



LES CARCINOMES A CELLULES RENALES DU REIN

Profil épidémiologique, anatomopathologique et évolutif

Expérience du 10 ans du service d'anatomie pathologique

Mémoire présenté par

Docteur Fatima Zahrae ER-REGGAD

Née le 16/02/1987

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE

Option : Anatomie pathologique

Sous la direction du Professeur El Fatemi Hinde

Sommaire

I. INTRODUCTION.....	9
II. RAPPEL ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUE	11
A. Rappel anatomique.....	11
1. Situation.....	11
2. Configuration :	12
B. Rappel Histologique	14
1. Néphron.....	14
2. Glomérules :.....	14
3. Tubule :.....	15
III. CLASSIFICATIONS DES TUMEURS RENALES	17
A. Classifications histologiques OMS.....	17
1. Principales modifications de la nouvelle classifications OMS 2016 :.....	19
2. Le grading nucléolaire	20
3. Classification pTNM (7ème édition, UICC 2009).....	21
B. Nouvelles entités des tumeurs rénales :	21
1. Carcinome rénal associé au syndrome des carcinomes rénaux et léiomyomatose héréditaire :	21
2. Carcinome rénal avec déficit en succinate déshydrogénase :.....	23
3. Carcinome à cellules rénales tubulokystique :	24
4. Carcinome rénal associé à une maladie kystique acquise :.....	25

5. Carcinome rénal papillaire à cellules claires :	26
6. Carcinome rénal associé à une translocation des gènes de la famille de la microphthalmie ou TFE (MiT)	27
C. Anciennes entités avec des nouveaux concepts :	27
1. Carcinomes des tubes collecteurs :	27
2. Carcinome médullaire du rein :	28
3. Carcinome rénal multiloculaire kystique de bas potentiel de malignité : ...	29
4. Adénome papillaire :	30
5. Tumeurs mixtes épithéliales et stromales (REST) :	30
6. Tumeurs neuroendocrines et tumeurs carcinoïdes	30
7. Adénomes métanéphriques	31
D. Entités déjà connues :	31
1. Carcinome à cellules claires	31
2. Carcinome rénal de type papillaire	32
3. Carcinome rénal chromophile	33
4. Carcinome rénal à cellules fusiformes tubulaire et mucineux	34
5. Oncocytomes	35
E. Nouvelles entités émergentes :	37
IV. CARCINOGENESE DES TUMEURS RENALES :	38
A. Gènes suppresseurs de tumeur et cancer du rein	38
B. Oncogènes et cancers du rein	40

V. MATERIEL ET METHODES	41
A. Sélection des cas	41
B. Données épidémiologiques et radio-cliniques :.....	41
C. Etude histologique :.....	41
D. Etude immunohistochimique :	42
E. Données évolutives :.....	43
F. Etude statistique :	43
VI. RESULTATS.....	45
A. Données épidémiologiques :.....	45
1. Fréquence :	45
2. Age :	46
3. Sexe :	47
B. Données cliniques :	48
1. Localisation de la tumeur.....	48
2. Signes cliniques.....	49
C. Données histologiques	50
1. Types des prélèvements anatomopathologiques :	50
2. Aspect macroscopique.....	51
3. Données histologiques	52
4. Etude immunohistochimique	54
5. Classification pTNM et le stade	56

6. Corrélation	57
7. Evolution	58
VII. DISCUSSION.....	60
A. Données épidémiologiques.....	60
B. Données cliniques	61
C. Données anatomopathologiques.....	64
1. Type des prélèvements anatomopathologiques :	64
2. Types histologiques.....	65
3. Etude immunohistochimique	67
4. Facteurs histopronostiques	69
5. Correlation entre le type histologique, le stade TNM et le grade nucléaire	70
VIII. CONCLUSION.....	72

Tableau des figures :

Figure 1 Coupe sagittale montrant la configuration interne du rein	13
Figure 2 schéma montrant l'unité fonctionnelle du rein.....	16
Figure 3: Classification OMS 2004	17
Figure 4 – Classification OMS 2016 des tumeurs rénales.....	18
Figure 5: Grade nucléolaire de l'OMS et l'aspect histologique correspondant	20
Figure 6: Classification pTNM 2009 des tumeurs rénales	21
Figure 7 :Aspect histologique de carcinome rénal associé au syndrome des carcinomes rénaux et léiomyomatose héréditaire	22
Figure 8 :Aspect histologique de carcinome rénal avec déficit en succinat déshydrogénase.....	23
Figure 9: Aspect macroscopique d'une tumeur multikystique du rein	24
Figure 10: Aspect histologique montrant l'architecture multikystique de la tumeur	24
Figure 11: Aspect histologique montrant au fort grossissement la bordure épithéliale des kystes.....	24
Figure 12: Aspect macroscopique montrant une tumeur à centre nécrotique. Le rein adjacent est détruit par la maladie kystique.....	25
Figure 13 : Aspect microscopique montrant l'architecture papillaire.....	25
Figure 14: Aspect histologique et immunohistochimique en faveur d'un carcinome rénal papillaire à cellules claires	26
Figure 15: Aspect histologique de l'architecture tubulaire d'un carcinome des tubes collecteurs	28
Figure 16 : Aspect macroscopique d'une tumeur jaune mal limitée	29
Figure 17 : Aspect histologique d'une prolifération trabéculaire au sein d'un stroma fibroscopique desmoplastique	29

Figure 18 : Aspect histochimique de la coloration PAS +	29
Figure 19: Aspect histologique de néoplasie kystique à faible potentiel de malignité	29
Figure 20: Aspect histologique du carcinome à cellules claires	32
Figure 21: Aspect histologique d'un carcinome papillaire	33
Figure 22: Aspect histologique et histochimique du carcinome chromophob	34
Figure 23: Aspect histologique et histochimique d'un carcinome tubuleux mucineux à cellules fusimorphes	35
Figure 24 : Aspect macroscopique de la cicatrice centrale	36
Figure 25 : image histologique d'une prolifération oncocytaire	36
Figure 26: Aspect d'un carcinome pseudothyroïdien	37
Figure 27 : Aspect d'un CR associé à un anaplasic lymphoma kinase.....	37
Figure 28: Schéma montrant le système VHL/HIF	40
Figure 29: Incidence du cancer du rein dans le monde	60
Figure 31 : Revue immunohistochimique de principales tumeurs épithéliales du rein (47)	69
Tableau 1: Tableau récapitulatif montrant le nombre de cas positifs aux différents marqueurs réalisés dans notre série	55
Tableau 2 : La fréquence des signes urologiques les plus fréquents	63
Tableau 3: Fréquence du carcinome à cellules claires et le carcinome papillaire ...	66
Tableau 4: Profil immunohistochimique des tumeurs rénales dans notre série	68

Abréviations

ACE	: Antigène carcinoembryonnaire
ALK	: anaplastic lymphoma kinase
AML	: Actine musculaire lisse
CCC	: carcinome à cellules claires
CCR	: Carcinome à cellules rénales
CK	: cytokératine
CR	: carcinome rénal
CTMCFBG	: Carcinome tubuleux mucineux et cellules fusiformes de bas grade
EMA	: antigène des membranes épithéliales
FH	: Fumarate hydratase
FISH	: fluorescence par hybridation in situ
HIF	: Hypoxia inducible factor
ISUP	: International Society of Urothology
MiTF	: facteurs de transcription de la microphthalmie
OMS	: organisation mondiale de la santé
SDH	: succinate déshydrogénase
VHL	: Von Hippel–Lindau

I. INTRODUCTION

Le cancer du rein représente 3% des cancers. Il est classé au troisième rang des cancers urologiques après celui de la prostate et de la vessie. Il existe plusieurs types histologiques de cancers du rein, le plus fréquent étant le carcinome à cellules rénales (CCR) qui représente plus de 85% de tous les cancers du rein et le neuvième cancer le plus fréquent dans les pays développés. [1, 2]

Depuis la dernière classification OMS 2004, des nouveaux sous-types histologiques ont été rapportés, et quelques entités déjà connues ont été revues et renommées. Des progrès dans la reconnaissance histologique, la caractérisation immunohistochimique et plus particulièrement des avancées dans la compréhension génétique ont permis la distinction de nouvelles entités et plusieurs études récentes ont permis de souligner des bases cytogénétiques et moléculaires à l'origine de l'émergence de nouvelles entités [1, 3]

Ainsi, la quatrième édition de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) des tumeurs urogénitales a été publiée en 2016.

Un autre progrès dans la classification est le changement de grade tumoral. Le grade de Fuhrman ne doit plus être appliqué, le grade International Society of Uro pathology (ISUP) est à utiliser et s'oriente sur la prééminence nucléaire des cellules tumorales [4]. Des « consensus meetings », dont le plus important s'est tenu en 2012 à Vancouver dans le cadre du congrès de l'US and Canadian Association of Pathologists, réuni par l'ISUP, ont discuté des nouvelles entités, des modifications du stade, des facteurs de risque, et des marqueurs diagnostiques et pronostiques ; les résultats de cette réunion ont été publiés dans American Journal of Surgical Pathology en 2013. [1, 4]

Six nouvelles entités ont été validées durant cette conférence : le carcinome

rénal (CR) tubulokystique, le CR papillaire à cellules claires, le CR associé à la maladie kystique acquise, le CR associé au syndrome des CR avec léiomyomatose, le CR avec translocation impliquant des facteurs de transcription de la famille des facteurs de transcription de la microphthalmie (MiTF), et le CR avec déficit en succinate déshydrogénase (SDH).[2]

Nous rapportons une étude rétrospective d'une série de 95 cas de carcinomes à cellules rénales diagnostiqués au service d'anatomie pathologique au CHU Hassan II de Fés sur une période de 10 ans étalée de 2009 à 2018.

L'objectif de notre travail est d'étudier les aspects épidémiologiques, anatomopathologiques et évolutifs dans notre contexte en mettant en évidence les principales modifications de la nouvelle classification OMS 2016.

II. RAPPEL ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUE

A. Rappel anatomique

Le rein est un organe vital qui a de multiples fonctions: hormonales, de régulation de la tension, mais il est surtout l'un des principaux organes de détoxification. Il assure, par filtration et excrétion d'urine, l'équilibre hydroélectrolytique (homéostasie) du sang et de l'organisme en général. [5]

1. Situation

- Le rein est un organe pair, de couleur brune rougeâtre, plein, situé dans l'étage sous diaphragmatique, en rétro-péritonéal, et de part et d'autre de la colonne vertébrale :
- Le rein gauche est plus haut situé que le rein droit, il se projette entre le bord supérieur de la 11ème vertèbre dorsale ou thoracique (T11), et la 3ème vertèbre lombaire (L3).
- Le rein droit est situé entre le bord inférieur de T11, et le bord inférieur de L3.

Les reins sont des organes suspendus mais très bien retenus et protégés par trois couches tissulaires, le fascia rénal, la capsule adipeuse et la capsule rénale. Ainsi, ils sont premièrement fixés aux organes adjacents de la cavité abdominale par le fascia rénal composé d'une fine couche de tissu conjonctif. Deuxièmement, des coussins adipeux, aussi appelés capsules adipeuses maintiennent les reins fermement en place dans une loge derrière le péritoine; ainsi ils sont rétro-péritonéaux. Troisièmement par la loge rénale.

2. Configuration :

a- Configuration externe :

Le rein a la forme d'un haricot, avec 12 cm de longueur, 6 cm de largeur, 3 cm d'épaisseur et pèse environ 150 grammes. Il présente à décrire deux faces (antérieure et postérieure), deux bords (latéral et médial), et deux pôles (supérieur et inférieur). Le bord latéral, régulier et convexe, est appelé convexité du rein. Le bord médial, échancré, est creusé d'une cavité à sa partie moyenne : le sinus rénal.

L'ouverture du sinus rénal est appelée hile rénal. Le hile contient les éléments du pédicule rénal et délimite les voies excrétrices supérieures.

Le rein est entouré par une capsule fibreuse, qui est séparée du fascia périrénal par la graisse péri rénale. L'ensemble est entouré d'un espace cellulograisieux formé par la graisse para rénale.

b- Configuration interne :

L'examen d'une coupe sagittale médiane d'un rein permet de reconnaître trois parties principales :

- La capsule conjonctive : périphérique se continue au niveau du hile avec le tissu conjonctif entourant les calices et le bassinet, elle est lisse, solide, peu extensible et clivable du parenchyme rénal.
- La médullaire : formée par les pyramides de Malpighi, dont le nombre est variable, compris entre 8 et 18, chacune d'elles présente un sommet criblé par les orifices des canaux papillaires faisant saillie dans la cavité du calice correspondant et une base, hérissée de nombreuses petites pyramides effilées pointant vers la convexité du rein nommées pyramides de Ferrein.
- La corticale : périphérique, elle entoure les pyramides de Malpighi et se

B. Rappel Histologique

1. Néphron

C'est l'unité morphologique et fonctionnelle spécifique du rein.

On décrit deux catégories de néphrons : [6]

- Les néphrons à anse courte descendant dans la partie profonde de la médullaire externe, ils présentent des glomérules situés dans le cortex superficiel et moyen.
- Les néphrons à anse longue pénétrant dans la médullaire, présentent des glomérules plus volumineux situés le plus souvent dans le cortex profond juxtamédullaire.

La corticale rénale est constituée par le labyrinthe, ou pars convoluta, entourant les pyramides de Ferrein. Le labyrinthe renferme les vaisseaux interlobulaires, les glomérules, les tubes contournés proximaux et distaux, les tubes de connexion, la partie des tubes collecteurs et un très riche réseau capillaire interstitiel.

2. Glomérules :

Le glomérule est formé par un flocculus, réseau capillaire disposé autour d'axes centraux constituant le mésangium, et une capsule de Bowman délimitant avec le flocculus l'espace urinaire. La barrière de filtration entre les lumières des capillaires glomérulaires et l'espace urinaire est constitué par l'endothélium fenêtré, la membrane basale capillaire glomérulaire et le diaphragme de fente tendu entre les pédicelles bordant la fente épithéliale.

L'artériole afférente se divise en trois à huit branches qui chacune donne naissance à des capillaires anastomosés organisés autour d'un axe tissulaire appelé tige mésangiale pour former un lobule glomérulaire.

3. Tubule :

a- Tube proximal :

Il est formé par une partie initiale contournée (pars convoluta) située dans le labyrinthe cortical et par une partie droite (pars recta) située dans les rayons médullaires.

b- Anse fine de Henle ou tube intermédiaire :

La frontière entre la partie proximale et l'anse de Henle est nette et se situe à la jonction des deux couches de la médullaire externe.

c- Tube droit distal ou partie épaisse ascendante de l'anse :

La transition entre la partie fine et la partie épaisse ascendante de l'anse de Henle se situe à la limite entre la médullaire interne et externe. Les cellules présentent de nombreux prolongements cytoplasmiques latéraux basaux interdigités avec les prolongements cytoplasmiques des cellules voisines.

d- Tube contourné distal :

Il est localisé dans le cortex et commence après la lamina densa. Ce pôle apical comporte des microvillosités courtes plus nombreuses et des petites vésicules. Des prolongements cytoplasmiques basolatéraux interdigités sont bien développés.

e- Tube connecteur :

Il relie le tube distal au tube collecteur cortical directement pour les néphrons superficiels et en formant des arcades qui remontent dans la corticale pour les néphrons plus profonds.

III. CLASSIFICATIONS DES TUMEURS RENALES

A. Classifications histologiques OMS

La classification histologique des tumeurs du rein, mise à jour par l'OMS en 2004, repose essentiellement sur des critères morphologiques (aspect des cellules, claires ou éosinophiles et architecture, papillaire ou non). Cette classification distingue de plus, à côté des formes de carcinomes rénaux à cellules claires, papillaires et chromophobes, de nouvelles entités, du fait de leur présentation histologique, leur pronostic ou leurs altérations génotypiques. En pratique, l'analyse histologique s'attache à reconnaître la population cellulaire principale claire ou éosinophile (oxyphile) et l'architecture prédominante acineuse, papillaire ou kystique. L'analyse immuno-histochimique oriente sur l'origine de la population cellulaire responsable de la prolifération tumorale, alors que l'analyse cytogénétique dessine les cadres principaux des grands groupes de tumeurs rénales. [7]

Classification OMS 2004 des tumeurs épithéliales du rein.

- Carcinome à cellules claires.
- Carcinome kystique multiloculaire à cellules claires*.
- Carcinome papillaire du rein.
- Carcinome chromophobe du rein.
- Carcinome des tubes collecteurs de Bellini.
- Carcinome médullaire du rein.
- Carcinome avec translocation Xp11.2*.
- Carcinome associé au neuroblastome*.
- Carcinome tubulo-mucineux à cellules fusiformes de bas grade*.
- Carcinome inclassable.
- Adénome papillaire.
- Oncocytome.

*Entités nouvelles à la classification 2004.

Figure 3: Classification OMS 2004

Ces concepts développés dans la classification OMS 2004 ont pu être revus et développés grâce au recul de plus de dix ans depuis la dernière classification. Ainsi, la dernière édition de la classification (OMS) 2016 des tumeurs rénales a intégré cinq nouvelles entités, basées en partie sur des données concernant les caractéristiques génétiques et moléculaires des tumeurs du rein.

