



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Les tumeurs oncocytaires rénales : Approche morphologique et proposition d'un panel immunohistochimique diagnostique

Présentée et soutenue publiquement le 9 juin 2017 à 16h
au Pôle Formation de la Faculté de Médecine de Lille
Par Emilie LARDENOIS

JURY

Président :

Madame le Professeur COPIN Marie-Christine

Assesseurs :

Monsieur le Professeur AUBERT Sébastien

Monsieur le Docteur FANTONI Jean-Christophe

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur LEROY Xavier

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

Analyse chromosomique par puce à ADN (ACPA)
Anhydrase IX (AC IX)
Alpha-méthylacyl-CoA racémase (AMACR),
Birt Hogg Dubé (BHD)
Carcinome rénal à cellules chromophobes (CRCCh)
Carcinome rénal à cellules claires (CCRcc)
Carcinome rénal papillaire (CCRp)
Cytokératine 7 (CK7)
Cell Conditioning solution 1 (CC1)
Cell Conditioning solution 2 (CC2)
Récepteur de l'Epidermal Growth Factor (EGFR)
Hybridation in situ en immunofluorescence (FISH)
Protéines d'interaction avec la folliculine 1 et 2 (FNIP1 et FNIP2)
Tumeurs oncocytaires inclassables (I)
Société internationale de pathologie urologique (ISUP)
Kidney specific-cadherin (ksp-cadherin)
Mitogen-activated protein kinases (MAP Kinases)
Microphthalmia-associated Transcription Factor (MiTF)
Mammalian target of rapamycin (mTOR)
Next generation sequencing (NGS)
Oncocytome (OC)
Succinate Dehydrogenase (SDH)
Tumeurs Hybrides (TH)
Tissu microarray (TMA)
UICC (Union for International Cancer Control)
Valeur prédictive négative (VPN)
Valeur prédictive positive (VPP)

TABLE DES MATIERES

RESUME -----	1
INTRODUCTION -----	3
1. Contexte scientifique : prévalence des petites tumeurs rénales et problématique de leur prise en charge. -----	4
a) Epidémiologie des tumeurs du rein-----	4
b) Intérêt des biopsies rénales percutanées et problématique de la prise en charge des petites masses rénales-----	6
2. Caractérisation histologique des tumeurs rénales à cellules éosinophiles. -----	10
a) Difficultés de la caractérisation histologique des tumeurs rénales à cellules éosinophiles sur des critères morphologiques-----	10
b) Aide de l'immunohistochimie pour caractériser les tumeurs du rein à cellules éosinophiles-----	13
c) Problème du diagnostic des tumeurs hybrides sur ponction biopsie rénale-----	14
3. Caractéristiques clinicopathologiques des oncocytomes -----	15
a) Epidémiologie et caractéristiques cliniques-----	15
b) Caractéristiques macroscopiques-----	15
c) Caractéristiques microscopiques-----	16
d) Pronostic et traitement-----	19
4. Caractéristiques clinico-pathologiques du carcinome rénal à cellules chromophobes	20
a) Epidémiologie et caractéristiques cliniques-----	20
b) Caractéristiques macroscopiques-----	21
c) Caractéristiques microscopiques-----	21
d) Pronostic et traitement-----	24

5. Distinction entre oncocytome et carcinome rénal à cellule chromophile	26
a) Etude immunohistochimique	26
b) Profil génétique	28
6. Tumeurs rénales hybrides	30
a) Epidémiologie et caractéristiques cliniques	30
b) Tumeurs hybrides dans un contexte de syndrome de BHD ou d'oncocytose	31
c) Caractéristiques macroscopiques et microscopiques	33
d) Pronostic et traitement	35
e) Problème de définition de l'entité « tumeurs hybrides »	35
OBJECTIFS :	37
MATERIEL ET METHODES	38
1. Sélection des Cas	38
2. Recueil des données cliniques et histopathologiques des tumeurs hybrides et oncocytaires inclassables	39
3. Examen histopathologique des tumeurs hybrides et oncocytaires inclassables	40
4. Tissue micro-array	41
5. Etude immunohistochimique	42
6. Obligations légales du recueil de données et des ressources biologiques	45
7. Analyses statistiques	46
RESULTATS	47
1. Classification des tumeurs « oncocytaires »	47
2. Etude immunohistochimique sur TMA	50
a) Description des différents immunomarqueurs	50
b) Distinction carcinome rénal à cellules chromophobes / oncocytome	58
3. Caractérisation des tumeurs hybrides	66

a)	Données CLINIQUES -----	66
b)	Données MACROSCOPIQUES -----	70
c)	Données MICROSCOPIQUES -----	73
d)	Etude immunohistochimique -----	82
4.	Caractérisation des tumeurs oncocytaires inclassables -----	85
a)	Données CLINIQUES : -----	85
b)	Données MACROSCOPIQUES : -----	87
c)	Données MICROSCOPIQUES : -----	88
d)	Etude immunohistochimique -----	92
DISCUSSION -----		94
1.	Identification du sous-groupe oncocytome / carcinome rénal à cellules chromophobes des autres types tumoraux à cellules éosinophiles. -----	94
a)	Anticorps anti-CD117 -----	94
b)	Anticorps anti-melan A et anti-AMACR -----	96
2.	Distinction entre oncocytome et carcinome rénal à cellules chromophobes -----	98
c)	Anticorps anti-CK7 et Ber EP4 -----	98
d)	Anticorps anti-S100A1 -----	100
e)	Anticorps anti-Cycline D1, anti-GATA3 et anti-EGFR -----	100
f)	Proposition d'un algorithme diagnostique pour distinguer les oncocytomes des carcinomes à cellules chromophobes -----	103
3.	Tumeurs hybrides -----	105
a)	Données épidémiologiques et cliniques -----	105
b)	Données microscopiques -----	106
4.	Tumeurs oncocytaires inclassables -----	111
a)	Tumeurs oncocytaires de bas grade -----	111
b)	Tumeurs oncocytaires à cellules vacuolisées -----	112

c) Tumeur inclassée associée au syndrome de BHD	113
CONCLUSION	115
BIBLIOGRAPHIE	117
ANNEXES.....	137
Annexe 1 :.....	138
Annexe 2 :.....	139
Annexe 3 :.....	140
Annexe 4 :.....	141
Annexe 5 :.....	142
Annexe 6 :.....	143
Annexe 7 :.....	144
Annexe 8 :.....	145

RESUME

Les tumeurs oncocytaires rénales regroupent différentes entités : les oncocytomes, les carcinomes rénaux à cellules chromophobes et les tumeurs hybrides. Les chevauchements morphologiques et l'absence de critères diagnostiques clairement établis de tumeurs hybrides posent des difficultés pour distinguer ces entités de pronostics différents. Les objectifs de notre étude étaient de constituer un panel immunohistochimique pour distinguer les oncocytomes, des carcinomes rénaux à cellules chromophobes et de réaliser une étude descriptive des tumeurs hybrides.

Nous avons relu 155 tumeurs oncocytaires diagnostiquées au CHRU de Lille entre 2004 et 2016. Trente-cinq oncocytomes et 62 carcinomes rénaux à cellules chromophobes ont été regroupés sur TMA pour évaluer l'expression des marqueurs CK7, S100A1, Ber EP4, Cycline D1, GATA3 et EGFR. Une étude descriptive des caractéristiques cliniques et histopathologiques des tumeurs hybrides a été également réalisée.

CK7 et Ber EP4 avaient respectivement une sensibilité de 79 et 94% pour le diagnostic de carcinomes rénaux à cellules chromophobes. S100A1 avait une sensibilité de 90% pour le diagnostic d'oncocytome. Un profil CK7+ diffus/S100A1-/Ber EP4+ diffus identifiait 60 des 62 carcinomes rénaux à cellules chromophobes (sensibilité et spécificité de 97%) tandis qu'un profil CK7- ou + focal/S100A1+/Ber EP4- ou + focal individualisait 32 des 35 oncocytomes (sensibilité de 91% et spécificité de 97%). EGFR, GATA3 et la cycline D1 avaient une sensibilité ou une

spécificité plus faible. Dans notre série, 11 patients présentant des tumeurs hybrides ont été identifiés dont 3 avec des tumeurs multiples. Des cellules chimères étaient individualisées dans 10/11 tumeurs hybrides. Le pronostic de ces tumeurs hybrides était toujours favorable. Un patient était porteur d'un syndrome de BHD.

Le panel CK7/S100A1/Ber EP4 permet donc de distinguer avec une bonne sensibilité et spécificité les carcinomes rénaux à cellules chromophobes des Oncocytomes. En cas de profil ambigu, une étude complémentaire moléculaire à la recherche de pertes chromosomiques multiples évocatrices de carcinomes rénaux à cellules chromophobes est souhaitable. En l'absence d'anomalies, la tumeur sera diagnostiquée comme une tumeur oncocyttaire inclassable et une surveillance sera indiquée. La prévalence (14%) dans notre série des tumeurs hybrides est comparable à celles de la littérature (3-17%). La survenue de tumeurs hybrides multiples, bilatérales, chez des patients jeunes doit conduire à une consultation d'oncogénétique.

INTRODUCTION

Les tumeurs du rein dites « oncocytaires » regroupent différentes entités de pronostics différents : les oncocytomes, les carcinomes rénaux à cellules chromophobes et les tumeurs hybrides.

Les oncocytomes (adénomes oncocytaires) sont des tumeurs bénignes généralement uniques et souvent de petite taille. Elles représentent 5 à 9% des tumeurs rénales(1). Les carcinomes rénaux à cellules chromophobes sont des tumeurs malignes à faible potentiel métastatique qui sont plus fréquemment de grande taille. Ils représentent 5 à 7% des carcinomes à cellules rénales(1). Les tumeurs hybrides associent un contingent de carcinome rénal à cellules chromophobes à un contingent d'oncocytome. La plupart de ces tumeurs sont multiples et s'intègrent à un syndrome de prédisposition génétique : le syndrome de Birt Hogg Dubé (BHD), ou à une oncocytose rénale mais des tumeurs hybrides uniques et sporadiques sont décrites(2).

Ces entités sont parfois de diagnostic difficile en raison de chevauchements morphologiques. La découverte fortuite de plus en plus fréquente de petites masses rénales (<4cm) et l'utilisation accrue de la ponction biopsie rénale percutanée diagnostique posent des difficultés au pathologiste pour caractériser ces tumeurs dites « oncocytaires ».

1. Contexte scientifique : prévalence des petites tumeurs rénales et problématique de leur prise en charge.

a) Epidémiologie des tumeurs du rein

L'incidence des tumeurs rénales n'a cessé d'augmenter dans les pays développés, depuis les années 1980, pour commencer à se stabiliser ces dernières années (3–5) . En France, le taux d'incidence standardisé a augmenté chez l'homme de 2,0 % par an entre 1980 et 2012 (7,7 cas pour 100 000 personnes-années en 1980 contre 14,5 cas en 2012) et, chez la femme, de 1,7 % par an (3,4 en 1980 contre 5,8 en 2012) (*Figure 1*) (6) .

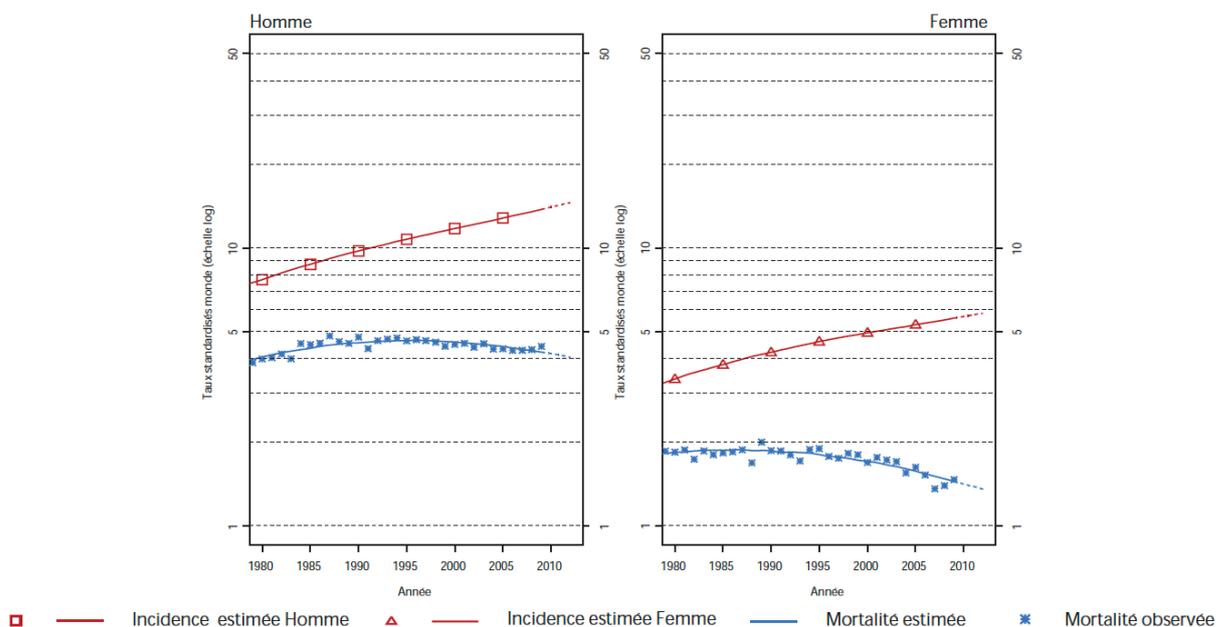


Figure 1 : tendance chronologique de l'incidence et de la mortalité du cancer du rein en France depuis 1980 (issue du rapport de l'estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012, partie I : tumeurs solides)

L'augmentation de l'incidence des tumeurs rénales serait due à la multiplication des examens d'imagerie abdominale réalisés pour des motifs divers contribuant à la détection fortuite de tumeurs à un stade précoce mais également au développement des techniques d'imagerie permettant de détecter des masses rénales de plus en plus petites(3). Le vieillissement de la population dans les pays développés contribuerait également à l'augmentation de l'incidence, en effet le taux d'incidence de tumeurs rénales par classe d'âge augmente fortement à partir de 40 ans dans les deux sexes pour atteindre un pic à 75 ans (Figure 2) (6). D'autre part, les facteurs de risque connus de cancer à cellules rénales comme le tabagisme, l'obésité et l'hypertension artérielle pourraient également participer à l'augmentation de l'incidence(3).

Parallèlement, la survie nette du cancer du rein a modérément augmenté, essentiellement chez les sujets les plus jeunes, avec un pronostic plus favorable chez la femme (Figure 1 et Figure 2). Cette évolution positive de la survie, malgré l'augmentation de l'incidence serait en partie liée à l'augmentation de la proportion de cancers détectés à un stade précoce(3). En effet plus de la moitié des tumeurs rénales sont découvertes de manière fortuite, parmi celles-ci, 85% mesurent moins de 4 cm et sont définies comme des petites masses rénales (5).

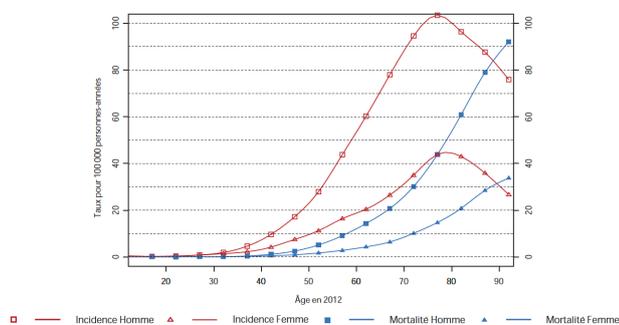


Figure 2 : incidence et mortalité des tumeurs du rein selon l'âge en 2012, en France. (Issue du rapport de l'estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012, partie I : tumeurs solides)

b) Intérêt des biopsies rénales percutanées et problématique de la prise en charge des petites masses rénales

La présentation des tumeurs rénales malignes en imagerie est extrêmement variable avec des masses kystiques ou solides, homogènes ou hétérogènes/nécrotiques, petites ou grandes, localisées ou étendues(7). Le niveau de rehaussement après injection de produit de contraste apparaît comme un critère important de l'évaluation de la malignité pour les tumeurs solides(7,8). Cependant dans certain cas, les critères radiologiques ne sont pas suffisants pour affirmer le caractère bénin ou malin d'une tumeur rénale. Notamment, l'oncocytome qui peut présenter un rehaussement et donc simuler un carcinome à cellules claires. De plus la « cicatrice centrale » évocatrice d'oncocytome n'est retrouvée radiologiquement que dans 10 à 33% des oncocytomes (9–11). Dans ce contexte, la caractérisation histologique des tumeurs rénales, notamment incidentales sur biopsie rénale percutanée, est donc aujourd'hui un enjeu croissant pour guider les décisions thérapeutiques en fonction des comorbidités du patient(12). De plus la sensibilité et la spécificité des biopsies rénales pour le diagnostic des tumeurs malignes notamment de petite taille ont nettement augmenté dans les dernières années (13), du fait des améliorations techniques (technique coaxiale et utilisation d'aiguille de gros calibres d'au moins 18 gauges) (14,15) ainsi que l'acquisition d'une solide expérience des opérateurs dans les centres experts(16). Pour les petites masses rénales, la biopsie rénale percutanée peut intervenir initialement pour sélectionner les candidats à une surveillance et organiser la stratégie de surveillance selon le caractère bénin ou malin (Tableau 1)(17). La biopsie rénale percutanée a également

de plus en plus d'indications dans les stades métastatiques ou avancés (Tableau 1) de par l'avènement des thérapies biologiques ciblées (15).

Tableau 1 : indication des biopsies rénales percutanée en pathologie tumorale (adapté de Volpe A et al, european urology(15))

Indications	<ul style="list-style-type: none">- Les petites tumeurs rénales qui sont indéterminées sur l'imagerie abdominale (y compris certaines lésions kystiques indéterminées)- Des petites tumeurs rénales de diagnostic incidental chez des patients potentiellement candidats à une surveillance active ou un traitement ablatif à invasion minime (comorbidités, rein unique)- Tumeurs rénales au cours du suivi de l'ablation thermique pour confirmer le succès histologique et surveiller la récurrence- Les masses rénales qui sont suspectes de maladie métastatique en présence d'une malignité extrarénale connue- Tumeurs rénales primaires dans le cadre d'une maladie métastatique pour sélectionner la thérapie systémique biologique optimale, en particulier quand la néphrectomie cytoréductrice n'est pas indiquée et qu'un traitement néoadjuvant est prévu.- Tumeurs rénales rétropéritonéales non résécables impliquant le rein.
--------------------	---

La prise en charge des petites masses rénales (< 4 cm) est problématique, en particulier chez les patients âgés et/ou avec de nombreuses comorbidités chez lesquels une gestion conservatrice des petites tumeurs rénales est préférée. Hors ces petites masses rénales sont représentées par un groupe hétérogène d'entités histologiques bénignes et malignes(18,19). Les tumeurs malignes représentent environ 70% des petites masses rénales et sont majoritairement des carcinomes à cellules claires, des carcinomes papillaires ou des carcinomes à cellules chromophobes. Les tumeurs bénignes intéressent environ 20 à 40% des petites masses rénales (Figure 3) et sont le plus souvent des oncocytomes(18,19).

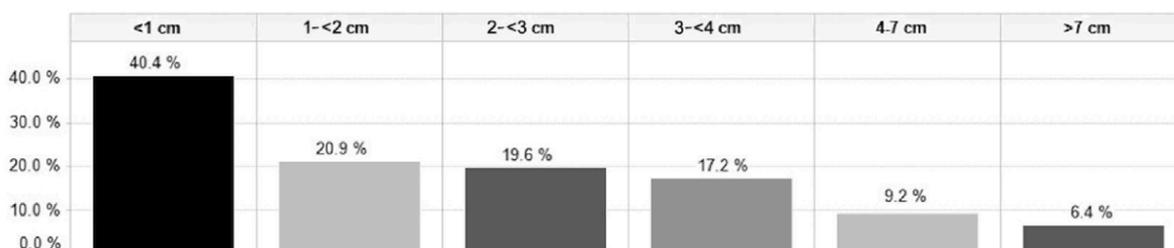


Figure 3 : Parmi les tumeurs suspectes d'être maligne et prises en charge chirurgicalement, recensées dans 8 séries américaines, estimation de la proportion de tumeur avec une histologie bénigne stratifiée par la taille de la tumeur (extrait de Johnson DC et al, J urology 2015)

Aujourd'hui, le gold standard de la prise en charge de ces petites masses rénales malignes est la néphrectomie partielle(20,21). En effet, il a été montré que les patients bénéficiant d'une néphrectomie partielle ont une meilleure fonction rénale à long terme et donc un risque d'insuffisance rénale chronique moins important mais aussi un risque plus faible d'événements cardiovasculaires que les patients bénéficiant d'une chirurgie radicale(22,23). Cependant ces complications restent importantes chez le sujet âgé même en cas de néphrectomie partielle (24).

D'autre part les traitements focalisés, comme la cryothérapie ou l'ablation par radiofréquence, se développent. Ces thérapies généralement recommandées pour les personnes ayant des comorbidités ou celles qui ne peuvent pas subir une intervention chirurgicale auraient des résultats oncologiques similaires à ceux de la néphrectomie partielle dans le traitement des petites masses rénales (25).

Cependant plusieurs études ont rapporté un sur-traitement des petites masses rénales, notamment avec la découverte de plus en plus fréquente de petites tumeurs bénignes (26). Leur prise en charge chirurgicale interroge sur les coûts(27) et les complications (28). De plus, il a été montré que ces tumeurs rénales ont tendance à se développer plus lentement(29) avec une croissance nulle ou faible, et un risque de métastases à distance plus faible(30). Or la moitié des petites masses rénales survient chez des patients âgés de plus de 65 ans(31), il apparaît donc licite que la surveillance active chez des patients sélectionnés soit une alternative intéressante à la chirurgie surtout chez le sujet âgé présentant de nombreuses comorbidités(21).

2. Caractérisation histologique des tumeurs rénales à cellules éosinophiles.

Dans ce contexte, la distinction entre les différentes tumeurs à cellules rénales est un défi pour le pathologiste. En particulier sur matériel biopsique limité, qui ne permet pas toujours d'apprécier les caractéristiques cyto-architecturales qui sont généralement nécessaires pour faire un diagnostic. Cette situation est particulièrement difficile pour les tumeurs du rein dites éosinophiles, pour lesquelles il existe des chevauchements morphologiques.

a) Difficultés de la caractérisation histologique des tumeurs rénales à cellules éosinophiles sur des critères morphologiques

Différentes tumeurs du rein primitives possèdent des cellules à cytoplasme éosinophile telles que l'oncocytome, le variant éosinophile du carcinome rénal à cellules chromophobes, le carcinome rénal papillaire de type 2, le carcinome rénal à cellules claires conventionnel avec contingent éosinophile (Figure 4), et d'autres entités plus rares (Tableau 2)(1,32).

Tableau 2 : principales tumeurs à cellules rénales possédant avec cellules éosinophiles

Tumeurs à cellules au cytoplasme éosinophile	
Architecture non papillaire	<ul style="list-style-type: none"> - Oncocytome - Carcinome rénal à cellules chromophobes - Tumeurs hybrides - Carcinome rénal à cellules claires conventionnel avec cytoplasme éosinophile - Carcinome rénal à cellules claires à différenciation rhabdoïde. - Angiomyolipome épithélioïde - Carcinome tubulo-kystique - Carcinome rénal associé aux mutations de la Succinate Déshydrogénase (SDH)
Architecture papillaire	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinome rénal papillaire de type 2 - Carcinomes rénaux associés à la léiomyomatose héréditaire - Carcinome à translocation MiTF

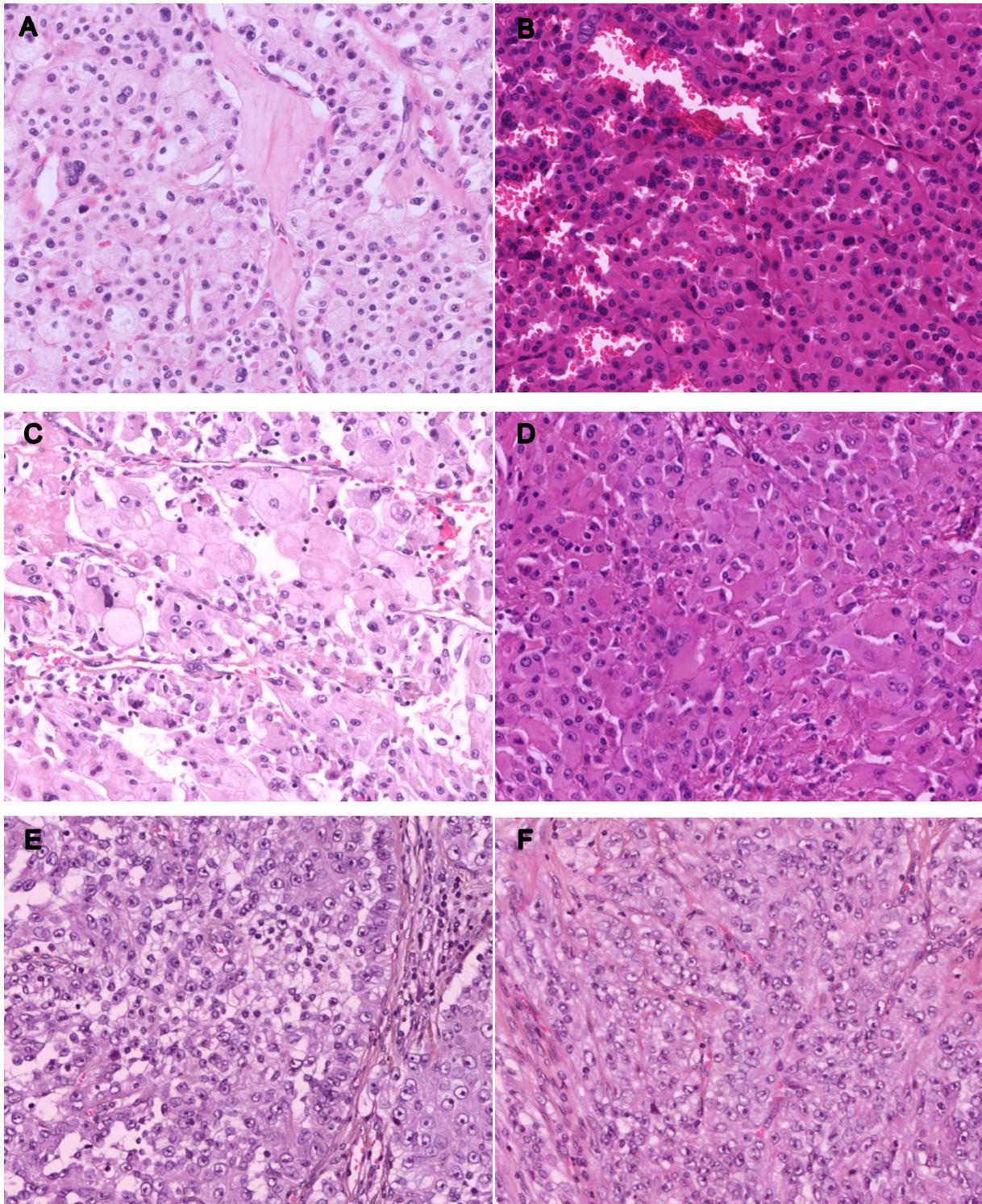


Figure 4 : tumeurs à cellules éosinophiles ; A/ carcinome rénal à cellules chromophobes (x20), B/oncocytome (x20), C et D/ Carcinome rénal à cellules claires conventionnel avec cytoplasme éosinophile (x20), E et F/carcinome rénal papillaire de type 2.

b) Aide de l'immunohistochimie pour caractériser les tumeurs du rein à cellules éosinophiles

Dans une étude où le diagnostic de carcinome rénal à cellules chromophobes reposait uniquement sur des critères morphologiques, un panel de 32 tumeurs rénales à cytoplasme éosinophile a été examiné(33). La concordance diagnostique entre les deux pathologistes a été atteinte dans 69% des cas sur la base de l'histologie seule ($\kappa=0,30$). Il est également apparu dans cette étude une tendance à sous-diagnostiquer le variant éosinophile du carcinome à cellules chromophobes (cinq cas) au profit du carcinome à cellules claires conventionnel avec cytoplasme éosinophile. En conclusion, un faible nombre mais significatif de tumeurs rénales composées de cellules à cytoplasme éosinophile ne peut être correctement classé sans recours à l'immunohistochimie (34).

En associant les caractéristiques morphologiques à un profil immunohistochimique et/ou moléculaire, la plupart des tumeurs rénales à cellules éosinophiles peuvent être classées correctement (Annexe 2) (1,2,35). L'une des principales difficultés est la distinction fiable entre un oncocytome et un carcinome rénal de faible grade, notamment sur biopsie où le biais d'échantillonnage est élevé. Une série rétrospective récente de 144 biopsies rénales a montré qu'en conjuguant les critères morphologiques à un panel d'immunohistochimie adapté, 78% des tumeurs pouvaient être classées en oncocytome ou en carcinome à cellules rénales. Cependant 22% des tumeurs avaient des caractéristiques morphologiques et phénotypiques ne permettant pas d'exclure un carcinome à cellules rénales sur biopsie. Parmi ces tumeurs, 10 ont bénéficié d'un traitement chirurgical permettant

de confirmer le diagnostic de carcinome à cellules rénales pour 9 tumeurs(36). L'apport de l'immunohistochimie est donc très important mais pas totalement spécifique pour distinguer un oncocytome d'autres tumeurs à cellules éosinophiles.

c) Problème du diagnostic des tumeurs hybrides sur ponction biopsie rénale

Une autre difficulté sur biopsie rénale est l'identification des tumeurs dites « hybrides » associant un contingent de carcinome rénal à cellules chromophobes à un contingent d'oncocytome. La plupart de ces tumeurs s'intègrent dans un syndrome de prédisposition génétique, le syndrome de Birt Hogg Dubé (BHD) ou à une oncocytose rénale avec des tumeurs rénales multiples (2). Cependant, de plus en plus de tumeurs hybrides solitaires sporadiques sont décrites. Dans une série de 147 tumeurs du rein bénignes, mesurant en moyenne 3 cm, Ginzburg et al ont identifié 4 tumeurs hybrides sporadiques solitaires soit 3% des tumeurs(37). L'identification de ces tumeurs hybrides repose essentiellement sur l'association de critères morphologiques d'oncocytome et de carcinome à cellules chromophobes. Sur ponction biopsie rénale, l'un des deux contingents peut ne pas être représenté.

