciliter la sélection des données, merci de répondre à ces questions :

- Quelles sont les données UroCCR que vous souhaitez mobiliser pour ce projet ?

Données de diagnostic
Données biologiques
Données de biopsie
Données de chirurgie
Données d'anatomopathologie
Données de ressources biologiques
Données de suivi

- Recours données chaînées au Système National des Données de Santé (SNDS) :

☐ OUI ☒ NON

- Le projet a-t-il des besoins en ressources biologiques ? :

☒ OUI ☐ NON

* **Type** : Urine, plasma, tissu

* **Quantité** : 15 échantillons plasmatiques et 10 échantillons urinaires de 250 μ L par patient et par temps de prélèvement (5 temps de prélèvement = j-1/j0 ; j+1 ; j+5 ; M+1 ; récidence ou progression ou fin de l'étude) / Tissus cryoconservé

* **Autres précisions** : NA

- Le projet a-t-il des besoins en imagerie ? :

☐ OUI ☒ NON