WHO classification of tumours of the kidney

Renal cell tumours		Mesenchymal tumours occurring mainly in adults	
Clear cell renal cell carcinoma	8310/3	Leiomyosarcoma	8800/3
Multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential	8316/1*	Angiosarcoma	9120/3
Papillary renal cell carcinoma	8260/3	Rhabdomyosarcoma	8900/3
Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinoma	8311/3*	Osteosarcoma	9180/3
Chromophobe renal cell carcinoma	8317/3	Synovial sarcoma	9040/3
Collecting duct carcinoma	8319/3	Ewing sarcoma	9364/3
Renal medullary carcinoma	8510/3*	Angiomyolipoma	8860/0
MIT family translocation renal cell carcinomas	8311/3*	Epithelioid angiomyolipoma	8860/1*
Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma		Leiomyoma	8800/0
Mucinous tubular and spindle cell carcinoma	8480/3*	Haemangioma	9120/0
Tubulocystic renal cell carcinoma	8316/3*	Lymphangioma	9170/0
Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma	8316/3	Haemangioblastoma	9101/1
Clear cell papillary renal cell carcinoma	8323/1	Juxtaglomerular cell tumour	8361/0
Renal cell carcinoma, unclassified	8312/3	Renomedullary interstitial cell tumour	8966/0
Papillary adenoma	8260/0	Schwannoma	9560/0
Oncocytoma	8290/0	Solitary fibrous tumour	8815/1
Metanephric tumours		Mixed epithelial and stromal tumour family	
Metanephric adenoma	8325/0	Adult cystic nephroma	8959/0
Metanephric adenofibroma	9013/0	Mixed epithelial and stromal tumour	8959/0
Metanephric stromal tumour	8935/1	Neuroendocrine tumours	
Nephroblastic and cystic tumours occurring mainly in children		Well-differentiated neuroendocrine tumour	
Nephrogenic rests		Large cell neuroendocrine carcinoma	
Nephroblastoma	8960/3	Small cell neuroendocrine carcinoma	
Cystic partially differentiated nephroblastoma	8939/1	Paraganglioma	
Paediatric cystic nephroma	8959/0		
Mesenchymal tumours		Miscellaneous tumours	
Mesenchymal tumours occurring mainly in children		Renal haematopoietic neoplasms	
Clear cell sarcoma	8964/3	Germ cell tumours	
Rhabdoid tumour	8963/3	Metastatic tumours	
Congenital mesoblastic nephroma	8960/1		
Ossifying renal tumour of infancy	8967/0		

The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (917A). Behaviour is coded: 0 for benign tumours; 1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; 2 for carcinoma in situ and grade III in epithelial neoplasia; and 3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification (756A), taking into account changes in our understanding of these lesions.
*New code approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O.

Figure 4 – Classification OMS 2016 des tumeurs rénales

1. Principales modifications de la nouvelle classifications OMS 2016 :

La classification OMS 2004 a été revue par les membres de l'ISUP en 2012 et une nouvelle version a été publiée début 2016. [8, 9, 10]

Les principales informations à retenir sont :

- Le grade nucléaire de Fuhrman a été modifié au profit du grade nucléolaire de IISUP. Ce grade n'est plus utilisé que pour les carcinomes du rein à cellules claires et papillaires.
- Le carcinome rénal à cellules claires se caractérise par des anomalies somatiques du gène VHL dans plus de 80 % des cas (mutation, délétion ou hyperméthylation du promoteur) et peut être d'une aide au diagnostic en cas de tumeur difficile à typer.
- Les carcinomes papillaires doivent être classés en sous types 1 ou 2, les sous types 2 représentant un groupe très hétérogène de tumeurs.
- Le diagnostic d'adénome papillaire correspond dorénavant à une tumeur papillaire dont la taille est ≤ 15 mm.
- Une translocation TFE3 doit être systématiquement recherchée par immunohistochimie et technique FISH pour tout carcinome rénal survenant avant 40 ans.
- Le carcinome des tubes collecteurs de Bellini ainsi que le carcinome médullaire (survenant chez des patients avec un trait drépanocytaire) sont des tumeurs hautement agressives dont le diagnostic repose sur des critères purement histologiques.
- Les carcinomes du rein survenant avant 30 ans doivent faire éliminer une maladie héréditaire, d'autant plus qu'ils sont multiples et/ou bilatéraux.
- Les angiomyolipomes avec une composante épithélioïde ont un risque plus

élevé de récurrence et de métastase.

- Certaines entités nouvelles de la classification OMS 2016 sont en règle générale d'évolution indolente (carcinome papillaire à cellules claires, carcinome associé à la maladie kystique acquise, carcinome tubulokystique, tumeur hybride, tumeur mixte épithéliale et stromale).

2. Le grading nucléolaire

Le grade de Fuhrman a été modifié au profit du grade International Society of Urothology (ISUP), qu'on n'a pas pu adopter dans notre série vu que la majorité du recrutement des prélèvements était avant 2016. Pour les experts du groupe ISUP, le grade I se traduit par l'absence de nucléole au grossissement $\times 40$. Le grade II se traduit par un nucléole visible au grossissement $\times 40$ mais à peine visible au grossissement $\times 10$. Dans le grade III, les nucléoles sont visibles au grossissement $\times 10$ et dans le grade IV, outre la présence d'une composante rhabdoïde ou sarcomatoïde, il existe des cellules géantes avec un pléomorphisme nucléaire et une chromatine hétérogène. Ce grade doit être appliqué aux carcinomes à cellules claires et papillaires mais pas aux carcinomes chromophobes ni aux nouvelles entités décrites. [42]

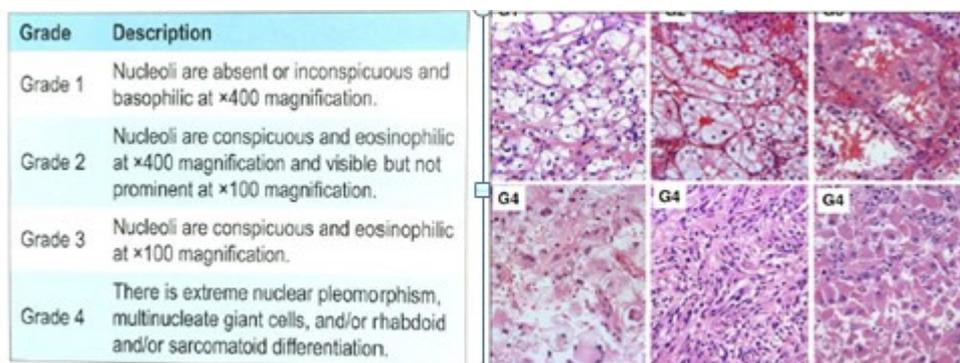


Figure 5: Grade nucléolaire de l'OMS et l'aspect histologique correspondant

3. Classification pTNM (7^{ème} édition, UICC 2009)

L'utilisation de la classification pTNM 2009 est recommandée pour la pratique thérapeutique.

Classification TNM et pTNM des carcinomes à cellules rénales (7^e édition, 2009) [33].

Stade	Signification
T	Tumeur primitive
Tx / pTx	Tumeur primitive ne peut être évaluée
T0 / pT0	Absence de tumeur primitive décelable
T1 / pT1	Tumeur limitée au rein ≤ 7 cm dans sa plus grande dimension
T1a / pT1a	Tumeur limitée au rein ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension
T1b / pT1b	Tumeur limitée au rein > 4 cm mais ≤ 7 cm dans sa plus grande dimension
T2 / pT2	Tumeur limitée au rein > 7 cm dans sa plus grande dimension
T2a / pT2a	Tumeur limitée au rein > 7 et ≤ 10 cm dans sa plus grande dimension
T2b / pT2b	Tumeur limitée au rein > 10 cm dans sa plus grande dimension
T3 / pT3	Tumeur étendue aux vaisseaux et aux tissus périrénaux mais pas à la surrénale et sans dépassement du fascia de Géota
T3a / pT3a	Tumeur s'étendant macroscopiquement dans la (les) veine(s) rénale(s) ou ses branches segmentaires (avec tunique musculaire) ou envahissant les tissus périrénaux et/ou la graisse du stroma hilare (péritrénale) mais sans dépasser le fascia de Géota
T3b / pT3b	Tumeur s'étendant macroscopiquement dans la veine cave inférieure sous diaphragmatique
T3c / pT3c	Tumeur s'étendant macroscopiquement dans la veine cave sus-diaphragmatique ou envahissant la paroi de la veine cave
T4 / pT4	Tumeur dépassant le fascia de Géota (incluant l'extension directe à la surrénale homolatérale)
N	Ganglions locorégionaux (hilaires, para-aortiques abdominaux et paracaves)
Nx	L'envahissement ganglionnaire ne peut être évalué
N0	Absence de métastase(s) ganglionnaire(s)
N1	Présence de métastase(s) ganglionnaire(s)
M	Métastase(s) à distance
Mx	Métastase à distance non évaluée
M0	Absence de métastase à distance
M1	Métastase(s) à distance

Figure 6: Classification pTNM 2009 des tumeurs rénales

B. Nouvelles entités des tumeurs rénales :

Depuis 2004, différentes nouvelles entités ont été reconnues. Celles retenues en 2016 sont décrites [1, 2, 8,11] :

1. Carcinome rénal associé au syndrome des carcinomes rénaux et léiomyomatose héréditaire :

Cette entité héréditaire est rare, autosomique dominante. Elle est généralement observée chez les patientes jeunes, environ de 30 ans. Les patientes présentent une mutation germinale du gène codant la fumarate hydratase (FH 1q42/3-q43). Le plus souvent, ces patientes ont déjà été traitées pour des

léiomyomes multiples de l'utérus ou de la peau (syndrome de Reed). Un tiers de ces patientes développent un CR de localisation corticale ou médullaire présentant volontiers des aspects solides et kystiques. Habituellement, elles sont unilatérales.

Sur le plan histologique, la lésion peut être proche d'un carcinome papillaire type II, avec des aspects papillaires caractéristiques, kystiques ou solides. Des aspects proches de ceux rencontrés dans les carcinomes des tubes collecteurs peuvent être observés. La présence de large noyau avec nucléole proéminent et halo clair périnucléaire est caractéristique. La perte de l'expression immunohistochimique de FH permet de confirmer le diagnostic. [10, 12, 13]

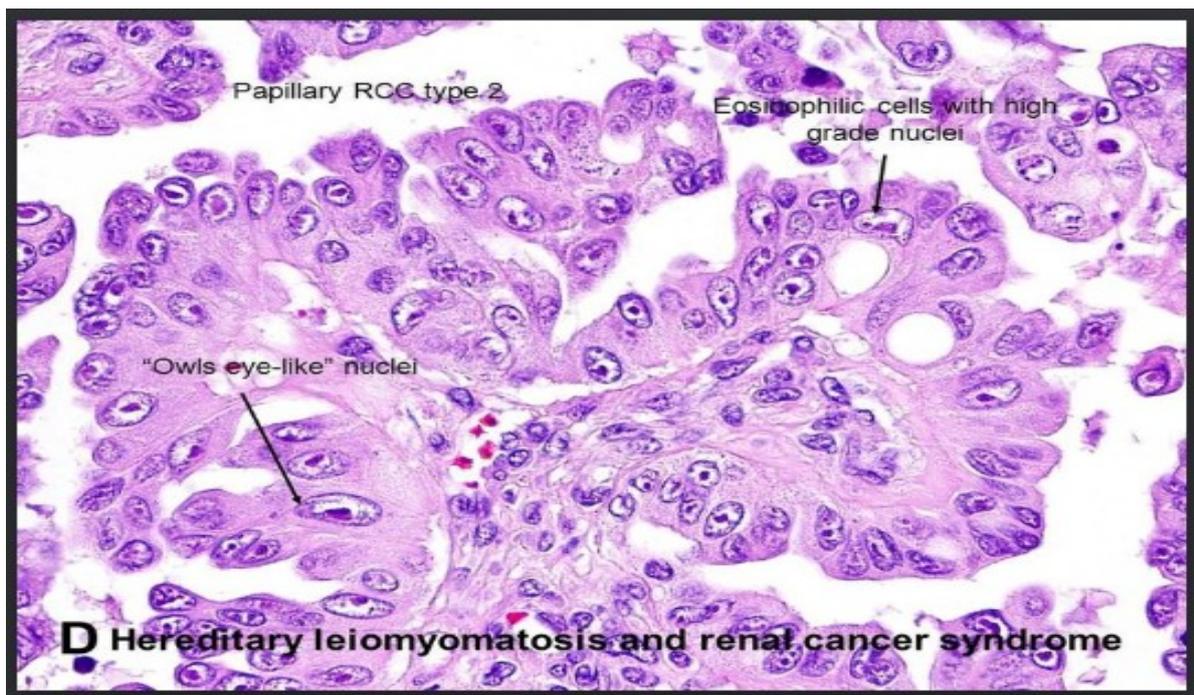


Figure 7 – Aspect histologique de carcinome rénal associé au syndrome des carcinomes rénaux et léiomyomatose héréditaire

2. Carcinome rénal avec déficit en succinate déshydrogénase :

Le plus souvent, cette tumeur s'observe chez les patients jeunes présentant une mutation germinale des gènes SDH (A, B, C ou D) ; ces malades ont aussi souvent des paragangliome. Le pronostic de ces tumeurs semble bon, bien que la présence de foyers de différenciation sarcomatoïde, comme dans les autres formes histologiques de CR, soit de plus mauvais pronostic.

Macroscopiquement, elle présente un aspect solide brun, parfois rouge; elle est bien limitée. Des remaniements kystiques peuvent être observés.

Histologiquement, elle est composée de cellules claires ou éosinophiles rendant le diagnostic différentiel avec un carcinome à cellules claires ou un oncocytome difficile. L'analyse immunohistochimique est très utile. La perte de l'expression de SDH, marqueurs d'un dysfonctionnement mitochondrial, est un argument fort en faveur du diagnostic. [14, 15]

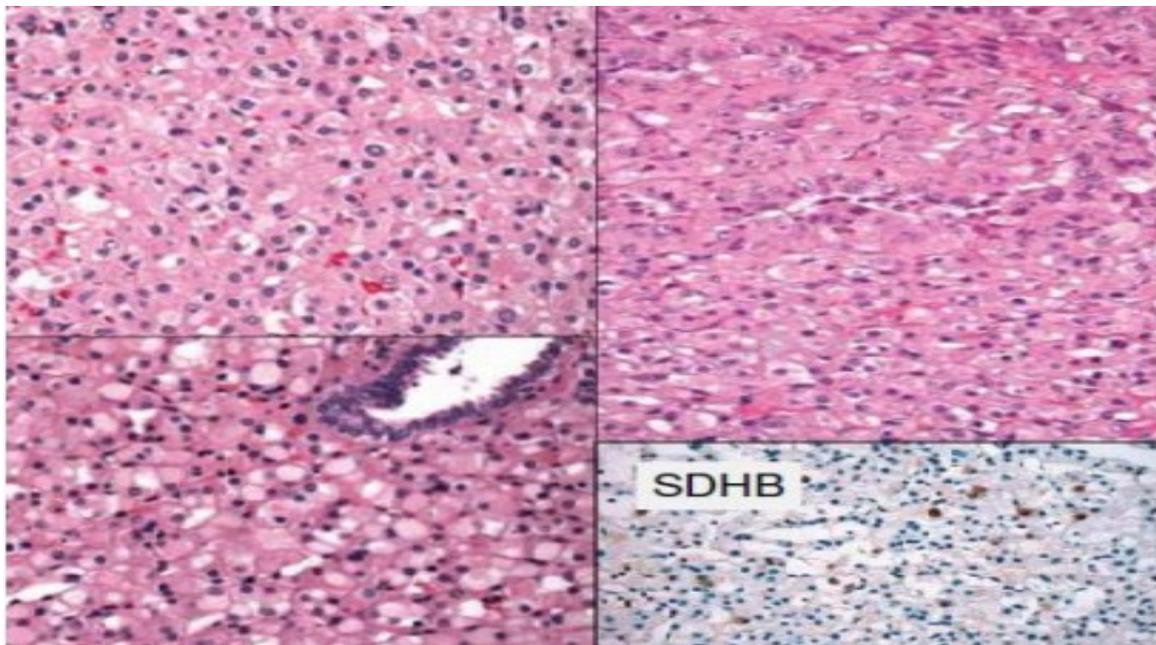


Figure 8 – Aspect histologique de carcinome rénal avec déficit en succinate déshydrogénase

3. Carcinome à cellules rénales tubulokystique :

C'est une tumeur de rein avec un aspect caractéristique et facilement reconnaissable.

Macroscopiquement, la lésion est spongiforme, multikystique, où les kystes possèdent des parois fines sans végétation. Ces kystes peuvent être millimétriques mais ne dépassant pas quelques centimètres.

Histologiquement, les cavités kystiques sont bordées par un revêtement épithélial où les cellules ont un aspect en clous de tapissier ou parfois de grande taille éosinophile. [16]



Figure 9: Aspect macroscopique d'une tumeur multikystique du rein

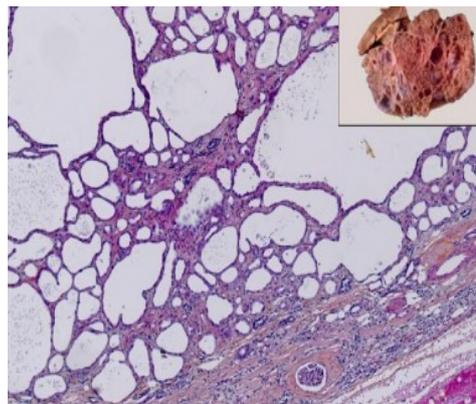


Figure 10: Aspect histologique montrant l'architecture multikystique de la tumeur

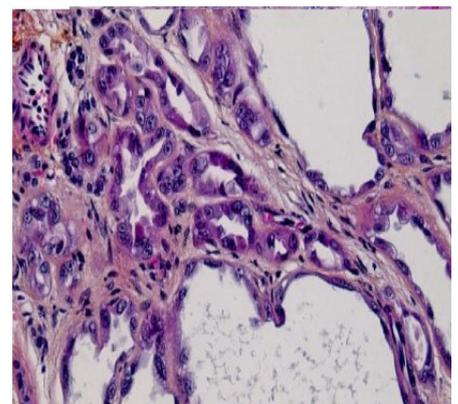


Figure 11: Aspect histologique montrant au fort grossissement la bordure épithéliale des kystes

4. Carcinome rénal associé à une maladie kystique acquise :

Cette tumeur se développe sur un rein en insuffisance rénale terminale ou lors de maladies kystiques rénales acquises.