3. Caractéristiques clinicopathologiques des oncocytomes

a) Epidémiologie et caractéristiques cliniques

L'oncocytome représente 5 à 9% des tumeurs rénales primitives. L'âge de survenue est compris entre 24 et 91 ans avec un pic d'incidence vers 70 ans. Le rapport homme/ femme est de 2 : 1.

La découverte d'un oncocytome est le plus souvent fortuite. Cependant une hématurie, des douleurs, une perte de poids ou une masse abdominale palpable ont été rapportées dans quelques cas. A l'imagerie, l'oncocytome est le plus souvent solide et occasionnellement kystique. La visualisation d'une « cicatrice centrale » est évocatrice d'un oncocytome mais non spécifique car elle peut être rencontrée dans d'autres tumeurs à croissance lente(10). Dans une série de 70 cas d'oncocytome, 87% des cas correspondaient à une tumeur unique et 13% à des tumeurs multiples parfois bilatérales(9).

b) Caractéristiques macroscopiques

L'oncocytome est décrit comme une tumeur homogène, bien limitée, parfois encapsulée et de couleur brune à ocre. Elle est localisée au cortex rénal mais une infiltration de la graisse péri-rénale est possible (10%). Elle mesure de 0,6 cm à 16cm (taille moyenne : 4,6cm). Une « cicatrice centrale » est retrouvée à l'examen

macroscopique dans 39% des cas. Des remaniements hémorragiques peuvent être également présents mais il n'est pas observé de plages étendues de nécrose (1,9,38,39).

c) Caractéristiques microscopiques

L'architecture en nids ou solide (Figure 5 A B et C) est retrouvée dans 81% des cas (39). D'autres types architecturaux sont également rencontrés : tubulaire, tubulo-kystique (Figure 5 D) ou trabéculaire. Ces aspects sont souvent mélangés au sein d'une même tumeur. Focalement, des formations papillaires ou pseudo-papillaires peuvent également être mises en évidence associées à des structures tubulaires dilatées. A l'exception de la forme exclusivement solide, un stroma hypocellulaire œdémateux, myxoïde ou hyalinisé est souvent présent. Rarement des calcifications, ou un métamorphisme osseux peuvent également être observés(1,9,38,39). Des microfoyers de nécrose de coagulation secondaires à une ischémie de la tumeur sont exceptionnellement rencontrés(38,39). Les oncocytomes peuvent présenter des signes d'agressivité avec une infiltration de la graisse péri-rénale ou une extension au parenchyme rénal adjacent. Cette extension est de type « pushing-border » avec protrusion bien limitée de la tumeur dans le parenchyme rénal sans réaction desmoplastique(9,38). Des invasions vasculaires de vaisseaux de petite taille de type capillaire et veines de petit et gros calibres ont été rapportées(9,40,41).

En cytologie, il existe un mélange de différents types cellulaires. Les « oncocytes classiques » (Figure 5 E) sont des cellules de forme polygonale ou ronde, aux contours cellulaires mal définis. Ils possèdent un cytoplasme éosinophile granuleux abondant, un noyau rond à la chromatine granuleuse, parfois dispersée comportant le plus souvent un nucléole basophile, rond, de taille moyenne. Des binucléations peuvent également être observées. Dans le type solide, les cellules « oncocytes classiques » sont souvent associées à des cellules improprement appelées « oncoblastes » (Figure 5 E) : il s'agit de cellules de plus petite taille, au rapport nucléo –cytoplasmique augmenté, au cytoplasme densément éosinophile et au noyau hyperchromatique ou pycnotique(9). Ces « oncoblastes » sont parfois prédominants (42), et peuvent former des pseudorosettes autour d'un matériel hyalin(43). Les oncocytes peuvent présenter une clarification de leur cytoplasme (Figure 5 F). Cet aspect est fréquemment rencontré dans les nids et tubules entrappés dans le stroma hyalin, notamment en regard de la cicatrice centrale(38). Ils peuvent également présenter des atypies caractérisées par des noyaux augmentés de taille, aux contours irréguliers, parfois multinucléés. La chromatine de ces cellules atypiques est dense ou présente des aspects dégénératifs(9,38). Des mitoses peuvent être observées mais elles sont peu nombreuses (une à deux pour dix grands champs à fort grossissement), jamais atypiques et sont rencontrées en dehors des zones d'atypies cytonucléaires (9,38).

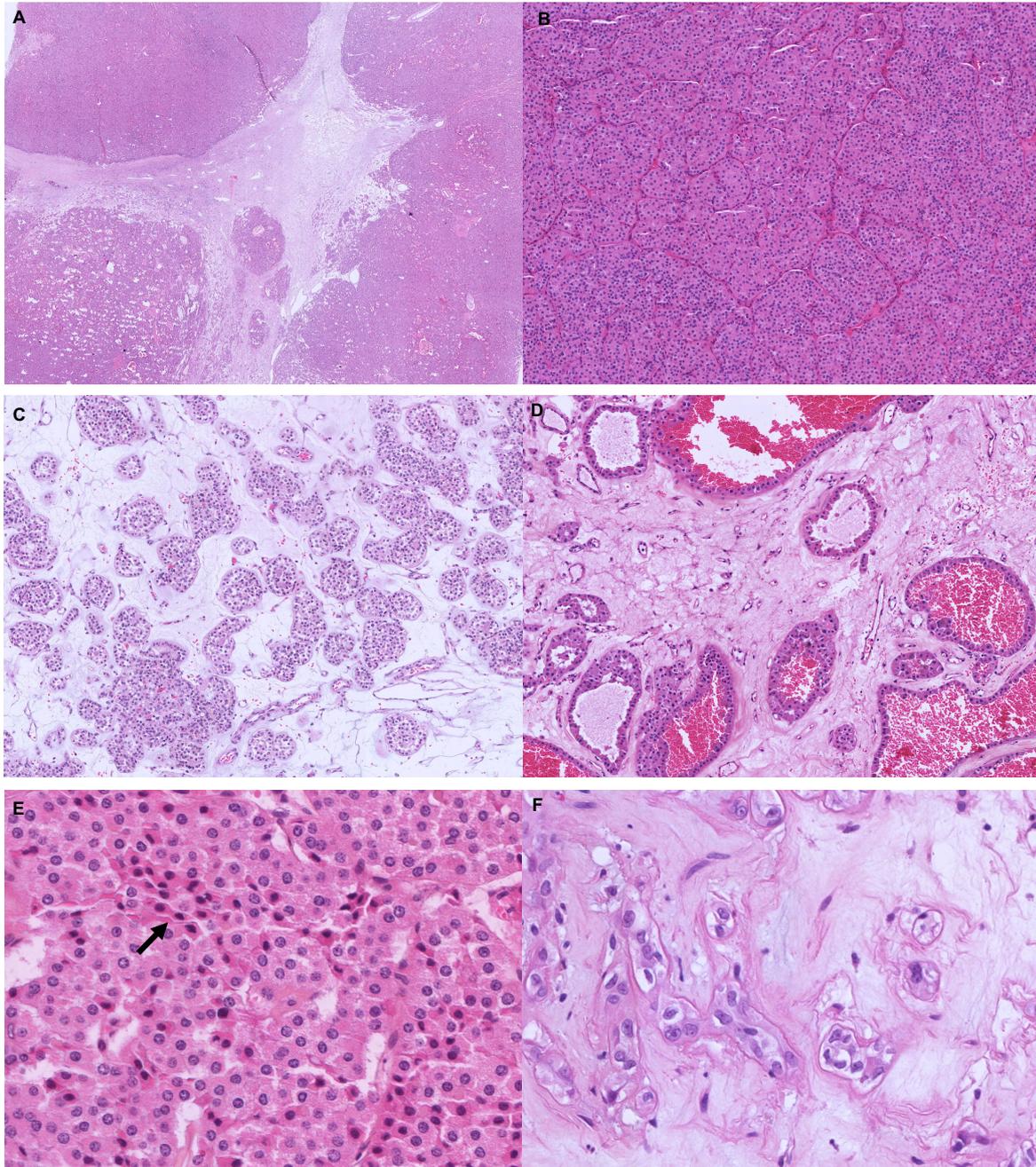


Figure 5 : oncocytome : A/ cicatrice centrale (x1), B/ architecture solide par coalescence des nids avec stroma grêle richement vascularisé(x10), C/architecture en nids et stroma œdémateux(x10), D/architecture tubulokystique (x10) , E/oncocytes « classiques » (cellules au cytoplasme éosinophile, au noyau rond à la chromatine homogène) et « oncoblastes » (flèches) (cellules au cytoplasme éosinophiles dense au noyau rond hyperchromatique) (x40), F/ oncocytes avec clarification de leur cytoplasme au sein d'une zone mixoïde (x40).

d) Pronostic et traitement

L'oncocytome est une tumeur bénigne. Parmi 790 cas d'oncocytome publiés dans la littérature (suivi moyen de 36.9 à 100 mois), seul un cas métastatique était rapporté(39). Il s'agissait d'un oncocytome avec invasion vasculaire, qui présentait de façon synchrone une métastase hépatique prouvée histologiquement(9).

Les oncocytomes sont pris en charge par surveillance active, principalement en cas de petite taille ou chez le sujet âgé. En cas de masse volumineuse, symptomatique, à croissance rapide ou chez le sujet jeune une prise en charge active par chirurgie ou thérapie focale ablatrice (radiofréquence ou cryoablation) est préférée(18,44–47). La prise en charge chirurgicale peut consister en une énucléation de la tumeur ou en une néphrectomie partielle/radicale selon la taille et la localisation de la tumeur(18,44–47). Cette prise en charge active peut intervenir d'emblée ou au cours du suivi par imagerie.

4. Caractéristiques clinico-pathologiques du carcinome rénal à cellules chromophobes

a) *Epidémiologie et caractéristiques cliniques*

Le carcinome rénal à cellules chromophobes représente 5 à 7% des carcinomes à cellule rénale(1). L'âge de survenue est variable allant de l'enfance (48) à un âge avancé(49) mais en moyenne, il est diagnostiqué dans la sixième décennie(1). Il existe une légère prédominance féminine avec 55% de femmes contre 45% d'hommes(50)

La circonstance de découverte d'un carcinome rénal à cellules chromophobes est le plus souvent fortuite. Cependant une présentation symptomatique est possible sous forme de douleurs, d'une masse palpable ou d'hématuries. Ces signes d'appel peuvent également être rencontrés dans les autres carcinomes rénaux ou les oncocytomes. En tomographie, il se présente généralement sous forme d'une masse solide plutôt homogène, dont le niveau de rehaussement après injection de produit de contraste iodé est souvent inférieur à celui rencontré dans les carcinomes rénaux à cellules claires ou les oncocytomes(51). Cependant des présentations atypiques sous forme kystique ou avec une cicatrice centrale sont rapportées (52,53).

b) Caractéristiques macroscopiques

Le carcinome rénal à cellules chromophobes est une tumeur homogène, souvent bien limitée, non encapsulée. La couleur est beige à brune et dépend du pourcentage de cellules éosinophiles présentes. La taille moyenne est de 7cm de grand axe. La tumeur est le plus souvent limitée au parenchyme rénal et présente parfois une cicatrice centrale ou des remaniements hémorragiques, nécrotiques ou kystiques(1,54,55).

c) Caractéristiques microscopiques

L'architecture est habituellement solide sous forme de massifs séparés par des vaisseaux à paroi hyalinisée, formant des septas incomplets entre les massifs(1) (Figure 6 A). D'autres types architecturaux peuvent être rencontrés : en nids, tubulaire, microkystique, trabéculaire (1,54,55) ou très rarement focalement papillaire(56).

Deux types de cellules peuvent être présents dans des proportions variables (Figure 6). Le premier type est représenté par des cellules pâles ou chromophobes. Ces cellules sont de grande taille, polygonales, au cytoplasme réticulé, microbulleux et aux contours membranaires marqués formant des cadres cytoplasmiques épais et donnant un aspect pseudo-végétal (Figure 6). Elles sont généralement mélangées avec une seconde population de cellules plus petites avec un cytoplasme granuleux et éosinophile, présentant fréquemment des halos clairs périnucléaires (Figure 6C) et une accentuation des contours cytoplasmiques. Ces 2 types de cellules sont munis

de noyaux aux contours irréguliers, incisurés, rainurés ou à aspect raisinoïde (Figure 6). La chromatine est grossière et dense. Un nucléole parfois proéminent peut être présent ainsi que des pseudo inclusions intra-nucléaires. Les binucléations sont fréquentes et visibles dès le faible grossissement (Figure 6). L'activité mitotique est faible (1,54,55).

Etant donné les caractéristiques nucléaires des carcinomes rénaux à cellules chromophobes, le grade nucléolaire ISUP/OMS n'est pas recommandé contrairement au carcinome à cellules claires et au carcinome papillaire. Paner et al(57) ont proposé un nouveau score spécifique au grading des carcinomes rénaux à cellules chromophobes mais celui-ci n'est pas validé ni recommandé en pratique quotidienne(1).

Il existe différentes variantes de carcinomes rénaux à cellules chromophobes selon la proportion des types cellulaires : classique (Figure 6B), éosinophile (Figure 6C) et mixte (Figure 6D). La variante mixte associe à la fois des cellules éosinophiles et pâles : i) dans des secteurs séparés ii) ou mélangées au sein d'un même secteur. Ce variant est le plus fréquent(1,54,55). La variante à cellules éosinophiles (prédominance de cellules éosinophiles) partage certaines caractéristiques avec des oncocytomes: architecture tubulaire ou en nid et cytoplasme éosinophile granuleux mais avec le plus souvent un halo clair périnucléaire et des atypies nucléaires(1,54,55). Dans une série de 145 cas de carcinomes rénaux à cellules chromophobes(58), la variante à cellules éosinophiles représentait 41%. Elle était souvent bilatérale (11%) et multifocale (22%). Dans cette même étude, la variante classique (> 80% cellules pâles) représentait 12% et était associée à la présence de nécrose et d'une composante sarcomatoïde (58).

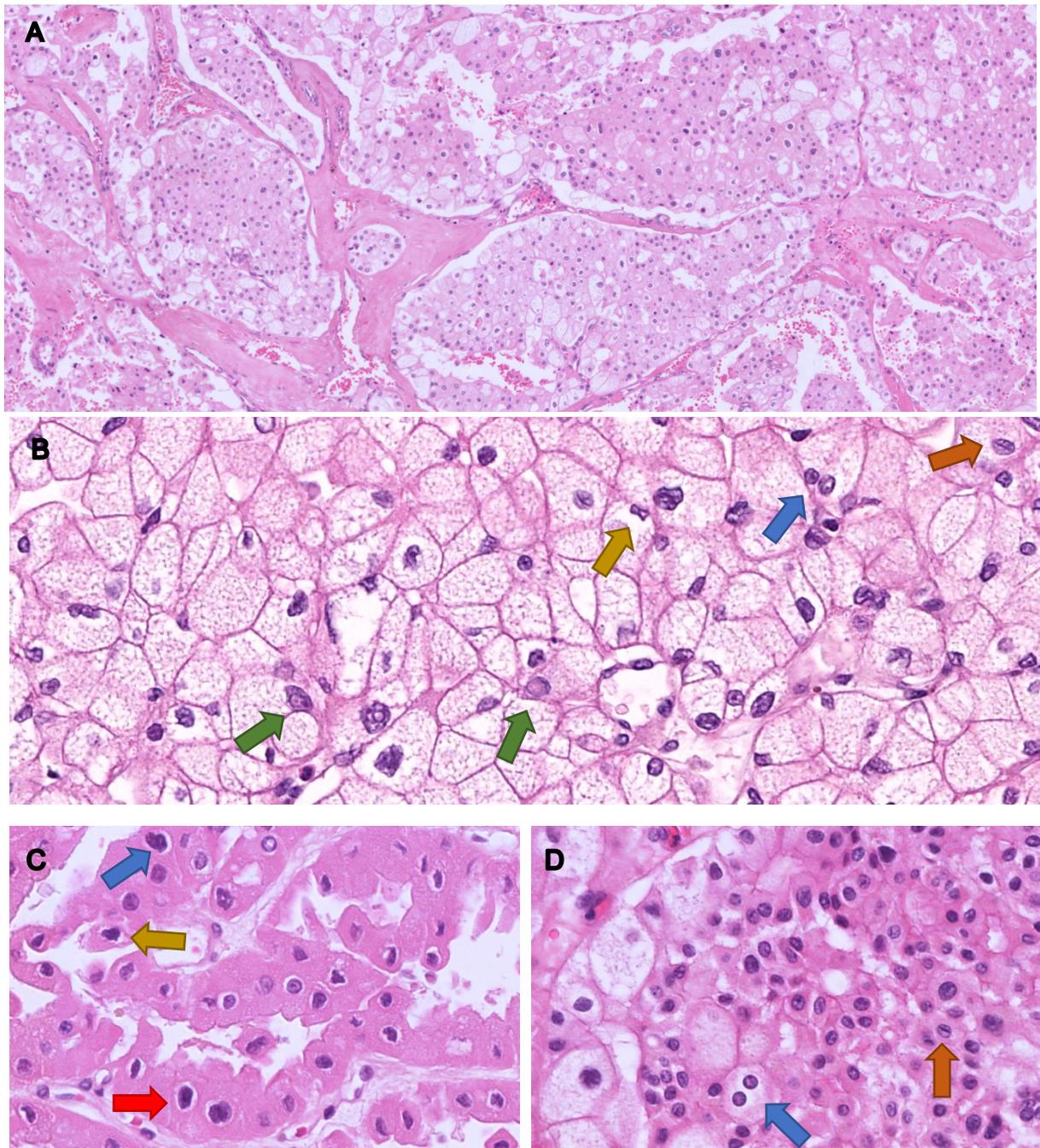


Figure 6: carcinome rénal à cellules chromophobes : A/ architecture solide constituée de massifs de cellules cohésives séparées par des septas hyalins richement vascularisés (x10) ; B/ variant classique avec des cellules de grande taille au cytoplasme clair et réticulé, au contours cytoplasmiques dit en cadre, aux noyaux irréguliers parfois incisurés (flèche orange) ou en forme de diabolo (flèche jaune), présence de pseudo-inclusions (flèches vertes) et de binucléations (flèche bleue) (x40) ; C/ variant éosinophile avec des cellules au cytoplasme éosinophile aux noyaux irréguliers parfois raisinoïdes (flèche jaune), présence de halos clairs périnucléaires (flèche rouge) et de binucléations (flèche bleue) (x40) ; D/ variant mixte avec des cellules au cytoplasme clair réticulé ou éosinophile, présence de noyaux incisurés (flèche orange) et de binucléations (flèche bleue) .

Une différenciation sarcomatoïde est retrouvée dans 2 à 15% des carcinomes rénaux à cellules chromophobes selon les séries (58–61). Elle est principalement fusiforme avec une morphologie proche d'un fibrosarcome mais peut également associer des cellules pléomorphes à des cellules géantes avec une morphologie proche d'un sarcome pléomorphe(59). Plus rarement, elle peut être hétérologue de type ostéosarcome(62) ou liposarcome(63).

d) Pronostic et traitement

Les premiers exemples humains de carcinome rénal à cellules chromophobes ont été décrits en 1985 par Thoenes et al (64) et en 1988. Ce même groupe a rapporté une série de 32 cas où ils ont démontré un pronostic plus favorable des carcinomes rénaux à cellules chromophobes comparés au carcinomes rénaux à cellules claires (65). En effet la plupart des carcinomes rénaux à cellules chromophobes sont diagnostiqués à un stade précoce, avec une survie à 5 ans de 78 à 100% selon les études(1). Cependant une maladie métastatique est retrouvée dans 7% des cas(55). Les sites métastatiques les plus fréquents sont le foie (39%) et le poumon (36%) mais des localisations cérébrales(66) et osseuses ont également été décrites. La nécrose, le caractère sarcomatoïde, un stade pT avancé (pT3-4) (Annexe 1) et l'invasion vasculaire sont des facteurs indépendants prédictifs d'agressivité (58,60). Les carcinomes rénaux à cellules chromophobes ont tendance à métastaser à un stade plus avancé (taille moyenne lors de la survenue de métastase =9,8cm(67) et ont un pronostic au stade métastatique aussi voir plus défavorable selon les études que les carcinomes rénaux à cellules claires (68).

La prise en charge chirurgicale dépend du stade. Les tumeurs de stade I (pT1) sont traitées avec une néphrectomie partielle par voie laparoscopique si elle est techniquement réalisable ; les tumeurs de stade II (pT2) sont généralement traitées par néphrectomie radicale par voie laparoscopique ; les tumeurs de stade III (T3, T4) sont traitées par néphrectomie totale élargie (69). Malgré les grands progrès réalisés dans le traitement des carcinomes rénaux avancés au cours des 10 dernières années, il n'existe pas encore de traitement systémique standardisé pour les carcinomes rénaux à cellules chromophobes métastatiques (55,69–71). Cependant des données préliminaires concernant l'utilisation de thérapies ciblées (inhibiteur de Tyrosine kinase et inhibiteur de la voie mTOR) dans le traitement des carcinomes rénaux avancés à cellules chromophobes ont été rapportées(21,72).

5. Distinction entre oncocytome et carcinome rénal à cellule chromophile

L'identification de la variante classique du carcinome rénal à cellules chromophobes ne pose généralement pas de difficultés cependant la distinction entre oncocytome et carcinome rénal à cellules chromophobes de variante éosinophile reste problématique.

Historiquement, la coloration de Hale était utilisée pour distinguer les carcinomes rénaux à cellules chromophobes des oncocytomes. Le carcinome rénal à cellules chromophobes présente un marquage diffus cytoplasmique réticulaire tandis que l'oncocytome un marquage membranaire apical plus ou moins focal. En raison des difficultés techniques, de reproductibilité et d'interprétation, la coloration de Hale n'est aujourd'hui plus recommandée (34). L'immunohistochimie et la recherche d'anomalie génétique sont privilégiées.

a) Etude immunohistochimique

Les carcinomes rénaux à cellules chromophobes et les oncocytomes expriment les marqueurs « du néphron distal » : i) l'anticorps anti-parvalbumine avec un marquage cytoplasmique(73,74) ii) l'anticorps anti-kidney specific-cadherin (ksp-cadherin) avec un marquage membranaire (75,76) et iii) l'anticorps anti-CD117 avec un marquage cytoplasmique et un renforcement membranaire(77,78). A noter que l'expression du CD117 par les carcinomes rénaux à cellules chromophobes et les

oncocytomes n'est pas associée à une mutation du gène *KIT* contrairement aux tumeurs stromales gastro-intestinales (79).

La protéine S100A1 est exprimée préférentiellement dans les oncocytomes sous forme d'un marquage diffus, intense, de localisation cytoplasmique ou nucléaire (74,80–83). Cependant un marquage positif a été rapporté dans quelques cas de carcinomes rénaux à cellules chromophobes avec une fréquence de 6 à 15% selon les études (74,80,83).

La cytokératine 7 (CK7) est exprimée de façon diffuse avec un marquage cytoplasmique à renforcement membranaire intense très évocateur du carcinome rénal à cellules chromophobes. Tandis que l'oncocytome ne présente pas de marquage pour la CK7 ou un marquage focal de cellules isolées voir en petits groupes cellulaires avec une localisation cytoplasmique sans renforcement membranaire (84). Cependant une proportion non négligeable, de 6 à 38% selon les études (35,74,85–90), des carcinomes rénaux à cellules chromophobes n'ont pas de marquage ou un marquage très focal avec l'anticorps anti CK7.

Il n'existe donc pas aujourd'hui de marqueur unique suffisamment sensible ou spécifique pour différencier les oncocytomes des carcinomes rénaux à cellules chromophobes. L'association des deux marqueurs CK7 et S100A1 pourrait permettre de classer la majorité des tumeurs parmi ces 2 entités mais certains cas restent ambigus (34).

b) Profil génétique

Les carcinomes rénaux à cellules chromophobes se distinguent des oncocytomes par des altérations génétiques caractéristiques. Elles peuvent être recherchées en cytogénétique conventionnelle sur caryotype mais nécessitent du matériel frais difficilement disponible, ou en cytogénétique moléculaire notamment par l'analyse chromosomique par puce à ADN (ACPA), sur tissu inclus en paraffine. Ces aberrations chromosomiques peuvent également être détectées sur tissu en paraffine par hybridation in situ en immunofluorescence (FISH), grâce à des sondes dirigées contre les centromères des chromosomes.

Les oncocytomes présentent parfois i) des translocations entre la région chromosomique 11q13(91), locus du gène de la cycline D1, et d'autres régions chromosomiques ou ii) une perte des chromosomes X, Y, 1 ou 14(92–94). Les carcinomes rénaux à cellules chromophobes sont caractérisés par des pertes alléliques combinées aux chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17 et 21(95–98). Ces pertes multiples sont considérées comme pathognomoniques. Brunelli et al (97) ont montré par FISH que 50 % des carcinomes rénaux à cellules chromophobes de variant classique et 44% des carcinomes rénaux à cellules chromophobes de variant éosinophile avaient une perte des 5 chromosomes suivants : 1, 2, 6, 10 et 17(97). Un carcinome rénal à cellules chromophobes de variant classique et un carcinome rénal à cellules chromophobes de variant éosinophile n'avaient aucune perte chromosomique(97). Cependant Il est à noter que la perte des chromosomes 1 et X ou Y, peut être commune aux oncocytomes rénaux et aux carcinomes rénaux à cellules chromophobes(95,96,99).

Pour certains auteurs (93,100), ces pertes chromosomiques seraient impliquées dans l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs notamment en 1p, et seraient donc un événement précoce dans la tumorigénèse.

6. Tumeurs rénales hybrides

a) Epidémiologie et caractéristiques cliniques

Les tumeurs hybrides sont définies comme des tumeurs présentant à la fois des caractéristiques morphologiques d'oncocytome et de carcinome rénal à cellules chromophobes. Dans des séries rétrospectives (Annexe 4), les tumeurs hybrides représentent 3 à 12% des tumeurs du groupe oncocytome/carcinome rénal à cellules chromophobes et 1,5 à 2% de l'ensemble des tumeurs rénales. Ces tumeurs peuvent survenir à tout âge : de 14 à 83 ans (37,101–108). Il existe dans la littérature une prédominance masculine (102,106,107). La découverte est le plus souvent fortuite. L'aspect en imagerie n'est généralement pas discriminant. En effet, une série récente de 12 tumeurs hybrides chez 9 patients, a montré la présence d'une « cicatrice centrale » dans 33% des tumeurs, et un aspect hétérogène après injection de produit de contraste (qui évoque plutôt une tumeur maligne) dans 42% des tumeurs (91).

Les tumeurs hybrides surviennent dans 2 contextes différents : i) dans un contexte sporadique sous forme d'une tumeur unique souvent de petite taille ou ii) dans un contexte de syndrome de BHD ou d'oncocytose sous forme de tumeurs multiples et bilatérales du rein (37,101–108).

b) Tumeurs hybrides dans un contexte de syndrome de BHD ou d'oncocytose

Le syndrome de BHD est une maladie génétique de transmission autosomique dominante, se manifestant généralement entre la troisième et septième décennie. Il est associé à une mutation du gène de la folliculine, considéré comme un gène suppresseur de tumeur, situé en 17p12q11 (92). En effet le gène de la folliculine régule négativement la voie Mitogen-activated protein kinases (MAP Kinases) / mammalian target of rapamycin (mTOR) via la formation d'un complexe avec les protéines d'interaction avec la folliculine 1 et 2 (FNIP1 et FNIP2)(109,110). Les mutations les plus fréquentes touchent l'exon 11 mais tous les exons du gène peuvent être affectés à l'exception des exons 8 et 10 (111). Le syndrome de BHD associe des manifestations cutanées à type de fibrofolliculome ou de trichodiscome ou de fibrome périfolliculaire, des kystes pulmonaires et des tumeurs rénales multiples synchrones ou métachrones. Les fibrofolliculomes se présentent sous forme de petites papules de 1 à 5 mm souvent ombiliquées siégeant préférentiellement au visage et pouvant s'étendre au tronc et au cou (112). Le trichodiscome et le fibrome folliculaire ont une présentation clinique similaire et sont souvent associés au fibrofolliculome. Dans une étude de 51 familles présentant un syndrome de BHD, 90%(45/51) des familles avaient au moins un de ses membres qui présentait un fibrofolliculome. Dans cette même étude, 84%(75/ 89) des patients suivis pour un syndrome de BHD présentaient des kystes pulmonaires en imagerie et 38% (34/89) ont été affectés par un pneumothorax spontané (111). Une analyse rétrospective de 130 tumeurs rénales survenant chez des patients suivis pour un syndrome de BHD a montré un âge de survenue précoce de 50,7 ans en moyenne.

77% des patients avaient plusieurs tumeurs rénales (en moyenne 5,3 tumeurs d'au moins 5 mm de grand axe) et 60% avaient des tumeurs bilatérales. Le type histologique le plus représenté était la tumeur hybride (65/130), puis le carcinome rénal à cellules chromophobes (44/130), le carcinome à cellules claires (12/130), l'oncocytome (7/130) et le carcinome rénal papillaire de type 2 (2/130)(113).

L'oncocytose rénale est une entité rare caractérisée par de nombreuses tumeurs à cellules « oncocytaires » et un changement morphologique vers un type oncocytaire des cellules présentes au sein des tubules non néoplasiques (114). L'âge de survenue est variable de 14 à 86 ans(114–116). Des cas familiaux ont été rapportés mais la tumorigenèse est indépendante des gènes de von Hippel-Lindau (VHL) et de la folliculine(117). Récemment, des mutations de l'ADN mitochondrial affectant les gènes du complexe I de la chaîne respiratoire ont été retrouvées au sein d'oncocytomes dans un contexte d'oncocytose et non de syndrome de BHD(118) Histologiquement, les tumeurs à cellules « oncocytaires » associent des oncocytomes, des tumeurs hybrides et des carcinomes rénaux à cellules chromophobes(116). Des carcinomes rénaux à cellules claires et des carcinomes rénaux papillaires ont également été décrits en association aux tumeurs à cellules « oncocytaires »(116). L'atteinte peut être uni ou bilatérale. En ce qui concerne les anomalies du parenchyme rénal, on peut également observer i) une infiltration de cellules oncocytaires à partir des masses tumorales ii) la présence de microfoyers de cellules oncocytaires isolées s'organisant en tubes ou en acini, iii) des kystes corticaux avec des cellules oncocytaires , iv) une transformation oncocytaire des cellules tubulaires non néoplasiques (114). La multiplicité des nodules à cellules

oncocytaires peut être responsable d'une véritable involution des deux parenchymes rénaux conduisant à l'insuffisance rénale chronique terminale (102).

c) Caractéristiques macroscopiques et microscopiques

A l'examen macroscopique, la tumeur hybride est décrite comme une tumeur bien limitée, homogène de couleur ocre à marron. Elle est de taille variable mesurant de 1,2 à 11 cm de grand axe (37,101–108). Elle ne présente généralement pas de nécrose ou de remaniements hémorragiques. La présence d'une cicatrice centrale est rapportée rarement dans la littérature (41,105,107–110,112,119).