Tous les carcinomes associés à la maladie kystique acquise étaient observés uniquement sur les reins kystiques. La plupart des tumeurs étaient bien limitées. Les tumeurs de grande taille possédaient une fine capsule fibreuse. Si la tumeur est petite, les contours sont mal définis et irréguliers, parfois nécrotiques ou à contenu translucide. De larges foyers hémorragiques peuvent également être observés. La plupart des tumeurs se développent à partir de kystes et on observe volontiers des calcifications (cristaux d'oxalate). Ces tumeurs présentent des aspects solides kystiques ou mixtes, et une architecture papillaire. Des foyers de haut grade sarcomatoïde peuvent être décrits avec des métastases ganglionnaires. [17, 18]



Figure 12: Aspect macroscopique montrant une tumeur à centre nécrotique. Le rein adjacent est détruit par la maladie kystique

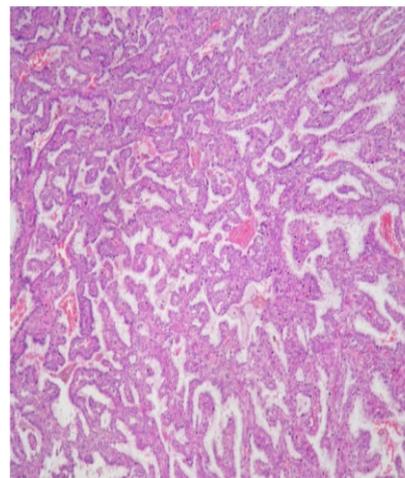


Figure 13 : Aspect microscopique montrant l'architecture papillaire

5. Carcinome rénal papillaire à cellules claires :

Ces tumeurs sont relativement rares et souvent observées chez des patients en insuffisance rénale chronique. Macroscopiquement, la plupart de ces tumeurs sont kystiques, rarement solides, et de petite taille. Les kystes sont de taille variable, mais en général microkystiques, et la tumeur est de couleur grisée ou jaune. Des foyers de hyalinisation ou d'ossification peuvent être observés, mais restent exceptionnels. Ces tumeurs se développent en bordure des lésions kystiques et peuvent être limitées par une fine condensation conjonctive et on n'y décrit pas d'aspects sarcomatoïdes ou d'invasion vasculaire. Aucune récurrence locale métastatique n'a été rapportée jusqu'à présent.

Sur le plan immunohistochimique, ces tumeurs se caractérisent par une positivité diffuse de la CK7. [17, 19, 20]

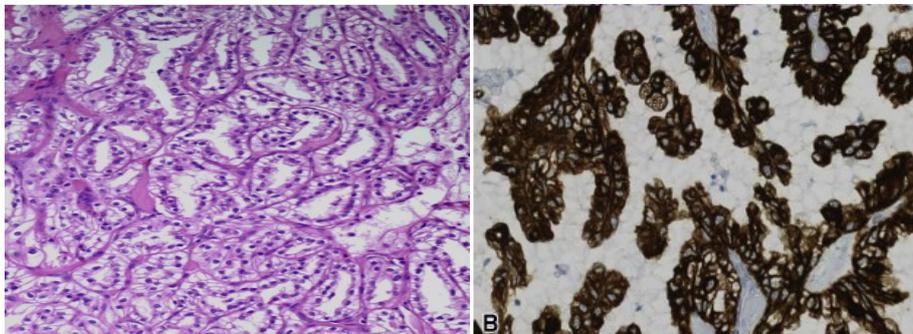


Figure 14: Aspect histologique et immunohistochimique en faveur d'un carcinome rénal papillaire à cellules claires

6. Carcinome rénal associé à une translocation des gènes de la famille de la microphthalmie ou TFE (MiT)

Ce groupe inclus différentes entités dont la plus commune est le CR associé à une translocation impliquant le gène TFE3 en Xp11.2, la seconde étant le CR à translocation t(6;11)/TFEB. Ces deux entités partagent des caractéristiques cliniques pathologiques et génétiques. Elles affectent le plus souvent des enfants et des adultes jeunes.

La tumeur est souvent encapsulée, jaune, solide et molle. Une localisation métastatique ganglionnaire initiale est observée dans 30 à 80 % des cas. Des remaniements nécrotiques sont fréquents, avec présence d'hémorragie, et l'aspect radiologique est proche de celui du CR à cellules claires. À noter cependant la particulière fréquence des psamomes qui constituent un des premiers signes d'orientation diagnostique. [10, 21]

C. Anciennes entités avec des nouveaux concepts :

1. Carcinomes des tubes collecteurs :

Les carcinomes des tubes collecteurs sont décrits depuis 1986. Ces tumeurs sont plus volontiers observées chez l'homme et particulièrement agressives. Elles présentent deux diagnostics différentiels essentiels : le carcinome urothélial des voies excrétrices supérieures et le carcinome médullaire.

La définition selon l'ISUP insiste sur les éléments diagnostiques suivants : une partie de la lésion se développe aux dépens de la région médullaire du rein, l'architecture tubulaire est prédominante, une réaction fibreuse stromale est possible, la tumeur est infiltrante et on n'observe pas d'aspects morphologiques caractéristiques d'autres tumeurs rénales ou urothéliales. Néanmoins, la plupart du

temps, la tumeur infiltre la totalité du rein au moment du diagnostic. [1, 22]

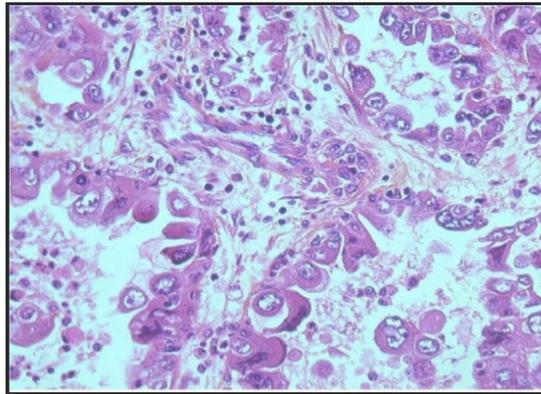


Figure 15: Aspect histologique de l'architecture tubulaire d'un carcinome des tubes collecteurs

2. Carcinome médullaire du rein :

Le carcinome médullaire a longtemps été considéré comme la variante agressive du carcinome des tubes collecteurs. Cependant, quelques différences existent. Sur le plan histologique, il est d'architecture trabéculaire, microkystique, cylindromateuse ou diffuse avec des cellules tumorales, polygonales ou arrondies, de grande taille, à cytoplasme éosinophile parfois aspect rhabdoïde avec des vacuoles PAS + et à noyau vésiculeux et nucléolé. Le stroma peut être fibreux, desmoplastique, inflammatoire contenant des microabcès à polynucléaires neutrophiles.

Le carcinome médullaire a une perte d'expression de SMARCB1 et d'induction d'OCT3/4, il est étroitement associé à une origine africaine et à l'existence d'une hémoglobinopathie (drépanocytose, hémoglobinopathie S 29). Ces tumeurs envahissent généralement la totalité du parenchyme rénal et le tissu adipeux périrénal. La tumeur est jaune, mal limitée et ferme. La classification OMS 2016 considère que des tumeurs d'aspect évocateur mais sans hémoglobinopathie doivent être classées comme carcinomes inclassés avec phénotype médullaire. [23]



Figure 16 : Aspect macroscopique d'une tumeur jaune mal limitée

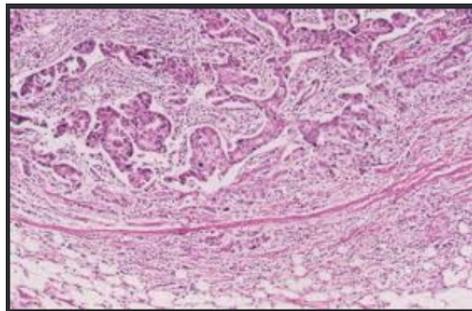


Figure 17 : Aspect histologique d'une prolifération trabéculaire au sein d'un stroma fibrux desmoplastique

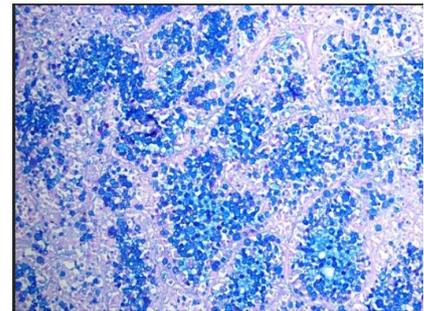


Figure 18 : Aspect histochimique de la coloration PAS +

3. Carcinome rénal multiloculaire kystique de bas potentiel de malignité :

L'OMS 2016 les renomme en néoplasie kystique à faible potentiel de malignité, soulignant ainsi leur nature indolente. Aucune récidence ni évolution métastatique n'a été rapportée depuis l'ajout de cette entité à la classification OMS 2004. La définition morphologique de cette entité est précise. Il s'agit de tumeurs composées d'innombrables kystes aux parois fines sans territoires solides et revêtues d'une simple couche de cellules claires. Elles ne présentent pas de croissance extensive ni infiltrante. Ces tumeurs sont en général encapsulées. [3, 10]

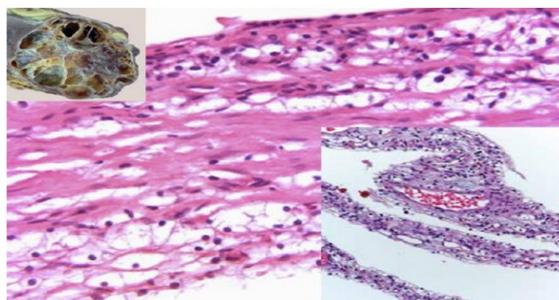


Figure 19: Aspect histologique de néoplasie kystique à faible potentiel de malignité

4. Adénome papillaire :

La définition des adénomes papillaires a été révisée. Ces tumeurs peuvent mesurer jusqu'à 1,5 cm et doivent être encapsulées. Elles ne présentent pas de potentiel métastatique. Cependant, ce diagnostic doit être retenu avec précaution sur biopsies à l'aiguille, en particulier chez les patients chez lesquels est prévue une transplantation rénale. [3]

5. E-Tumeurs mixtes épithéliales et stromales (REST) :

Les tumeurs mixtes épithéliales et stromales sont dans la classification OMS depuis 2004. Les formes solides et microkystiques ont été associées aux formes macrokystiques à parois blanchâtres épaisses, sans végétations et sans bourgeon tumoral (néphrome kystique de l'adulte) par leur présentation clinique (prédominance féminine vers la cinquième décennie), la nature de leurs composants cellulaires épithéliaux et fusocellulaires du stroma, et leur évolution favorable. Les néphromes kystiques de l'adulte sont cependant à distinguer des formes pédiatriques qui présentent des mutations distinctes (DICER1). [24,25]

6. Tumeurs neuroendocrines et tumeurs carcinoïdes

Les tumeurs neuroendocrines rénales, comme leurs homologues dans d'autres localisations (vessie, prostate, etc.) ont été classées en sous-groupes bien définis : tumeurs neuroendocrines bien différenciées, carcinomes neuroendocrines à petites ou grandes cellules, et paragangliomes. La plupart des tumeurs carcinoïdes du rein ayant une évolution défavorable ne doivent plus être considérées comme des tumeurs bénignes et sont classées en tumeurs neuroendocrines bien différenciées. [10]

7. G-Adénomes métanéphriques

Ces tumeurs non exceptionnelles sont volontiers observées vers 50 ans bien que des formes pédiatriques soient possibles et préférentiellement chez la femme (deux tiers des cas). Il s'agit de tumeurs solides de taille moyenne (3–6 cm) le plus souvent uniques, bien limitées et non encapsulées. Quelques foyers hémorragiques ou de nécrose peuvent être observés, rendant le diagnostic différentiel parfois difficile avec une tumeur papillaire de type 1. L'expression immunohistochimique de WT1 est constante. Ils constitueraient une forme différenciée et bénigne des néphroblastomes. [10]

D. Entités déjà connues :

1. Carcinome à cellules claires

C'est le type histologique le plus fréquent, représentant près de 70 % des CCR, prenant son origine à partir du tube contourné proximal. La plupart de ces tumeurs sont isolées (4 % de multifocalité et 0,5 % à 3 % de bilatéralité). Cette tumeur est le plus souvent périphérique, bombant à la surface corticale. La limite entre la tumeur et le tissu rénal est en général bien définie, avec formation d'une pseudocapsule, d'aspect plutôt refoulant qu'infiltrant. Les volumineuses tumeurs peuvent comporter des territoires de nécrose parfois pseudokystiques, ou encore des remaniements hémorragiques, fibreux, et des calcifications ou des zones d'ossification.

Histologiquement, l'architecture est le plus souvent acineuse (en grappes), tubuleuse (alvéolaire), kystique ou solide avec un stroma pauvre mais une grande richesse en vaisseaux fins et anastomosés. Les cellules ont un cytoplasme riche en lipides et en glycogène, expliquant la couleur jaune de la tumeur à la macroscopie. Ce contenu lipidique du cytoplasme est dissout par les techniques histologiques,

donnant un aspect clair au cytoplasme, surligné par une membrane cytoplasmique bien visible. Ces cellules claires sont associées à des cellules éosinophiles en abondance variable. Le noyau est de taille et forme variables selon les tumeurs, permettant d'établir un grade nucléaire.

Sur le plan génétique, il est distinct des autres types de CCR par sa délétion spécifique du chromosome 3p. L'altération du chromosome 3p est un événement précoce dans la tumorigenèse rénale. [26]

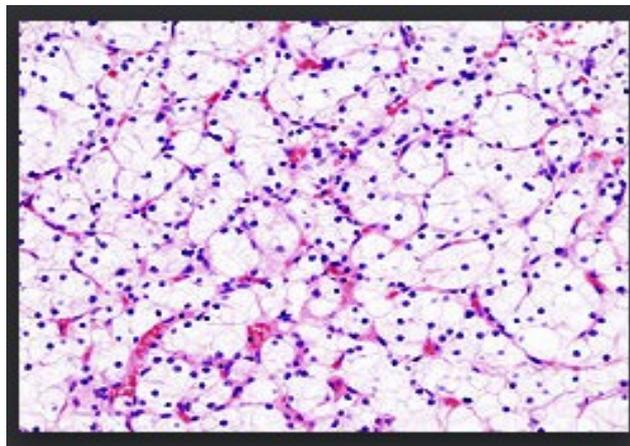


Figure 20: Aspect histologique du carcinome à cellules claires

2. Carcinome rénal de type papillaire

C'est la seconde entité la plus fréquente parmi les CR. On y distingue deux groupes, le type I et le type II. Son aspect macroscopique est le plus souvent celui d'une lésion bien limitée par une capsule épaisse. La tumeur est généralement friable, fibreuse ou nécrotique, et les remaniements hémorragiques sont notables. Une dégénérescence kystique peut également être observée. Dans les carcinomes papillaires de type héréditaire, la multifocalité est habituelle. La reconnaissance histologique du carcinome papillaire de type 1 fait consensus avec peu d'atypies et des franges qui contiennent des macrophages spumeux. Le carcinome papillaire de type 2 en revanche est un groupe hétérogène pouvant présenter des aspects

morphologiques très variables. Certains carcinomes papillaires du rein présentent des aspects morphologiques communs aux deux sous-groupes, rendant leur classification précise difficile. Ainsi, l'ensemble des carcinomes papillaires de type 2 correspond probablement à un regroupement d'entités aux profils génétiques distincts qu'il convient de préciser. [27,28, 29]

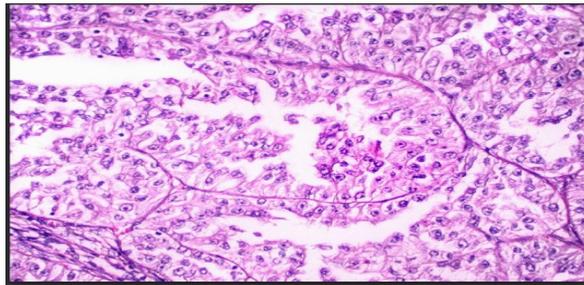


Figure 21: Aspect histologique d'un carcinome papillaire

3. Carcinome rénal chromophile

Le carcinome rénal à cellules chromophobes est aujourd'hui bien connu et considéré comme une entité à part au sein des tumeurs du rein, sa fréquence varie de 3,6% à 10,4%. L'aspect macroscopique homogène et limité, et la couleur "ivoire" ou "chamois" sont très évocateurs. L'aspect microscopique est caractérisé par la coexistence de cellules claires et éosinophiles en proportions variables, il se présente sous différentes formes et peut poser un problème de diagnostic différentiel avec le carcinome à cellules claires ou l'oncocytome. En cas de doute, la coloration de Hale permet d'affirmer le diagnostic puisqu'elle marque de manière caractéristique le cytoplasme des cellules, qu'elles soient claires ou éosinophiles. [26]

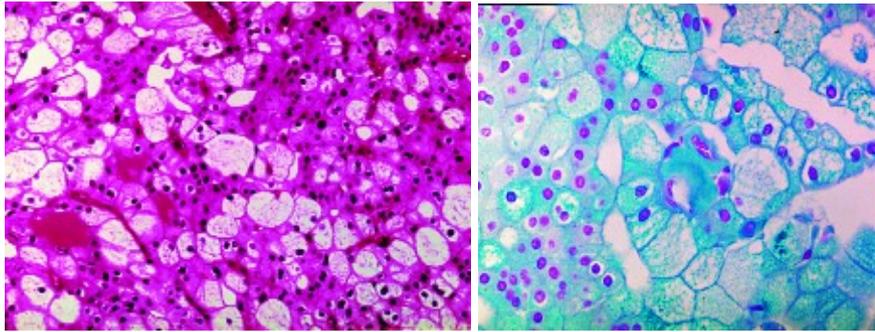


Figure 22: Aspect histologique et histochimique du carcinome chromophile

4. Carcinome rénal à cellules fusiformes tubulaire et mucineux .

Ces tumeurs rares, le plus souvent bien limitées, d'aspect solide, surviennent habituellement dans un contexte de néphrolithiases. À la coupe, la tumeur apparaît jaune ou brun clair.