En microscopie, les tumeurs hybrides sont le plus souvent d'architecture solide. Elles sont composées de cellules de type oncocyttaire, de type chromophobe classique ou éosinophile, et/ou de type chimère. Ces cellules chimères peuvent avoir un aspect cytoplasmique de cellules chromophobes et un noyau de cellule oncocyttaire ou l'inverse (

Figure 7). Les cellules oncocytaires et chromophobes peuvent être mélangées au sein d'une même plage (modèle mixte) ou séparées en 2 secteurs distincts avec une transition plus ou moins brutale (modèle mosaïque) (

Figure 7). Le stroma des tumeurs hybrides peut-être grêle sous forme de septas hyalinisés et vascularisés comme dans les carcinomes à cellules chromophobes ou abondant et œdémateux comme dans les oncocytomes (37,101–108).

En immunohistochimie, les tumeurs hybrides expriment la CK7 de façon diffuse ou focale (selon les modèles mixte ou mosaïque)(105,107).

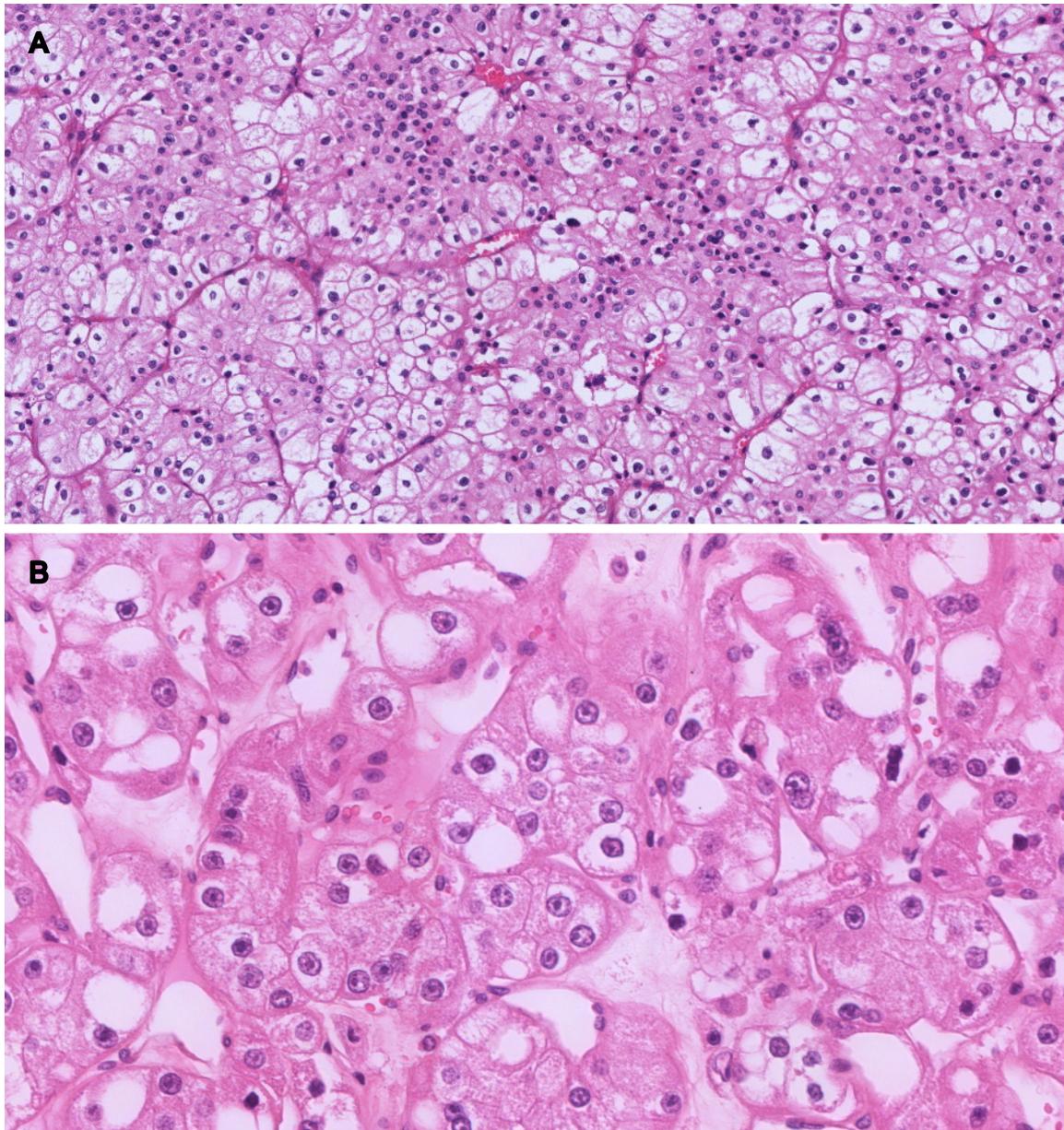


Figure 7 : Tumeurs hybrides : A/ Modèle mosaïque associant des cellules oncocytaires et chromophobes, B/ Cellules chimères : aspect nucléaire= oncocytome et aspect cytoplasmique= carcinome à cellules chromophobes.

d) Pronostic et traitement

Même si les tumeurs hybrides semblent former un continuum morphologique entre oncocytome et carcinome rénal à cellules chromophobes, cette hypothèse ne repose que sur des données morphologiques et non génétiques.

Al Saleem et al. proposaient à partir d'un cas d'oncocytose rénale un modèle de progression génétique de l'oncocytome vers la tumeur hybride, puis vers le carcinome rénal à cellules chromophobes, par un mécanisme initial de perte d'hétérozygotie en 1 et en X ou Y, puis en 2, 6, 10, 13 ou 17 (103). Le pronostic des tumeurs hybrides devrait donc être proche de celui des carcinome rénaux à cellules chromophobes(104). Or les tumeurs hybrides ont un excellent pronostic avec une survie de 100% à 3 ans dans la plus grande série de tumeurs hybrides sporadiques (16 tumeurs) (106). Seul un cas de tumeur hybride sporadique avec métastase hépatique de la composante chromophobe a été rapporté dans la littérature(104). Malgré l'évolution globalement favorable de ces tumeurs, une prise en charge chirurgicale est le plus souvent pratiquée avec une surveillance surtout en cas de tumeurs multiples (37,101–108).

e) Problème de définition de l'entité « tumeurs hybrides »

Les tumeurs hybrides ont été initialement décrites dans le cadre du syndrome de BHD ou de l'oncocytose. Le premier cas de tumeur hybride sporadique a été décrit en 1995(101) et la première série (6 cas) a été publiée en 2005 (102) La tumeur hybride a été individualisée pour la première fois en 2013 dans la

classification des tumeurs à cellules rénales, de la Société internationale de pathologie urologique (ISUP) en 2013(2). Cette entité est donc relativement récente et pose de nombreux problèmes diagnostiques notamment dans son versant sporadique.

En effet sur le plan histologique, il n'est pas décrit de pourcentage précis que doit représenter chaque contingent. Mai et al ont proposé la présence d'au moins 20 à 80% de carcinome à cellules chromophobes pour affirmer le caractère « hybride » d'une tumeur (102). Mais ce critère n'a pas été repris dans les études ultérieures (37,103–108). De plus le contingent de cellules chimères est très peu décrit dans la littérature. Il serait plus représenté dans le contexte sporadique et dans les tumeurs induites par une oncocytose que dans celles induites par le syndrome de BHD(2). Le diagnostic de tumeur hybride reste difficile sur la morphologie seule, par manque de standardisation des critères diagnostiques. Or l'immunohistochimie est une aide partielle selon l'abondance du contingent chromophobe.

Ces difficultés peuvent expliquer l'absence de l'entité « tumeur hybride » dans la nouvelle classification internationale des tumeurs à cellules rénales de l'OMS en 2016(1).

OBJECTIFS :

Ce travail poursuit deux objectifs :

- I. Constituer un panel immunohistochimique optimal pour distinguer les oncocytomes des carcinomes rénaux à cellules chromophobes, notamment sur biopsie.
- II. Etudier les caractéristiques cliniques, macroscopiques, microscopiques et phénotypiques d'une série de 11 patients présentant une tumeur hybride.

Pour cela, nous avons évalué la sensibilité et la spécificité de différents marqueurs d'intérêt (CK7, S100A1, cycline D1, GATA3, Ber-EP4, EGFR) pour le diagnostic de carcinome rénal à cellules chromophobes versus oncocytome. Nous avons également étudié la fréquence d'expression des marqueurs CD117, AMACR et melan A.

Parmi l'ensemble des tumeurs « oncocytaires » opérées au CHRU de Lille entre 2004 et 2016, nous avons individualisé sur des critères morphologiques un groupe de tumeurs hybrides et un groupe de tumeurs oncocytaires inclassables. Nous avons réalisé sur ces deux groupes, une analyse descriptive rétrospective des caractéristiques clinico-pathologiques.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Sélection des Cas

Cette étude est rétrospective et monocentrique. Elle inclut l'ensemble des cas ayant été pris en charge chirurgicalement au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille, pour lesquels le résultat anatomopathologique concluait à : oncocytome, carcinome rénal à cellules chromophobes ou tumeur hybride, entre le 1er Janvier 2004 et le 31 Décembre 2016. Cette recherche a été effectuée à l'aide du logiciel DIAMIC (infologic santé). L'ensemble des lames des différents cas ont été relues conjointement par un pathologiste sénior référent en uropathologie et un pathologiste junior puis classées en 4 catégories : oncocytome, carcinome rénal à cellules chromophobes, tumeurs hybrides et tumeurs oncocytaires dites « inclassables ». Pour le classement en oncocytome et carcinome rénal à cellules chromophobes, les critères diagnostiques morphologiques et phénotypiques de l'OMS 2016(1) étaient appliqués. Les tumeurs présentant une association d'au moins deux contingents de cellules chimères, chromophobes ou oncocytaires étaient classifiées en tumeur hybride. Enfin les tumeurs ne pouvant pas être classées selon les critères de l'OMS 2016(1) en oncocytome ou carcinome rénal à cellules chromophobes étaient désignées comme des tumeurs oncocytaires inclassables.

Toutes les tumeurs ont été fixées par le formol tamponné à 10%. Le temps de fixation était d'environ 24h.

2. Recueil des données cliniques et histopathologiques des tumeurs hybrides et oncocytaires inclassables

Pour le groupe des tumeurs hybrides et des tumeurs oncocytaires dites « inclassables, les données cliniques et histopathologiques ont été extraites à l'aide des logiciels Diamic (Infologic-santé) et Sillage (dossier patient informatisé du CHRU de Lille).

Les données suivantes ont été recueillies :

- Age au diagnostic, sexe
- Antécédents personnels et familiaux : tumeurs rénales, kystes pulmonaires, pneumothorax, fibrofolliculome, trichodisque ou fibrome périfolliculaire
- Circonstances de découverte
- Caractère uni ou multifocal, uni ou bilatéral
- Recherche en oncogénétique d'un syndrome de BHD
- Survenue d'une récurrence, de métastase ou du décès
- Type de chirurgie : néphrectomie radicale ou partielle
- Caractéristiques macroscopiques : taille de la ou des tumeurs, couleur, limitation, nécrose, présence d'une cicatrice centrale, infiltration de la graisse périrénale ou du hile, thrombose de la veine rénale en cas de néphrectomie radicale.
- Stade TNM

3. Examen histopathologique des tumeurs hybrides et oncocytaires inclassables

Les lames colorées par l'Hématoxyline-Eosine-Safran (HES) des tumeurs hybrides et des tumeurs oncocytaires dites « inclassables :» ont été évaluées selon les caractéristiques morphologiques suivantes :

- Architecture tumorale : en nids, en nappes, tubulo-kystique, tubulaire ou papillaire.
- Pour les tumeurs hybrides : prédominance d'un contingent à cellules chimères, cellules oncocytaires ou chromophobes. Type de modèle : mixte (les différents types cellulaires sont mélangés au sein d'un même secteur) ou mosaïque (les différents types cellulaires sont retrouvés dans des secteurs distincts de la tumeur). Transition entre les différents contingents : brutale ou progressive.
- Caractéristiques du stroma : grêle ou abondant, œdémateux ou hyalin, hyalinisation des vaisseaux
- Caractéristiques du cytoplasme : éosinophile, pâle réticulé, microvacuolisé, présence de halo clair ou de cadre cytoplasmique épais.
- Caractéristiques nucléaires : forme des noyaux, anisocaryose, présence de noyau incisuré, de binucléation, de pseudo-inclusion, d'une chromatine homogène/ hétérogène, d'un nucléole.
- Contingent sarcomatoïde
- Nécrose
- Un compte mitotique sur 10 champs au grossissement x400, soit sur 3 mm², a été effectué dans les zones les plus riches en mitoses.

4. Tissue micro-array

Les tumeurs du groupe carcinome rénal à cellules chromophobes et du groupe oncocytome, opérées entre 2004 et 2015, ayant suffisamment de matériel disponible ont été sélectionnées puis regroupées sur tissu microarray (TMA), soit au total 63 carcinomes rénaux à cellules chromophobes et 37 oncocytomes.

La technique du TMA consiste à l'inclusion dans un bloc « accepteur » de paraffine de plusieurs carottes biopsiques prélevées à partir de différents blocs « donneurs » permettant d'analyser sur une seule lame de nombreux échantillons. L'intérêt du tissu microarray dans cette étude était de standardiser la méthode immunohistochimique afin d'améliorer la comparabilité tout en assurant une consommation tissulaire minimum.

La préparation des blocs donneurs a consisté à sélectionner, sur les lames colorées par l'HES, des zones d'intérêts qui ont été ensuite repérées sur le bloc correspondant. Pour chaque tumeur, deux zones tumorales d'intérêt ont été déterminées dans un premier bloc, et deux autres zones tumorales d'intérêt dans un second bloc, le but étant de pallier à une éventuelle hétérogénéité tumorale. Pour chaque patient, une zone de tissu rénal non tumoral était également repérée.

La construction du TMA a été effectuée à l'aide d'un tissu microarrayeur semi-automatique Minicore® (ALPHELYS) qui utilise un système coaxial d'aiguilles : une aiguille de calibre supérieur pour effectuer un puit dans le bloc receveur et une aiguille de calibre inférieur pour réaliser une carotte biopsique provenant du tissu donneur. Selon un plan préétabli, il a donc été réalisé dans un bloc de paraffine vierge dit receveur à un point précis déterminé selon l'abscisse et l'ordonnée, le

forage d'une carotte de paraffine qui a ensuite été retirée. Puis il a été prélevé dans le bloc donneur une carotte biopsique de 1 mm de diamètre en regard d'une des zones d'intérêt sélectionnées. Cette carotte biopsique a ensuite été insérée dans le puit libre du bloc receveur préalablement réalisé.

Sept blocs de TMA ont été constitués selon ce processus. Chaque bloc comprend des échantillons tissulaires pour 14 à 16 patients. Pour chaque patient, les échantillons tissulaires intéressaient quatre carottes biopsiques tumorales et une carotte de tissu rénal non tumoral.

Le bloc receveur est ensuite coupé sur un microtome standard. Un contrôle morphologique est réalisé à l'aide d'une coloration par l'HES.

5. Etude immunohistochimique

Des coupes de 4µm ont été réalisées au microtome puis étalées à l'eau distillée sur des lames silanées (DakoFlex®). La technique immunohistochimique a été automatisée (automate BenchMark Ultra®, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ, USA) permettant une meilleure reproductibilité.

L'ensemble des échantillons fut déparaffiné (EZ prep) puis réhydraté. Les peroxydases endogènes ont été bloquées par l'ajout H₂O₂ pendant 4 minutes. Le démasquage antigénique a été réalisé selon les anticorps par un pré-traitement à la chaleur et/ou par digestion protéasique. Ce pré-traitement a pour but d'hydrolyser les liaisons covalentes formées par le formol dans les tissus et permet donc une meilleure accessibilité de l'anticorps primaire au site antigénique. La restauration antigénique à la chaleur a été réalisée dans un tampon de type Tris à un pH de 8,4 (Cell

Conditioning solution 1, CC1, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ, USA) et à une température de 100°C pendant 30 à 90 minutes ou par un tampon de type citrate à un pH de 6 (Cell Conditioning solution 2, CC2, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ, USA) et à une température de 91°C pendant 30 minutes (Tableau 3). La digestion enzymatique a été effectuée par l'ajout d'une protéase de type Trypsine (protease 2, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ, USA) à une concentration de 0,1mg/ml ou Ficine (protease 3, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ, USA) à une concentration de 0,24µg/ml durant 8 minutes à 37°C (Tableau 3). Un blocage des sites antigéniques avec la solution antibody diluent (Ventana Medical Systems, Tucson, AZ, USA) était réalisé durant 20 minutes pour les échantillons qui seront incubés avec l'anticorps anti-S100A1 afin de réduire le bruit de fond. L'incubation de l'anticorps primaire était réalisée à une température de 37°C pendant 32 ou 44 minutes. Les références et dilutions des anticorps primaires sont résumées dans le Tableau 3.

La révélation du complexe antigène-anticorps s'effectue de façon indirecte à l'aide du kit ultraVIEW Universal DAB Detection (Ventana Medical Systems, Tucson, AZ, USA) associant un anticorps anti-Ig de lapin/ anti-IgG de souris/anti-Ig M de souris à un multimère marqué par la peroxydase de raifort, permettant ainsi d'amplifier le signal. L'incubation avec l'anticorps secondaire dure 8 minutes à une température de 37°C. Enfin le substrat chromogène, la diaminobenzidine, est ajoutée, permettant de visualiser la formation de complexe antigène-anticorps par une couleur brune, grâce à une réaction enzymatique avec la peroxydase de raifort. Entre chaque étape du pré-traitement et de la réaction immunoenzymatique, la lame a été rincée par un tampon (reaction buffer) et à chaque étape de l'huile de paraffine a été déposée pour éviter l'évaporation du liquide sur la lame. Une contre coloration

est réalisée par l'hématoxyline puis les lames sont rincées et une post contre-coloration au bluing reagent (solution aqueuse de carbonate de lithium tamponné) est effectuée. Les coupes de tissus sont rincées, déshydratées puis montées entre lame et lamelle.

Une contre coloration est réalisée par l'hématoxyline puis les lames sont rincées et une post contre-coloration au bluing reagent (solution aqueuse de carbonate de lithium tamponné) est effectuée. Les coupes de tissus sont rincées, déshydratées puis montées entre lame et lamelle.

Pour les anticorps anti-CK7, anti-cycline D1, anti-EGFR, anti-GATA 3, anti-CD117 et anti- melan A, un marquage était considéré comme positif quand plus de 5% des cellules tumorales étaient marquées. Pour l'anticorps anti-Ber-EP4, un marquage était considéré comme positif quand plus de 10% des cellules tumorales exprimaient le marqueur. Pour les anticorps anti-S100A1 et anti-AMACR, seul un marquage d'intensité modérée à forte de plus de 5% des cellules tumorales était considéré comme positif. Pour chaque marqueur, l'expression de témoin était vérifiée sur les spots de rein non tumoral, à l'exception de melan A où un témoin externe avait été ajouté sur chaque lame de TMA.

Tableau 3 : étude immunohistochimique ; liste des anticorps et des conditions de pré-traitement

Anticorps	Nom complet	Distributeur	Référence	Hôte	Clone	Démasquage (temps en min)	Incubation Ac (min)	Dilution	Option
Ber Ep4	Human Epithelial Antigen	Dako	M0804	Mouse	Ber-EP4	P2 (8)	32	1/25	
CD 117	CD117/c-kit	Dako	A4502	Rabbit	Polyclonal	CC1 (30)	32	1/200	
CK 7	Cytokératine 7	Dako	M7018	Mouse	OV-TL 12/30	P2 (8)	32	1/100	
Cycline D1	Cycline D1	Ventana Roche	790-4508	Rabbit	SP4-R	CC1 (30) + P3 (8)	32	Pré-dilué	
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	Invitrogen	28-mai	Mouse	31G7	P2 (20)	32	1/20	
Gata 3	Trans-acting T-cell-specific transcription factor	Biocare / Eurobio	CM405A	Mouse	L250-823	CC1 (60)	44	1/100	kit d'amplification
Melan A	Melan A/MART-1	Dako	M7196	Mouse	A103	CC1 (30)	32	1/25	
P504S + p63 PIN COCKTAIL	AMACR/P504S + p63	Zytomed	ZYTOMED CO001K	Mouse/ Rabbit	4A4	CC1 (90)	32	1/50	
S100 A1	PS100A1	Sigma	Sigma WH0006271 M1-100UG	Mouse	1D5	CC1 (20)	32	1/100	solution antibody diluent
SDHB	Succinate Dehydrogenase B	Abcam	ab-14714	Mouse	21A11AE7	CC2 (60)	40	1/50	

CC1= Cell Conditioning 1, CC2= Cell Conditioning 2; P2= proteinase 2; P3= proteinase 3

6. Obligations légales du recueil de données et des ressources biologiques

Cette étude rétrospective, non interventionnelle, a fait l'objet d'une déclaration auprès du représentant au sein du CHRU de la Commission Nationale Informatique et Liberté (référence : DEC16-94). L'ensemble des données patients ont été anonymisées et conservées de façon sécurisée. Le matériel biologique est issu de la collection déclarée et autorisée de l'institut de Pathologie du Centre de Biologie Pathologie du CHRU de Lille (DC-2008-642).

7. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Prism version 7.0 (GraphPad Software, USA) afin de comparer l'expression des marqueurs CK7, Ber EP4, S100A1, Cycline D1, EGFR et GATA 3 dans les carcinomes rénaux à cellules chromophobes et les oncocytomes. L'étude de la normalité de la distribution a été testée par le test de Shapiro Wilk. Les variables analysées ne se distribuaient pas selon une loi normale. Pour calculer la signification statistique de la différence entre les groupes, nous avons donc utilisé le test non paramétrique de Mann-Whitney. Les valeurs $p < 0,05$ ont été considérées comme significatives.

La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) ont été déterminées pour les immunomarqueurs CK7, S100A1, Ber EP4, Cycline D1, EGFR et GATA3. Les calculs étaient basés sur un test positif dans les carcinomes à cellules chromophobes pour les anticorps anti-CK7, anti-Ber EP4, anti-EGFR, anti-GATA3 et sur un test positif dans les oncocytomes pour les anticorps anti-S100A1 et anti-cycline D1.

RESULTATS

1. Classification des tumeurs « oncocytaires »

Cent trente-huit patients opérés d'une tumeur oncocyttaire du rein au CHRU de Lille entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2016 ont été inclus. Sept patients avaient des tumeurs rénales oncocytaires multiples (2 à 8 tumeurs par patient). Au total, 155 tumeurs oncocytaires ont été relues et 15 tumeurs ont été reclassées après relecture (Figure 8).

Pour classer les tumeurs en oncocytome ou carcinome à cellules chromophobes, la relecture était basée sur les critères morphologiques et phénotypiques référencés dans l'OMS 2016. A noter que 5 oncocytomes ont été reclassés en carcinomes rénaux à cellules chromophobes (Figure 8). Nous avons identifié 72 carcinomes rénaux à cellules chromophobes dont 1 cas avec un contingent sarcomatoïde et 45 oncocytomes. En raison de la disponibilité du matériel, 63 carcinomes rénaux à cellules chromophobes et 37 oncocytomes ont été regroupés sur TMA et étudiés en immunohistochimie.

Si les tumeurs ne pouvaient être classées en carcinome rénal à cellules chromophobes ou en oncocytomes, elles étaient reclassées en tumeur oncocyttaire dite « inclassable ». Cinq carcinomes rénaux à cellules chromophobes et 2 oncocytomes ont été reclassés en tumeurs oncocytaires inclassables.

Les tumeurs hybrides étaient définies par l'association de 2 à 3 contingents de cellules oncocytaires, chromophobes ou chimères. Avant relecture, 21 tumeurs hybrides avaient été identifiées. Parmi ces tumeurs, l'une d'elle a été reclassée en carcinome à cellules chromophobes car elle comportait presque exclusivement des cellules chromophobes. A l'inverse, deux carcinomes à cellules chromophobes ont été reclassés en tumeurs hybrides.

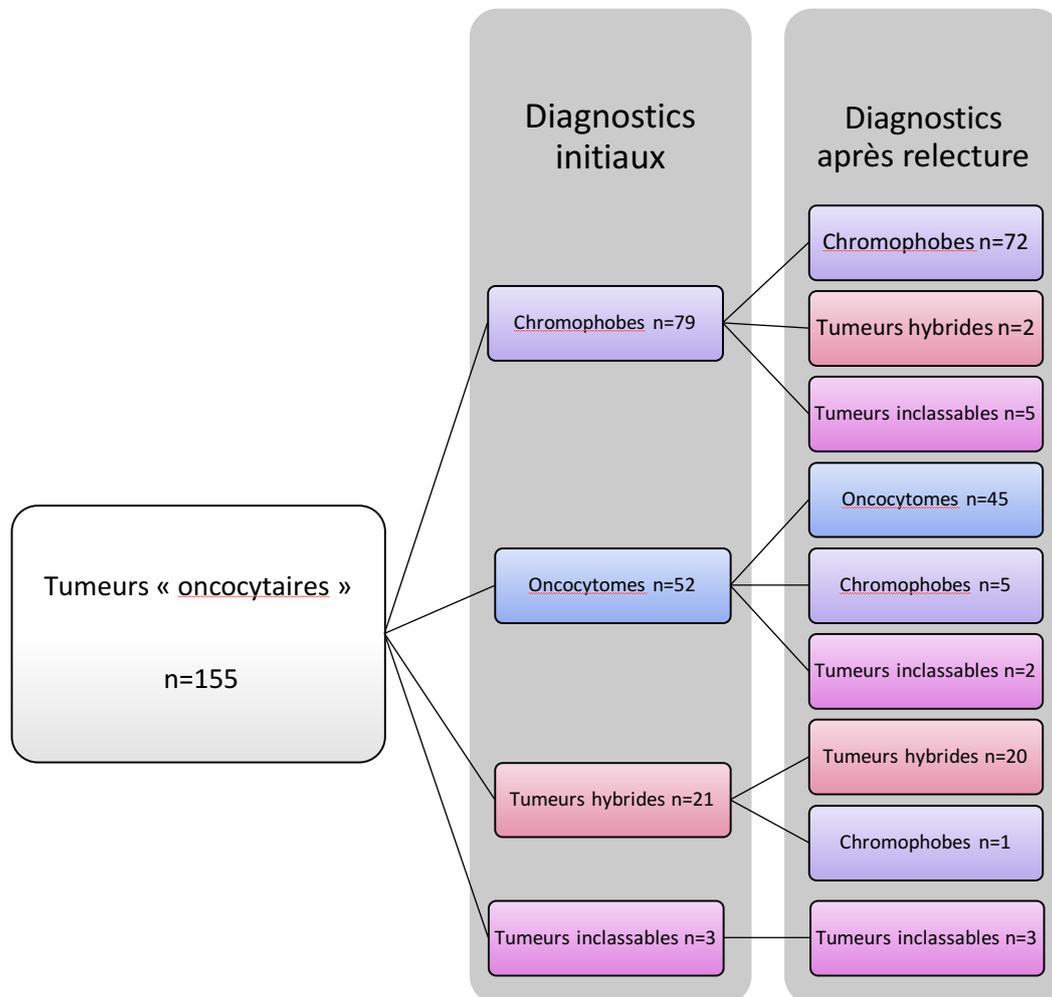


Figure 8 : algorithme de la classification des 155 tumeurs « oncocytaires » en carcinome rénal à cellules chromophobes, en oncocytomes, en tumeurs hybrides ou en tumeurs oncocytaires inclassables au diagnostic initial et après la relecture.

2. Etude immunohistochimique sur TMA

a) Description des différents immunomarqueurs

Soixante-deux carcinomes rénaux à cellules chromophobes (42 de variant classique ou mixte et 20 de variant éosinophile) et 35 oncocytomes étaient analysables sur TMA pour l'ensemble des marqueurs. L'ensemble des témoins était positif avec un marquage des tubes distaux et de la médullaire pour les anticorps anti-CK7, anti-Ber-EP4, anti-CD117, anti-S100A1, anti-cycline D1, anti-EGFR, anti-GATA 3 et anti-AMACR (intensité faible à modérée). Un marquage des tubes proximaux était observé avec les anticorps anti-S100A1, anti-cycline D1 et anti-AMACR (intensité forte).

- **Anticorps anti-CK7**

L'anticorps anti-CK7 était exprimé par 49 (79%) des 62 carcinomes rénaux à cellules chromophobes avec un pourcentage de cellules tumorales variant de 10 à 100%. La localisation du marquage était caractéristique : cytoplasmique avec renforcement membranaire (Figure 9 A). La distribution du marquage était diffuse pour 40 carcinomes rénaux à cellules chromophobes CK7 ou en patchwork pour 9 cas. La CK7 n'était pas exprimée dans 9 carcinomes rénaux à cellules chromophobes de variant classique ou mixte et dans 4 carcinomes rénaux à cellules chromophobes de variant éosinophile. Aucun oncocytome n'exprimait la CK7 dans plus de 5% des cellules tumorales (Figure 9 B). Vingt-sept oncocytomes présentaient

un marquage pour la CK7 de cellules tumorales isolées (9/27) ou disposées en petits groupes de moins de 10 cellules (18/27) et 8 oncocytomes n'avaient aucune cellule tumorale marquée par la CK7.

L'anticorps anti-CK7 était exprimé en moyenne par 53% des cellules tumorales dans les carcinomes rénaux à cellules chromophobes contre 1,5% des cellules tumorales dans les oncocytomes ($p < 0,0001$) (Figure 10 A).

- **Anticorps anti-Ber-EP4 :**

L'anticorps anti-Ber-EP4 était exprimé par 58 (94%) des 62 carcinomes rénaux à cellules chromophobes avec un pourcentage de cellules tumorales variant de 11 à 100%. Soixante-deux % (36/58) des carcinomes rénaux à cellules chromophobes Ber-EP4 positifs avaient un marquage de plus de 50% des cellules tumorales (Figure 9 C). Un carcinome rénal à cellules chromophobes de variant classique ou mixte et 3 carcinomes rénaux à cellules chromophobes de variant éosinophile n'exprimaient pas Ber-EP4. Seulement 3 oncocytomes présentaient une expression de Ber-EP4 avec un pourcentage de cellules tumorales variant de 15 à 40%. La topographie du marquage était membranaire pour les carcinomes rénaux à cellules chromophobes et les oncocytomes.

L'anticorps anti-Ber EP4 était exprimé en moyenne par 76% des cellules tumorales dans les carcinomes rénaux à cellules chromophobes contre 3% des cellules tumorales dans les oncocytomes ($p < 0,0001$)(Figure 10 B).

- **Anticorps anti-S100A1**

L'anticorps anti-S100A1 était exprimé par 74% (26/35) des oncocytomes avec un marquage cytoplasmique ou nucléaire et cytoplasmique. Le pourcentage de cellules tumorales avec un marquage modéré à intense dans les oncocytomes variait de 10 à 100% (Figure 9 D). Parmi les oncocytomes S100A1 positifs, 61% avaient un marquage de plus de 50% des cellules tumorales. Dix % (6/62) des carcinomes rénaux à cellules chromophobes exprimaient la S100A1 avec un marquage cytoplasmique et/ou nucléaire. Parmi les carcinomes à cellules chromophobes, cinq présentaient entre 55 et 100% de cellules tumorales marquées et un cas présentait 20% de cellules tumorales marquées.

L'anticorps anti-S100A1 était exprimé en moyenne par 46% des cellules tumorales dans les oncocytomes contre 7% des cellules tumorales dans les carcinomes rénaux à cellules chromophobes ($p < 0,0001$) (Figure 10 C).

- **Anticorps anti Cycline D1**

L'anticorps anti cycline D1 était exprimé par 66% (22/35) des oncocytomes et 75% (47/62) des carcinomes rénaux à cellules chromophobes. La topographie du marquage était nucléaire. Le pourcentage de cellules tumorales marquées variait entre 40 et 100% dans les oncocytomes et entre 10 et 100% dans les carcinomes rénaux à cellules chromophobes.

L'anticorps anti-Cycline D1 était exprimé en moyenne par 35% des cellules tumorales dans les carcinomes rénaux à cellules chromophobes contre 53% des cellules tumorales dans les oncocytomes (p non significatif) (Figure 10 D).

- **Anticorps anti-EGFR**

L'anticorps anti-EGFR était exprimé par 68% (42/62) des carcinomes à cellules chromophobes avec un pourcentage de cellules tumorales dans les carcinomes rénaux à cellules chromophobes variant de 10 à 100%. Seulement 2 oncocytomes présentaient un marquage pour l'anticorps anti-EGFR avec 15 et 70% des cellules tumorales marquées. La topographie du marquage était membranaire dans les oncocytomes et les carcinomes rénaux à cellules chromophobes.

L'anticorps anti-EGFR était exprimé en moyenne par 48% des cellules tumorales dans les carcinomes rénaux à cellules chromophobes contre 3% des cellules tumorales dans les oncocytomes ($p < 0,0001$) (Figure 10 E).

- **Anticorps anti-GATA 3**

L'anticorps anti-GATA 3 était exprimé dans 11% (7/62) des carcinomes rénaux à cellules chromophobes avec un marquage nucléaire de 30 à 100% des cellules tumorales. L'un des carcinomes rénaux à cellules chromophobes présentait une composante sarcomatoïde qui exprimait fortement et diffusément GATA3 alors que la composante épithéliale était négative vis-à-vis de l'anticorps anti-GATA3. Aucun des oncocytomes n'exprimait GATA 3.

L'anticorps anti-GATA3 était exprimé en moyenne par 9% des cellules tumorales dans les carcinomes rénaux à cellules chromophobes contre 0% des cellules tumorales dans les oncocytomes ($p = 0,0339$) (Figure 10 E).

- **Anticorps anti-CD117**

L'anticorps anti-CD117 était exprimé par 60% (37/62) des carcinomes rénaux à cellules chromophobes (Figure 9 E) et par 89% (31/35) des oncocytomes (Figure 9 F). Dans les deux entités, CD117 était exprimé par 10 à 100% des cellules tumorales. Parmi les carcinomes à cellules chromophobes CD117 positifs, 28 étaient de variant classique ou mixte et 9 de variant éosinophile. La topographie du marquage était membranaire à l'exception de 6 oncocytomes et d'un carcinome rénal à cellules chromophobes pour lesquels le marquage était membranaire et cytoplasmique.

- **Anticorps anti-AMACR**

L'anticorps anti-AMACR était exprimé par 63% (39/62) des carcinomes rénaux à cellules chromophobes et 65% (23/35) des oncocytomes. Pour les oncocytomes, 22 des 23 tumeurs AMACR positives avaient un marquage d'au moins 70% des cellules tumorales avec une intensité modérée à forte. Vingt-huit carcinomes rénaux à cellules chromophobes de variant classique ou mixte et 11 carcinomes rénaux à cellules chromophobes de variant éosinophile exprimaient l'AMACR. Pour les carcinomes rénaux à cellules chromophobes, 26 des 39 tumeurs AMACR positives avaient un marquage d'au moins 70% des cellules tumorales avec une intensité modérée à forte.

- **Anticorps anti-melan A**

Aucun oncocytome ou carcinome à cellules chromophobes n'exprimait l'AMACR. Les témoins externes sur chaque lame de TMA (mélanome) étaient positifs vis-à-vis de l'anticorps anti-melan A.

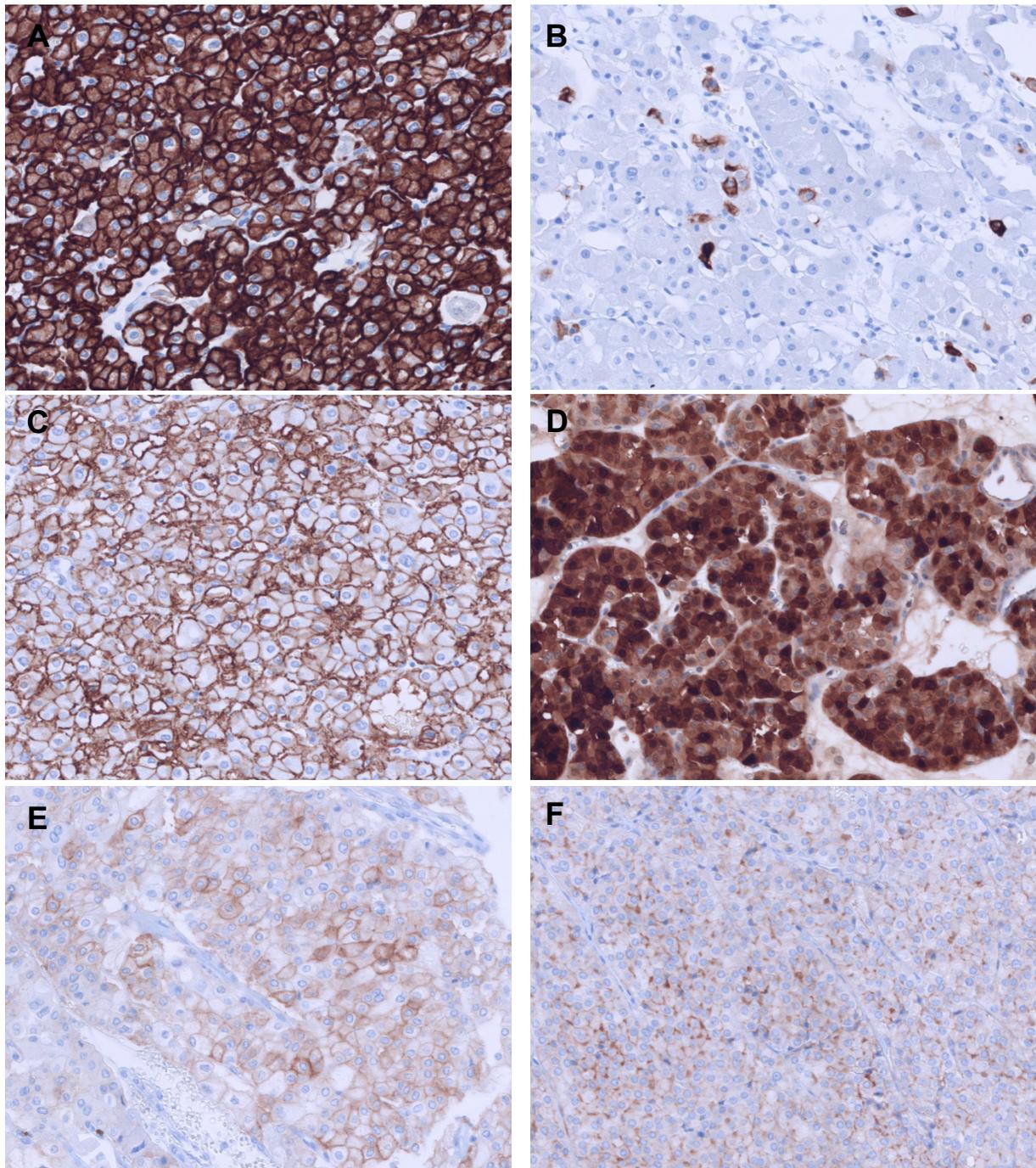


Figure 9 : étude immunohistochimique : A / Anticorps anti-CK7 : marquage cytoplasmique avec renforcement membranaire, intense et diffus d'un carcinome à cellules chromophobes(x20) ; B/Anticorps anti-CK7 : marquage cytoplasmique de cellules isolées d'un oncocytome(x20) C/ Anticorps anti-Ber EP4 : marquage membranaire, intense et diffus d'un carcinome à cellules chromophobes(x20); D/ Anticorps anti-S100A1 : marquage nucléaire et cytoplasmique intense d'un oncocytome(x20); E et F /Anticorps anti-CD117 : marquage membranaire d'intensité modérée d'un carcinome à cellules chromophobes (E) ou d'un oncocytome (F) (x20)

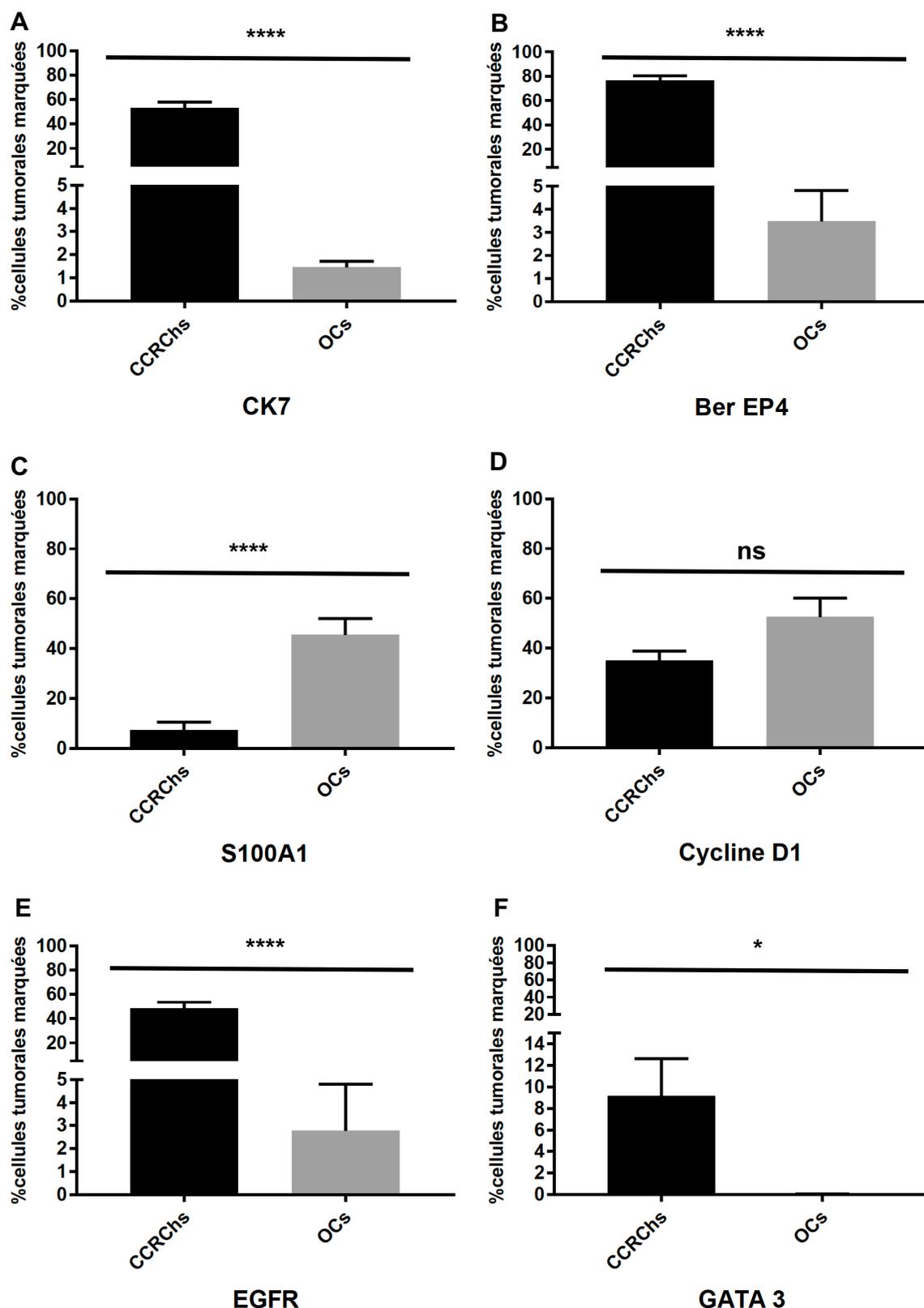


Figure 10 : pourcentage moyen de cellules tumorales marquées avec les immunomarqueurs CK7(A), Ber EP4(B), S100A1(C), Cycline D1(D), EGFR(E), GATA 3(F) dans les carcinomes rénaux à cellules chromophobes (CCRCh) ou dans les oncocytomes (OC). (p**** =<0,0001 ; p*=0,039 ; ns=non significatif)

b) Distinction carcinome rénal à cellules chromophobes / oncocytome

- **Carcinomes rénaux à cellules chromophobes CK7 négatifs**

L'ensemble des données est résumé dans le Tableau 4. Parmi les carcinomes rénaux à cellules chromophobes, 21% (13/62) n'exprimaient pas ou avaient une expression de moins de 6% des cellules tumorales pour la CK7 (C1-13). Les carcinomes rénaux à cellules chromophobes CK7 négatifs étaient de variant classique ou mixte (n=9) et de variant éosinophile (n=4). Pour éliminer une hétérogénéité de marquage de la CK7, l'étude immunohistochimique était complétée sur lame entière : 4 carcinomes à cellules chromophobes étaient positifs avec un marquage en plages de 10 à 45% des cellules tumorales mais 9 carcinomes rénaux à cellules chromophobes restaient négatifs vis à vis de l'anticorps anti-CK7.

Sept des 9 carcinomes rénaux à cellules chromophobes CK7 négatifs présentaient un marquage positif pour l'anticorps anti-Ber EP4 sur TMA. L'anticorps anti-Ber EP4 a également été réalisé sur lame entière. L'un des deux carcinomes rénaux à cellules chromophobes Ber-EP4 négatifs sur TMA (C13) avait un marquage positif pour l'anticorps anti-Ber EP 4 sur lame entière avec 20% des cellules tumorales marquées. Un seul carcinome rénal à cellules chromophobes (C2) était négatif pour les anticorps anti-CK7 et anti-Ber EP4 sur lame entière.

Tableau 4 : carcinomes rénaux à cellules chromophobes CK7 négatifs (C1 à C13), étude IHC : pourcentage de cellules tumorales exprimant les anticorps anti-CK7 sur TMA et sur lame entière, anti-Ber EP4, anti S100A1 anti Cycline D1, anti-EGFR, anti-GATA3 et anti-CD117 sur TMA.

CCRCh CK7-	type de variant	CK7 TMA	CK7 LE	Ber EP4 TMA	S100A1	Cycline D1	EGFR	GATA3	CD117
C1	classique ou mixte	1	1	75	0	20	70	0	50
C2	éosinophile	2	2	1	100	5	0	0	95
C3	classique ou mixte	1	10	100	0	80	10	0	55
C4	éosinophile	5	20	100	0	100	0	0	90
C5	classique ou mixte	0	1	30	0	20	0	0	0
C6	classique ou mixte	0	3	65	0	40	55	0	20
C7	classique ou mixte	1	40	95	0	15	90	0	80
C8	classique ou mixte	2	4	20	0	45	0	0	15
C9	classique ou mixte	1	2	65	0	50	1	0	50
C10	éosinophile	0	1	100	0	40	0	0	0
C11	éosinophile	1	3	98	1	1	90	0	0
C12	classique ou mixte	2	45	35	0	60	0	0	0
C13	classique ou mixte	1	1	1	80	50	0	0	1

TMA=Tissu Micro-Array ; LE=lame entière

- **Oncocytomes S100A1 négatifs**

L'ensemble des données sont résumé dans le Tableau 5. Parmi les oncocytomes, 26% (9/35) n'exprimaient pas ou présentaient moins de 6% de cellules tumorales marquées avec une intensité modérée à forte pour l'anticorps anti-S100A1 sur TMA.

Un oncocytome (O9) présentait un marquage sur TMA et lame entière de 15% des cellules tumorales pour l'anticorps anti-Ber EP4 mais était négatif pour l'anticorps anti-CK7. Cette tumeur avait une morphologie typique d'oncocytome.

Tableau 5 : oncocytomes S100A1 négatifs (O1 à O9) , étude IHC : pourcentage de cellules tumorales exprimant les anticorps anti-S100A1, anti-CK7 , anti-Ber EP4, anti Cycline D1, anti-EGFR, anti-GATA3 et anti-CD117.

oncocytomes	S100A1	CK7	Ber EP4	CyclineD1	EGFR	GATA3	CD117
S100A1-							
O1	3	5	1	1	0	0	90
O2	1	1	0	5	0	0	100
O3	5	5	1	40	0	0	95
O4	1	1	0	1	0	0	1
O5	2	0	3	5	0	0	100
O6	0	1	1	5	0	0	5
O7	2	0	0	1	0	0	10
O8	2	1	0	5	0	0	5
O9	3	1	15	85	0	0	100

- **Classement des tumeurs regroupées sur TMA grâce à un panel IHC optimal**

Les anticorps anti-CK7, anti-S100A1, et anti-Ber-EP4 ont été sélectionnés en raison de leur relative bonne sensibilité et/ou spécificité (Tableau 6) puis combinés pour aboutir à un panel IHC optimal. Une expression de la CK7 par plus de 5% des cellules tumorales permettait de classer correctement 49 des 62 carcinomes à cellules chromophobes. La sensibilité de la CK7 est donc de 79% et la spécificité de 100% (Tableau 6).

Tableau 6 : expression des 6 anticorps dans les carcinomes rénaux à cellules chromophobes et les oncocytomes. Sensibilité, spécificité, VPP, VPN des différents immunomarqueurs pour distinguer les carcinomes rénaux à cellules chromophobes des oncocytomes

	CCRCh (n=62) nb de tumeurs positives	oncocytome (n=35) nb de tumeurs positives	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
CK7	49	0	79	100	100	62
Ber-EP4	58	3	94	92	95	89
S100A1	6	26	74	90	81	86
cycline D1	47	21	60	24	31	52
EGFR	42	2	68	94	95	63
GATA 3	7	0	11	100	100	39

VPP= valeur prédictive positive ; VPN= valeur prédictive négative

Parmi les tumeurs CK7 négatives, une expression de la S100A1 par plus de 5% des cellules tumorales avec une intensité modérée ou forte était retrouvée pour 26 des 35 oncocytomes soit une sensibilité de 74%. Deux carcinomes rénaux à cellules chromophobes (cas C2 et C13) avaient une expression significative pour la S100A1 (Figure 11). La spécificité était donc de 90%.

Une expression de Ber EP4 par plus de 10% des cellules tumorales permettait de classer 11 des 13 carcinomes rénaux à cellules chromophobes CK7 négatifs. La spécificité était de 91% avec seulement 3 oncocytomes qui présentaient une expression de Ber-EP4 (Figure 11). Sur lame entière, les 2 oncocytomes S100A1 positif (cas O10-11) présentaient un marquage focal de cellules isolées ou de petits groupes avec l'anticorps anti CK7, considéré comme négatif.

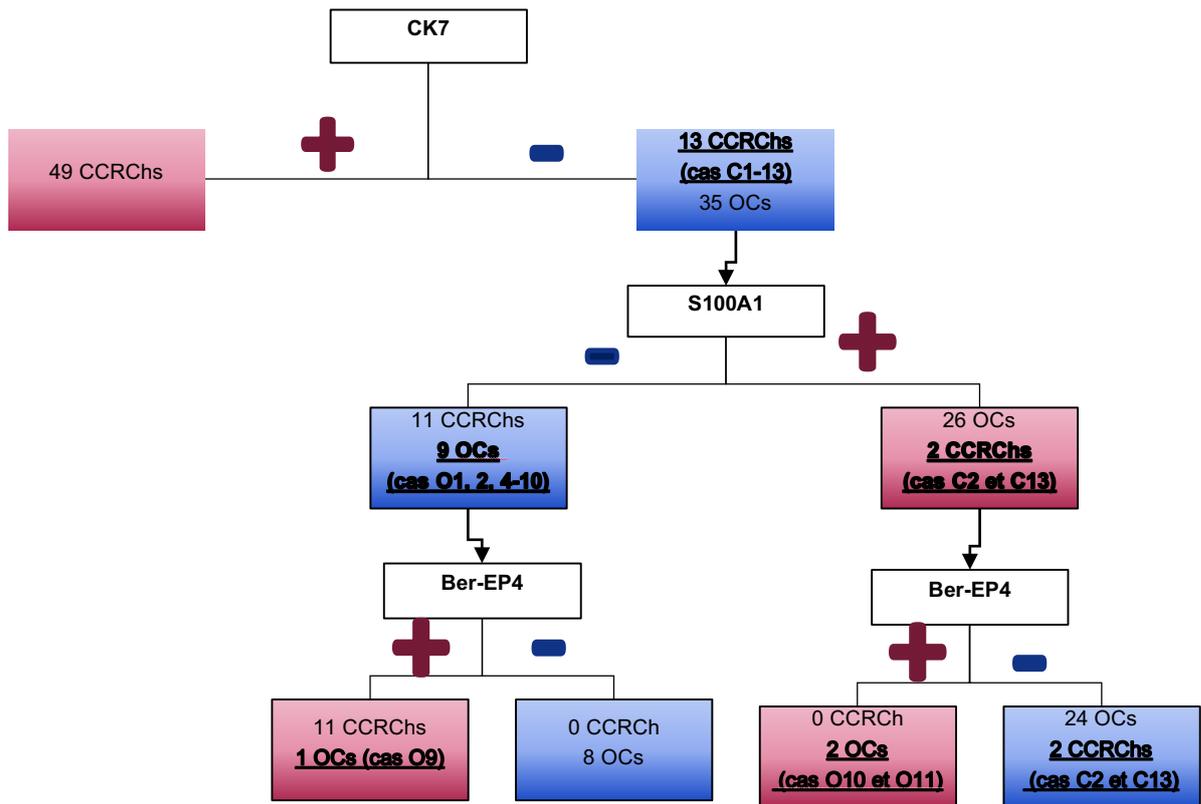


Figure 11 : panel d'immunomarqueurs : CK7, S100A1 et Ber EP4 permettant de classer de façon optimale les tumeurs regroupées sur TMA. (CCRCh(s)= carcinomes rénaux à cellules chromophobes ; OC(s)=oncocytomes)

L'algorithme diagnostique CK7/S100A1/Ber EP4 permettait donc de classer correctement 92 (95%) des 97 tumeurs oncocytaires incluses sur TMA (Figure 11). Un profil CK7 positif ou CK7 négatif/S100A1 négatif/Ber EP4 positif permettait d'identifier 60 des 62 carcinomes rénaux à cellules chromophobes avec une sensibilité et une spécificité de 97%. Un profil CK7 négatif/S100A1 positif/Ber EP4 négatif ou CK7 négatif/S100A1 négatif/Ber EP4 négatif permettait d'identifier 32 des 35 oncocytomes avec une sensibilité de 91% et une spécificité de 97%.

- **Panel ihc avec les anticorps anti-CK7, anti-S100A1, anti-Ber EP4 réalisé sur lame entière**

Afin de tester le panel immunohistochimique sur lame entière, 10 patients opérés en 2016 de 5 oncocytomes (O-LE1 à 5) et de 5 carcinomes rénaux à cellules chromophobes (C-LE1 à 5) ont été sélectionnés (Tableau 7). Un marquage avec l'anticorps anti-CK7 était considéré comme positif si un marquage en plages des cellules tumorales était observé. Seul un carcinome rénal à cellules chromophobes de variant éosinophile (C-LE4) était négatif pour l'anticorps anti-CK7 avec 2% de cellules tumorales marquées sous forme de cellules isolées. Cependant cette tumeur était positive pour l'anticorps anti-Ber EP 4 avec un marquage de 98% des cellules tumorales. Les 5 carcinomes rénaux à cellules chromophobes étaient négatifs vis-à-vis de l'anticorps anti-S100A1 et présentaient un marquage diffus pour l'anticorps anti-Ber EP4.

Seul un oncocytome (O-LE3) avait un marquage pour l'anticorps anti-CK7 en plages de 15% des cellules tumorales. Cette tumeur avait un marquage focal (considéré comme négatif) pour les anticorps anti-S100A1 et Ber EP4. Les autres oncocytomes présentaient un marquage focal considéré comme négatif pour les anticorps anti CK7 et anti-Ber-EP4. Le marquage avec l'anticorps anti-S100A1 était soit diffus ou soit focal et l'intensité du marquage de l'anticorps anti-S100A1 était modérée.

Tableau 7 : panel IHC avec les anticorps anti-CK7, anti S100A1 et anti Ber EP4 réalisé sur 5 carcinomes rénaux à cellules chromophobes (C-LE1 à 5) et 5 oncocytomes (O-LE1 à 5)

tumeurs	type histologique	CK7	CK7 RCT	S100A1	Ber EP4
C-LE1	chromo de variant classique ou mixte	15	plages de cellules	0	80
C-LE2	chromo de variant classique ou mixte	50	plages de cellules	0	80
C-LE3	chromo de variant classique ou mixte	30	plages de cellules	1	70
C-LE4	chromo de variant éosinophile	2	cellules isolées	0	98
C-LE5	chromo de variant éosinophile	65	plages de cellules	0	70
O-LE1	oncocytome	3	cellules isolées	98	8
O-LE2	oncocytome	0	0	40	1
O-LE3	oncocytome	15	plages de cellules	3	6
O-LE4	oncocytome	8	cellules isolées	10	1
O-LE5	oncocytome	5	cellules isolées	10	0

RCT=répartition des cellules tumorales

3. Caractérisation des tumeurs hybrides

La relecture des tumeurs oncocytaires rénales opérées au CHRU de Lille a permis d'identifier 11 patients (TH1-TH11), présentant une ou des tumeurs hybrides . Les patients TH1 à TH8 présentaient une tumeur hybride solitaire tandis que les patients TH9, TH10, TH11 présentaient des tumeurs hybrides multiples. Les tumeurs des patients TH5 et TH8 avaient été classées initialement en carcinomes rénaux à cellules chromophobes. Pour les autres tumeurs, elles avaient été classées initialement en tumeurs hybrides.

a) Données CLINIQUES

- **Age**

Pour les 11 patients inclus, l'âge moyen était de 50,6 ans, avec des extrêmes de 23 à 75 ans (Tableau 8). Les patients avec une tumeur hybride solitaire avaient un âge moyen de 46,5ans et ceux avec des tumeurs hybrides multiples avaient un âge moyen de 55 ans.

- **Sexe**

Une prédominance masculine était observée avec 7 hommes (64%) pour 4 femmes (36%) (Tableau 8).

- **Antécédents et recherche de syndrome de BHD**

Seuls 3 patients présentaient un symptôme pouvant évoquer un syndrome de BHD (Tableau 8):

- Patiente TH4 : un pneumothorax
- Patient TH9 : des kystes pulmonaires, des pneumothorax et des fibrofolliculomes (Figure 12)
- Patient TH11 : des fibrofolliculomes

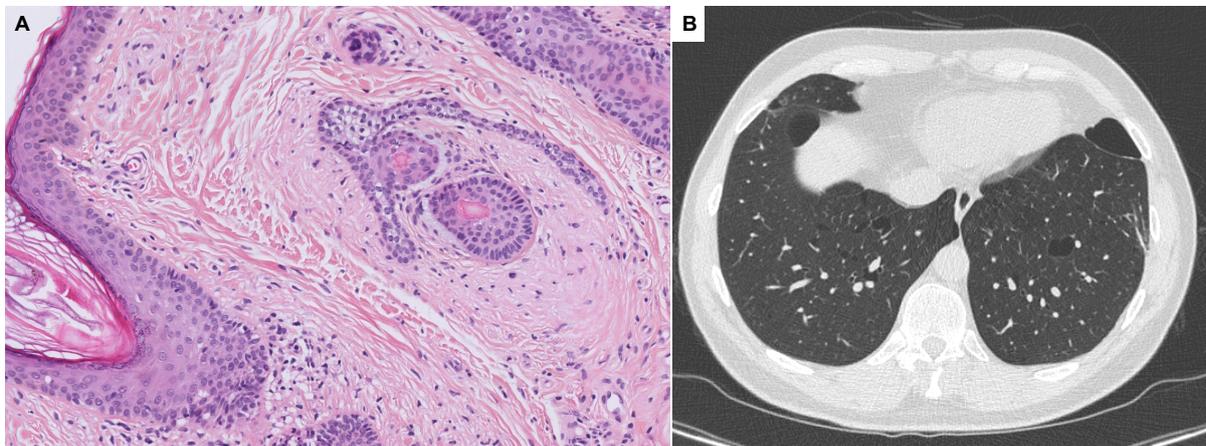


Figure 12 : patient TH9 : A/ fibrofolliculome (x20): prolongements épithéliaux basophiles au sein d'un stroma fibreux et muscineux riche en cellules fibroblastiques B / kystes pulmonaires: cavités aériennes de taille variable arrondies cernées par une paroi régulière d'épaisseur variable

Aucun patient ne présentait d'antécédents familiaux ou personnels de tumeur rénale. Des signes cutanés ou pulmonaires évocateurs de syndrome de BHD n'étaient pas rapportés dans la famille des 11 patients.