De façon caractéristique, cette tumeur se compose d'une association de différents contingents tumoraux. On y retrouve des cellules éosinophiles cuboïdes et monotones avec des noyaux ronds parfois discrètement nucléolés qui bordent des tubules au sein desquels certaines de ces cellules prennent même un aspect en « clou de tapissier ». Parallèlement, on observe des zones de prolifération cellulaire fusiforme. Quant au stroma, il est distinctement myxoïde et marqué intensément par les colorations histochimiques au Bleu d'Alcian et au Periodic Acid Schiff. Il ne contient pas d'infiltrat inflammatoire notable, mais peut renfermer des amas de macrophages spumeux. Le profil immunohistochimique rapporté dans la littérature est variable, mais l'antigène des membranes épithéliales (EMA), la cytokératine 7 et celles de faible poids moléculaire (CAM5.2) sont fréquemment exprimés. De plus, la cytokératine 20, le CD15 et l'antigène carcinoembryonnaire (CEA) semblent fidèlement négatifs. Quant au CD10 est d'expression variable. Récemment, des anomalies génétiques distinctes (perte des chromosomes 1, 4, 6, 8, 9, 13, 14, 15 et 22) semblent avoir été identifiées.

La plupart du temps, ces tumeurs sont de bas grade et présentent une évolution favorable, mais des aspects sarcomatoïdes avec métastases ont été rapportés. [26]

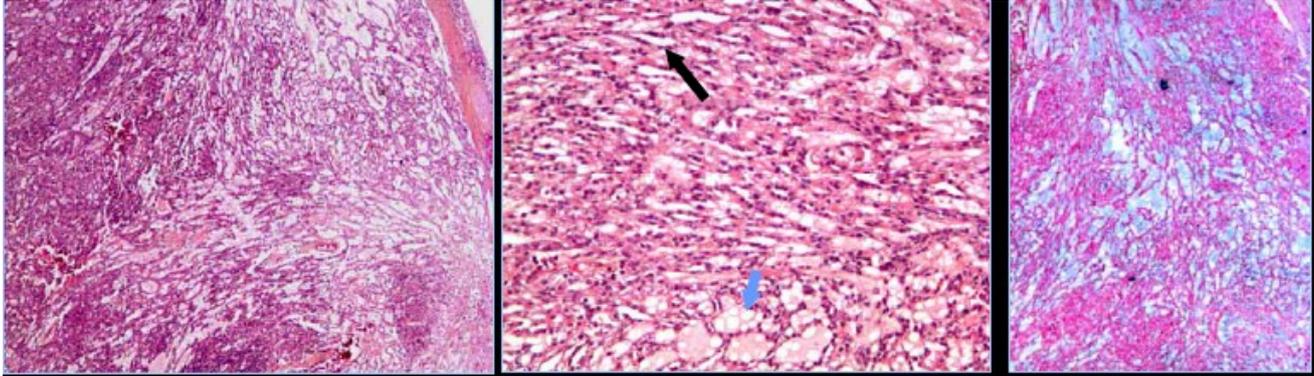


Figure 23: Aspect histologique et histochimique d'un carcinome tubuleux mucineux à cellules fusimorphes

5. Oncocytomes

Les oncocytomes sont des tumeurs bénignes; sa couleur acajou est caractéristique. Ils peuvent être volumineux. Une cicatrice centrale peut être observée dans environ 30 % des tumeurs, mais n'est pas pathognomonique de ce type de lésion. Ces lésions peuvent ne pas être encapsulées. L'architecture peut être acineuse, trabéculée, réalise des cordons anastomotiques séparés par un stroma fibreux et oedémateux notamment dans la zone de cicatrice stellaire centrale. Il peut exister des variantes tubulo-kystiques composées de structures de taille variable avec peu de stroma et parfois des agencements papillaires. Cette tumeur est composée d'oncocytes constitués d'un cytoplasme très éosinophile et granuleux.

Plusieurs publications précisent que l'existence d'atypies, l'infiltration de la graisse périrénale avec contact direct de la tumeur au tissu adipeux sans capsule et une invasion vasculaire par contiguïté sont possibles, alors même que la tumeur reste d'évolution bénigne. [26]



Figure 24 : Aspect macroscopique de la cicatrice centrale

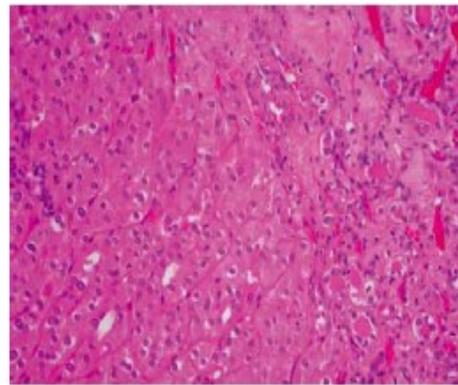


Figure 25 : image histologique d'une prolifération oncocytaire

E. Nouvelles entités émergentes :

Lors du meeting qui s'est tenu à Vancouver en 2012, des entités émergentes ont été discutées : le CR associé à l'anaplastic lymphoma kinase (ALK) et le carcinome folliculaire d'aspect pseudothyroïdien.

Des nouvelles entités, notamment avec perte de la FH, sont de plus en plus décrites, ainsi que des formes mixtes, soulignant la difficulté des diagnostics dans les cancers du rein. En bref ce sont des nouvelles entités potentielles qui demandent des études plus approfondies avant une introduction formelle dans prochain OMS.

[1,10]

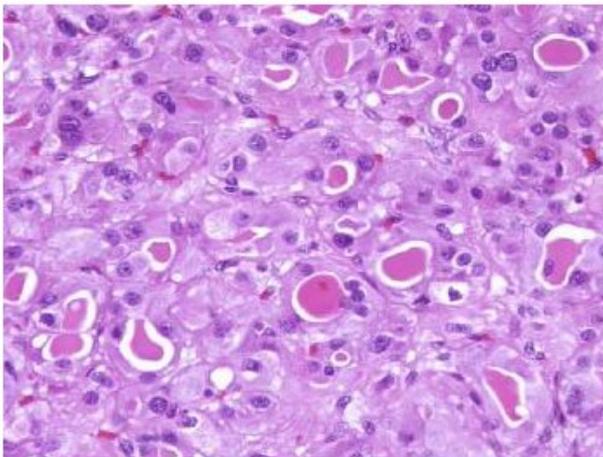


Figure 26: Aspect d'un carcinome pseudothyroïdien

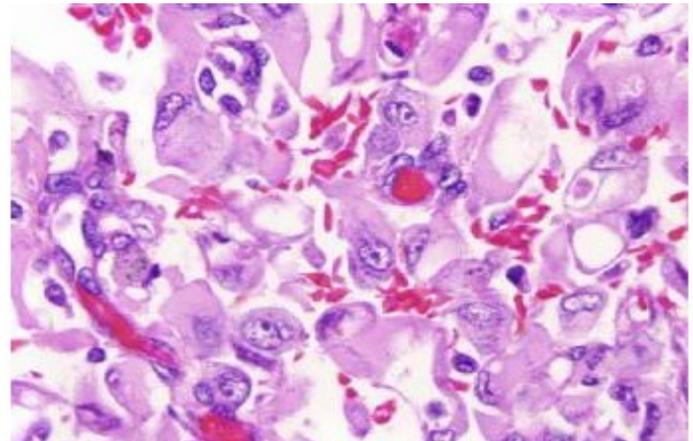


Figure 27 : Aspect d'un CR associé à un anaplastic lymphoma kinase

IV. CARCINOGENESE DES TUMEURS RENALES :

La compréhension des rôles physiologiques des gènes identifiés dans les maladies héréditaires prédisposant aux CCR, dont certains sont aussi impliqués dans les tumeurs rénales sporadiques, permet non seulement un diagnostic présymptomatique, mais également d'envisager de nouvelles voies thérapeutiques en cancérologie. La recherche d'altérations génétiques permet également une caractérisation génotypique des tumeurs sporadiques, complétant la classification histologique.

Les mutations survenant sur les gènes peuvent être activatrices ou inactivatrices. En pathologie rénale, les mutations connues sont dans la majorité des cas, associées à une inactivation du second allèle tumoral, le plus souvent per perte de la région chromosomique contenant le gène en question. Les gènes cibles de ces mutations inactivatrices sont des gènes « suppresseurs de tumeur ». [26]

A. Gènes suppresseurs de tumeur et cancer du rein

Pour conduire à une transformation maligne, le gène suppresseur de tumeurs doit être inactivé sur ses deux allèles.

La maladie de Von Hippel–Lindau (VHL) est ainsi liée au niveau moléculaire au mode d'action récessif du gène suppresseur VHL dont le rôle est capital dans la réponse tissulaire à l'hypoxie via le hypoxia inducible factor (HIF). La protéine VHL forme le complexe d'ubiquitine ligase avec les élongines B et C (elong B et C), la culline 2 (Cul-2), Rbx1 et l'ubiquitine ligase E2.

En condition hypoxique ou en absence d'une protéine VHL fonctionnelle, le HIF-alpha est stabilisé, se dimérise avec le HIF-B et joue son rôle de facteur de

transcription pour les gènes de la néoangiogenèse et de la survie cellulaire notamment.

D'autres gènes suppresseurs d tumeurs ontt par ailleurs été décrits dans les formes familiales de cancer du rein :

- Le FH, gène de la fumarate hydratase (enzyme mitochondriale), intervenant entre autre dans la léiomyomatose héréditaire et le CCR papillaire de type 2.
- Le BHD, gène du syndrome de Birt–Hogg–Dubè, localisé en 17p11.é, codant la folliculine.
- Les TSC1 et 2, deux gènes montrant des mutations das le cadre de la sclérose tubéreuse de Bourneville, codant respectivement l'hamartine et la tubérine.
- Le HRPT2 identifié en 1q24–32, codant une nouvelle protéine de fonction inconnue appelée parafibromine.

La mutation du gène p53 impliquée dans la cancérogénèse de nombreuses tumeurs est rarement décrite dans le carcinome rénal, à l'excepetion de certains CCR de type chromophile.

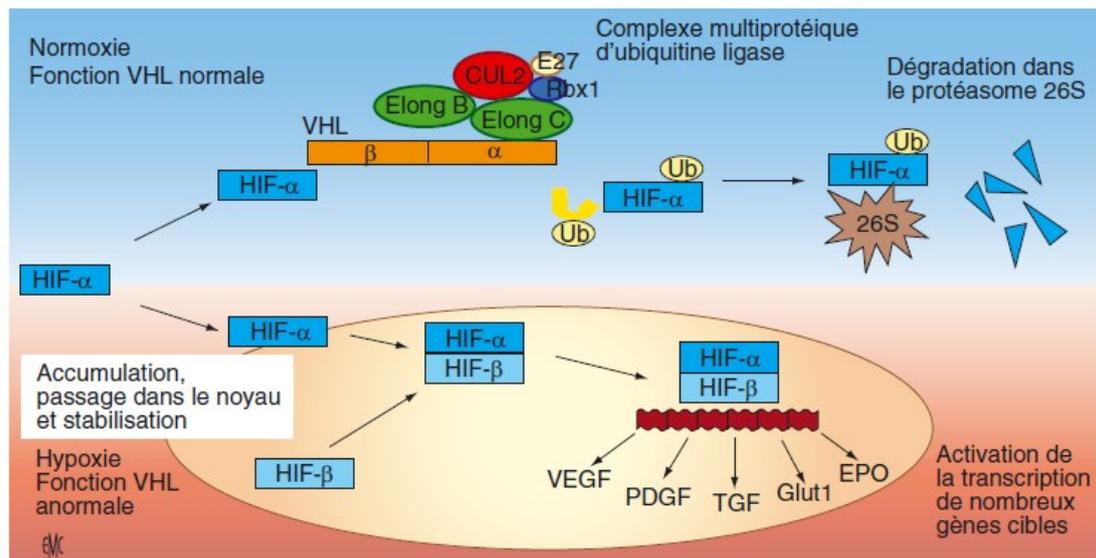


Figure 28: Schéma montrant le système VHL/HIF

B. Oncogènes et cancers du rein

Les études menées ces dernières années ont permis de mettre en évidence au sein des tumeurs rénales un certain nombre d'oncogènes impliqués dans la carcinogénèse.

L'oncogène Ras et sa cascade des mitogen-activated proein kinases (MAPK) sont abordés dans les voies de signalisation impliquées dans la carcinogénèse.

L'expression du proto-oncogène c-myc est élevée dans le cancer du rein à un stade tardif alors que c-erbB interviendrait plus précocement, en particulier dans le CCR conventionnelles.

L'expression de c-myc est particulièrement marquée dans les carcinomes papillaires de haut grade. Le proto-oncogènes c-met, qui code une protéine ayant un rôle de récepteur tyrosine kinase pour le facteur de croissance hepatocyte growth factor (HGF), intervenant dans le processus de croissance et différenciation cellulaires, est observé dans les carcinomes rénaux sporadiques essentiellement de type papillaire.

V. MATERIEL ET METHODES

A. Sélection des cas

Il a été inclus dans cette étude, 95 patients atteints d'un carcinome à cellules rénales, diagnostiqué au laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques du CHU HASSAN II de FES. Nous avons recueilli les données à partir des fiches adressées avec les prélèvements et de dossiers médicaux des services d'urologie et d'oncologie médicale .

B. Données épidémiologiques et radio-cliniques :

- Le sexe
- L'âge
- Les signes cliniques : hématurie, masse abdominale, lombalgies
- L'état général
- Les données de la TDM thoracique : aspect, localisation, rapports, envahissement des organes de voisinage, le site métastatique,
- Stade TNM 2009 (7^{ème} édition)

C. Etude histologique :

Le diagnostic de nos cas a été fait par une étude histologique des biopsies ou des pièces opératoires :

- Les prélèvements sont d'abord fixés dans un fixateur (Formol à 10%).
- Les prélèvements sont ensuite inclus en paraffine, coupés grâce à un microtome en coupes fines de 4 microns d'épaisseur et étalés sur des lames de verres et ensuite colorées à l'hématoxyline-éosine-safran (HES).

- La coupe ainsi colorée est protégée définitivement par une lamelle de verre collée à l'aide d'un produit synthétique transparent.
- Le type histologique pour chaque cas a été précisé selon la classification OMS 2016 des carcinomes à cellules rénales.

D. Etude immunohistochimique :

Elle s'est faite sur les blocs de paraffine en utilisant les anticorps suivants :

Anticorps	Type	Clone	Marquage	Différenciation
CKAE1 /AE3	monoclonal (souris)	PCK26 (F09708)	Cytoplasmique	Epithéliale
CK7	monoclonal (lapin)	SP52 (F09586)	Cytoplasmique	Epithéliale
CD10	monoclonal (souris)	56-C.6	Membranaire	
CD117	monoclonal (souris)	C-Kitt (9,7)	Cytoplasmique	
AML	monoclonal (souris)	1. A4	Cytoplasmique	Musculaire lisse
vimentine	monoclonal (souris)	V8	Cytoplasmique	Mésenchymateuse
Chromogranine A	monoclonal (souris)	LK2H10	Granulaire cytoplasmique	Neuroendocrine
Synaptophysine	monoclonal (souris)	SP11 (F09460)	Granulaire cytoplasmique	Neuroendocrine

E. Données évolutives :

- Evolution des malades : favorable (rémission) ou défavorable (métastase, rechute, décès)

F. Etude statistique :

L'analyse statistique est faite par le logiciel épi-info version 3.5.2011 et SPSS

21.

RESULTATS

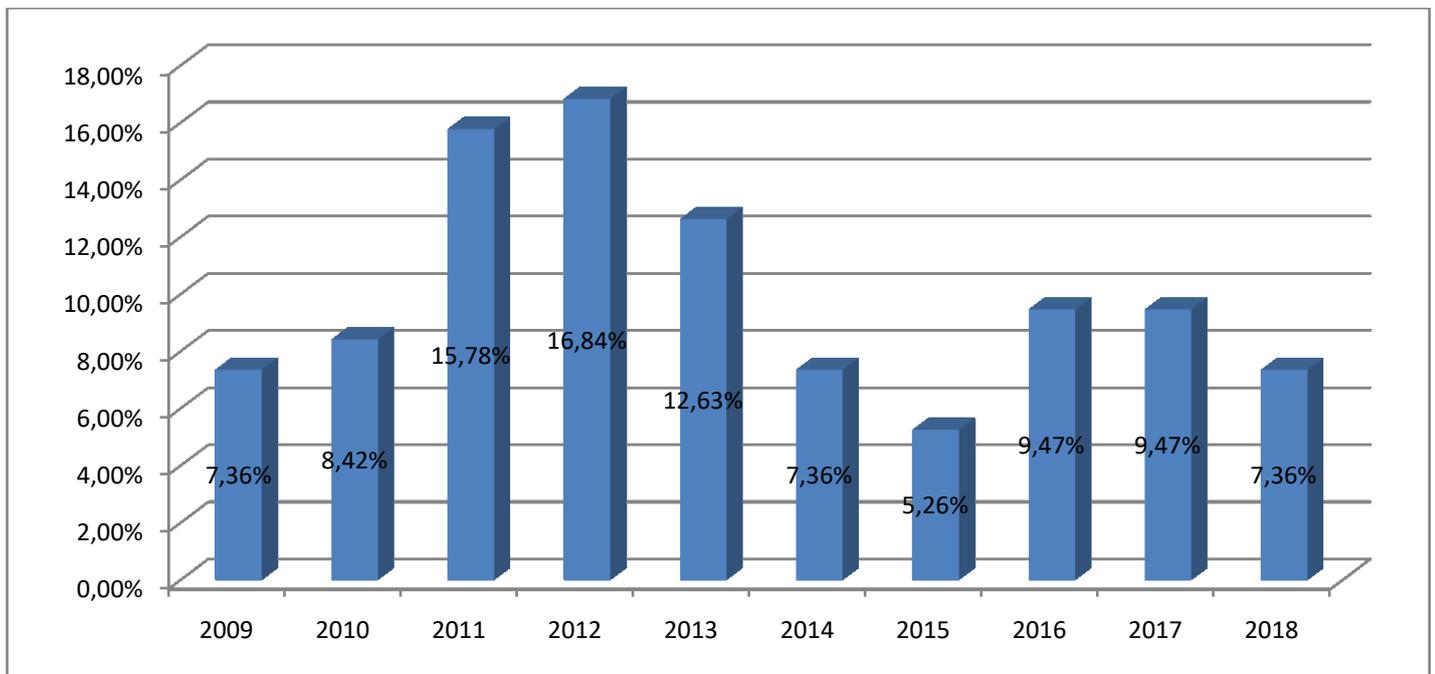
VI. RESULTATS

A. Données épidémiologiques :

1. Fréquence :

Notre étude avait porté sur 95 patients atteints d'un carcinome à cellules rénales, diagnostiqués au laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques, au CHU Hassan II de Fès. La période d'étude s'étalait sur 10 ans de janvier 2009 au décembre 2018.