Une recherche d'une mutation du gène de la *FOLLICULINE* a été effectuée chez 6 patients compte tenu des antécédents personnels, de l'âge ou du caractère multiple des tumeurs (Tableau 8):

- Patient TH9 : mutation du gène de la *FOLLICULINE*.
- Patient TH4 et TH11 : absence de mutation du gène de la *FOLLICULINE*.
- Patient TH7, TH8 et TH10 : analyse en cours.

- **Présentation clinique**

Le diagnostic était fortuit sauf pour la patiente TH8 qui présentait des douleurs lombaires.

Les patients avec des tumeurs hybrides multiples présentaient au diagnostic :

- 7 tumeurs rénales synchrones bilatérales pour le patient TH9
- 20 tumeurs rénales synchrones bilatérales pour le patient TH10
- 5 tumeurs rénales synchrones bilatérales pour le patient TH11

- **Evolution clinique**

La durée moyenne de suivi était de 38,4 mois (2-69 mois). Un patient (TH3) était rapidement perdu de vue (2 mois après la chirurgie). Pour les 10 autres patients dont le suivi était supérieur à 12 mois, il n'était pas noté de récurrence tumorale ou de métastase à distance (Tableau 8).

Tableau 8 : données cliniques des patients présentant une tumeur hybride solitaire (TH1 à TH8) ou des tumeurs hybrides multiples (TH9 à H 11)

CLINIQUE	Age (ans)	Sexe	Antécédents personnels	BHD confirmé	Récidive locale	Métastase
TH1	75	F	non	ND	non	non
TH2	65	F	non	ND	non	non
TH3	62	M	non	ND	non	non
TH4	49	F	pneumothorax	non	non	non
TH5	43	M	non	ND	non	non
TH6	39	M	non	ND	non	non
TH7	33	M	non	En cours	non	non
TH8	23	F	non	En cours	non	non
TH9	39	M	Kystes pulmonaires Pneumothorax Fibrofolliculomes	oui	non	non
TH10	57	M	non	En cours	non	non
TH11	69	M	Fibrofolliculomes Polykystose rénale	non	non	non

F=Féminin ; M=Masculin ; ND= non disponible

*b) Données MACROSCOPIQUES***• Type de chirurgie**

Une néphrectomie partielle avait été réalisée pour 10 patients (Tableau 9). Le patient TH5 avait bénéficié d'une néphrectomie radicale en raison d'une volumineuse masse tumorale polaire supérieure gauche qui arrivait au contact du hile.

Pour les patients avec des tumeurs multiples, le nombre de tumeurs prises en charge était :

- 3 tumeurs pour les patients TH9 et TH11
- 8 tumeurs pour le patient TH10

• Taille et aspect

La taille tumorale moyenne était de 3,4 cm (1,3-7,5 cm) pour les tumeurs hybrides solitaires et de 2,4 cm (0,7-8cm) pour les tumeurs hybrides multiples (Tableau 9).

Les tumeurs étaient de couleur beige ou jaune et plus rarement brune. Elles étaient plutôt bien limitées à l'exception des tumeurs des patients TH5 et TH10 qui présentaient un envahissement de la graisse péri-rénale. Seules 2 tumeurs présentaient une cicatrice fibreuse centrale (Figure 13) (Tableau 9). Pour l'ensemble des tumeurs, il n'était pas mis en évidence de nécrose à l'examen macroscopique.



Figure 13 : photo macroscopique de la tumeur du patient TH7 : tumeur bien limitée de couleur jaune avec présence d'une cicatrice fibreuse centrale.

La stadification TNM (Annexe 1) était :

- pT1a pour les tumeurs des patients TH2, TH4, TH6, TH7, TH9
- pT1b pour les tumeurs des patients TH1, TH3, TH8
- pT2a pour les tumeurs du patient TH11
- pT3a pour les tumeurs des patients TH5 et TH10

Tableau 9 : données macroscopiques des patients présentant une tumeur hybride solitaire (TH1 à TH8) ou des tumeurs hybrides multiples (TH9 à H 11)

MACROSCOPIE	Latéralité	Type de chirurgie	Taille (cm)	Cicatrice centrale
TH1	Gauche	Néphrectomie partielle	5,5	non
TH2	Droite	Néphrectomie partielle	1,3	non
TH3	Gauche	Néphrectomie partielle	5,5	non
TH4	Droite	Néphrectomie partielle	1,7	non
TH5	Gauche	Néphrectomie radicale	7,5	non
TH6	Droite	Néphrectomie partielle	2	non
TH7	Gauche	Néphrectomie partielle	4	oui
TH8	Droite	Néphrectomie partielle	5	non
TH9	Bilatérale	Néphrectomie partielle	1,8-3,5	non
TH10	Bilatérale	Néphrectomie partielle	0,7-3,5	non
TH11	Bilatérale	Néphrectomie partielle	2-8	oui

Pour la taille des tumeurs hybrides multiples : min-max

*c) Données MICROSCOPIQUES***• Architecture**

Les tumeurs hybrides avaient une architecture variée : en nids, solide, tubulaire et/ou tubulo-kystique (Tableau 10). La tumeur du patient TH2 présentait focalement une architecture papillaire. Le contingent oncocyttaire avait préférentiellement une architecture en nids ou solide, tandis que les contingents chromophile et chimère avaient une architecture solide ou tubulaire.

Le stroma était œdémateux (41%), hyalin (9%), grêle (32%) ou œdémateux et hyalin (18%). Dans le contingent chromophile et plus rarement chimère, des vaisseaux hyalinisés étaient ponctuellement observés.

Aucune tumeur ne présentait un contingent sarcomatoïde ou des foyers de nécrose.

• Modèle mosaïque/mixte

Un modèle mosaïque (Tableau 10), défini par la répartition des contingents de cellules chimères, oncocytaires et chromophobes dans des secteurs différents au sein de la même masse tumorale, était retrouvé pour 45% des tumeurs hybrides. Certaines tumeurs (Figure 15) associaient à la fois un modèle mosaïque et un modèle mixte (Tableau 10). Ce double modèle était retrouvé dans 45% des tumeurs hybrides. Une tumeur (patient TH4) comportait 2 masses tumorales distinctes voisines séparées par une travée fibreuse, l'une de ces masses correspondait à un carcinome rénal à cellules chromophobes et l'autre masse à un oncocytome, sans

contingent chimère individualisé. La tumeur du patient TH3 présentait 3 plages bien séparées correspondant aux contingents oncocytaires, chimère, et chromophile (Figure 14).

- **Contingent prédominant**

Le contingent prédominant est chimère pour 41% des tumeurs, oncocytaires pour 41% des tumeurs, chromophile pour 4% des tumeurs et mixte oncocytaires/chromophile pour 14% des tumeurs (Tableau 10).

- **Transition entre les différents contingents et rapport avec le rein non tumoral**

La transition entre les contingents oncocytaires et chromophiles était progressive (Figure 15) sous forme de cellules chimères pour 62% des tumeurs hybrides et brutale (Figure 14, Figure 16) sans présence de cellules chimères pour 38% des tumeurs hybrides (Tableau 10).

Pour l'ensemble des tumeurs hybrides unifocales, la transition avec le rein non tumoral était nette, sans oncocytose des tubules rénaux. Tandis que 2 des 3 patients avec des tumeurs rénales multiples (TH10 et TH11) présentaient une oncocytose des tubules rénaux.

Tableau 10 : données microscopiques générales des patients présentant une tumeur hybride solitaire (TH1 à TH8) ou des tumeurs hybrides multiples (TH9 à H 11).

MICROSCOPIE	Architecture	Modèle	Contingent prédominant	Transition entre les contingents
TH1	Nids, solide, tubulokystique	Mixte et mosaïque	Oncocytaire	Progressive
TH2	Nids, solide, tubulokystique, papillaire	Mixte et mosaïque	Chimère	Progressive
TH3	Nids, solide	Plages séparées	Oncocytaire	Brutale
TH4	Solide, tubulaire	Plages séparées	Oncocytaire et chromophile	Brutale
TH5	Nids, solide, tubulokystique	Mixte et mosaïque	Oncocytaire	Progressive
TH6	Nids, solide	Mosaïque	Chimère	Progressive
TH7	Nids, solide, tubulaire	Mixte et mosaïque	Chimère	NA*
TH8	Solide	Mosaïque	Oncocytaire	Brutale
TH9	Nids, solide, tubulokystique	Mosaïque	Oncocytaire	Brutale
TH10	Nids, solide, tubulokystique	Mixte et mosaïque	Oncocytaire, chimère ou chromophile	Progressive ou brutale
TH11	Nids, solide, tubulokystique	Mosaïque	Oncocytaire ou chimère	Progressive

NA* = non applicable car absence de contingent de cellules chromophobes

- **Aspects cellulaires du contingent chimère**

Un contingent de cellules chimères était retrouvé dans 68% des tumeurs hybrides uniques ou multiples. La taille des cellules chimères était de 1,5 à 2 fois celle d'un oncocyte classique.

Les cellules chimères avaient un cytoplasme éosinophile granuleux à l'exception des tumeurs du patient TH6 et TH7 (Tableau 11). La tumeur du patient TH6 comportait 50% de cellules éosinophiles, 30% de cellules au cytoplasme pâle réticulé et 20% de cellules vacuolisées. La tumeur du patient TH7 comportait 95% de cellules éosinophiles et 5% de cellules au cytoplasme pâle et réticulé.

Les contours cytoplasmiques (Tableau 11) des cellules chimères étaient visibles (87% des tumeurs avec un contingent chimère) et plus rarement marqués (13% des tumeurs avec un contingent chimère).

Les noyaux (Tableau 11) des cellules chimères sont globalement ronds à la chromatine homogène, plus rarement marginée. Un ou des petits nucléoles étaient observés. Dans une de ces deux tumeurs, les cellules chimères au cytoplasme pâle réticulé avaient des cadres cytoplasmiques mais conservaient un noyau rond (patient TH6). Des halos clairs péri-nucléaires (Tableau 11) étaient retrouvés dans 87% des tumeurs avec un contingent chimère. Les binucléations étaient fréquentes pour 67% des tumeurs avec un contingent chimère. Des noyaux incisés ou des pseudo-inclusions (Tableau 11) étaient observés dans 27% des tumeurs avec un contingent chimère. Une mitose était individualisée dans le contingent chimère pour la tumeur du patient H1.

Tableau 11 : données cytologiques du contingent chimère des patients présentant une tumeur hybride solitaire (TH1 à TH8) ou des tumeurs hybrides multiples (TH9 à H 11).

CYTOLOGIE Contingent chimère	Cytoplasmes	Contours cytoplasmiques	Halo péri- nucléaire	Noyaux
TH1	Eosinophiles granuleux	Visibles	Oui	Ronds et binucléations
TH2	Eosinophiles granuleux	Visibles	Oui	Ronds, binucléations, incisurés et pseudo- inclusions
TH3	Eosinophiles granuleux	Visibles	Non	Ronds et binucléations
TH4	NA	NA	NA	NA
TH5	Eosinophiles granuleux	Visibles	Oui	Ronds, binucléations, incisurés et pseudo- inclusions
TH6	Eosinophiles granuleux, pâles réticulés ou vacuolisés	Marqués	Oui	Ronds et binucléations
TH7	Eosinophiles granuleux ou pâles réticulés	Visibles	Oui	Ronds, binucléations, incisurés et pseudo- inclusions
TH8	Eosinophiles granuleux	Marqués	Oui	Ronds et binucléations
TH9	NA	NA	NA	NA
TH10	Eosinophiles granuleux	Visibles	Oui	Ronds, binucléations, et pseudo-inclusions
TH11	Eosinophiles granuleux	Visibles	Oui	Ronds, binucléations, incisurés

NA= non applicable car absence de contingent de cellules chimères

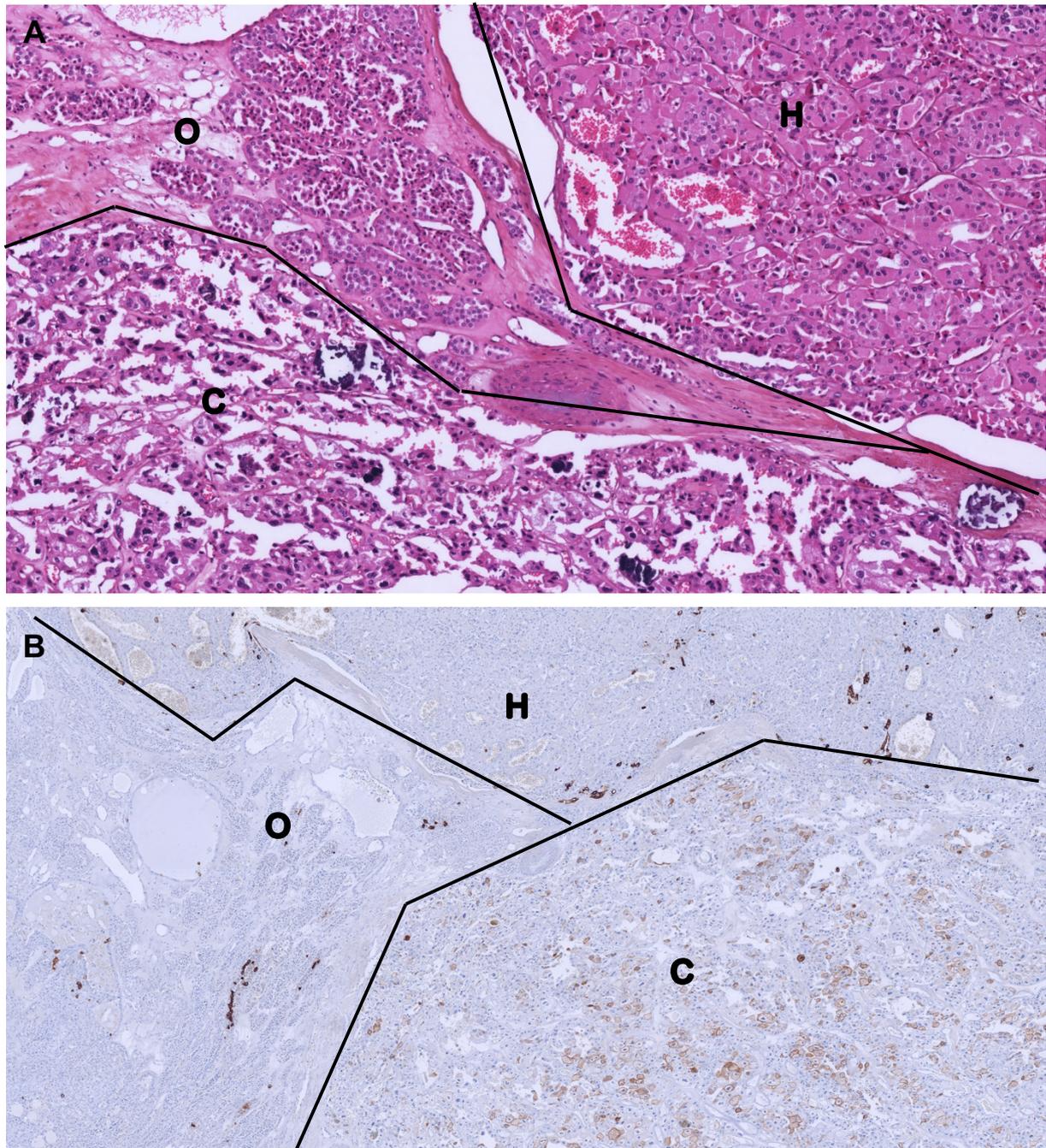


Figure 14 : étude microscopique et phénotypique de la tumeur du patient TH3 , A/ tumeur hybride avec les trois contingents séparés dans des plages différentes(x10) ; B/ étude immunohistochimique avec l'anticorps anti-CK7 montrant un marquage cytoplasmique à renforcement membranaire de petites plages de cellules chromophobes et un marquage ponctuel des cellules des contingents hybride et oncocytaires (x4). (O= contingent oncocytaires, C= contingent chromophobe, H=contingent chimère)

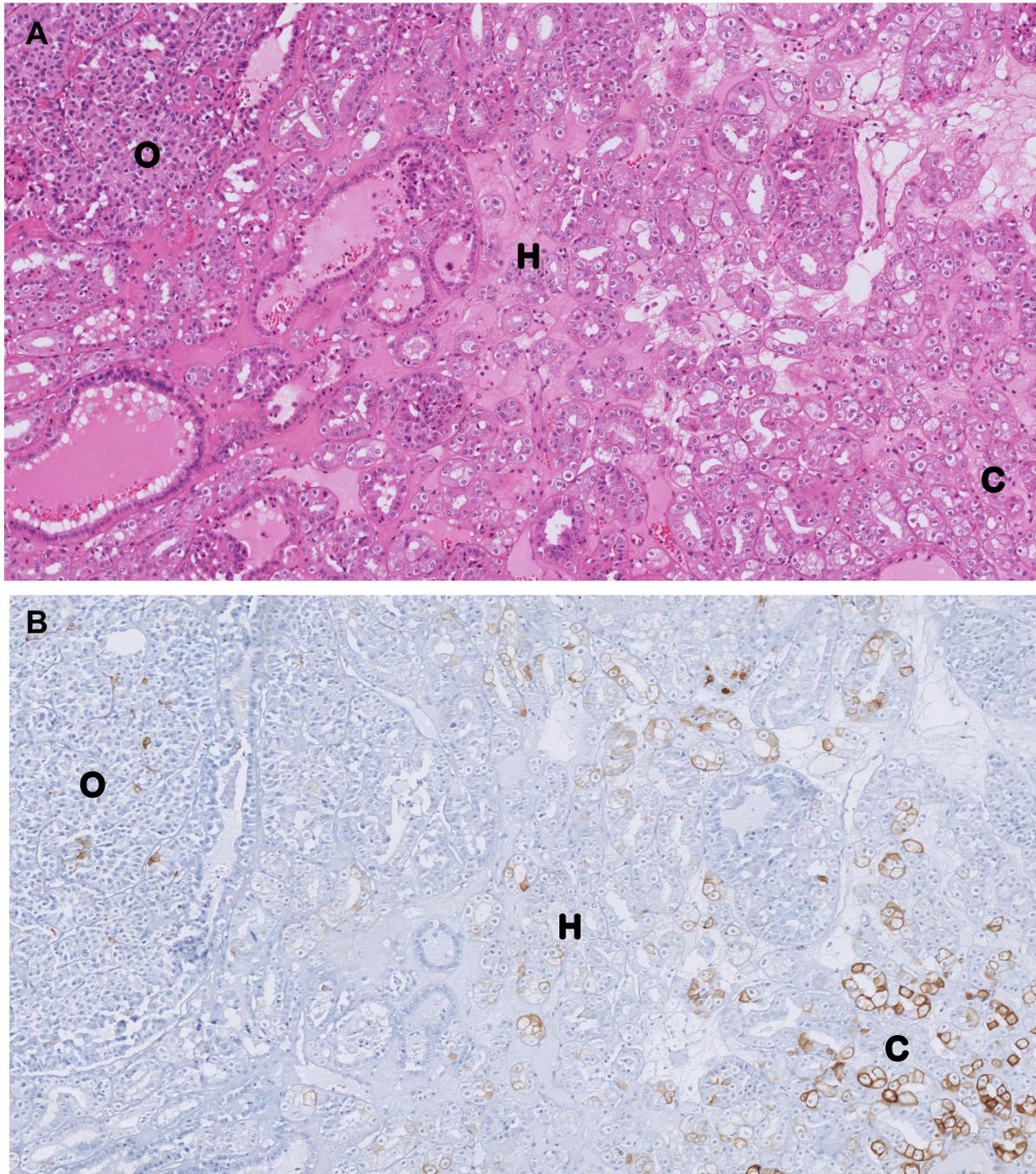


Figure 15: étude microscopique et phénotypique de la tumeur TH2, A/ tumeur hybride avec un modèle mosaïque montrant une plage séparée faite exclusivement de cellules oncocytaires (à gauche), associée à un modèle mixte montrant un mélange de cellules chimères et chromophobes devenant de plus en plus de morphologie chromophobe (à droite) (x10) ; B/ étude immunohistochimique avec l'anticorps anti-CK7 : marquage ponctuel de cellules isolées dans le contingent oncocyttaire et marquage membranaire modéré à intense des cellules de morphologie chromophobe et de quelques cellules chimères au noyau rond (x10). (O= contingent oncocyttaire, C= contingent chromophobe, H=contingent chimère)

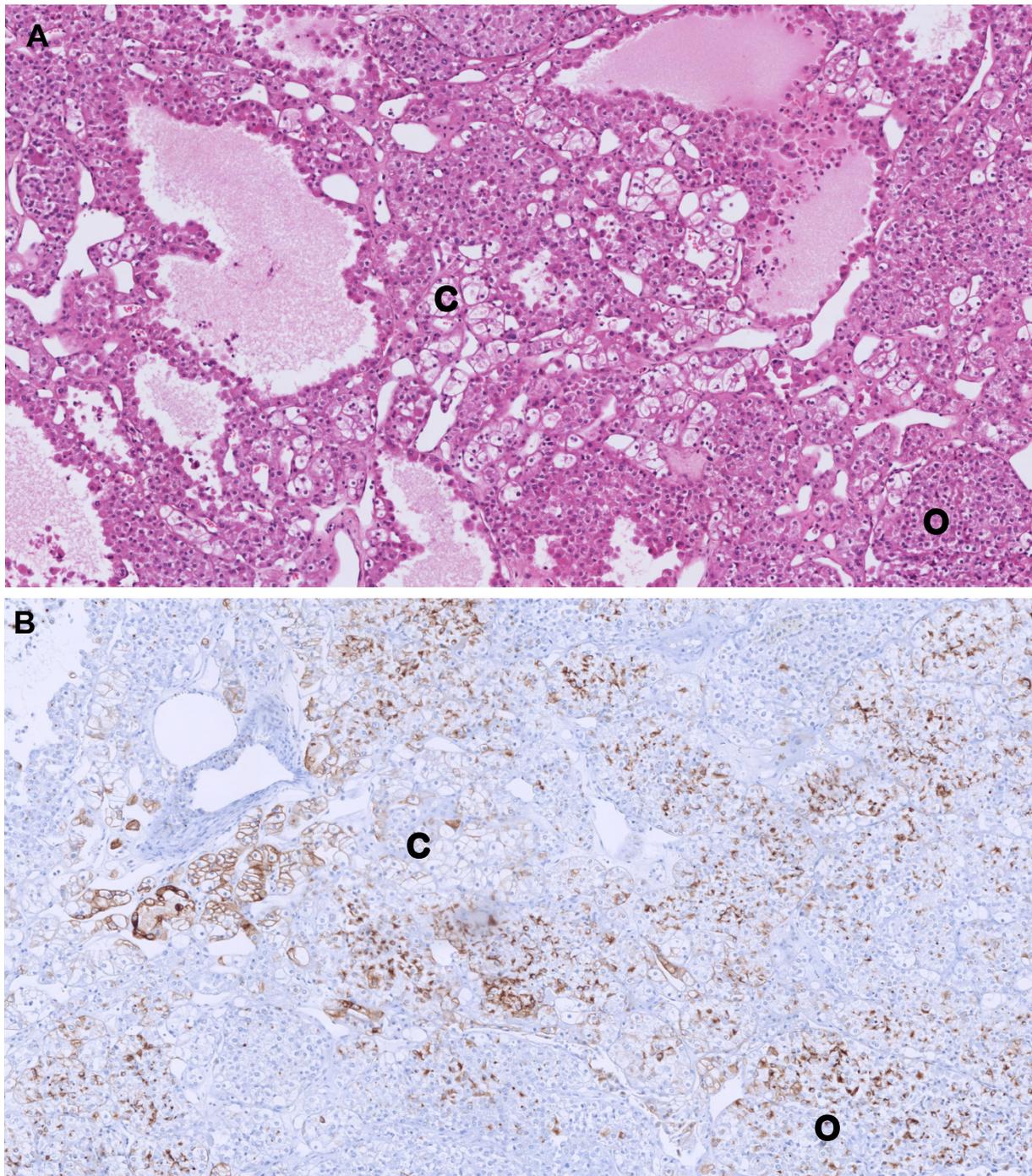


Figure 16 : étude microscopique et phénotypique d'une des tumeurs du patient TH9, A/ tumeur hybride avec un modèle mosaïque et une transition brutale entre les contingents de cellules oncocytaires et chromophobes (cellules au cytoplasme pâle et réticulé), dans les zones tubulokystiques aspect en clou de tapisserie des cellules oncocytaires qui se détachent dans la lumière (x10) ; B/ étude immunohistochimique avec l'anticorps anti-CK7 : marquage membranaire intense d'un grand nombre de cellules chromophobes et marquage cytoplasmique parfois paranucléaire en dot dans les cellules oncocytaires. (O= contingent oncocyttaire, C= contingent chromophobe, H=contingent chimère)

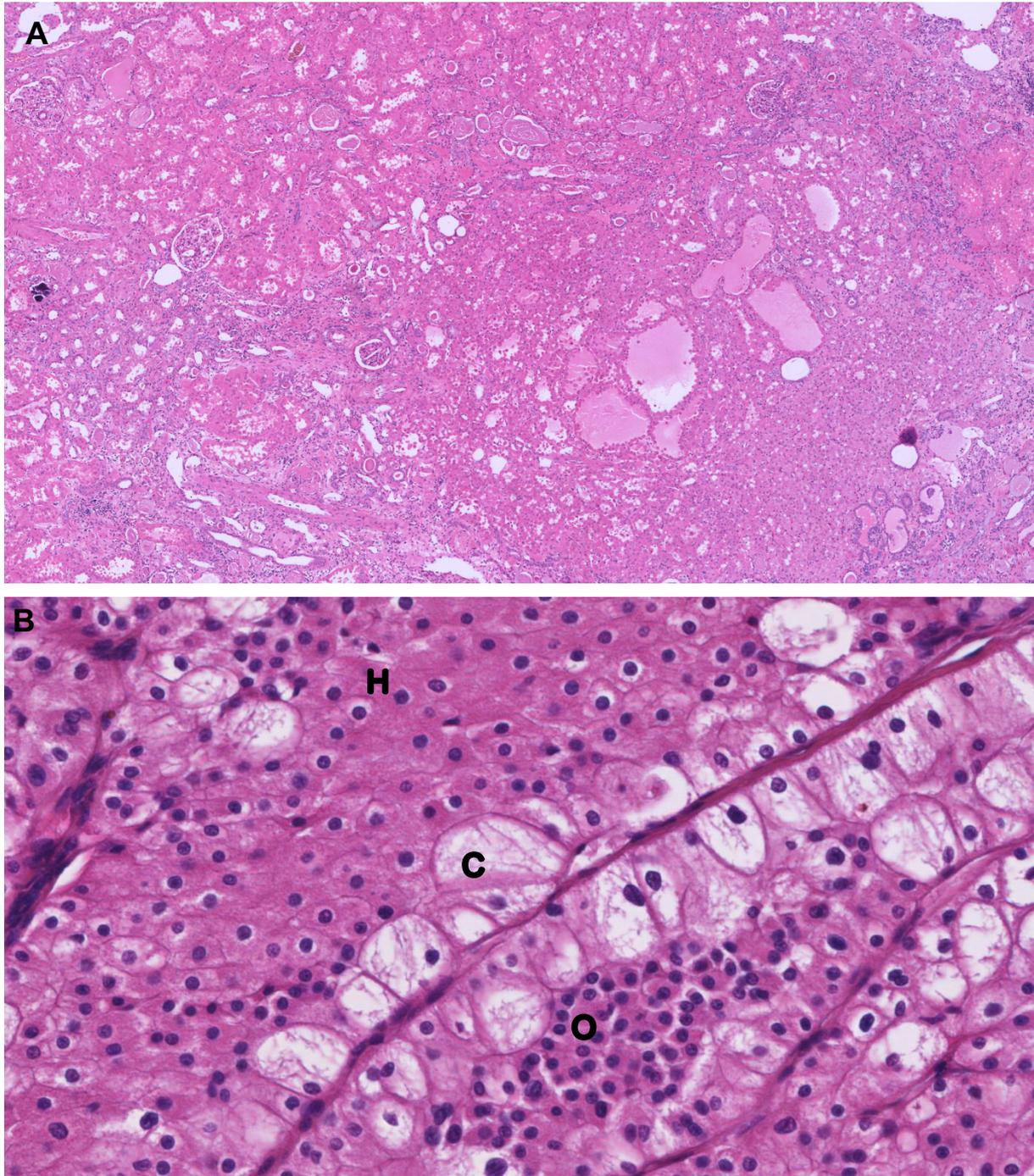


Figure 17 : A/ tumeur hybride de 2 cm du patient TTH11 : transition floue entre la tumeur et le rein non tumoral avec une oncocytose des tubes rénaux (à gauche) et un nodule (à droite) de cellules oncocytaires comportant des kystes bordés par des cellules avec aspect en clou de tapissier ; B/ tumeur hybride du patient TH8 : i) cellules chimères (H) avec des cellules éosinophiles de plus grandes tailles que les cellules oncocytaires, aux contours visibles, au noyau rond à la chromatine homogène, présentant focalement des halos clairs périnucléaires ; ii) des cellules chromophobes (C) au cytoplasme pâle, au noyau allongé incisé et réticulé ; iii) des cellules oncocytaires (O) aux contours cytoplasmiques non visibles et au noyau rond.

d) Etude immunohistochimique

L'étude immunohistochimique a été réalisée sur 9 tumeurs comportant un contingent de cellules chimères (patients TH1, TH2, TH3, TH5, TH6, TH7, TH8, TH10 et TH11) et deux tumeurs ne présentant pas un contingent de cellules chimères (patients H4 et TH9).