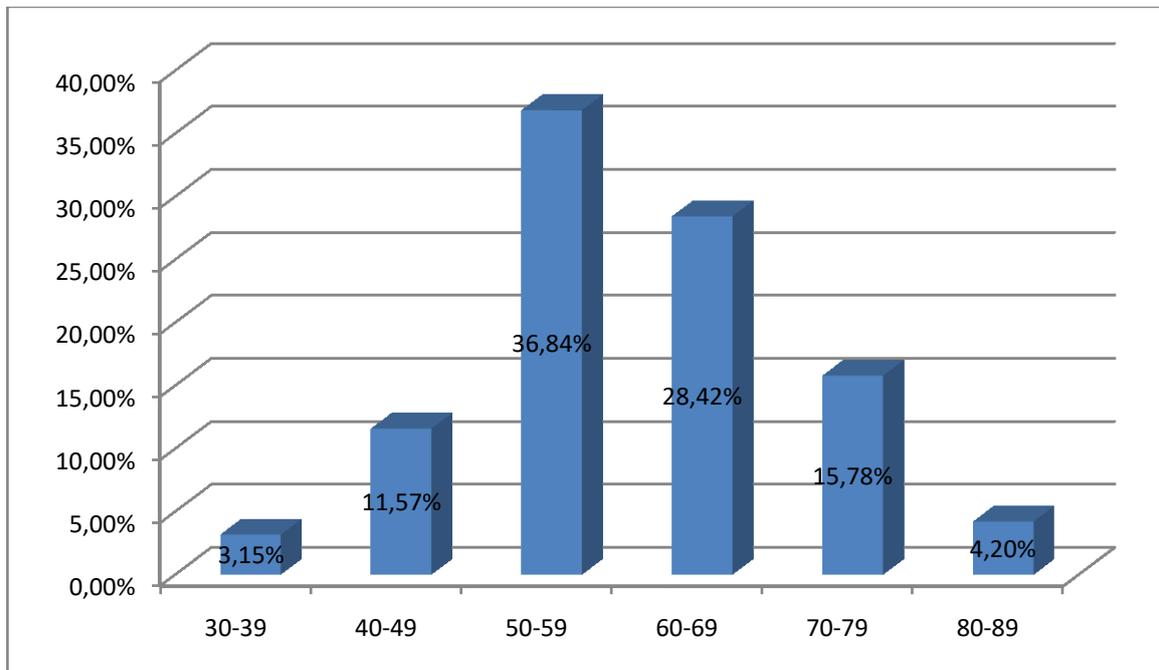
Le graphique 1 montre la répartition des cas sur les années incluses dans l'étude.



Graphique 1 : Incidence annuelle des carcinomes à cellules rénales dans notre série.

2. Age :

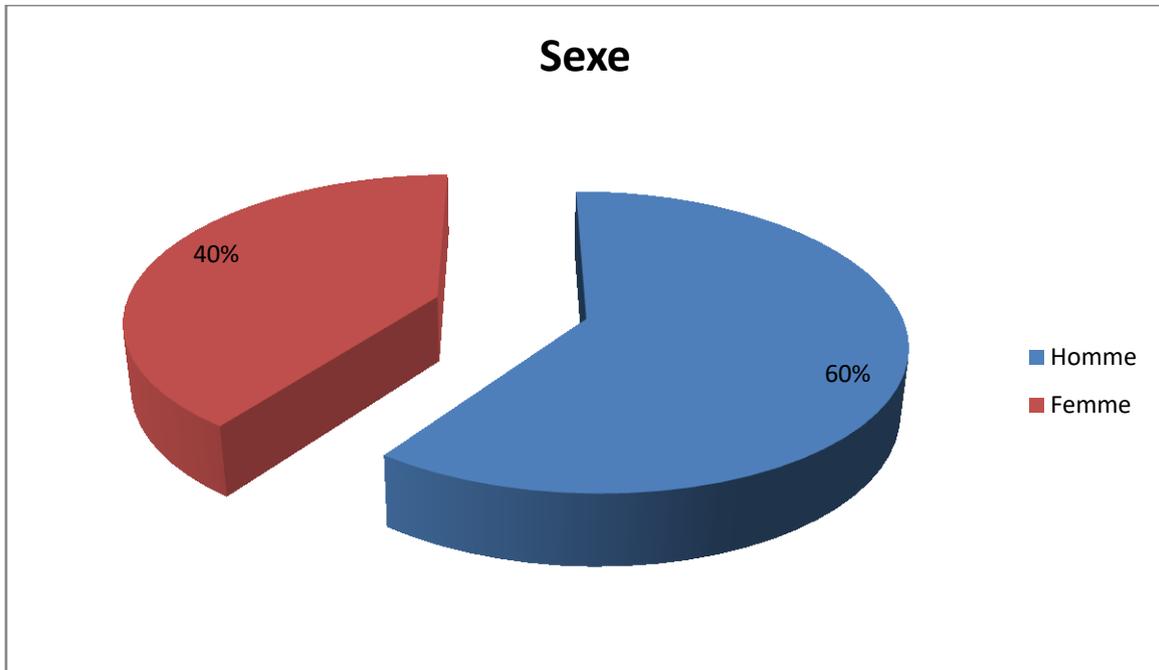
Dans notre série, l'âge moyen était de 58,17 ans avec des extrêmes allant de 33 ans à 85 ans. La tranche d'âge comprise entre 50 et 69 ans était la plus touchée et représentait 65,26% des cas.



Graphique 2 : Répartition des malades selon les tranches d'âge.

3. Sexe :

Dans notre série, on note une nette prédominance masculine de 60 % hommes contre 40% femmes, avec un sexe ratio H/F de 1.5.

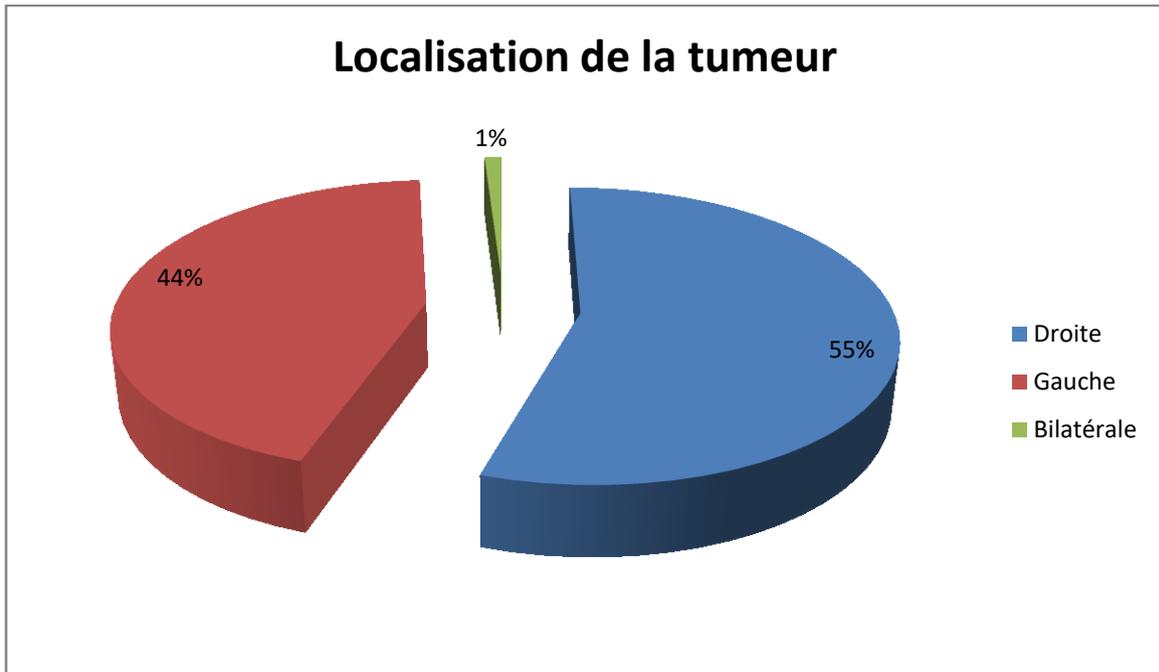


Graphique3 : Répartition des cas selon le sexe.

B. Données cliniques :

1. Localisation de la tumeur

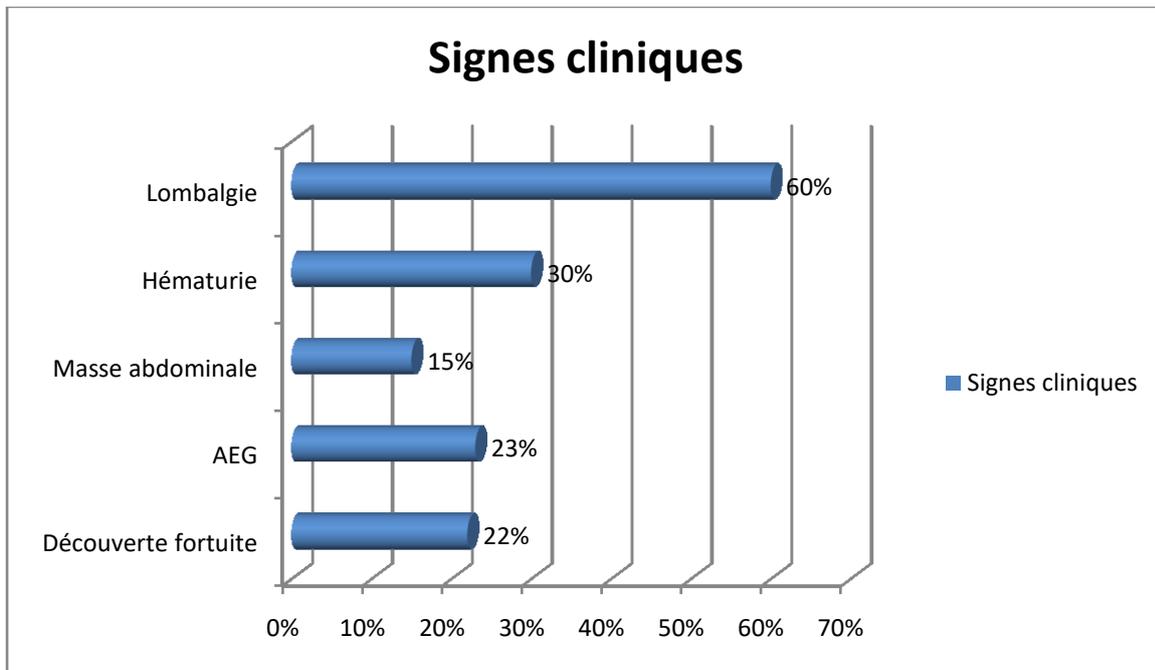
Dans notre étude, on notait que le rein droit était atteint dans 55%, le rein gauche dans 44% des cas et la localisation bilatérale dans 1% des cas.



Graphique 4 : Répartition des cas selon la localisation de la tumeur.

2. Signes cliniques

La plupart des patients se sont présentés avec des signes urinaires révélateurs de leur maladie. Ces signes ont été dominés par les lombalgies dans 60% des cas suivis par l'hématurie dans 30% des cas.



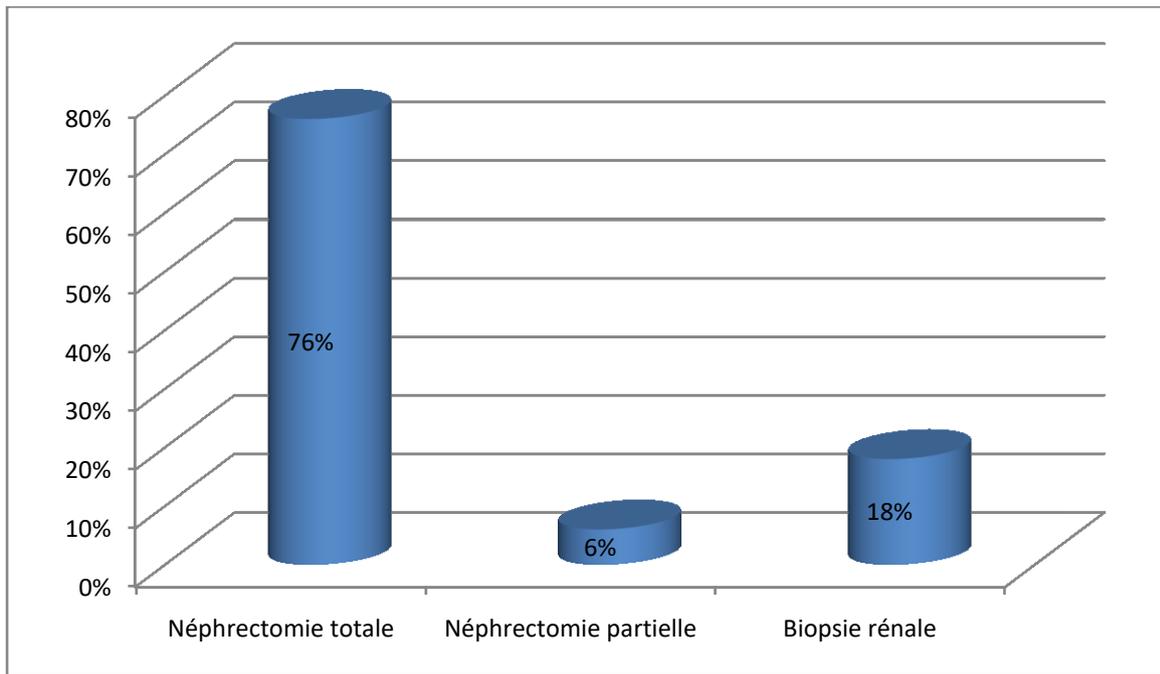
Graphique 5 : Répartition des malades selon les signes cliniques.

C. Données histologiques

1. Type des prélèvements anatomopathologiques :

Dans notre série, 82% des cas ont bénéficié d'une néphrectomie dont la néphrectomie totale élargie représente 76% des cas et la néphrectomie partielle représente 6% des cas.

Alors que le diagnostic a été posé sur une biopsie dans 18% des cas.

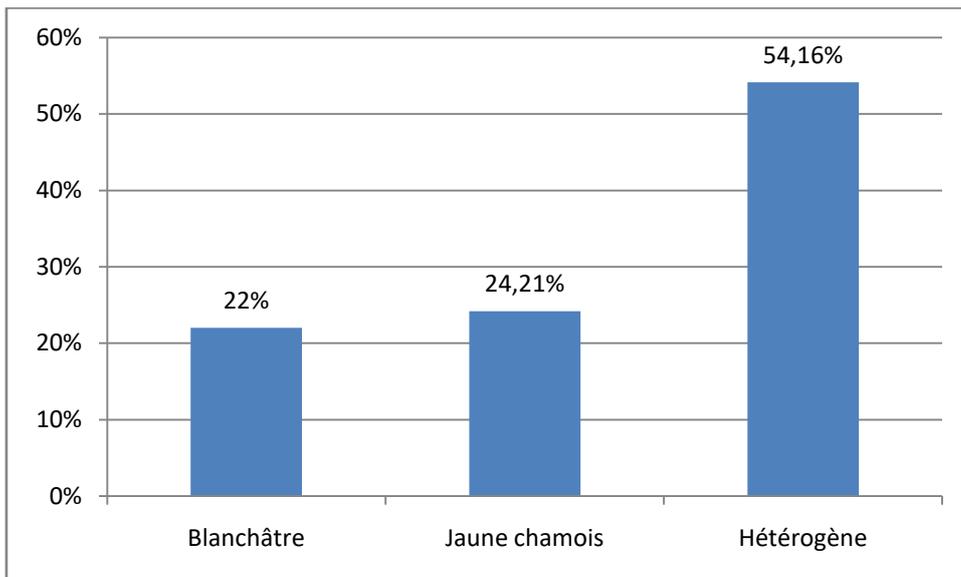


Graphique 6 : Répartition des cas selon les moyens du prélèvement.

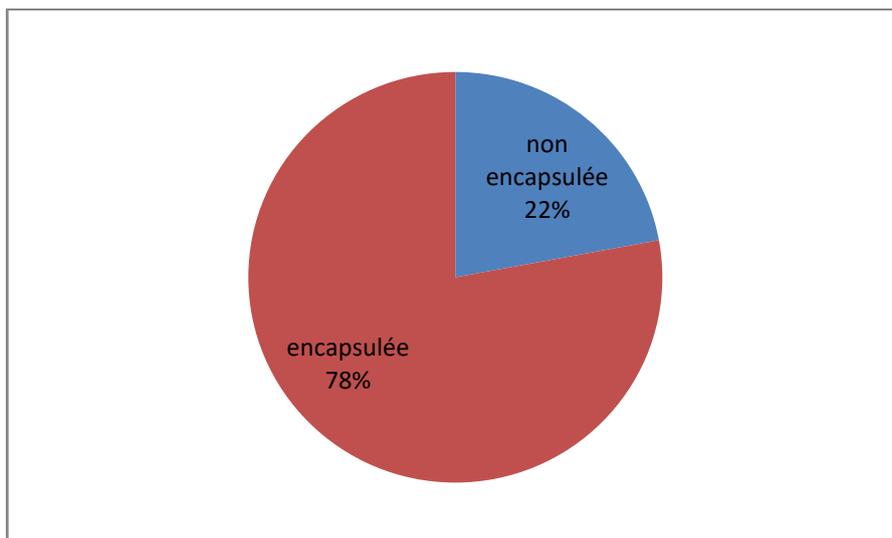
2. Aspect macroscopique

L'étude de l'aspect macroscopique des cas a montré un aspect hétérogène dans 54,16%, jaune chamois dans 24,23% des cas et blanchâtre dans 22% des cas.

Dans 78% des cas la tumeur était bien encapsulée, alors que 22% des tumeurs étaient non encapsulées.



Graphique 7 : Répartition des cas selon l'aspect macroscopique



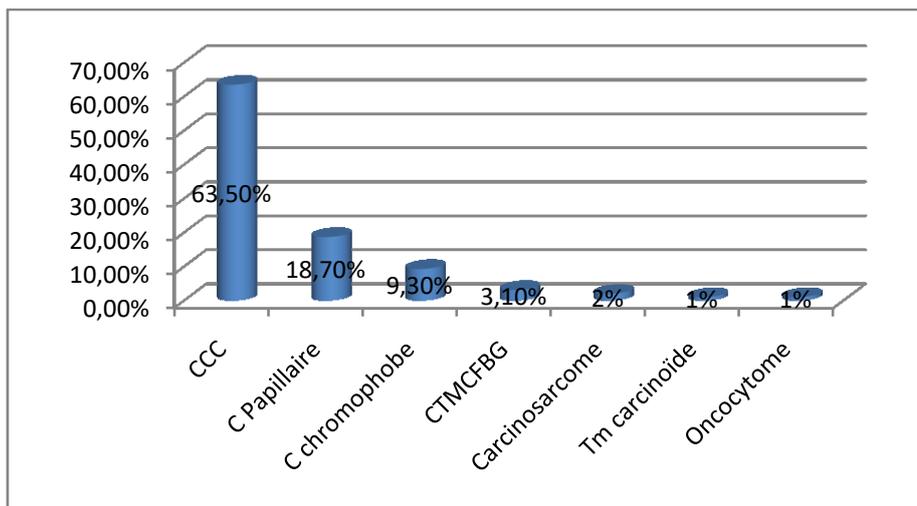
Graphique 8 : Pourcentage des cas selon la présence ou non de la capsule

3. Données histologiques

Le carcinome à cellules claires est le type histologique le plus fréquent dans notre série avec un pourcentage de 63,5%, suivi par le carcinome papillaire dans 18,7% des cas et le carcinome chromophile dans 9,3% des cas.

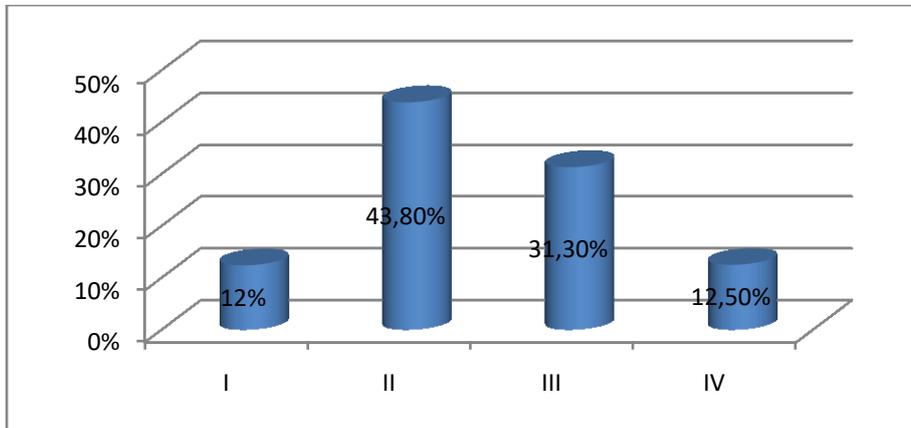
Le carcinome tubuleux mucineux à cellules fusiformes de bas grade a été retrouvé dans 3,1% des cas.

D'autres types histologiques rares ont été diagnostiqués dans notre série comme carcinosarcome dans 2% des cas, la tumeur carcinoïde dans 1% et l'oncocytome dans 1% des cas.



Graphique 9 : Répartition des cas selon le type histologique

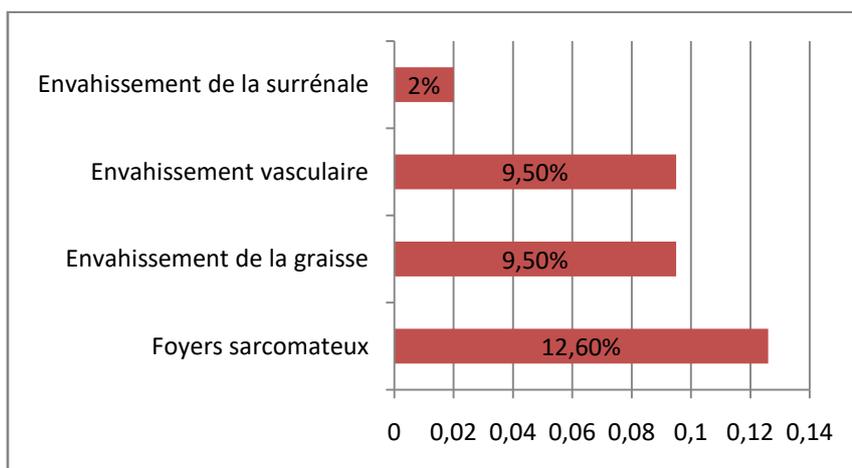
Le grade II de Furhmen était le plus fréquent avec un pourcentage de 43,80% des cas, suivi par le score III avec un pourcentage de 31,30% des cas, le score IV dans 12,5% des cas et le score I dans 12% des cas.



Graphique 10: Répartition des cas selon le grade de Furhmen

L'évaluation des facteurs histopronostiques a révélé la présence de l'envahissement de la graisse péri-rénale et l'envahissement vasculaire dans 9,5% des cas chacun'un. La présence des foyers sarcomateux a été retrouvée dans 12,6% des cas.

La surrénale a été envahi dans 2% des cas.



Graphique 11: Pourcentage des différents facteurs histopronostiques retrouvés dans notre série

4. Etude immunohistochimique

L'étude immunohistochimique n'était pas un examen systématique pour confirmer les différents types histologiques diagnostiqués dans notre série.

- L'anticorps anti- pancytokératine a été réalisée dans 16 cas et elle était toujours positive (8 cas de CCC, 3 cas de carcinome papillaire, 2 cas de carcinosarcome, un cas de tumeur carcinoïde, un cas de CTMCFBG, un cas d'oncocytome).
- L'anticorps anti cytokértine 7 a été réalisée dans 16 cas, elle était positive dans 9 cas (2 cas de CCC, 3 cas de carcinome papillaire, un cas de carcinome chromophile et un cas de carcinosarcome), et négative dans 7 cas (5 cas de CCC, un cas de carcinome papillaire et un d'oncocytome).
- L'anticorps anti vimentine a été réalisée dans 13 cas et revenue positive dans 11 cas de CCC, un cas de CTMCFBG et un cas de carcinome papillaire.
- L'anticorps anti CD10 réalisé dans 36 cas et revenu positif dans 21 cas (18 cas de CCC, 2 cas de carcinome papillaire et un cas de carcinosarcome) et négatif dans 15 cas (4 cas de CCC, 4 cas de carcinomes chromophobes, 4 cas de carcinomes papillaires, un cas de carcinosarcome, un cas de CTMCFBG et un cas d'un oncocytome).
- L'anticorps anti CD117 réalisée dans 12 cas et revenu positif dans 4 cas de carcinomes chromophobes et négatif dans 8 cas (4 cas de CCC, 3 cas de carcinomes papillaires, un cas de CTMCFBG).
- L'anticorps anti EMA réalisé dans 12 cas, il était positif dans 9 cas (4 cas CCC, 3 cas de carcinome chromophile et 2 cas de carcinome papillaire) et négatif dans 3 cas de CCC.
- L'anticorps anti AML était positif dans le cas du carcinosarcome et les

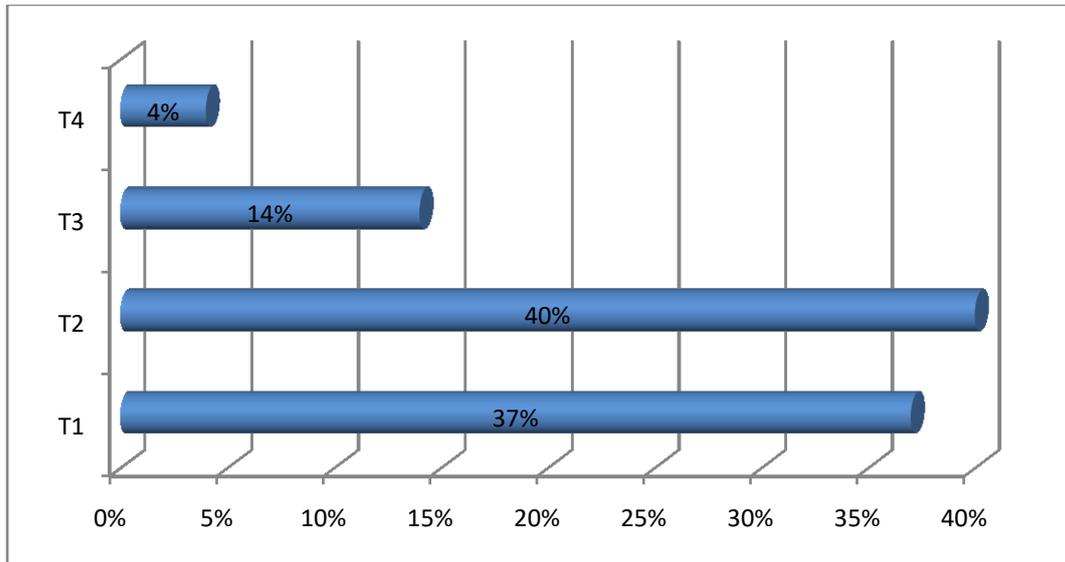
marqueurs neuroendocrines (chromogranine A et synaptophysine) dans la tumeur carcinoïde.

Tableau 1: Tableau récapitulatif montrant le nombre de cas positifs aux différents marqueurs réalisés dans notre série

Type histo Ac	CCC	C pap	C chromo	CTMCFBG	Oncocytome	carcinosarcome	Tm carcinoïde
CK (n=16 /16)	8	3	2	1	1	2	1
CK7 (n=9/16)	2	3	1	2		1	0
Vimentine (n=13/13)	11	1	0	1	0	0	0
CD10 (n=21/36)	18	2	0	0	0	1	0
CD117 (n=4/12)			4	0	0	0	0
EMA (n=9/12)	4	2	3	0	0	0	0
AML	0	0	0	0	0	1	0
Synapto/chromo	0	0	0	0	0	0	1

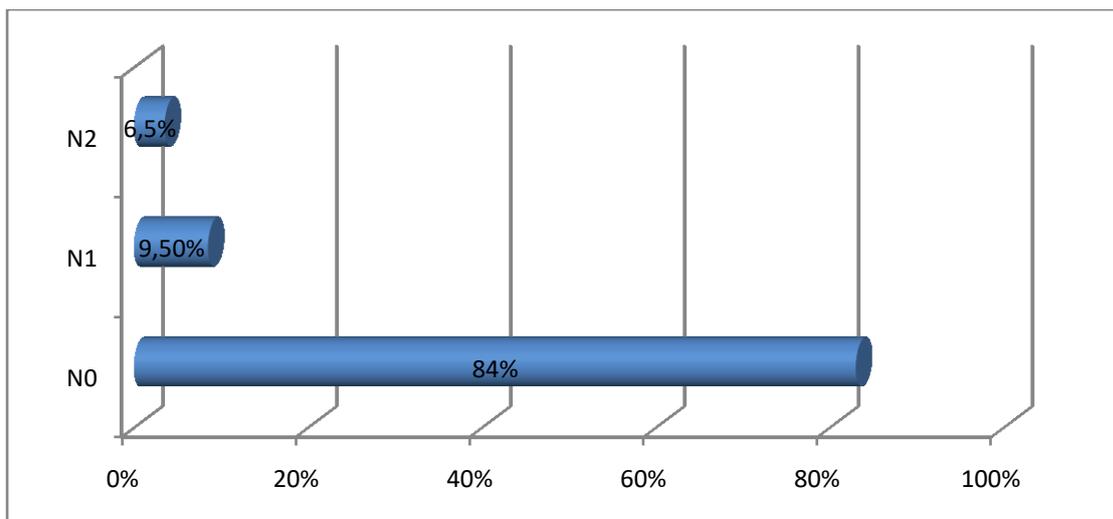
5. Classification pTNM et le stade

Selon la classification pTNM 2009, on avait noté que le stade T1 représente 37% des cas, le T2 représente 40% des cas, le T3 représente 14% des cas et le T4 représente 4% des cas.



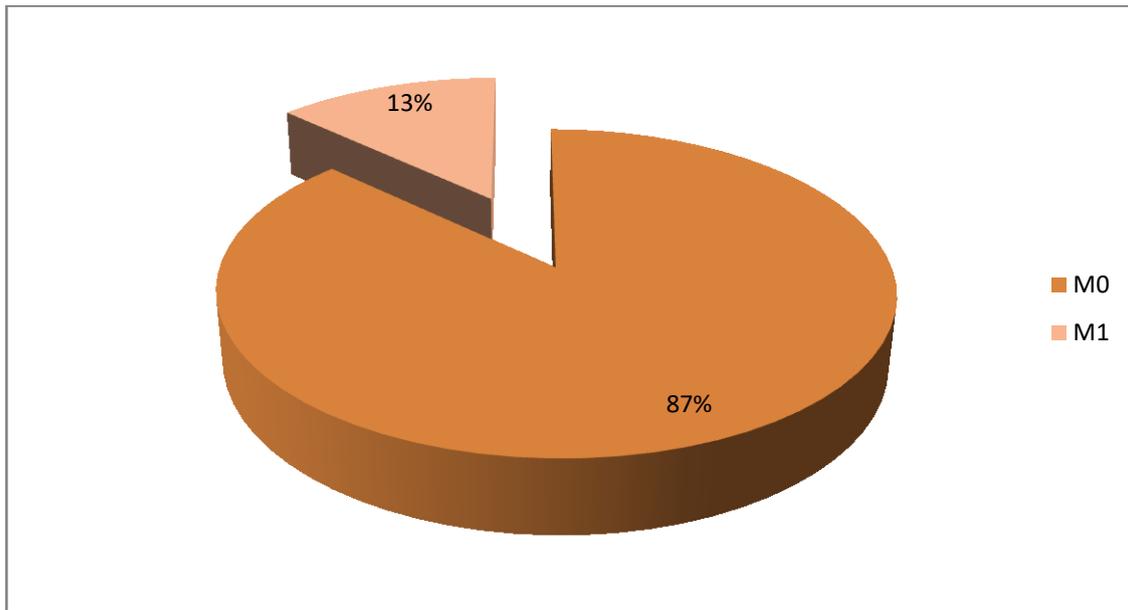
Graphique 12: Répartition des cas selon la taille tumorale dans notre série (T).

Quant au statut ganglionnaire, on notait une absence d'atteinte des ganglions (N0) dans 84%, et une atteinte des ganglions dans 16% des cas.



Graphique 13 : Répartition des cas selon le statut ganglionnaire (N).

13% de nos malades étaient métastatiques au moment de diagnostic.



Graphique 14: Répartition des cas selon le statut métastatique (M).

Par conséquent, 75% des cas était en stade localisé alors que 25% en stade avancé.

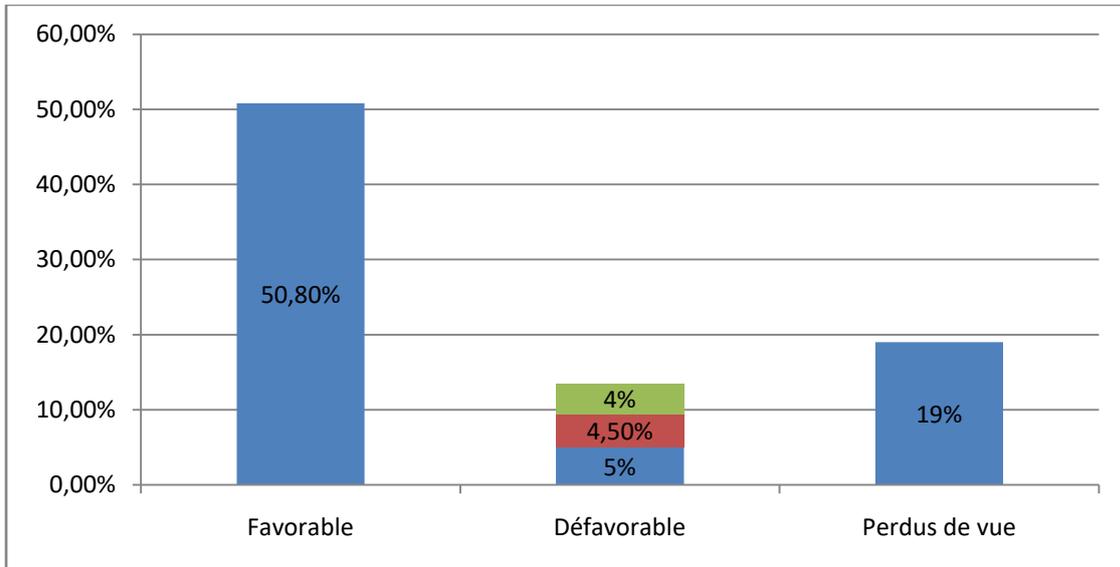
6. Corrélation

L'analyse de la corrélation de type histologique avec les deux facteurs histopronostiques a montré que le type histologique en matière de carcinome à cellules rénales est significativement corrélé au grade et au stade pTNM.

	GRADE	T	N	M
TYPE HISTOLOGIQUE	P=0,001	P= 0,011	P=0 ,012	P=0,016

7. Evolution

L'évolution des malades était favorable dans 50,8% des cas et défavorable dans 13,5% des cas dont 5% des cas ont développé des métastases, 4,5% des ont rechuté et 4% des cas ont décédé. 19% des cas sont perdus de vue.