Pour 5 tumeurs, les cellules chimères étaient négatives pour les anticorps anti-CK7 et anti-Ber EP4 et positives pour l'anticorps anti-S100A1. Les tumeurs avec modèle mixte/mosaïque (TH2, TH7, TH10), où les cellules chimères et chromophobes étaient mélangées, avaient une positivité vis-à-vis des anticorps anti-CK7, anti Ber EP4 et anti-S100A1. Les cellules chimères de la tumeur TH8 n'exprimaient pas la CK7 ou la S100A1 (Tableau 12).

Quand les cellules chromophobes étaient nombreuses donc nettement individualisées, elles exprimaient l'anticorps anti-CK7 (Figure 14 B et Figure 15 B) et anti Ber-EP4 ou uniquement l'anticorps anti-Ber EP4. Les cellules oncocytaires étaient positives pour l'anticorps anti S100A1 dans les tumeurs de 8 patients .

Les tumeurs hybrides étudiées présentaient un marquage pour l'anticorps anti-CD117 dans l'ensemble des contingents à l'exception de la tumeur du patient TH4 qui était négative à la fois dans les contingents oncocytaire et chromophobe.

Tableau 12 : étude immunohistochimique des tumeurs hybrides solitaires (TH1 à TH8) ou des tumeurs hybrides multiples (TH9 à H 11).

Tumeurs hybrides	Contingent(s) évalué(s)	CK7 PCT	CK7 RCT	S100A1 PCT	Ber EP4 PCT
TH1	Hybride	2	cellules isolées	1	0
TH2	Hybride et chromophile	6	cellules isolées	95	95
TH3	Hybride	3	petits groupes	90	0
TH4	Chromophile	0	0	ND	100
TH5	Hybride et chromophile	1	cellules isolées	80	1
TH6	Hybride	0	0	3	0
TH7	Hybride	10	cellules isolées ou petits groupes	100	15
TH8	Hybride	0	0	0	0
TH9	Chromophile	70	plages de cellules	0	100
TH10	Hybride et chromophile	50	plages de cellules	60	50
TH11	Hybride	0	0	20	0

PCT=pourcentage de cellules tumorales marquées ; RCT= répartition des cellules tumorales marquées

Pour les patients TH8 et TH9 (tumeur de 3cm), l'étude immunohistochimique avec les anticorps anti-CK7 et anti-Ber EP4 était positive de façon diffuse en plage sur les cellules de morphologie oncocyttaire avec un marquage membranaire incomplet et cytoplasmique parfois en dot paranucléaire (patient TH9) pour l'anticorps anti-CK7 (Figure 16 B).

4. Caractérisation des tumeurs oncocytaires inclassables

Cinq tumeurs (4 tumeurs uniques des patients I1 à I4 et une des 3 tumeurs du patient I8) avaient été initialement classées en carcinomes rénaux à cellules chromophobes. Deux tumeurs (tumeur unique des patients I5 et I7) avaient été initialement classées en oncocytomes. Trois tumeurs (1 tumeur unique du patient I6 et 2 des 3 tumeurs du patient I8) étaient initialement bien diagnostiquées en tumeurs inclassables.

a) Données CLINIQUES :

- **Age et sexe**

Les 8 tumeurs oncocytaires inclassables survenaient chez 4 hommes et 4 femmes âgés de 46 à 71 ans (âge moyen de 58 ans) (Tableau 13).

- **Antécédents et recherche de syndrome de BHD**

La patiente I6 présentait un carcinome rénal à cellules chromophobes de variant éosinophile synchrone (1,2 cm, homolatéral) et la patiente I7 un carcinome à cellules claires synchrone (8 cm , controlatéral). Le patient I8 présentait 3 tumeurs rénales oncocytaires inclassables et 2 carcinomes rénaux à cellules chromophobes bilatéraux synchrones associés à des kystes pulmonaires bilatéraux et des fibrofolliculomes, évocateur d'un syndrome de BHD. Une recherche de mutation du gène de la *FOLLICULINE* est en cours (Tableau 13).

- **Présentation clinique :**

La circonstance de diagnostic était fortuite à l'exception de la patiente I7, qui présentait des douleurs abdominales.

- **Evolution clinique**

La durée moyenne de suivi était de 33,6 mois (4-96 mois). Le patient I1 était perdu de vu après 5 mois de suivi. Aucune récurrence locale ni dissémination métastatique n'ont été constatées (Tableau 13).

Tableau 13 : données cliniques des tumeurs oncocytaires inclassables

CLINIQUE	Age	Sexe	Antécédents personnels	BHD confirmé	Récidive locale	Métastase
I1	71	M	non	ND	non	non
I2	60	M	non	ND	non	non
I3	46	F	non	ND	non	non
I4	49	F	non	ND	non	non
I5	49	F	non	ND	non	non
I6	68	M	CCRCh	ND	non	non
I7	66	F	CCRcc	ND	non	non
I8	53	M	CCRCh	oui	non	non

Kystes pulmonaires
Fibrofolliculomes

F= Féminin ; M=masculin ; CCRCh= carcinome rénal à cellules chromophobes ; CCRcc= carcinome rénal à cellules claires ; ND= non disponible

b) Données MACROSCOPIQUES :

- **Type de chirurgie**

Sept patients ont bénéficié d'une néphrectomie partielle tandis que le patient I6 a bénéficié d'une néphrectomie radicale (Tableau 14).

- **Taille et aspect**

Neuf tumeurs oncocytaires inclassables correspondaient à des petites masses rénales (taille de 1-3,5 cm). Deux tumeurs (patient I1 et I7) étaient mal limitées avec envahissement de la graisse périrénale soit un stade pT3a. Une tumeur (patient I2) présentait une cicatrice fibreuse centrale. Les tumeurs étaient de couleur beige ou brune. Aucune tumeur ne présentait de plage de nécrose (Tableau 14).

Tableau 14 : données macroscopiques des tumeurs oncocytaires inclassables

MACROSCOPIE	Latéralité	Type de chirurgie	Taille (cm)	Cicatrice centrale
I1	Droite	Néphrectomie partielle	3,3	non
I2	Droite	Néphrectomie partielle	3,5	oui
I3	Droite	Néphrectomie partielle	2,8	non
I4	Gauche	Néphrectomie partielle	2,5	non
I5	Droite	Néphrectomie partielle	1,5	non
I6	Droite	Néphrectomie radicale	2	non
I7	Gauche	Néphrectomie partielle	2,8	non
I8	Bilatérale	Néphrectomie partielle	1-8,5	non

c) Données MICROSCOPIQUES :

- **Architecture**

L'architecture prédominante était solide pour l'ensemble des tumeurs inclassables. Focalement il était observé des aspects en nids, tubulaire tubulokystique ou papillaire (Tableau 15). Les tumeurs inclassables avaient une transition nette avec le rein non tumoral, sans oncocytose des tubes rénaux. Le stroma était grêle pour 5 tumeurs, œdémateux pour 3 tumeurs et hyalin pour 2 tumeurs. Une hyalinisation des vaisseaux était constatée dans une tumeur (patient I4). Aucune des 10 tumeurs inclassables ne présentait un contingent sarcomatoïde ou de la nécrose.

- **Cytologie**

Sept tumeurs possédaient exclusivement des cellules tumorales au cytoplasme éosinophile granuleux (Tableau 15). Les tumeurs I4 et I5 (Figure 18 B et C) présentaient un mixte de cellules au cytoplasme éosinophile et au cytoplasme vacuolisé. Les cellules au cytoplasme vacuolisé représentaient environ 60% des cellules tumorales dans la tumeur I4 et 20% des cellules tumorales dans la tumeur I5. Dans ces deux tumeurs, il existait des cellules en bague à chaton (Figure 18 B) avec une volumineuse vacuole intra-cytoplasmique optiquement vide, refoulant le noyau en périphérie. Les trois tumeurs inclassables du patient I8 présentaient des clusters de petites cellules oncocytaires parfois plurinucléées ou vacuolisées répartis dans des fentes ou plus rarement dans des lumières tubulaires (Figure 18 E). Les contours cytoplasmiques (Tableau 15) étaient non visibles pour la moitié des

tumeurs et visibles mais non marqués pour l'autre moitié (Figure 18 D). Les cellules tumorales possédaient plutôt des noyaux ronds à la chromatine homogène nucléolée (Tableau 15). Focalement la tumeur I1 présentait des cellules éosinophiles aux contours marqués et aux noyaux raisinoïdes, incisurés, avec pseudo-inclusions (Figure 18 A). La tumeur I4 (Figure 18 B) présentait quelques noyaux clarifiés, avec aspect en verre dépoli de la chromatine. Les binucléations sont fréquentes pour 70% des tumeurs et occasionnelles dans 30% des tumeurs (patient I8). Les halos clairs périnucléaires étaient (Tableau 15) : i) fréquents dans 2 tumeurs, ii) occasionnels dans 3 tumeurs, iii) rares dans 4 tumeurs et iv) absents dans une tumeur. Aucune mitose ou composante sarcomatoïde n'était observée pour les 10 tumeurs inclassables.

Tableau 15 : données microscopiques des tumeurs oncocytaires inclassables

MICROSCOPIE	Architecture	Cytoplasme	Contours cytoplasmique	Halo péri- nucléaire	Noyaux
11	Nids, tubulaire	Eosinophiles granuleux	Non visibles	Oui	Ronds, binucléations, incisurés et pseudo- inclusions
12	Nids, tubulaire	Eosinophiles granuleux	Visibles	Oui	Ronds, binucléations et incisurés
13	Solide	Eosinophiles granuleux	Visibles	Oui	Ronds et binucléations
14	Nids, solide	Eosinophiles granuleux ou vacuolisés	Non visibles	Oui	Ronds, clarifiés et binucléations
15	Solide	Eosinophiles granuleux ou vacuolisés	Visibles	Non	Ronds et binucléations
16	Nids, solide, tubulo- kystique, papillaire	Eosinophiles granuleux	Visibles	Oui	Ronds et binucléations
17	Nids, solide, tubulaire	Eosinophiles granuleux	Visibles	Oui	Ronds et binucléations
18	Solide	Eosinophiles granuleux ou vacuolisés	Non visibles	Oui	Ronds, binucléations et plurinucléés

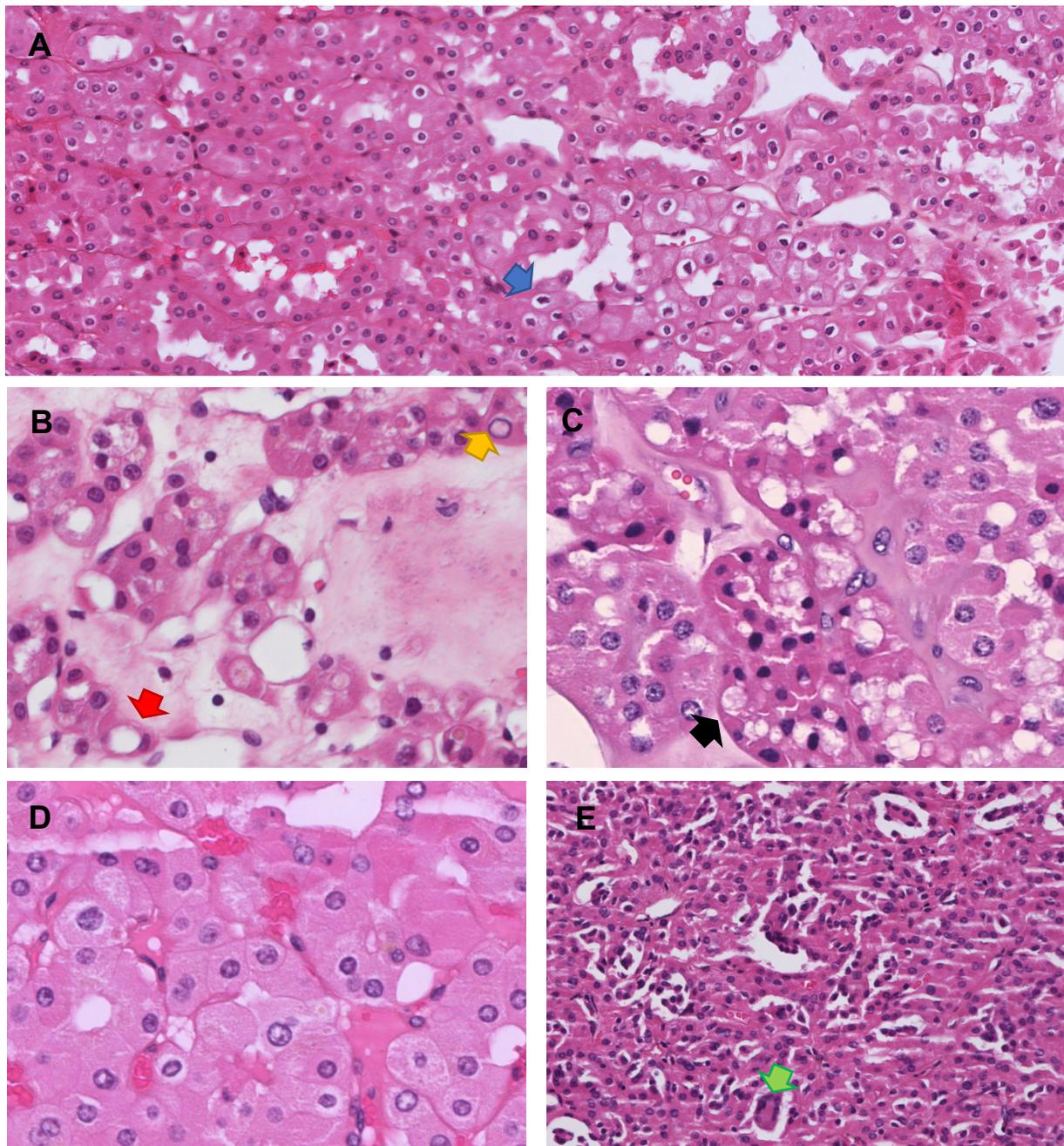


Figure 18 : étude microscopique des tumeurs inclassables : A/ patient 11 : cellules tumorales éosinophiles au noyau rond (à gauche) avec focalement des cellules (à droite) aux contours cytoplasmiques marqués, avec un halo clair périnucléaire et un noyau parfois raisinoïde (flèche bleue) (x30) ; B/ patient 14 : cellules éosinophiles au cytoplasme fréquemment vacuolisé avec des aspects de cellules en bague à chaton (flèche rouge) et une cellule au noyau clarifié avec aspect en verre dépoli (flèche jaune) (x40) ; C/ patient 15 : nids de cellules oncocytaires et d'oncoblastes (flèche noire) au cytoplasme vacuolisé. Les noyaux sont ronds à la chromatine homogène ou marginée avec un ou deux petits nucléoles collés à la membrane nucléaire ; D/ patient 16 : cellules éosinophiles aux contours visibles, au noyau rond nucléolé. Présence ponctuelle d'halo clair périnucléaire (x40) ; E/ patient 18 : cluster de petites cellules éosinophiles parfois plurinucléées (flèche verte) au sein de fentes (x20).

d) Etude immunohistochimique

Les tumeurs inclassables des patients I1, I2, I3 avaient un phénotype similaire : CD117 négatif /CK7 et Ber EP4 positifs diffusément /S100A1 négatif. A noter que pour la tumeur du patient I1, l'anticorps anti-CK7 était positif sur la zone de cellules plus atypiques présentant des noyaux raisinoïdes mais également sur la zone oncocyttaire. La tumeur du patient I6 était CK7 ambiguë mais positive pour Ber EP 4 et S100A1. La tumeur de la patiente I7 avait un profil CK7positif/ Ber EP4 négatif/ S100A1 négatif.

Les tumeurs inclassables au cytoplasme vacuolisé (patients I4 et I5) présentaient une conservation dans toutes les cellules tumorales de l'expression de SDHB, éliminant le diagnostic de carcinome rénal associé aux mutations de SDH. La tumeur I4 avait un profil d'oncocytome avec une négativité de la CK7 et une positivité de la S100A1. La tumeur inclassable I5 était focalement positive pour la CK7 et la S100A1 mais était négative pour Ber EP4.

Deux des 3 tumeurs inclassables du patient I8 a été étudié en IHC et avait un profil CD117/ CK7/ Ber-EP4/ S100A1 négatifs.

Aucune expression de melan A n'a été mise en évidence dans l'ensemble des 8 tumeurs oncocytaires inclassables.

Tableau 16 : étude immunohistochimique sur lame entière des tumeurs inclassables (II-8) avec les anticorps anti-CK7, anti-S100A1, anti-Ber EP4, , anti-CD117, anti-AMACR et anti-SDH B.

Tumeurs hybrides	CK7 PCT	CK7 RCT	S100A1 PCT	Ber EP4 PCT	CD117 PCT	AMACR PCT	SDH B PCT
I1	90	Plages de cellules	3	98	0	90	ND
I2	45	Plages de cellules	0	95	0	100	ND
I3	100	Plages de cellules	0	100	0	100	100
I4	0	0	100	0	90	98	100
I5	10	Plages de cellules	10	5	50	2	100
I6	8	Petits groupes de cellules	80	45	30	0	ND
I7	60	Plages de cellules	3	6	8	1	ND
I8	0	0	0	0	0	40	100

PCT=pourcentage de cellules tumorales marquées ; RCT= répartition des cellules tumorales marquées

DISCUSSION

1. Identification du sous-groupe oncocytome / carcinome rénal à cellules chromophobes des autres types tumoraux à cellules éosinophiles.

a) Anticorps anti-CD117

Du fait de chevauchement morphologique entre les différentes tumeurs à cellules éosinophiles, l'étude immunohistochimique est d'une aide précieuse dans le diagnostic de ces tumeurs à cellules éosinophiles. Pour individualiser les oncocytomes et les carcinomes rénaux à cellules chromophobes des autres tumeurs à cellules éosinophiles, l'anticorps anti-CD117 est le plus souvent utilisé.

Dans notre série de 35 oncocytomes et 62 carcinomes rénaux à cellules chromophobes, l'anticorps anti-CD117 était exprimé par 60% des carcinomes rénaux à cellules chromophobes et 89% des oncocytomes. Pour les oncocytomes, la fréquence d'expression de l'anticorps anti-CD117 dans notre étude est comparable à celle de la littérature variant de 82 à 100%. Pour les carcinomes rénaux à cellules chromophobes, la prévalence d'expression de l'anticorps anti-CD117 dans notre étude est inférieure à celle rapportée dans la littérature variant de 76 à 100% (Annexe 5). Or la plupart de ces études acceptait un seuil de positivité dès 1% de cellules tumorales marquées contrairement à notre étude où le seuil de positivité

était de plus de 5% de cellules marquées. De plus la distribution du marquage de l'anticorps anti-CD117 peut également expliquer ces disparités. Elle est le plus souvent diffuse cependant elle peut être en focale (79,120). Cette distribution hétérogène peut poser problème notamment sur biopsie rénale où le biais d'échantillonnage est élevé et où la question de la distinction fiable d'un oncocytome avec un carcinome rénal de faible grade reste difficile (36).

D'autre part la topographie du marquage de l'anticorps anti-CD117 peut poser des problèmes d'interprétation notamment avec les autres tumeurs à cellules éosinophiles. Dans notre étude, la plupart des tumeurs avait une expression membranaire exclusive de l'anticorps anti-CD117 à l'exception de 6 oncocytomes et d'un carcinome rénal à cellules chromophobes qui avaient un marquage membranaire et cytoplasmique. Or, un marquage cytoplasmique ou membranaire/cytoplasmique a été décrit également dans les carcinomes rénaux papillaires, les carcinomes rénaux à cellules claires et des tubes collecteurs (121).

Un marquage membranaire exclusif quel que soit son intensité permet donc de distinguer les oncocytomes et les carcinomes rénaux à cellules chromophobes, des autres tumeurs à cellules éosinophiles (122), alors qu'un marquage membranaire et cytoplasmique notamment s'il est d'intensité faible à modérée doit être interprété avec prudence.

b) Anticorps anti-melan A et anti-AMACR

L'AMACR est généralement positif dans les carcinomes papillaires et la melan A dans les angiomyolipomes et les carcinomes à translocations TFEB. Or une entité émergente, le carcinome rénal avec amplification de *TFEB* exprime également l'AMACR et la melan A. Nous avons donc étudié le profil d'expression de la melan A et de l'AMACR dans notre cohorte de 62 carcinomes rénaux à cellules chromophobes et 35 oncocytomes sur TMA.

L'AMACR était exprimée, avec une intensité modérée à forte dans plus de 5% des cellules tumorales, par 63% des carcinomes rénaux à cellules chromophobes et 65% des oncocytomes. Trois études (Annexe 6) rapportent une expression de l'AMACR dans 16 à 34% des carcinomes rénaux à cellules chromophobes et 11 à 29% des oncocytomes. La prévalence dans notre étude est donc beaucoup plus élevée, que celle rapportée dans la littérature. Or pour éliminer un bruit de fond nous avons considéré uniquement un marquage d'intensité modérée à forte. De plus le bruit de fond était minimal sur le stroma tumoral et le spot de rein non tumoral pour chaque tumeur étudiée. L'enzyme AMACR joue un rôle dans la bêta-oxydation des acides gras, d'où son expression dans les cellules épithéliales des tubules rénaux, principalement proximaux, riches en mitochondries et peroxysomes (123). Or en microscopie électronique, les carcinomes rénaux à cellules chromophobes et les oncocytomes présentent un nombre important de mitochondries ainsi que des microvésicules de nature inconnue (124), ce qui pourrait expliquer la fréquence d'expression élevée avec l'anticorps anti-AMACR.

L'anticorps anti-melan A était négatif dans l'ensemble des carcinomes rénaux à cellules chromophobes et des oncocytomes, permettant d'écarter un carcinome rénal avec amplification de la région 6p impliquant le gène *TFEB*. Cette entité a été décrite pour la première fois par Kvetoslava et al. Depuis trois séries rétrospectives ont rapporté cette entité chez 3 (125), 8 (126) et 24 (127) patients, avec une prévalence rapportée à 3% selon Gupta et al (127). Ces carcinomes avec amplification du gène *TFEB* étaient d'architecture tubulaire et ou papillaire i) avec des cellules oncocytaires ou ii) avec un aspect biphasique associant des cellules oncocytaires et des cellules claires. Dans les deux types, des atypies nucléaires marquées et des foyers de nécrose étaient observés. Ces carcinomes exprimaient la CK7 de façon focale, la melan A dans les tumeurs avec une amplification élevée du gène *TFEB* (>10 copies *TFEB* par noyau), l'AMACR et parfois la cathepsine K ou HMB45 (125–127). Ces carcinomes étaient de mauvais pronostic avec un risque métastatique élevé (46%) et un taux de survie spécifique à 5 ans de 48%(127).

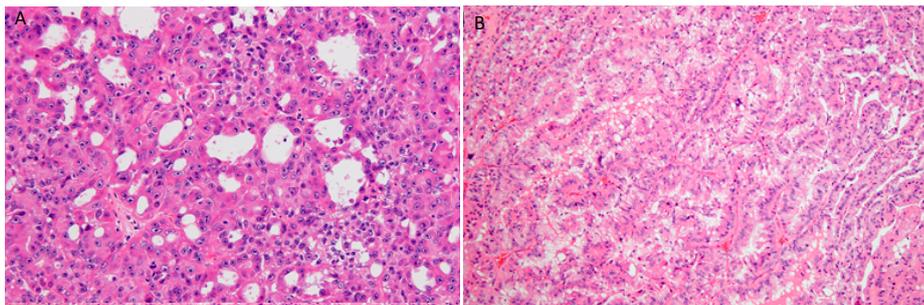


Figure 19 :carcinome rénal avec amplification de la région chromosomique 6p impliquant le gène TFEB : A/ architecture tubulaire avec des cellules oncocytaires, B/ architecture papillaire avec un aspect biphasique associant des cellules oncocytaires et claires (extrait de Gupta S et al, modern pathology 2017)

2. Distinction entre oncocytome et carcinome rénal à cellules chromophobes

La plus grande difficulté réside à différencier l'oncocytome du carcinome rénal à cellules chromophobes car ils partagent certaines caractéristiques du fait de leur histogénèse commune à partir des cellules intercalaires des tubes collecteurs (128,129). Nous avons donc étudié l'expression de la CK7 et de la S100A1 ainsi que d'autres marqueurs (Ber EP4, Cycline D1, GATA3 et EGFR) cités dans la littérature comme pouvant être utiles au diagnostic différentiel entre oncocytome et carcinome rénal à cellules chromophobes.

c) Anticorps anti-CK7 et Ber EP4

Dans notre étude, 79% des carcinomes rénaux à cellules chromophobes exprimaient la CK7 dans plus de 5% des cellules tumorales. Cependant, la CK7 n'était pas exprimée par 13 carcinomes à cellules chromophobes dont 4 de variant éosinophile sur TMA. L'étude complémentaire sur lame entière, a mis en évidence une expression hétérogène de la CK7 avec une positivité sur lame entière pour quatre carcinomes à cellules chromophobes complémentaires. Cependant neuf carcinomes à cellules chromophobes restaient négatifs vis à vis de l'anticorps anti-CK7 sur lame entière dont trois étaient de variant éosinophile. Dans notre cohorte, aucun oncocytome n'exprimait de façon significative la CK7.

Le principal problème rencontré était donc la négativité de la CK7 dans certains carcinomes à cellules chromophobes. Dans notre étude, le pourcentage de

cas négatifs sur TMA était de 21%. Dans la littérature (Annexe 7), le taux de cas négatifs vis à vis de l'anticorps anti-CK7 sur TMA variait entre 10 et 38%. L'hétérogénéité de la tumeur peut expliquer une partie de ces cas négatifs cependant d'authentiques carcinomes à cellules chromophobes de variant éosinophile ou classique n'expriment pas la CK7. Nous avons donc recherché dans la littérature un marqueur capable d'identifier les carcinomes rénaux à cellules chromophobes CK7 négatifs. L'anticorps anti-Ber EP4 est dirigé contre deux glycoprotéines de 30 et 34 kilo dalton, situées à la surface de la plupart des cellules épithéliales à l'exception des cellules pariétales gastriques, des hépatocytes et des cellules superficielles de l'épiderme (130). Pan CC(85) et al ont montré une expression diffuse de Ber EP4 dans les carcinomes rénaux à cellules chromophobes et plutôt focale dans les oncocytomes. Du fait d'un risque de faux positifs dans les oncocytomes, nous avons choisi un seuil de 10% de cellules tumorales marquées. Dans notre cohorte, 94% des carcinomes rénaux à cellules chromophobes étaient positifs pour Ber EP4 sur TMA et 98% sur lame entière. Seul un carcinome rénal à cellules chromophobes était négatif vis à vis des anticorps anti-CK7 et Ber EP4, mais avait une morphologie typique de carcinome rénal à cellules chromophobes. Le marquage avec l'anticorps anti-Ber EP4 se distribuait de façon diffuse avec 62% des carcinomes rénaux à cellules chromophobes présentant plus de 50% des cellules tumorales. Cette expression diffuse permet d'obtenir une meilleure représentativité du phénotype tumoral notamment sur matériel biopsique. Cependant une expression significative était également observée dans trois oncocytomes avec 15 à 40% de cellules tumorales marquées. Un marquage membranaire diffus de plus de 50% des cellules tumorales avec l'anticorps anti-Ber EP4 est donc très évocateur de carcinome rénal à cellules chromophobes mais non totalement spécifique.

d) Anticorps anti-S100A1

Dans notre étude la protéine S100A1 était exprimée par 74% des oncocytomes et 10% des carcinomes rénaux à cellules chromophobes. Un marquage d'au moins 50% des cellules tumorales d'intensité modérée à intense était retrouvé pour 15/26 oncocytomes S100A1 positifs et 5/6 carcinomes rénaux à cellules chromophobes. Les études antérieures montrent un taux de faux positifs (carcinomes rénaux à cellules chromophobes S100A1 positifs) variant de 0% à 30% (Annexe 8). Kim SS et al (131) n'avaient dans leur étude aucun faux positif sans doute du fait d'un seuil à 10% comparé à 1% dans les autres études. Cependant une étude rapporte également une expression diffuse dans les carcinomes rénaux à cellules chromophobes (83). Le second problème est le taux de cas négatifs qui étaient de 26% dans notre étude sur TMA. Or dans la littérature le taux de cas négatifs variait de 5 à 8% (annexe). Cette différence peut s'expliquer par le seuil de positivité à 1% de cellules marquées, choisi dans la plupart des études à l'exception d'une étude, et par le fait qu'un marquage même faible était considéré comme positif. Dans notre étude, seul un marquage d'intensité modérée à forte de plus de 5% des cellules tumorales était considéré comme positif. Ce choix de seuil a néanmoins l'intérêt de diminuer le nombre de faux positifs.

e) Anticorps anti-Cycline D1, anti-GATA3 et anti-EGFR

La Cycline D1 joue un rôle important dans la progression du cycle cellulaire de la phase G1 vers la phase S. La surexpression de Cycline D1 a été identifiée dans de nombreuses néoplasies humaines, notamment des carcinomes. Le gène *CCND1*

est situé en 11q13, or cette région est fréquemment réarrangée dans les oncocytomes (99). Dans notre étude, la Cycline D1 était exprimée par 66% des oncocytomes et 75% des carcinomes à cellules chromophobes. Les études antérieures sont discordantes avec nos données. Sukov et al (132) rapporte une expression en immunohistochimie dans 21 des 63 oncocytomes avec une mise en évidence par FISH d'un réarrangement de la région 11q13 pour 14 des 21 oncocytomes Cycline D1 positifs. Une autre étude a montré une expression de la cycline D1 dans 17 des 21 oncocytomes étudiés et dans aucun des 32 carcinomes rénaux à cellules chromophobes (90). Or dans ces études, seul un marquage intense était considéré comme positif. Si nous appliquons ce critère à notre série, alors 4/62 (6%) carcinomes à cellules chromophobes et 17/35 (49%) oncocytomes exprimaient la cycline D1.