Graphique 15: Répartition des cas selon l'évolution

DISCUSSION

VII. DISCUSSION

A. Données épidémiologiques

Le cancer du rein est le 13eme type de cancer en terme de fréquence dans le monde. Son incidence varie cependant sur le plan géographique : elle est élevée en Europe, en Amérique du Nord et en Australie et basse en Chine, en Inde, au Japon et en Afrique

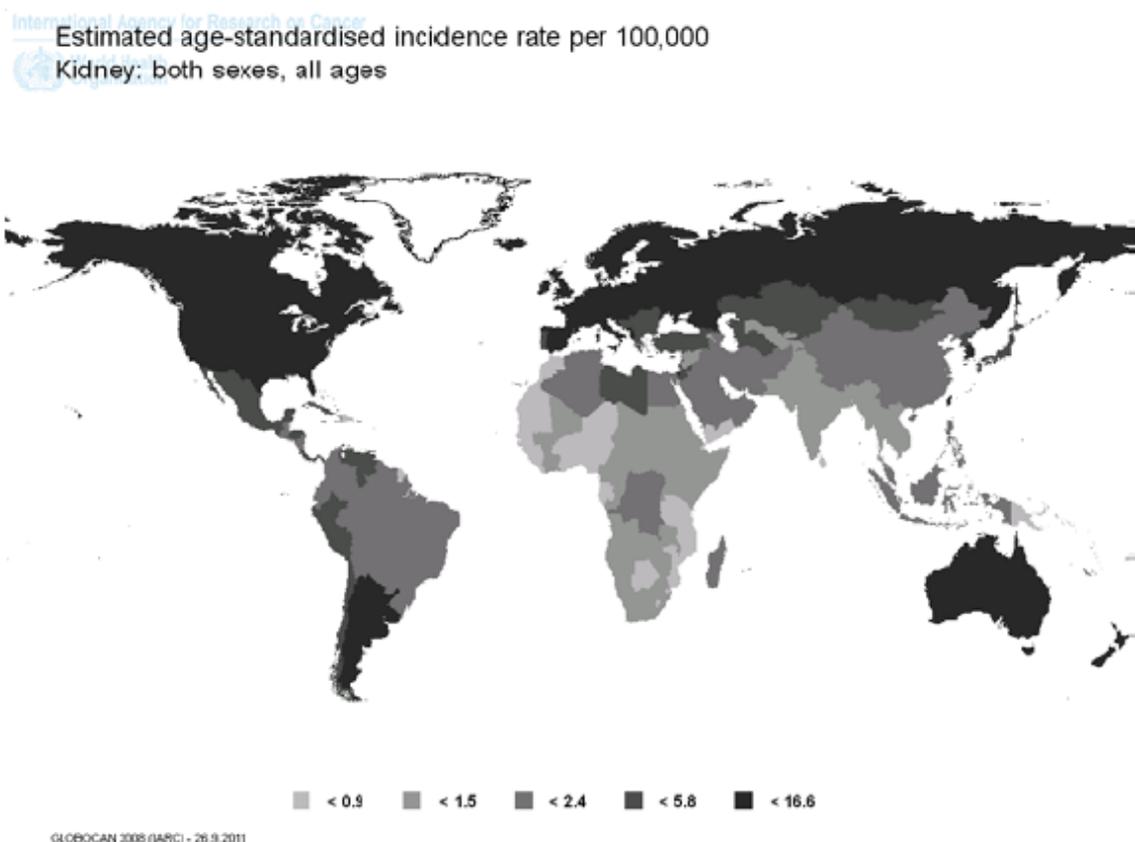


Figure 29: Incidence du cancer du rein dans le monde

Les résultats de notre série rejoignent ceux de la littérature en terme d'âge et de sexe des patients. En effet, dans notre série l'âge moyen de découverte était proche de la soixantaine (58,17ans) avec une prédominance masculine estimée à 60%.

Une étude rétrospective en 2008 de 155 tumeurs malignes du rein colligées durant une période de 18ans au sein d'un service d'urologie au Chu Ibn Sina à Rabat a objectivé les mêmes résultats, avec un âge moyen de découverte de 60 ans, des extrêmes de 18 et 85 ans, et avec une prédominance masculine estimée à 67,7%.[30]

Sur une base de données établie en 2012 au CHU de Grenoble incluant 766 cas de cancer rénal sur une période de 10ans, l'âge moyen de découverte était de 60ans avec une prédominance masculine estimée à 71,5%, ce qui rejoint nos résultats.

Une autre étude menée au Suède en 2014, sur 5553 cas de cancer rénal, étudiés à partir du registre national de cancer rénal au Suède. Ses résultats étaient proches des nôtres, avec un âge de découverte de 66 ans, et une prédominance masculine de 61,23%.[31]

B. Données cliniques

Plusieurs études ont montré que le mode de découverte avait une valeur pronostique. Les cancers du rein découverts fortuitement sont intracapsulaires dans 80% des cas, alors que les cancers symptomatiques au moment du diagnostic sont extracapsulaires dans plus de la moitié des cas. Les tumeurs ainsi peuvent être classées en : tumeurs de découverte fortuite, tumeurs symptomatiques, tumeurs associées à une altération de l'état général ou tumeurs découvertes par une métastase symptomatique.

Actuellement, plus de 50% des CCR sont détectés fortuitement en utilisant les différents moyens d'imagerie pour étudier une variété de symptômes non spécifiques comme en témoignent différentes études ; Valentin ARNOUX a objectivé dans sa base de données établie au CHU de Grenoble 60,79 % de tumeurs

découvertes fortuitement. Jean-François POISSON quant à lui, a conclu à une découverte fortuite de cancer rénal dans 51,2 % des cas dans une étude monocentrique de 810 patients sur une durée de 15 ans au service d'Urologie à l'hôpital de Necker de Paris. [32, 33]

Dans notre étude, seulement 22 % de tumeurs étaient découvertes de manière fortuite. Cependant, il reste comme même supérieur à d'autres taux enregistrés dans d'autres études; 12,9 % dans une série de 155 cas en 2008 au service d'Urologie B au CHU Ibn Sina à Rabat, 3,5% au service d'Urologie A au CHU Ibn Sina à Rabat en 2009, 2,7% au service d'urologie à l'hôpital Aristide-Le-Dantec à Dakar entre 2000 et 2009, et 1,6% à l'Hôpital universitaire de Lagos à Nigeria en 2011 sur une série de 64 patients sur une durée de 11 ans. [34,35]

La symptomatologie clinique était dominée par les signes urologiques. Les lombalgies étaient le signe révélateur le plus noté, retrouvé dans 60% des cas. Ce chiffre est proche de celui retrouvé dans la série de A. BENLEMLIH étudiée il y a 7 ans avec un taux de 66,66% et celui enregistré dans le service d'urologie A à Rabat (68%). Par contre il est largement supérieur à ceux notés dans d'autres séries; 29 % et 9,77 %.[34,35]

L'hématurie était révélatrice du cancer rénal dans 30% de cas, proche de ceux notés dans la littérature.

La masse lombaire qui apparaît tardivement était dans notre étude le mode de découverte dans 15 %. Par rapport à 53,33% dans la série de A.BENLMLIH [34], 77% dans une étude menée au Sénégal, et 0,5 % dans la base de données à Grenoble. [36]

Tableau 2 : La fréquence des signes urologiques les plus fréquents

Références	Année	Lombalgie %	Hématurie %	Masse abdominale %
J.F POISSON [33]	2005	29,1	22,8	4,3
BENLEMLIH [34]	2007	66,66	26,66	53,33
BENJELLOUN [37]	2008	32,3	45,2	41,9
AGOUZAL [38]	2009	68	53	35
FALL [39]	2011	87,8	50	77
TIJANI [40]	2011	86	40,6	36
ARNOUX [41]	2012	6,77	9,77	0,5
Notre série	2018	60	30	15

Dans notre série, l'altération de l'état général était le signe révélateur dans 23% des cas. Ce chiffre étant supérieur aux taux retrouvés dans les séries d'ARNOUX et de J.F POISSON [avec respectivement 4,82 % et 7,3 %.

C. Données anatomopathologiques

1. Type des prélèvements anatomopathologiques :

Dans notre série, 82% des cas ont bénéficié d'une néphrectomie dont la néphrectomie totale élargie représente 76% des cas et la néphrectomie partielle représente 6% des cas. Alors que le diagnostic a été posé sur une biopsie dans 18% des cas.

Le nombre des biopsies rénales est en augmentation croissante depuis ces dernières années et les indications s'élargissent. Elles peuvent être réalisées dans les cas suivants :

- dans un contexte de tumeur extrarénale pour différencier une tumeur primitive rénale d'une métastase ;
- en cas de petite tumeur mesurant moins de 4 cm ou de tumeur atypique en imagerie, permettant d'envisager, après le diagnostic histopathologique, une surveillance, un traitement conservateur ou mini-invasif ;
- avant thérapie ciblée en situation néoadjuvante pour une tumeur localement avancée inopérable et/ou métastatique ;
- en cas de doute diagnostique à l'imagerie ;
- en cas de forte comorbidité ;
- en cas de rein unique ;
- en cas de tumeurs multiples et/ou bilatérales.

Les biopsies de tumeur rénale doivent être réalisées par un radiologue expérimenté.

Une à deux biopsies au minimum doivent être réalisées idéalement avec une

aiguille 18G ou 16G. Les biopsies doivent être fixées dans le formol à 4 %, mais au moindre doute, en particulier si les patients sont jeunes avant 40 ans ou en cas de suspicion de sarcome ou de tumeur atypique (suspicion de lymphome ou de sarcome), des appositions de la biopsie sont recommandées.

Cependant, les biopsies ne sont absolument pas indiquées en cas de lésions rénales kystiques, car les lésions kystiques doivent être incluses en règle générale en totalité pour traquer des petits foyers solides de carcinome qui peuvent ne pas être intéressés par la biopsie.

Les biopsies sont de taille significative lorsqu'elles mesurent au moins 10 mm de long. Le pathologiste peut sur biopsie renseigner le clinicien sur le sous-type histologique de la tumeur, le grade, la présence de remaniements nécrotiques et d'une composante sarcomatoïde/rhabdoïde, éventuellement des embolies vasculaires microscopiques, l'ensemble de ces signes étant de pronostic péjoratif.

La revue de la littérature montre que la qualité des biopsies s'est améliorée en dix ans, entre 2001 et 2011 : le matériel était insuffisant ou inapproprié pour poser un diagnostic dans 5 % des cas en 2011 contre 10 % en 2001, du fait surtout de la présence de remaniements nécrotiques, ou de la présence seule de rein non tumoral. Le diagnostic histopathologique s'est également amélioré compte tenu de la meilleure qualité des biopsies avec en 2011, un diagnostic indéterminé dans 4 % des cas de biopsies contre 10 %, en 2001. Enfin, en termes de diagnostic, le taux de faux positifs sur biopsie est de 1 % et de faux négatifs de 4,4 % [43,44].

2. Types histologiques

Il existe plusieurs types histologiques de cancers du rein, le plus fréquent étant le carcinome à cellules rénales (CCR) qui représente plus de 85% de tous les cancers du rein et est le neuvième cancer le plus fréquent dans les pays développés.

Alors que les tumeurs papillaires représentent le second groupe le plus fréquent de tumeurs du rein (environ 10 %) [45].

Dans notre série, le CCR était le type histologique le plus fréquent avec un pourcentage de 63,5 %, et le deuxième en termes de fréquence était le carcinome papillaire présent dans 18,7 % des cas.

En comparant avec d'autres séries le carcinome à cellules claires était le type histologique majoritairement représentée, et le carcinome papillaire en deuxième rang (sauf pour la série de BENLEMLIH où il a été en 3ème position après le carcinome chromophile), avec des fréquences différentes comme le montre le tableau suivant.

Tableau 3: Fréquence du carcinome à cellules claires et le carcinome papillaire

Série	J.F POISSO N [33]	BENLEMLI H [34]	BENJELLOU N [37]	AGOUZA L [38]	TIJAN I 2011 [40]	ARNOU D 2012 [41]	Notre série 2018
% de CCC	73,1%	64,28 %	84,8 %	83 %	60 %	72,65%	63,5 %
% du c.papillair e	11,4%	14,28 %	4 %	11 %	26,7 %	14,56 %	18,7 %

Pour le carcinome chromophile, il s'observe dans 5 à 7% des cas, il a été présent dans 9,3% des cas. [34]

Le carcinome tubuleux mucineux à cellules fusiformes de bas grade qui est une tumeur exceptionnelle selon la littérature a été retrouvé dans 3,1% des cas. [46]

D'autres types histologiques rares ont été diagnostiqués dans notre série comme carcinosarcome dans 2% des cas, la tumeur carcinoïde dans 1% et l'oncocytome dans 1% des cas.

3. Etude immunohistochimique

Dans notre étude, trois anticorps permettent d'orienter le diagnostic des carcinomes à cellules rénales rénales: la cytokératine 7 et la vimentine qui sont les anticorps les plus discriminants, et le CD10 utile pour les tumeurs CK7-/Vim-.

Dans la littérature, d'autres profils immunohistochimiques ont été proposés.

Avery distingue les carcinomes à cellules claires/ carcinomes tubulo-papillaires RCC+/CD10+, des oncocytomes/carcinomes chromophobes RCC-/CD10- sur une série de 104 cas dont 62 carcinomes à cellules claires. [48]

Pour Moch, la vimentine est préférentiellement exprimée sur tissue-array dans les carcinomes à cellules claires/carcinomes tubulo-papillaires contrairement aux oncocytomes/ carcinomes chromophobes sur une série de 483 tumeurs dont 383 carcinomes à cellules claires [49]. Sur une série de 113 cas, dont 45 carcinomes à cellules claires, Kim propose le profil suivant : carcinomes à cellules claires CD10+/CK7-, carcinomes tubulo-papillaires CD10+/CK7+, carcinomes chromophobes CD10-/CK7+ et oncocytomes CD10-/CK7-.[50]

Le diagnostic différentiel entre les oncocytomes et les carcinomes chromophobes reste parfois difficile. La distinction entre ces deux tumeurs est néanmoins indispensable puisque l'oncocytome est une tumeur bénigne qui ne nécessite pas de surveillance après sa résection chirurgicale, alors que le carcinome chromophile nécessite une surveillance du fait d'un risque métastatique. En théorie, si la coloration de Hale peut aider au diagnostic différentiel entre ces

deux tumeurs, en visualisant dans les carcinomes chromophobes des

vésicules intracytoplasmiques avec un renforcement membranaire, et dans les oncocytomes une positivité granulaire au pôle apical des cellules, en pratique la différence peut être parfois difficile à faire. Ces deux tumeurs ont pour origine les cellules intercalaires du canal collecteur et leur profil immunohistochimique est, de ce fait, proche. Aucun marqueur n'a encore été identifié pour distinguer les oncocytomes et les carcinomes chromophobes. Seules des différences de localisation sub-cellulaire du marquage existent avec les cytokératines KL1 et l'EMA: le marquage est cytoplasmique avec un renforcement apical pour les oncocytomes et cytoplasmique diffus ou sous-membranaire pour les carcinomes chromophobes.

[47]

Tableau 4: Profil immunohistochimique des tumeurs rénales dans notre série

Type histo Ac	CCC	C pap	C chromo	CTMCFBG	Oncocytome	carcinosarcome	Tm carcinoïde
CK (n=16 /16)	8	3	2	1	1	2	1
CK7 (n=9/16)	2	3	1	2		1	0
Vimentine (n=13/13)	11	1	0	1	0	0	0
CD10 (n=21/36)	18	2	0	0	0	1	0
CD117 (n=4/12)			4	0	0	0	0
EMA (n=9/12)	4	2	3	0	0	0	0
AML	0	0	0	0	0	1	0
Synapto/chromo	0	0	0	0	0	0	1

Anticorps	Auteurs	CCC	CTP	ONCO	CCHRO
CK7	Delahunt [9]		CTP1 : 47/61 CTP2 : 6/30		
	Mathers [30]	0/18		10/10 (cytoplasme)	12/12
	Leroy [26]			0/11	6/6
	Taki [27]	3/21			11/21
	Stopyra [31]			12/15 (cytoplasme, on dot, périnucléaire)	
	Taki [27]	13/21		0/3	0/21
	Moch [32]	194/383	35/57	2/17	1/23
Vimentine	Cochand-Priollet [16]			12/103 (marquage faible)	2/21
	Young 2001 [28]	17/20		0/8	0/6
	Khoury 2002 [33]	22/28		4/16	0/21
	Pitz 1987 [29]	20/20		0/8	0/8
EMA	Cochand-Priollet [16]			98/103	18/21
	Khoury [33]	6/28		12/16	21/21
	Taki [27]	13/21		3/3	19/21
AE1-AE3	Taki [27]	10/21		3/3	14/21
RCC	Mac Gregor [34]	59/70	52/54	0/15	5/11
	Avery [35]	53/62	13/14	0/9	0/19
CD10	Avery [35]	58/62	13/14	3/9	0/19
CK20	Stopyra [31]			12/15	

Figure 30 : Revue immunohistochimique de principales tumeurs épithéliales du rein
(47)

4. Facteurs histopronostiques

Deux facteurs pronostics usuels relevés dans notre étude sont le stade TNM et le grade nucléaire de Furhman.

Dans notre série, le grade nucléaire de Furhman était dans la majorité des cas II et III (respectivement 43,80 et 31,30 % des cas, ce qui rejoint les proportions de la littérature. (31)

Pour la classification TNM, le stade pT1 et pT2 sont les plus représentés, l'envahissement ganglionnaire a été retrouvé dans 16% des cas et métastatique dans 13% des cas. Ces chiffres retrouvés témoignent du stade avancé du néoplasme au moment du diagnostic.

Dans la littérature, près de 55 % des cancers du rein sont diagnostiqués à un stade localisé, 2 % à un stade localement avancé et 25 % à un stade d'emblée métastatique sans qu'il y ait de relation entre le sexe et l'extension de la maladie. Par ailleurs, 20 à 30 % des patients développeront des métastases au cours de l'évolution de la maladie.