La protéine GATA3 est un facteur de transcription de la famille GATA. Ces protéines nucléaires reconnaissent la séquence nucléotidique G-A-T-A dans les promoteurs de certains gènes afin d'activer ou de réprimer l'expression de ces gènes (133). L'anticorps anti-GATA 3 est aujourd'hui utilisé comme marqueur d'origine pour les carcinomes urothéliaux et mammaires. Dans le rein, l'anticorps anti-GATA3 est exprimé par les tubes distaux et collecteurs ainsi que par les cellules mésangiales (134). Dans notre étude, une expression nucléaire de GATA3 était retrouvée dans 11% des carcinomes rénaux à cellules chromophobes mais dans aucun des 35 oncocytomes. Une première étude (134) rapportait une expression préférentielle de GATA 3, dans les carcinomes à cellules chromophobes tandis qu'une seconde étude (135) montrait une expression de GATA 3 dans les 2 entités. Une donnée surprenante, dans notre étude, était l'expression de GATA 3 par le contingent sarcomatoïde d'un carcinome à cellules chromophobes car GATA 3 est une protéine

impliquée dans la différenciation épithéliale (133). Cependant GATA3 pourrait jouer un rôle dans la transition épithélio-mésenchymateuse (136) via le récepteur Transforming Growth Factor-beta de type III (TGF β R3 ou betaglycan) qui est régulé positivement par GATA3 dans les cancers du rein à cellules claires (137).

Le gène du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) est situé sur le chromosome 7p12 et code pour une protéine transmembranaire à activité tyrosine kinase. L'EGFR joue un rôle essentiel dans le contrôle de la croissance cellulaire normale et tumorale. Dans notre étude, l'anticorps anti-EGFR était exprimé par 68% des carcinomes rénaux à cellules chromophobes et par seulement 2 oncocytomes. Ces données sont cohérentes à celles de la littérature qui montrent une expression fréquente dans les carcinomes à cellules chromophobes et rares dans les oncocytomes (138). L'expression fréquente de l'EGFR dans les carcinomes à cellules chromophobes n'était pas expliquée par une mutation du gène *EGFR* dans les exons 18 à 21.

Les anticorps anti-Cycline D1, anti-GATA3 et anti-EGFR ne permettent pas à eux seuls de discriminer les oncocytomes des carcinomes rénaux à cellules chromophobes, cependant ils peuvent être complémentaires en cas de doute après application du panel CK7/Ber EP4/S100A1.

f) Proposition d'un algorithme diagnostique pour distinguer les oncocytomes des carcinomes à cellules chromophobes

Dans une étude s'intéressant aux critères diagnostiques des tumeurs oncocytaires, 53% des pathologistes utilisaient l'immunohistochimie pour distinguer les oncocytomes des carcinomes rénaux à cellules chromophobes. 41% n'utilisaient l'immunohistochimie qu'en cas de morphologie atypique et 6% ne l'utilisaient jamais ou exceptionnellement (139). L'anticorps le plus utilisé par les pathologistes pour différencier les oncocytomes des carcinomes rénaux à cellules chromophobes était l'anticorps anti-CK7 avec un seuil de plus de 5% de cellules tumorales marquées (139).

Pour les tumeurs oncocytaires et surtout pour celles possédant des chevauchements morphologiques entre oncocytome et carcinome rénal à cellules chromophobes, nous proposons donc cet algorithme diagnostique afin de distinguer de façon optimale ces 2 entités. La première étape de cet algorithme est donc la réalisation des marqueurs anti-CK7 et anti-S100A1. Un profil CK7 positif (marquage diffus intense, cytoplasmique à renforcement membranaire)/S100A1 négatif oriente vers un carcinome rénal à cellules chromophobes tandis qu'un profil CK7 négatif ou focalement positif (marquage, plutôt cytoplasmique, de cellules isolées)/ S100A1 positif (marquage diffus et intense, nucléaire et ou cytoplasmique) amène à un diagnostic d'oncocytome. En cas de profil discordant, l'étude immunohistochimique est poursuivie avec l'anticorps anti-Ber EP 4. Si le marquage avec l'anticorps anti-Ber EP4 est diffus, membranaire d'intensité modérée à forte, alors ce phénotype oriente vers un carcinome rénal à cellules chromophobes. Si la positivité est focale

ou faible avec l'anticorps anti Ber-EP4 ou encore négative, une étude complémentaire avec les marqueurs EGFR et cycline D1 et/ou en biologie moléculaire par ACPA à la recherche de pertes chromosomiques multiples est souhaitable afin de ne pas méconnaître un carcinome rénal à cellules chromophobes. S'il n'est pas mis en évidence de pertes chromosomiques multiples, le diagnostic retenu sera celui d'une tumeur oncocyttaire inclassable afin que le patient bénéficie d'une surveillance rapprochée.

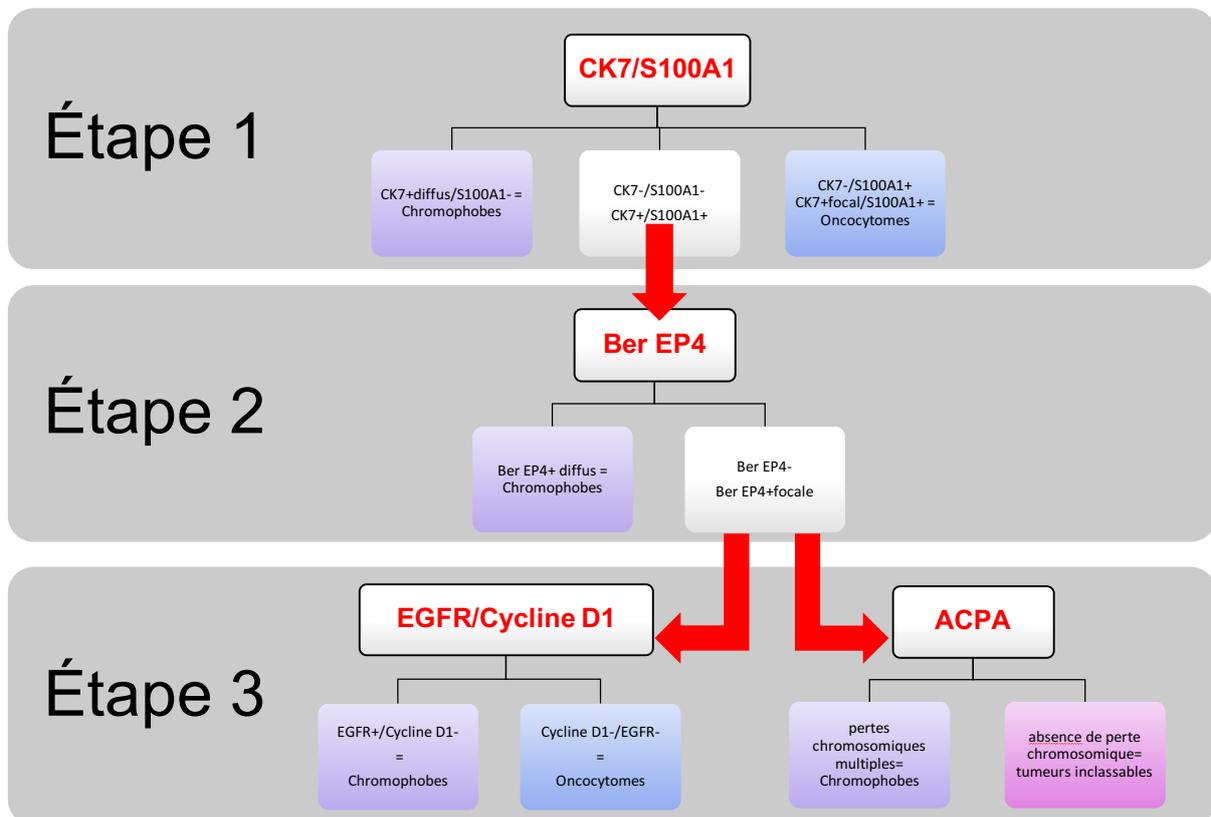


Figure 20 : algorithme diagnostique en 3 étapes pour différencier les oncocytomes des carcinomes rénaux à cellules chromophobes grâce une étude immunohistochimique et une analyse par puce à ADN (ACPA).

3. Tumeurs hybrides

a) Données épidémiologiques et cliniques

- **Prévalence des tumeurs hybrides parmi les tumeurs oncocytaires :**

Dans notre série de 155 tumeurs oncocytaires, la prévalence des tumeurs hybrides était de 14%. Ce résultat est comparable à celle de 3 études qui retrouvent une prévalence de tumeurs hybrides parmi les tumeurs oncocytaires de 3 à 17% (Annexe 3).

- **Présentation clinique des tumeurs hybrides**

Dans notre série, 8 patients avaient une tumeur hybride solitaire et 3 patients avaient des tumeurs hybrides multiples et bilatérales. Un patient (TH9) avait un syndrome de BHD prouvé par l'analyse génétique tandis que trois patients avaient une suspicion de syndrome de BHD compte tenu d'un âge précoce (patients TH7 et TH8) ou de tumeurs hybrides multiples et bilatérales (patients TH10). En effet les données de la littérature (Annexe 4) montrent que les tumeurs multiples et bilatérales chez des patients jeunes sont évocatrices d'un contexte d'oncocytose ou de syndrome de BHD. Comme dans la littérature, la principale circonstance de découverte dans notre série était fortuite à l'exception de la patiente TH8 qui présentait des douleurs lombaires.

- **Suivi des tumeurs hybrides**

Aucun des onze patients présentant une ou des tumeurs hybrides n'a présenté de récurrence locale ou à distance. Dans la littérature, seul un cas de tumeur hybride avec métastase hépatique (140) a été rapporté : Il s'agissait d'une femme de 69 ans chez laquelle avait été découvert une tumeur rénale droite et des tumeurs hépatiques synchrones(140).

b) *Données microscopiques*

- **Critères de sélection**

Pour définir l'entité des tumeurs hybrides nous avons choisi de nous appuyer principalement sur des critères morphologiques : association de 2 à 3 contingents de cellules oncocytaires, chimères ou chromophobes au sein de la même tumeur. Dans notre série, ces critères morphologiques ont permis de reclasser 2 carcinomes rénaux à cellules chromophobes en tumeurs hybrides. Dans la littérature, la plupart des tumeurs hybrides solitaires avait été classée initialement en carcinome à cellules chromophobes puis sur des critères morphologiques et/ou immunohistochimiques avait été reclassée en tumeurs hybrides (37). La principale difficulté du diagnostic de tumeur hybride est la variabilité des critères diagnostiques selon les auteurs. Pour Mai et al (102) la présence d'un contingent de cellules chromophobes représentant plus de 20% de la surface tumorale était indispensable au diagnostic. Or dans notre série, nous avons mis en évidence dans une tumeur hybride solitaire (patient TH6) l'absence de contingent à cellules chromophobes typiques confirmée par la

négativité de la CK7 et du Ber EP4 et uniquement des contingents chimères et oncocytaires. Waldert et al (106) utilisaient le marqueur CK7 avec un seuil de plus de 10% de cellules tumorales marquées pour définir une tumeur comme hybride. Dans notre série, 6 des 8 tumeurs hybrides solitaires (TH1 à TH6) présentaient un marquage de moins de 10% de la surface tumorale étudiée car les contingents prédominants dans ces tumeurs étaient chimère ou oncocytaires et donc négatifs ou très focal pour la CK7. Enfin, Petersson et al (105) définissaient sur des critères morphologiques, deux types de tumeurs hybrides : i) le premier de type biphasique associant un contingent de cellules oncocytaires à un contingent de cellules chromophobes et ii) le second de type monophasique avec un seul contingent de cellules éosinophiles présentant des halos clairs périnucléaires. Or dans notre étude nous avons considéré le deuxième type comme des tumeurs oncocytaires inclassables.

- **Description des cellules chimères**

Le contingent de cellules chimères est très peu décrit dans la littérature et est défini par Delongchamps et al (104) comme des cellules pouvant avoir un aspect cytoplasmique de cellule chromophobe et un noyau de cellule oncocytaires ou l'inverse. Dans notre étude, ce contingent est prédominant pour 3 tumeurs hybrides solitaires et 6 tumeurs hybrides multiples. Ces cellules chimères possédaient un cytoplasme le plus souvent éosinophile aux contours visibles ou marqués. Le noyau des cellules chimères était rond à la chromatine homogène ou marginée avec un nucléole ou des nucléoles non proéminents. A l'exception d'une tumeur, les halos clairs périnucléaires étaient constamment rencontrés. Tandis que les noyaux

incisurés et les pseudoinclusions étaient occasionnellement observés et peuvent peut-être correspondre à des cellules chromophobes isolées. D'autant plus que le contingent chimère était parfois difficilement individualisable du contingent à cellules chromophobes notamment dans les tumeurs de modèle mosaïque/mixte et avec transition progressive entre contingent oncocyttaire et chromophobe. Comme déjà cité dans la littérature, le contingent de cellules chimères était absent des tumeurs hybrides du patient (TH9) chez lequel un syndrome de BHD était confirmé. Néanmoins l'individualisation de cellules au cytoplasme vacuolisé (2) avait été également rapportée comme étant associée à un contexte de syndrome de BHD, or la seule tumeur présentant un contingent de cellules vacuolisées survenait à priori dans un contexte sporadique. Le profil immunohistochimique CK7/S100A1/Ber EP4 n'est pas discriminant pour ces cellules.

- **Modèle mixte ou mosaïque**

Dans la littérature (Annexes 3 et 4), le modèle mosaïque était rapporté dans 17 tumeurs hybrides dont 2 tumeurs associées à un syndrome de BHD tandis que le modèle mixte était observé dans 19 tumeurs hybrides. Dans notre étude, 4 tumeurs présentaient un mélange de ces deux modèles. Dans les tumeurs avec un aspect mosaïque, la transition entre le contingent oncocyttaire et chromophobe était toujours progressif sous forme de cellules chimères, à l'exception de la tumeur de la patiente TH8. La tumeur du patient TH4 était particulière avec 2 tumeurs homogènes séparées par une travée fibreuse, l'une des tumeurs correspondait à un oncocytome et l'autre à un carcinome à cellules chromophobes. Devant cette morphologie inhabituelle

nous pouvons donc supposer qu'il s'agit peut-être d'une tumeur de collision entre un oncocytome et un carcinome à cellules chromophobes.

- **Particularité des tumeurs hybrides survenant dans un contexte de syndrome de BHD ou d'oncocytose**

Le diagnostic de tumeur hybride associée aux oncocytoses repose essentiellement sur la mise en évidence en microscopie d'une limite floue entre la tumeur et le rein non tumoral adjacent sous forme d'une oncocytose des tubes rénaux. Or ces caractéristiques morphologiques peuvent également être retrouvées dans les tumeurs hybrides associées au syndrome de BHD comme le montre Pavlovich et al (113) qui rapportent une oncocytose des tubes rénaux dans 5 des 8 tumeurs hybrides associées à un syndrome de BHD. Dans notre série, seule le patient TH11 présentait une oncocytose des tubes rénaux sans syndrome de BHD prouvé.

Un autre signe histologique pouvant évoquer une tumeur hybride associée à un syndrome de BHD est la présence de petites touffes papillaires intratumorales qui sont préférentiellement rencontrées en périphérie de la tumeur. Ces aspects sont observés dans des structures kystiques allongées qui sont bordées par des papilles qui se projettent dans la lumière de la structure kystique. En immunohistochimie ces petites touffes papillaires intra-tumorales expriment diffusément la CK7 (141). Ces aspects n'étaient pas retrouvés dans les tumeurs des 2 patients ayant un syndrome de BHD confirmé (patients TH10 et I8).

- **Quand suspecter une tumeur hybride associée à un syndrome de BHD**

Le caractère multiple et bilatéral des tumeurs hybrides ainsi que des signes morphologiques évocateurs (modèle mosaïque avec transition brutale, présence d'un aspect en touffes ou oncocytoses des tubes rénaux) doivent faire évoquer une tumeur hybride associée à un syndrome de BHD et conduire à une consultation d'oncogénétique. En cas de confirmation de syndrome de BHD, une surveillance urologique par scanner thoraco-abdomino-pelvien est recommandée pour dépister les tumeurs métachrones notamment d'histologie plus agressive (cancer rénal à cellules claires ou papillaire) ainsi qu'une surveillance dermatologique (ces patients auraient un risque plus élevé de mélanomes que dans la population générale) et pulmonaire (112).

4. Tumeurs oncocytaires inclassables

Huit tumeurs ne pouvaient pas être classées formellement en oncocytome ou en carcinome à cellules chromophobes et ont donc été désignées comme des tumeurs oncocytaires inclassables. Ces tumeurs représentaient 8% des tumeurs oncocytaires de notre série.

a) Tumeurs oncocytaires de bas grade

Cinq tumeurs (patients I1 , I2, I3, I6 et I7) avaient des caractéristiques similaires avec une architecture solide ou en nids plutôt de type oncocyttaire. Les cellules tumorales possédaient un cytoplasme éosinophile aux contours flous ou visibles et au noyau rond entouré d'un halo périnucléaire. Ces tumeurs exprimaient la CK7 et ou Ber EP4 de façon diffuse et intense.

Dans notre série, ces tumeurs oncocytoma-like sont d'excellent pronostic après prise en charge chirurgicale. Comme Kryvenko et al(32), nous proposons donc d'individualiser ces tumeurs des autres carcinomes rénaux inclassables qui sont classiquement d'un stade avancé avec un pronostic sombre (142,143). Cependant à la différence de Krivenko et al qui emploient le terme de carcinome rénal inclassable éosinophile de bas grade, nous préférons l'appellation moins péjorative de tumeur oncocyttaire de bas grade reflétant l'excellent pronostic de ces tumeurs.

La principale difficulté est de savoir quand classer ces tumeurs de morphologie oncocyttaire atypique en tumeurs oncocytaires de bas grade. Or les critères morphologiques semblent insuffisants car ils sont subjectifs d'un pathologiste à un

autre . Dans l'étude de Williamson SR (139) qui s'intéressait aux critères diagnostiques des tumeurs oncocytaires en pratique quotidienne, i) la présence d'halos clairs dans moins de 5% des cellules tumorales était compatible avec le diagnostic d'oncocytome pour plus de 50% des pathologistes interrogés et incompatible pour 18% d'entre eux. La présence de binucléations fréquentes était compatible avec le diagnostic d'oncocytome pour 18% des pathologistes interrogés et incompatible pour 18% d'entre eux. L'étude morphologique doit donc être systématiquement complétée par une étude immunohistochimique pour arriver au diagnostic de tumeur oncocytaires de bas grade. De plus, dans ces tumeurs une étude en biologie moléculaire par ACPA serait intéressante afin de ne pas méconnaître un carcinome rénal à cellules chromophobes (144,145).

b) Tumeurs oncocytaires à cellules vacuolisées

Les tumeurs des patients I4 et I5 possédaient des cellules oncocytaires au cytoplasme vacuolisé, qui est une des caractéristiques principales des carcinomes rénaux associés aux mutations de SDH(146). Cependant l'étude immunohistochimique montrait une conservation de l'expression de SDHB de l'ensemble des cellules tumorales. En effet, une mutation d'un des éléments du complexe mitochondrial 2 (SDH A B C D ou SDHAF2) entraîne l'instabilité du complexe et la perte de l'expression de SDH B en immunohistochimie(147). L'identification de cette entité est primordiale du fait du risque métastatique de ces tumeurs mais également pour dépister un paragangliome , un phéochromocytome ou une tumeur stroma le gastro-intestinale associée chez le cas index et les apparentés.

Williamson SR et al(148) rapportent également 15 tumeurs oncocytaires vacuolisées non SDH déficiente mais aucune donnée de la littérature n'individualise ces tumeurs dans une entité propre.

Une autre forme rare à cellules éosinophiles vacuolisées est le carcinome rénal avec translocation de ALK qui survient chez des sujets plutôt jeunes. Dans ce carcinome, les cellules sont de grande taille, polygonales ou fusiformes, et présentent un pléomorphisme nucléaire avec des nucléoles proéminents (2) .

c) Tumeur inclassée associée au syndrome de BHD

Les tumeurs du patient I8 étaient de morphologie singulière avec au sein d'une architecture solide présence de petits clusters de cellules oncocytaires parfois plurinucléées ou microvacuolisées. Ces tumeurs étaient négatives vis-à-vis des anticorps anti-CD117, anti-CK7, anti S100A1 et anti-Ber EP4. Une étude en biologie moléculaire par ACPA avait mis en évidence des pertes chromosomiques partielles en 1p, 15q, et 17p. L'étude immunohistochimique permettait d'évoquer le caractère primitif et épithélial de ces tumeurs (positivité de l'antigène épithélial de membrane et de PAX8) et d'éliminer les diagnostics de carcinome rénal à cellules claires, de carcinome rénal papillaire, d' angiomyolipome, de carcinome rénal avec amplification de *TFEB* ou de carcinome rénal SDH déficient. L'ensemble de ces informations ne permettait pas de trancher formellement entre les diagnostics d'oncocytome ou de carcinome rénal à cellules chromophobes. Aucune tumeur de morphologie similaire n'est rapportée à notre connaissance dans la littérature.

Le diagnostic de « tumeur oncocytaire inclassable » est donc un diagnostic d'élimination après avoir exclu les autres tumeurs rénales à cellules éosinophiles, notamment les entités rares (carcinome rénal à translocation MiTF, carcinome rénal associé aux mutations de la SDH, carcinome rénal associé à la léiomyomatose héréditaire...)

CONCLUSION

Pour différencier les oncocytomes des carcinomes rénaux à cellules chromophobes, une étude immunohistochimique est fortement recommandée en raison de chevauchements morphologiques entre ces deux entités. Nous proposons donc un algorithme diagnostique comportant premièrement un panel immunohistochimique associant les anticorps anti-CK7, anti S100A1 et anti-BER EP4 qui permet dans notre série, d'identifier 95% des oncocytomes et des carcinomes rénaux à cellules chromophobes. Si le profil immunohistochimique est non contributif, alors une étude complémentaire avec EGFR/cycline D1 et en biologie moléculaire par ACPA est souhaitable afin de ne pas méconnaître un carcinome rénal à cellules chromophobes. S'il n'est pas mis en évidence de pertes chromosomiques multiples, la tumeur sera alors diagnostiquée comme une tumeur oncocytaire inclassable afin que le patient bénéficie d'une surveillance rapprochée.

L'identification des tumeurs hybrides est controversée, non encore reconnue par l'OMS, et repose sur la mise en évidence de différents contingents (cellules oncocytaires, chromophobes ou chimères) au sein de la même tumeur. Dans les tumeurs hybrides sporadiques, le contingent à cellules chromophobes étant souvent peu représenté, l'identification du contingent à cellules chimères est donc primordial. Cependant des études complémentaires seront indispensables pour standardiser et valider les critères diagnostiques.

Le diagnostic de tumeur hybride surtout en cas de tumeurs multiples, bilatérales survenant chez un sujet jeune doit faire systématiquement rechercher un syndrome de BHD ou une oncocytose rénale et conduire à une consultation d'oncogénétique.

BIBLIOGRAPHIE

1. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Fourth edition - WHO - OMS - [Internet]. [cited 2017 Feb 5]. Available from: <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4008>
2. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2013 Oct;37(10):1469–89.
3. Chow W-H, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol*. 2010 May;7(5):245.
4. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015 Mar;65(2):87–108.
5. Noone A-M, Cronin KA, Altekruse SF, Howlader N, Lewis DR, Petkov VI, et al. Cancer incidence and survival trends by subtype using data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. *Cancer Epidemiol Prev Biomark*. 2016 Jan 1;cebp.0520.2016.
6. Epidémiologie des cancers - Les chiffres du cancer en France | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2017 Jan 22]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers#toc-focus-sur-les-cancers-les-plus-fr-quents>
7. Israel GM, Bosniak MA. How I Do It: Evaluating Renal Masses. *Radiology*. 2005 Aug 1;236(2):441–50.
8. Israel GM, Silverman SG. The Incidental Renal Mass. *Radiol Clin North Am*. 2011 Mar;49(2):369–83.

9. Perez-Ordóñez B, Hamed G, Campbell S, Erlandson RA, Russo P, Gaudin PB, et al. Renal oncocytoma: a clinicopathologic study of 70 cases. *Am J Surg Pathol.* 1997 Aug;21(8):871–83.
10. Choudhary S, Rajesh A, Mayer NJ, Mulcahy KA, Haroon A. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. *Clin Radiol.* 2009 May;64(5):517–22.
11. Gaudiano C, Schiavina R, Vagnoni V, Busato F, Borghesi M, Bandini M, et al. Can the multiphase computed tomography be useful in the clinical management of small renal masses? *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 2016 Sep 6;
12. Finelli A, Ismaila N, Bro B, Durack J, Eggener S, Evans A, et al. Management of Small Renal Masses: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2017 Jan 17;JCO.2016.69.9645.
13. Marconi L, Dabestani S, Lam TB, Hofmann F, Stewart F, Norrie J, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. *Eur Urol.* 2016 Apr;69(4):660–73.
14. Tomaszewski JJ, Uzzo RG, Smaldone MC. Heterogeneity and renal mass biopsy: a review of its role and reliability. *Cancer Biol Med.* 2014 Sep;11(3):162–72.
15. Volpe A, Finelli A, Gill IS, Jewett MAS, Martignoni G, Polascik TJ, et al. Rationale for Percutaneous Biopsy and Histologic Characterisation of Renal Tumours. *Eur Urol.* 2012 Sep;62(3):491–504.
16. Menogue SR, O'Brien BA, Brown AL, Cohen RJ. Percutaneous core biopsy of small renal mass lesions: a diagnostic tool to better stratify patients for surgical intervention. *BJU Int.* 2013 Apr 1;111(4b):E146–51.
17. Jewett MAS, Mattar K, Basiuk J, Morash CG, Pautler SE, Siemens DR, et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur*

Urol. 2011 Jul;60(1):39–44.

18. Richard PO, Jewett MAS, Tanguay S, Saarela O, Liu ZA, Pouliot F, et al. Safety, reliability and accuracy of small renal tumour biopsies: results from a multi-institution registry. *BJU Int.* 2016 Aug 16;

19. Johnson DC, Vukina J, Smith AB, Meyer A-M, Wheeler SB, Kuo T-M, et al. Preoperatively Misclassified, Surgically Removed Benign Renal Masses: A Systematic Review of Surgical Series and United States Population Level Burden Estimate. *J Urol.* 2015 Jan;193(1):30–5.

20. Campbell SC, Novick AC, Beldegrun A, Blute ML, Chow GK, Derweesh IH, et al. Guideline for Management of the Clinical T1 Renal Mass. *J Urol.* 2009 Oct;182(4):1271–9.

21. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: 2014 Update. *Eur Urol.* 2015 May;67(5):913–24.

22. Scosyrev E, Messing EM, Sylvester R, Campbell S, Van Poppel H. Renal Function After Nephron-sparing Surgery Versus Radical Nephrectomy: Results from EORTC Randomized Trial 30904. *Eur Urol.* 2014 Feb;65(2):372–7.

23. Sun M, Bianchi M, Hansen J, Trinh Q-D, Abdollah F, Tian Z, et al. Chronic Kidney Disease After Nephrectomy in Patients with Small Renal Masses: A Retrospective Observational Analysis. *Eur Urol.* 2012 Oct;62(4):696–703.

24. Liguori G, Trombetta C, Pomara G, Amodeo A, Bucci S, Garaffa G, et al. Major invasive surgery for urologic cancer in octogenarians with comorbid medical conditions. *Eur Urol.* 2007 Jun;51(6):1600–1604; discussion 1605.

25. El Dib R, Touma NJ, Kapoor A. Cryoablation vs radiofrequency ablation for the treatment of renal cell carcinoma: a meta-analysis of case series studies. *BJU Int.* 2012 Aug 1;110(4):510–6.

26. Leveridge MJ, Finelli A, Kachura JR, Evans A, Chung H, Shiff DA, et al. Outcomes

of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy, and the role of repeat biopsy. *Eur Urol*. 2011 Sep;60(3):578–84.

27. Pandharipande PV, Gervais DA, Hartman RI, Harisinghani MG, Feldman AS, Mueller PR, et al. Renal Mass Biopsy to Guide Treatment Decisions for Small Incidental Renal Tumors: A Cost-effectiveness Analysis. *Radiology*. 2010 Sep;256(3):836.

28. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2010 May 5;102(9):605–13.

29. Volpe A. The role of active surveillance of small renal masses. *Int J Surg Lond Engl*. 2016 Jun 14;

30. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Perrotte P, Shariat SF, Sun M, et al. Tumor size is a determinant of the rate of stage T1 renal cell cancer synchronous metastasis. *J Urol*. 2009 Oct;182(4):1287–93.

31. Chow W-H, Devesa SS, Warren JL, Joseph F, Fraumeni J. Rising Incidence of Renal Cell Cancer in the United States. *JAMA*. 1999 May 5;281(17):1628–31.

32. Kryvenko ON, Jorda M, Argani P, Epstein JI. Diagnostic approach to eosinophilic renal neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*. 2014 Nov;138(11):1531–41.

33. Abrahams NA, MacLennan GT, Khoury JD, Ormsby AH, Tamboli P, Doglioni C, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: a comparative study of histological, immunohistochemical and ultrastructural features using high throughput tissue microarray. *Histopathology*. 2004 Dec 1;45(6):593–602.

34. Tan PH, Cheng L, Rioux-Leclercq N, Merino MJ, Netto G, Reuter VE, et al. Renal Tumors: Diagnostic and Prognostic Biomarkers. *Am J Surg Pathol*. 2013 Oct;37(10):1518.

35. Skinnider BF, Amin MB. An immunohistochemical approach to the differential diagnosis of renal tumors. *Semin Diagn Pathol*. 2005 Feb;22(1):51–68.

36. Alderman MA, Daignault S, Wolf Jr. JS, Palapattu GS, Weizer AZ, Hafez KS, et al.

Categorizing renal oncocytic neoplasms on core needle biopsy: a morphologic and immunophenotypic study of 144 cases with clinical follow-up. *Hum Pathol.* 2016 Sep;55:1–10.

37. Ginzburg S, Uzzo R, Al-Saleem T, Dulaimi E, Walton J, Corcoran A, et al. Coexisting hybrid malignancy in a solitary sporadic solid benign renal mass: implications for managing patients following renal biopsy. *J Urol.* 2014 Feb;191(2):296.