A noter que, même si la classification TNM et les critères histologiques comme le grade nucléaire restent les bases des systèmes pronostiques dans le cancer du rein localisé, il n'est pas de même dans le cancer du rein métastatique dont le pronostic est en fonction du degré de progression métastatique qui fait appel à des variables biologiques et moléculaires qui peuvent constituer un paramètre pronostic prédictif de la réponse thérapeutique ciblée.

5. Correlation entre le type histologique, le stade TNM et le grade nucléaire

Notre étude a montré que le type histologique est corrélé significativement avec le stade TNM et le grade nucléaire.

Une étude rétrospective de 35 cas menée au service d'urologie au Chu Hassn II de Fès a montré que tant que la taille des tumeurs augmente, il y avait une probabilité significativement plus importante que celles-ci soient des carcinomes à cellules claires ($p < 0,0001$) (52)., ceci a été confirmé par plusieurs études publiées. Zhang et al. [53] a trouvé les mêmes résultats en ce qui concerne la valeur prédictive de la taille vis-à-vis du type histologique, il a également noté que certaines caractéristiques tumorales révélées par la TDM pouvaient orienter vers le type histologique, ainsi la présence d'hémorragie ou nécrose intratumorale orientait plutôt vers le carcinome chromophile ($p < 0,05$). Aussi, l'absence de dégénérescence kystique augmentait la probabilité de trouver un carcinome papillaire ou chromophile ($p < 0,05$).

Concernant le grade nucléaire, Frank et al. [...] a trouvé que le risque d'avoir un haut grade nucléaire augmentait de 32% et 12% pour chaque augmentation de 1 cm de la taille tumorale pour le carcinome à cellules rénales et le carcinome papillaire respectivement, et ceci d'autant plus que la taille tumorale est supérieure à 4 cm.

CONCLUSION

VIII. CONCLUSION

Le cancer du rein, représente 2 à 3% des tumeurs malignes de l'adulte et le 3ème cancer urologique après celui de la prostate et de la vessie.

Dans 85% des cas, il s'agit d'un carcinome à cellules claires

C'est lun des cancers qui a bénéficié ces dernières années des progrès réalisés dans le domaine des explorations radiologiques, de la génétique et de la prise en charge thérapeutique grâce à des corrélations précises entre l'histologie et la génétique moléculaire qui ont permis une meilleure approche diagnostique et pronostique et une meilleure compréhension de la tumorigénèse rénale.

RESUME

LES CARCINOMES A CELLULES RENALES : aspects épidémiologiques, anatomopathologiques et évolutifs (À propos d'une série de 95 cas)

Introduction :

Le cancer du rein représente 3% des cancers de l'adulte. Il est classé au troisième rang des cancers urologiques après celui de la prostate et de la vessie.

Le but de notre travail est d'étudier le profil épidémiologique, anatomopathologique et évolutif dans notre contexte

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive d'une série de cas de carcinome à cellules rénales diagnostiqués au laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques, au CHU Hassan II de Fès sur une période de 10 ans allant de 2009 à 2018. Cette analyse a porté sur les caractéristiques cliniques, anatomopathologiques, et évolutifs des patients atteints de carcinomes à cellules rénales dans notre région.

Résultats :

L'âge moyen était de 58,17 ans avec des extrêmes allant de 33 ans à 85 ans. La tranche d'âge comprise entre 50 et 69 ans était la plus touchée et représentait 65,26% des cas.

Une prédominance masculine de 60 % hommes contre 40% femmes a été notée, avec un sexe ratio H/F de 1.5.

Cliniquement, on notait que le rein droit était atteint dans 55%, le rein gauche

dans 44% des cas et la localisation bilatérale dans 1% des cas. La symptomatologie a été dominée par les lombalgies dans 60% des cas suivie par l'hématurie dans 30% des cas.

Sur le plan anatomopathologique, l'aspect macroscopique des cas a montré un aspect hétérogène dans 54,16%, jaune chamois dans 24,23% des cas et blanchâtre dans 22% des cas.

Dans 78% des cas la tumeur était bien encapsulée, alors que 22% des tumeurs étaient non encapsulées.

L'étude histologique a montré que le carcinome à cellules claires est le type histologique le plus fréquent dans notre série avec un pourcentage de 63,5%, suivi par le carcinome papillaire dans 18,7% des cas et le carcinome chromophile dans 9,3% des cas. Le carcinome tubuleux mucineux à cellules fusiformes de bas grade a été retrouvé dans 3,1% des cas. D'autres types histologiques rares ont été diagnostiqués dans notre série comme carcinosarcome dans 2% des cas, la tumeur carcinoïde dans 1% et l'oncocytome dans 1% des cas.

Le grade II de Furhmen était le plus fréquent avec un pourcentage de 43,80% des cas, suivi par le score III avec un pourcentage de 31,30% des cas, le score IV dans 12,5% des cas et le score I dans 12% des cas. L'évaluation des facteurs histopronostiques a révélé la présence de l'envahissement de la graisse péri-rénale et l'envahissement vasculaire dans 9,5% des cas chacun'un. La présence des foyers sarcomateux a été retrouvée dans 12,6% des cas. La surrénale a été envahie dans 2% des cas.

Selon la classification TNM, on avait noté que le stade T1 représente 37% des

cas, le T2 représente 40% des cas, le T3 représente 14% des cas et le T4 représente 4% des cas. Quant au statut ganglionnaire, on notait une absence d'atteinte des ganglions (N0) dans 84%, et une atteinte des ganglions dans 16% des cas. 13% de nos malades étaient métastatiques au moment de diagnostic (M1).

L'analyse de la corrélation de type histologique avec les deux facteurs histopronostiques a montré que le type histologique en matière de carcinome à cellules rénales est significativement corrélé au grade et au stade pTNM.

	GRADE	T	N	M
TYPE HISTOLOGIQUE	P=0,001	P= 0,011	P=0 ,012	P=0,016

L'évolution des malades était favorable dans 69,8% des cas et défavorable dans 13,5% des cas.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. E. Compérat .Tumeurs du rein. Entités fréquentes et nouveaux concepts dans l'OMS 2016
- [2]. Holger Moch. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours
- [3]. Eble JN, Sauter G, Epstein J, Sesterhen I. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. World Health Organization: International Agency for Research on Cancer, Lyon, France; 2004.
- [4]. Srigley J.R., Delahunt B., Eble J.N., Egevad L., Epstein J.I., Grignon D. , et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia Am J Surg Pathol 2013 ; 37 : 1469–1489
- [5]. Département de médecine. Unité d’anatomie université de Fribourg. M.Adé–Damilano: 2005–2006.
- [6]. TOUCHARD G. Histologie fonctionnelle du rein. Encyclopédie médicochirurgicale1996; [18–016–A–10.
- [7]. E. Compérat .Classification histologique des tumeurs malignes du rein à l’heure des révolutions diagnostiques et thérapeutiques
- [8]. Sobin L, Gospodarowicz M & Wittenkind C. TNM Classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley–Blackwell, 2009:255–7.
- [9]. Delahunt B, et al. Grading of clear cell renal cell carcinoma should be based on nucleolar prominence. Am. J. Surg. Pathol 2011;35:1134–9.

- [10]. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM & Reuter VE. WHO classification of tumors of the urinary system and male genitale organs. Lyon:IARC 2016;11–76.
- [11]. K. Bensalah. Recommandations en onco–urologie 2016–2018 du CCAFU : Cancer du rein. Progrès en Urologie (2016), 27, Suppl. 1 S27–S52
- [12]. Carter C.S., Skala S.L., Chinnaiyan A.M., McHugh J.B., Siddiqui J., Cao X. , et al. Immunohistochemical characterization of fumarate hydratase (FH) and succinate dehydrogenase (SDH) in cutaneous leiomyomas for detection of familial cancer syndromes Am J Surg Pathol 2017 ; 41 : 801–809 [cross–ref]
- [13]. Vocke C.D., Ricketts C.J., Merino M.J., Srinivasan R., Metwalli A.R., Middleton L.A. , et al. Comprehensive genomic and phenotypic characterization of germline FH deletion in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma Genes Chromosomes Cancer 2017 ; 56 : 484–492
- [14]. Gill A.J., Pachter N.S., Clarkson A., Tucker K.M., Winship I.M., Benn D.E. , et al. Renal tumors and hereditary pheochromocytoma–paraganglioma syndrome type 4 N Engl J Med 2011 ; 364 : 885–886
- [15]. Gill A.J., Hes O., Papatomas T., Šedivcová M., Tan P.H., Agaimy A. , et al. Succinate dehydrogenase (SDH)–deficient renal carcinoma: a morphologically distinct entity: a clinicopathologic series of 36 tumors from 27 patients Am J Surg Pathol 2014 ; 38 : 1588–1602
- [16]. Smith S.C., Trpkov K., Chen Y.B., Mehra R., Sirohi D., Ohe C. , et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney with poorly differentiated foci: a frequent morphologic pattern of fumarate hydratase–deficient renal cell carcinoma Am J Surg Pathol 2016 ; 40 : 1457–1472

- [17]. Tickoo S.K., dePeralta-Venturina M.N., Harik L.R., Worcester H.D., Salama M.E., Young A.N. , et al. Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia *Am J Surg Pathol* 2006 ; 30 : 141–153
- [18]. Foshat M., Eyzaguirre E. Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma: review of pathogenesis, morphology, ancillary tests, and clinical features *Arch Pathol Lab Med* 2017 ; 141 : 600–606
- [19]. Shao T., Yousef P., Shipilova I., Saleeb R., Lee J.Y., Krizova A. Clear cell papillary renal cell carcinoma as part of histologically discordant multifocal renal cell carcinoma: a case report and review of literature *Pathol Res Pract* 2016 ;212 : 229–233 [cross-ref]
- [20]. Aron M., Chang E., Herrera L., Hes O., Hirsch M.S., Comperat E. , et al. Clear cell-papillary renal cell carcinoma of the kidney not associated with end-stage renal disease: clinicopathologic correlation with expanded immunophenotypic and molecular characterization of a large cohort with emphasis on relationship with renal angiomyoadenomatous tumor *Am J Surg Pathol* 2015 ; 39 : 873–888
- [21]. Camparo P., Vasiliu V., Molinie V., Couturier J., Dykema K.J., Petillo D. , et al. Renal translocation carcinomas: clinicopathologic, immunohistochemical, and gene expression profiling analysis of 31 cases with a review of the literature *Am J Surg Pathol* 2008 ; 32 : 656–670
- [22]. Sirohi D., Smith S.C., Ohe C., Colombo P., Divatia M., Dragoescu E. , et al. Renal cell carcinoma, unclassified with medullary phenotype: poorly differentiated adenocarcinomas overlapping with renal medullary

carcinoma Hum Pathol 2017 ; 67 : 134–145

- [23]. Amin M.B., Smith S.C., Agaimy A., Argani P., Compérat E.M., Delahunt B. et al. Collecting duct carcinoma versus renal medullary carcinoma: an appeal for nosologic and biological clarity Am J Surg Pathol 2014 ; 38 : 871–874
- [24]. Montironi R., Mazzucchelli R., Lopez–Beltran A., Martignoni G., Cheng L., Montorsi F. , et al. Cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumour of the kidney: opposite ends of the spectrum of the same entity Eur Urol 2008 ;54 : 1237–1246
- [25]. Schultz K.A., Rednam S.P., Kamihara J., Doros L., Achatz M.I., Wasserman J.D. , et al. PTEN, DICER1, FH, and their associated tumor susceptibility syndromes: clinical features, genetics, and surveillance recommendations in childhood Clin Cancer Res 2017 ; 23 : e76–e82
- [26]. T. Charles, V. Lindner, A. Matau. Cancer du rein
- [27]. Gupta S., Kang H.C., Ganeshan D.M., Bathala T.K., Kundra V. Diagnostic approach to hereditary renal cell carcinoma AJR Am J Roentgenol 2015 ; 204 : 1031–1041
- [28]. Pal S.K., Ali S.M., Yakirevich E., Geynisman D.M., Karam J.A., Elvin J.A. , et al. Characterization of clinical cases of advanced papillary renal cell carcinoma via comprehensive genomic profiling Eur Urol 2018 ; 73 : 71–78
- [29]. Cancer Genome Atlas Research Network, Linehan W.M., Spellman P.T. Comprehensive molecular characterization of papillary renal–cell carcinoma N Engl J Med 2016 ; 374 : 135–145
- [30]. M. Benjelloun, A. Nouri, Y. Ghannam, T. Karmouni, K. El Khader, A. Koutani, A. Ibn Attya et M. Hachim African Journal of Urology, vol 15, N.O 4, 2009

- [31]. ANDREAS THORSTENSON, MARTIN BERGMAN, ANN-HELÉN SCHERMANPLOGELL, SOHEILA HOSSEINNIA, BÖRJE LJUNGBERG, JAN ADOLFSSO ET SVEN LUNDSTAM. Tumour characteristics and surgical treatment of renal cell carcinoma in Sweden 2005 2010 : a population-based study from the National Swedish Kidney Cancer Register. Scandinavian Journal of Urology. 2014 ; 48: 231 238
- [32]. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. Urology 2006 Oct ; 68(4) : 737-40.
- [33]. Jean-François POISSON, Arnaud MEJEAN, Vincent HUPERTAN, Yves CHRETIEN, Bertrand DUFOUR, Nicolas THIOUNN Tumeurs du rein : étude monocentrique de 810 patients : évolution sur 15 ans Service d'Urologie, Hôpital Necker, Paris, France
- [34]. Benlemlih Amal. Adénocarcinome rénal à propos de 15 cas USMBA. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès. 2007.
- [35]. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni Jr JF. Rising incidence of renal cell cancer in United states. JAMA 1999 ; 281: 1628 31.
- [36]. Lightfoot N, Conlon M, Kreiger N, Bissett R, Desai M, Warde P, et al. Impact of non-invasive imaging on increased incidental detection of renal cell cancer. Eur Urol 2000 ; 37 : 521 7.
- [37]. M. Benjelloun, A. Nouri, Y. Ghannam, T. Karmouni, K. El Khader, A. Koutani, A. Ibn Attya et M. Hachim African Journal of Urology, vol 15, N.O 4, 2009
- [38]. Khadija AGOUZAL. Cancer du rein de l'adulte (à propos de 141 cas).

UNIVERSITE MOHAMMED V – SOUISSI FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT– ANNEE : 2009.

- [39]. B. Fall , B. Diao , Y. Sow , A. Sarr , A. Thiam , P.A. Fall , A.K. Ndoye , C. Sylla , M. Ba , V. Mendes , B.A. Diagne. Le cancer du rein au Sénégal. Progrès en urologie (2011) 21, 521 526
- [40]. K.H. Tijani, C.C. Anunobi, E.V. Ezenwa, A. Lawal, M.Y.M. Habeebu, E.A. Jeje, M.A. Ogunjimi, M.O. Afolayan Adult renal cell carcinoma in Lagos : Experience and challenges at the Lagos University Teaching Hospital African Journal of Urology (2012) 18, 20 23
- [41]. Valentin ARNOUX. Création et exploitation d'une base de données sur les tumeurs du rein.2012
- [42]. Nathalie Rioux–Leclercq. Les tumeurs rénales : recommandations de la conférence de consensus de l'International Society of Urologic Pathology (ISUP) 2012
- [43]. Higgins JP, McKenney JK, Brooks JD, Argani PA, Epstein JI. Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of renal cell carcinoma The Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Hum Pathol 2009;40:456–63.
- [44]. Volpe A, Finelli A, Gill IS. Rationale for percutaneous biopsy and histologic characterisation of renal tumours. Eur Urol 2012;46:26–40.
- [45]. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma : a clinico– pathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. Mod Pathol 1997 ; 10(6) :537 44.
- [46]. Ferlicot S, Allory Y, Comperat E, Mege–Lechevalier F, Dimet S, Sibony M, et al. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma : a report of 15 cases and

a review of the literature. *Virchows Arch* 2005 ; 447(6) :978-83.

- [47]. Céline Bazille. Caractérisation immunohistochimique des principaux types histologiques de tumeurs rénales épithéliales étudiées par tissue-arrays sur une série de 310 cas. *An n P a t h o l* 2 0 0 4 ; 2 4 : 3 9 5 – 4 0 6
- [48]. Avery AK, Beckstead J, Renshaw AA, Corless CL. Use of antibodies to RCC and CD10 in the differential diagnosis of renal neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2000 ;24 : 203–10.
- [49]. Moch H, Schraml P, Bubendorf L, Mirlacher M, Kononen J, Gasser T et al. High-throughput tissue microarray analysis to evaluate genes uncovered by cDNA microarray screening in renal cell carcinoma. *Am J Pathol* 1999 ; 154 : 981–6.
- [50]. Kim MK, Kim S. Immunohistochemical profile of common epithelial neoplasms arising in the kidney. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2002 ; 10 : 332–8.
- [51]. Cochand-Priollet B, Molinié V, Bougaran J, Bouvier R, Dauge-Geffroy MC, Deslignieres S et al. Renal chromophobe cell carcinoma and oncocytoma. A comparative morphologic, histochemical, and immunohistochemical study of 124 cases. *Arch Pathol Lab Med* 1997 ; 121 : 1081–6.
- [52]. Y.KharbachIs there a correlation between tumor size on CT scan and pathological characteristics of kidney cancer, Author links open overlay panel. *African Journal of Urology* Volume 21, Issue 1, March 2015, Pages 19–24
- [53]. C. Zhang, X. Li, H. Hao, W. Yu, Z. He, L. ZhouThe correlation between size of renal cell carcinoma and its histopathological characteristics: a single center study of 1867 renal cell carcinoma cases *BJU Int.*, 110 (11 Pt

B) (2012 Dec), pp. E481–E485

- [54]. I. Frank, M.L. Blute, J.C. Cheville, C.M. Lohse, A.L. Weaver, H. ZinckeSolid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size J Urol, 170 (2003), p. 2217.