38. Amin MB, Crotty TB, Tickoo SK, Farrow GM. Renal oncocytoma: a reappraisal of morphologic features with clinicopathologic findings in 80 cases. *Am J Surg Pathol.* 1997 Jan;21(1):1–12.

39. Trpkov K, Yilmaz A, Uzer D, Dishongh KM, Quick CM, Bismar TA, et al. Renal oncocytoma revisited: a clinicopathological study of 109 cases with emphasis on problematic diagnostic features. *Histopathology.* 2010 Dec 1;57(6):893–906.

40. Hes O, Michal M, Šíma R, Vanecek T, Brunelli M, Martignoni G, et al. Renal oncocytoma with and without intravascular extension into the branches of renal vein have the same morphological, immunohistochemical, and genetic features. *Virchows Arch Int J Pathol.* 2008 Feb;452(2):193–200.

41. Wobker SE, Przybycin CG, Sircar K, Epstein JI. Renal oncocytoma with vascular invasion: a series of 22 cases. *Hum Pathol.* 2016 Dec;58:1–6.

42. Hes O, Michal M, Boudova L, Mukensnabl P, Kinkor Z, Miculka P. Small Cell Variant of Renal Oncocytoma—A Rare and Misleading Type of Benign Renal Tumor. *Int J Surg Pathol.* 2001 Jul 1;9(3):215–22.

43. Petersson F, Šíma R, Grossmann P, Michal M, Kuroda N, Hora M, et al. Renal small cell oncocytoma with pseudorosettes: A histomorphologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 10 cases. *Hum Pathol.* 2011 Nov;42(11):1751–60.

44. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Nahon O, Coulange C. Follow-up

of renal oncocytoma diagnosed by percutaneous tumor biopsy. *Urology*. 2005 Dec;66(6):1181–5.

45. Siu W, Hafez KS, Johnston WK, Wolf JS. Growth rates of renal cell carcinoma and oncocytoma under surveillance are similar. *Urol Oncol*. 2007 Apr;25(2):115–9.

46. Kurup AN, Thompson RH, Leibovich BC, Harmsen WS, Sebo TJ, Callstrom MR, et al. Renal oncocytoma growth rates before intervention. *BJU Int*. 2012 Nov;110(10):1444–8.

47. Liu S, Lee S, Rashid P, Bangash H, Hamid A, Lau J, et al. Active surveillance is suitable for intermediate term follow-up of renal oncocytoma diagnosed by percutaneous core biopsy. *BJU Int*. 2016 Oct;118 Suppl 3:30–4.

48. Wang J, Shehata BM, Langness SM, Davis GK, Cheng L, Osunkoya AO. Clear cell, papillary and chromophobe renal cell carcinoma in patients younger than 20 years old: a clinicopathologic study with follow-up. *J Pediatr Urol*. 2012 Oct;8(5):531–4.

49. Cindolo L, de la Taille A, Schips L, Zigeuner RE, Ficarra V, Tostain J, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: comprehensive analysis of 104 cases from multicenter European database. *Urology*. 2005 Apr;65(4):681–6.

50. Lipworth L, Morgans AK, Edwards TL, Barocas DA, Chang SS, Herrell SD, et al. Renal cell cancer histological subtype distribution differs by race and sex. *BJU Int*. 2016 Feb;117(2):260–5.

51. Kay FU, Pedrosa I. Imaging of Solid Renal Masses. *Radiol Clin North Am*. 2017 Mar;55(2):243–58.

52. Peyromaure M, Misrai V, Thiounn N, Vieillefond A, Zerbib M, Flam TA, et al. Chromophobe renal cell carcinoma. *Cancer*. 2004 Apr 1;100(7):1406–10.

53. Rosenkrantz AB, Hindman N, Fitzgerald EF, Niver BE, Melamed J, Babb JS. MRI features of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Dec;195(6):W421-427.

54. Nagashima Y. Chromophobe renal cell carcinoma: clinical, pathological and molecular biological aspects. *Pathol Int.* 2000 Nov;50(11):872–8.
55. Vera-Badillo FE, Conde E, Duran I. Chromophobe renal cell carcinoma: a review of an uncommon entity. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* 2012 Oct;19(10):894–900.
56. Karashima T, Kuroda N, Taguchi T, Matsumoto M, Hiroi M, Nao T, et al. Chromophobe renal cell carcinoma, eosinophilic variant with papillary growth: a case report. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 Oct 1;8(10):13590–5.
57. Paner GP, Amin MB, Alvarado-Cabrero I, Young AN, Stricker HJ, Moch H, et al. A Novel Tumor Grading Scheme for Chromophobe Renal Cell Carcinoma: Prognostic Utility and Comparison With Fuhrman Nuclear Grade. *Am J Surg Pathol.* 2010 Sep;34(9):1233–40.
58. Amin MB, Paner GP, Alvarado-Cabrero I, Young AN, Stricker HJ, Lyles RH, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 145 cases. *Am J Surg Pathol.* 2008 Dec;32(12):1822–34.
59. de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, Tamboli P, Hailemariam S, Mihatsch M, et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol.* 2001 Mar;25(3):275–84.
60. Przybycin CG, Cronin AM, Darvishian F, Gopalan A, Al-Ahmadie HA, Fine SW, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: a clinicopathologic study of 203 tumors in 200 patients with primary resection at a single institution. *Am J Surg Pathol.* 2011 Jul;35(7):962–70.
61. Klatte T, Han K, Said JW, Böhm M, Allhoff EP, Kabbinavar FF, et al. Pathobiology and prognosis of chromophobe renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2008 Dec;26(6):604–9.
62. Li Y-F, Cha T-L, Jin J-S, Yu C-P. Chromophobe renal cell carcinoma with osteosarcoma differentiation: case report and literature review. *Urol Int.* 2010;85(4):470–4.

63. Petersson F, Michal M, Franco M, Hes O. Chromophobe renal cell carcinoma with liposarcomatous dedifferentiation - report of a unique case. *Int J Clin Exp Pathol*. 2010 May 5;3(5):534–40.
64. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ. Human chromophobe cell renal carcinoma. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*. 1985;48(3):207–17.
65. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ, Moll R, Baum HP, Werner S. Chromophobe cell renal carcinoma and its variants--a report on 32 cases. *J Pathol*. 1988 Aug;155(4):277–87.
66. Prayson RA. Metastatic chromophobe renal cell carcinoma to the brain. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2016 Apr;26:152–3.
67. Daugherty M, Sedaghatpour D, Shapiro O, Vourganti S, Kutikov A, Bratslavsky G. The metastatic potential of renal tumors: Influence of histologic subtypes on definition of small renal masses, risk stratification, and future active surveillance protocols. *Urol Oncol*. 2017 Feb 12;
68. Lee WK, Byun S-S, Kim HH, Rha KH, Hwang T-K, Sung GT, et al. Characteristics and prognosis of chromophobe non-metastatic renal cell carcinoma: a multicenter study. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc*. 2010 Nov;17(11):898–904.
69. Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodríguez C, Duran I, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2014 Dec;16(12):1043–50.
70. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Beard C, Bhayani S, Bolger GB, et al. Kidney cancer, version 2.2014. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2014 Feb;12(2):175–82.
71. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004 Feb 1;22(3):454–63.
72. Fernández-Pello S, Hofmann F, Tahbaz R, Marconi L, Lam TB, Albiges L, et al. A

Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Effectiveness and Adverse Effects of Different Systemic Treatments for Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2017 Mar;71(3):426–36.

73. Choi YD, Kim KS, Ryu S, Park Y, Cho NH, Rha SH, et al. Claudin-7 is highly expressed in chromophobe renal cell carcinoma and renal oncocytoma. *J Korean Med Sci*. 2007 Apr;22(2):305–10.

74. Carvalho JC, Wasco MJ, Kunju LP, Thomas DG, Shah RB. Cluster analysis of immunohistochemical profiles delineates CK7, vimentin, S100A1 and C-kit (CD117) as an optimal panel in the differential diagnosis of renal oncocytoma from its mimics. *Histopathology*. 2011 Jan;58(2):169–79.

75. Shen SS, Krishna B, Chirala R, Amato RJ, Truong LD. Kidney-specific cadherin, a specific marker for the distal portion of the nephron and related renal neoplasms. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2005 Jul;18(7):933–40.

76. Adley BP, Gupta A, Lin F, Luan C, Teh BT, Yang XJ. Expression of kidney-specific cadherin in chromophobe renal cell carcinoma and renal oncocytoma. *Am J Clin Pathol*. 2006 Jul;126(1):79–85.

77. Huo L, Sugimura J, Tretiakova MS, Patton KT, Gupta R, Popov B, et al. C-kit expression in renal oncocytomas and chromophobe renal cell carcinomas. *Hum Pathol*. 2005 Mar;36(3):262–8.

78. Zhao P-J, Chen X-P, Li X-S, Yao L, Zhang C-J, Yu W, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: analysis of 53 cases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012 Mar;138(3):451–4.

79. Zimpfer A, Janke S, Hühns M, Schneider B, Kundt G, Zettl H, et al. C-kit overexpression is not associated with KIT gene mutations in chromophobe renal cell carcinoma or renal oncocytoma. *Pathol Res Pract*. 2014 Aug;210(8):521–5.

80. Rocca PC, Brunelli M, Gobbo S, Eccher A, Bragantini E, Mina MM, et al.

Diagnostic utility of S100A1 expression in renal cell neoplasms: an immunohistochemical and quantitative RT-PCR study. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2007 Jul;20(7):722–8.

81. Li G, Barthelemy A, Feng G, Gentil-Perret A, Peoc'h M, Genin C, et al. S100A1: a powerful marker to differentiate chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocytoma. *Histopathology.* 2007 Apr;50(5):642–7.

82. Kuroda N, Kanomata N, Yamaguchi T, Imamura Y, Ohe C, Sakaida N, et al. Immunohistochemical application of S100A1 in renal oncocytoma, oncocytic papillary renal cell carcinoma, and two variants of chromophobe renal cell carcinoma. *Med Mol Morphol.* 2011 Jun;44(2):111–5.

83. Conner JR, Hirsch MS, Jo VY. HNF1 β and S100A1 are useful biomarkers for distinguishing renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma in FNA and core needle biopsies. *Cancer Cytopathol.* 2015 May;123(5):298–305.

84. Wu SL, Kothari P, Wheeler TM, Reese T, Connelly JH. Cytokeratins 7 and 20 Immunoreactivity in Chromophobe Renal Cell Carcinomas and Renal Oncocytomas. *Mod Pathol.* 2002 Jul 1;15(7):712–7.

85. Pan C-C, Chen PC-H, Ho DM-T. The diagnostic utility of MOC31, BerEP4, RCC marker and CD10 in the classification of renal cell carcinoma and renal oncocytoma: an immunohistochemical analysis of 328 cases. *Histopathology.* 2004 Nov;45(5):452–9.

86. Mazal PR, Exner M, Haitel A, Krieger S, Thomson RB, Aronson PS, et al. Expression of kidney-specific cadherin distinguishes chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocytoma. *Hum Pathol.* 2005 Jan;36(1):22–8.

87. Liu L, Qian J, Singh H, Meiers I, Zhou X, Bostwick DG. Immunohistochemical analysis of chromophobe renal cell carcinoma, renal oncocytoma, and clear cell carcinoma: an optimal and practical panel for differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2007

Aug;131(8):1290–7.

88. Ohe C, Kuroda N, Takasu K, Senzaki H, Shikata N, Yamaguchi T, et al. Utility of immunohistochemical analysis of KAI1, epithelial-specific antigen, and epithelial-related antigen for distinction of chromophobe renal cell carcinoma, an eosinophilic variant from renal oncocytoma. *Med Mol Morphol*. 2012 Jun;45(2):98–104.

89. Yasir S, Herrera L, Gomez-Fernandez C, Reis IM, Umar S, Leveillee R, et al. CD10(+) and CK7/RON(-) Immunophenotype Distinguishes Renal Cell Carcinoma, Conventional Type With Eosinophilic Morphology From its Mimickers: *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2012 Oct;20(5):454–61.

90. Zhao W, Tian B, Wu C, Peng Y, Wang H, Gu W-L, et al. DOG1, cyclin D1, CK7, CD117 and vimentin are useful immunohistochemical markers in distinguishing chromophobe renal cell carcinoma from clear cell renal cell carcinoma and renal oncocytoma. *Pathol Res Pract*. 2015 Apr;211(4):303–7.

91. Zanssen S, Gunawan B, Fuzesi L, Warburton D, Schon EA. Renal oncocytomas with rearrangements involving 11q13 contain breakpoints near CCND1. *Cancer Genet Cytogenet*. 2004 Mar;149(2):120–4.

92. Brown JA, Takahashi S, Alcaraz A, Borell TJ, Anderl KL, Qian J, et al. Fluorescence in situ hybridization analysis of renal oncocytoma reveals frequent loss of chromosomes Y and 1. *J Urol*. 1996 Jul;156(1):31–5.

93. Feder M, Liu Z, Apostolou S, Greenberg RE, Testa JR. Loss of chromosomes 1 and X in a renal oncocytoma: implications for a possible pseudoautosomal tumor suppressor locus. *Cancer Genet Cytogenet*. 2000 Nov;123(1):71–2.

94. Füzési L, Frank D, Nguyen C, Ringert R-H, Bartels H, Gunawan B. Losses of 1p and chromosome 14 in renal oncocytomas. *Cancer Genet Cytogenet*. 2005 Jul 15;160(2):120–5.

95. Speicher MR, Schoell B, du Manoir S, Schröck E, Ried T, Cremer T, et al. Specific

loss of chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17, and 21 in chromophobe renal cell carcinomas revealed by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol.* 1994 Aug;145(2):356–64.

96. Gunawan B, Bergmann F, Braun S, Hemmerlein B, Ringert RH, Jakse G, et al. Polyploidization and losses of chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, and 17 in three cases of chromophobe renal cell carcinomas. *Cancer Genet Cytogenet.* 1999 Apr;110(1):57–61.

97. Brunelli M, Eble JN, Zhang S, Martignoni G, Delahunt B, Cheng L. Eosinophilic and classic chromophobe renal cell carcinomas have similar frequent losses of multiple chromosomes from among chromosomes 1, 2, 6, 10, and 17, and this pattern of genetic abnormality is not present in renal oncocytoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2005 Feb;18(2):161–9.

98. Sperga M, Martinek P, Vanecek T, Grossmann P, Bauleth K, Perez-Montiel D, et al. Chromophobe renal cell carcinoma--chromosomal aberration variability and its relation to Paner grading system: an array CGH and FISH analysis of 37 cases. *Virchows Arch Int J Pathol.* 2013 Oct;463(4):563–73.

99. Jhang JS, Narayan G, Murty VVVS, Mansukhani MM. Renal oncocytomas with 11q13 rearrangements: cytogenetic, molecular, and immunohistochemical analysis of cyclin D1. *Cancer Genet Cytogenet.* 2004 Mar;149(2):114–9.

100. Thrash-Bingham CA, Salazar H, Greenberg RE, Tartof KD. Loss of heterozygosity studies indicate that chromosome arm 1p harbors a tumor suppressor gene for renal oncocytomas. *Genes Chromosomes Cancer.* 1996 May;16(1):64–7.

101. Noguchi S, Nagashima Y, Shuin T, Kubota Y, Kitamura H, Yao M, et al. Renal oncocytoma containing “chromophobe” cells. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* 1995 Sep;2(4):279–80.

102. Mai KT, Dhamanaskar P, Belanger E, Stinson WA. Hybrid chromophobe renal cell neoplasm. *Pathol Res Pract.* 2005;201(5):385–9.

103. Delongchamps NB, Galmiche L, Eiss D, Rouach Y, Vogt B, Timsit M-O, et al. Hybrid tumour “oncocytoma-chromophobe renal cell carcinoma” of the kidney: a report of seven sporadic cases. *BJU Int*. 2009 May;103(10):1381–4.
104. Delongchamps NB, Vieillefond A, Peyromaure M, Saighi D, Conquy S, Debré B, et al. [Hybrid renal tumors: a report of two patients]. *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol*. 2010 Dec;20(13):1223–6.
105. Petersson F, Gatalica Z, Grossmann P, Perez Montiel MD, Alvarado Cabrero I, Bulimbasic S, et al. Sporadic hybrid oncocytic/chromophobe tumor of the kidney: a clinicopathologic, histomorphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular cytogenetic study of 14 cases. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2010 Apr;456(4):355–65.
106. Waldert M, Klatter T, Haitel A, Ozsoy M, Schmidbauer J, Marberger M, et al. Hybrid renal cell carcinomas containing histopathologic features of chromophobe renal cell carcinomas and oncocytomas have excellent oncologic outcomes. *Eur Urol*. 2010 Apr;57(4):661–5.
107. Poté N, Vieillefond A, Couturier J, Arrufat S, Metzger I, Delongchamps NB, et al. Hybrid oncocytic/chromophobe renal cell tumours do not display genomic features of chromophobe renal cell carcinomas. *Virchows Arch*. 2013 Jun 1;462(6):633–8.
108. Gibson A, Ray A. Rare Case of Hybrid Oncocytoma and Chromophobe Renal Cell Carcinoma in a Pediatric Patient. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Jun;63(6):1127.
109. Baba M, Hong S-B, Sharma N, Warren MB, Nickerson ML, Iwamatsu A, et al. Folliculin encoded by the BHD gene interacts with a binding protein, FNIP1, and AMPK, and is involved in AMPK and mTOR signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Oct 17;103(42):15552–7.
110. Schmidt LS, Linehan WM. Molecular Genetics and Clinical Features of Birt-Hogg-Dubé-Syndrome. *Nat Rev Urol*. 2015 Oct;12(10):558.

111. Toro JR, Wei M-H, Glenn GM, Weinreich M, Toure O, Vocke C, et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dubé syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *J Med Genet*. 2008 Jun;45(6):321–31.
112. Toro JR. Birt-Hogg-Dubé Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., editors. *GeneReviews*(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2016 Nov 24]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1522/>
113. Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, Hewitt SM, Zbar B, Linehan WM, et al. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2002 Dec;26(12):1542–52.
114. Tickoo SK, Reuter VE, Amin MB, Srigley JR, Epstein JI, Min KW, et al. Renal oncocytosis: a morphologic study of fourteen cases. *Am J Surg Pathol*. 1999 Sep;23(9):1094–101.
115. Chen TS, McNally M, Hulbert W, Di Sant’Agnese PA, Huang J. Renal oncocytosis presenting in childhood: a case report. *Int J Surg Pathol*. 2003 Oct;11(4):325–9.
116. Giunchi F, Fiorentino M, Vagnoni V, Capizzi E, Bertolo R, Porpiglia F, et al. Renal oncocytosis: a clinicopathological and cytogenetic study of 42 tumours occurring in 11 patients. *Pathology (Phila)*. 2016 Jan;48(1):41–6.
117. Weirich G, Glenn G, Junker K, Merino M, Störkel S, Lubensky I, et al. Familial renal oncocytoma: clinicopathological study of 5 families. *J Urol*. 1998 Aug;160(2):335–40.
118. Lang M, Vocke CD, Merino MJ, Schmidt LS, Linehan WM. Mitochondrial DNA mutations distinguish bilateral multifocal renal oncocytomas from familial Birt-Hogg-Dubé tumors. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2015 Nov;28(11):1458–69.
119. Bhatnagar A, Rowe SP, Gorin MA, Pomper MG, Fishman EK, Allaf ME. Computed Tomography Appearance of Renal Hybrid Oncocytic/Chromophobe Tumors. *J*

Comput Assist Tomogr. 2016 Aug;40(4):513.

120. Pan C-C, Chen PC-H, Chiang H. Overexpression of KIT (CD117) in chromophobe renal cell carcinoma and renal oncocytoma. *Am J Clin Pathol.* 2004 Jun;121(6):878–83.

121. Kato N, Honma K, Hojo H, Sasou S-I, Matsuzaki O, Motoyama T. KIT expression in normal and neoplastic renal tissues: immunohistochemical and molecular genetic analysis. *Pathol Int.* 2005 Aug;55(8):479–83.

122. Petit A, Castillo M, Mellado B, Mallofre C. c-kit overexpression in chromophobe renal cell carcinoma is not associated with c-kit mutation of exons 9 and 11. *Am J Surg Pathol.* 2005 Nov;29(11):1544–5.

123. Jiang Z, Fanger GR, Woda BA, Banner BF, Algate P, Dresser K, et al. Expression of alpha-methylacyl-CoA racemase (P504s) in various malignant neoplasms and normal tissues: a study of 761 cases. *Hum Pathol.* 2003 Aug;34(8):792–6.

124. Tickoo SK, Lee MW, Eble JN, Amin M, Christopherson T, Zarbo RJ, et al. Ultrastructural observations on mitochondria and microvesicles in renal oncocytoma, chromophobe renal cell carcinoma, and eosinophilic variant of conventional (clear cell) renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2000 Sep;24(9):1247–56.

125. Williamson SR, Grignon DJ, Cheng L, Favazza L, Gondim DD, Carskadon S, et al. Renal Cell Carcinoma With Chromosome 6p Amplification Including the TFEB Gene: A Novel Mechanism of Tumor Pathogenesis? *Am J Surg Pathol.* 2017 Mar;41(3):287–98.

126. Argani P, Reuter VE, Zhang L, Sung Y-S, Ning Y, Epstein JI, et al. TFEB-amplified Renal Cell Carcinomas: An Aggressive Molecular Subset Demonstrating Variable Melanocytic Marker Expression and Morphologic Heterogeneity. *Am J Surg Pathol.* 2016 Nov;40(11):1484–95.

127. Gupta S, Johnson SH, Vasmatzis G, Porath B, Rustin JG, Rao P, et al. TFEB-VEGFA (6p21.1) co-amplified renal cell carcinoma: a distinct entity with potential

implications for clinical management. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2017 Mar 24;

128. Störkel S, Steart PV, Drenckhahn D, Thoenes W. The human chromophobe cell renal carcinoma: its probable relation to intercalated cells of the collecting duct. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* 1989;56(4):237–45.

129. Störkel S, Pannen B, Thoenes W, Steart PV, Wagner S, Drenckhahn D. Intercalated cells as a probable source for the development of renal oncocytoma. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* 1988;56(3):185–9.

130. Latza U, Niedobitek G, Schwarting R, Nekarda H, Stein H. Ber-EP4: new monoclonal antibody which distinguishes epithelia from mesothelial. *J Clin Pathol.* 1990 Mar;43(3):213–9.

131. Kim SS, Choi YD, Jin XM, Cho YM, Jang JJ, Juhng SW, et al. Immunohistochemical stain for cytokeratin 7, S100A1 and claudin 8 is valuable in differential diagnosis of chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocytoma. *Histopathology.* 2009 Apr;54(5):633–5.

132. Sukov WR, Ketterling RP, Lager DJ, Carlson AW, Sinnwell JP, Chow GK, et al. CCND1 rearrangements and cyclin D1 overexpression in renal oncocytomas: frequency, clinicopathologic features, and utility in differentiation from chromophobe renal cell carcinoma. *Hum Pathol.* 2009 Sep;40(9):1296–303.

133. Zheng R, Blobel GA. GATA Transcription Factors and Cancer. *Genes Cancer.* 2010 Dec;1(12):1178–88.

134. Miettinen M, Cue PAM, Sarlomo-Rikala M, Rys J, Czapiewski P, Wazny K, et al. GATA 3 – A MULTISPECIFIC BUT POTENTIALLY USEFUL MARKER IN SURGICAL PATHOLOGY – A SYSTEMATIC ANALYSIS OF 2500 EPITHELIAL AND NON-EPITHELIAL TUMORS. *Am J Surg Pathol.* 2014 Jan;38(1):13.

135. Gonzalez-Roibon N, Faraj SF, Munari E, Bezerra SM, Albadine R, Sharma R, et al. Comprehensive profile of GATA binding protein 3 immunohistochemical expression in primary and metastatic renal neoplasms. *Hum Pathol*. 2014 Feb;45(2):244–8.
136. Allison P, Espiritu D, Barnett JV, Camenisch TD. Type III TGF β receptor and Src direct hyaluronan-mediated invasive cell motility. *Cell Signal*. 2015 Mar;27(3):453–9.
137. Cooper SJ, Zou H, LeGrand SN, Marlow LA, Roemeling C von, Radisky D, et al. LOSS OF TYPE III TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA RECEPTOR EXPRESSION IS DUE TO METHYLATION SILENCING OF THE TRANSCRIPTION FACTOR GATA3 IN RENAL CELL CARCINOMA. *Oncogene*. 2010 May 20;29(20):2905.
138. Minner S, Rump D, Tennstedt P, Simon R, Burandt E, Terracciano L, et al. Epidermal growth factor receptor protein expression and genomic alterations in renal cell carcinoma. *Cancer*. 2012 Mar 1;118(5):1268–75.
139. Williamson SR, Gadde R, Trpkov K, Hirsch MS, Srigley JR, Reuter VE, et al. Diagnostic Criteria for Oncocytic Renal Neoplasms: A Survey of Urologic Pathologists. *Hum Pathol*. 2017 Mar 14;
140. Aslam MI, Spencer L, Garcea G, Pollard C, Metcalfe MS, Harrison RF, et al. A case of liver metastasis from an oncocytoma with a focal area of chromophobe renal cell carcinoma: a wolf in sheep's clothing. *Int J Surg Pathol*. 2009 Apr;17(2):158–62.
141. Kuroda N, Furuya M, Nagashima Y, Gotohda H, Moritani S, Kawakami F, et al. Intratumoral peripheral small papillary tufts: a diagnostic clue of renal tumors associated with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Ann Diagn Pathol*. 2014 Jun;18(3):171–6.
142. Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh Q-D, Pantuck AJ, Klatte T, Lam JS, et al. Unclassified renal cell carcinoma: an analysis of 85 cases. *BJU Int*. 2007 Oct;100(4):802–8.
143. Lopez-Beltran A, Kirkali Z, Montironi R, Blanca A, Algaba F, Scarpelli M, et al. Unclassified renal cell carcinoma: a report of 56 cases. *BJU Int*. 2012 Sep;110(6):786–93.

144. Kuroda N, Tanaka A, Yamaguchi T, Kasahara K, Naruse K, Yamada Y, et al. Chromophobe renal cell carcinoma, oncocytic variant: a proposal of a new variant giving a critical diagnostic pitfall in diagnosing renal oncocytic tumors. *Med Mol Morphol*. 2013 Mar;46(1):49–55.
145. Yamaguchi T, Hirota E, Kuroda N. Chromophobe renal cell carcinoma, oncocytic variant: Cytological and ultrastructural observations. *J Cytol Indian Acad Cytol*. 2015;32(3):184–7.
146. Kuroda N, Yorita K, Nagasaki M, Harada Y, Ohe C, Jeruc J, et al. Review of succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Pol J Pathol Off J Pol Soc Pathol*. 2016 Mar;67(1):3–7.
147. Gill AJ. Succinate dehydrogenase (SDH) and mitochondrial driven neoplasia. *Pathology (Phila)*. 2012 Jun;44(4):285–92.
148. Williamson SR, Eble JN, Amin MB, Gupta NS, Smith SC, Sholl LM, et al. Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma: detailed characterization of 11 tumors defining a unique subtype of renal cell carcinoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2015 Jan;28(1):80–94.
149. Wiley: TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition - James D. Brierley, Mary K. Gospodarowicz, Christian Wittekind [Internet]. [cited 2017 Mar 5]. Available from: <http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-1119263573.html>
150. Kesik V, Yalçın B, Akçören Z, Şenocak ME, Talim B, Büyükpamukçu M. A RARE TYPE OF RENAL CELL CARCINOMA IN A GIRL: Hybrid Renal Cell Carcinoma. *Pediatr Hematol Oncol*. 2010 Apr 6;27(3):228–32.
151. Adley BP, Schafernack KT, Yeldandi AV, Yang XJ, Nayar R. Cytologic and histologic findings in multiple renal hybrid oncocytic tumors in a patient with Birt-Hogg-Dubé syndrome: a case report. *Acta Cytol*. 2006 Oct;50(5):584–8.

152. Abbosh PH, Grubb RL, Cao D, Humphrey PA. Hybrid renal tumors in Birt-Hogg-Dubé syndrome. *J Urol*. 2011 Dec;186(6):2413–4.
153. Iribe Y, Kuroda N, Nagashima Y, Yao M, Tanaka R, Gotoda H, et al. Immunohistochemical characterization of renal tumors in patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Pathol Int*. 2015 Mar;65(3):126–32.
154. Petit A, Castillo M, Santos M, Mellado B, Alcover JB, Mallofré C. KIT expression in chromophobe renal cell carcinoma: comparative immunohistochemical analysis of KIT expression in different renal cell neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2004 May;28(5):676–8.
155. Krüger S, Sotlar K, Kausch I, Horny H-P. Expression of KIT (CD117) in renal cell carcinoma and renal oncocytoma. *Oncology*. 2005;68(2–3):269–75.
156. Wang H-Y, Mills SE. KIT and RCC are useful in distinguishing chromophobe renal cell carcinoma from the granular variant of clear cell renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005 May;29(5):640–6.
157. Memeo L, Jhang J, Assaad AM, McKiernan JM, Murty VVVS, Hibshoosh H, et al. Immunohistochemical analysis for cytokeratin 7, KIT, and PAX2: value in the differential diagnosis of chromophobe cell carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2007 Feb;127(2):225–9.
158. Walter B, Hartmann A, Hofstädter F, Junker K, Moch H, Bertz S, et al. Immunohistochemical marker panel differentiates between the three most common subtypes of renal cell carcinoma independent from histomorphologic criteria. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2012 Mar;460(3):343–52.
159. Molinié V, Balaton A, Rotman S, Mansouri D, De Pinieux I, Homsy T, et al. Alpha-methyl CoA racemase expression in renal cell carcinomas. *Hum Pathol*. 2006 Jun;37(6):698–703.
160. Al-Ahmadie HA, Alden D, Fine SW, Gopalan A, Touijer KA, Russo P, et al. Role of Immunohistochemistry in the Evaluation of Needle Core Biopsies in Adult Renal Cortical

Tumors: An Ex Vivo Study. *Am J Surg Pathol*. 2011 Jul;35(7):949–61.

161. Bing Z, Lal P, Lu S, Ziober A, Tomaszewski JE. Role of carbonic anhydrase IX, α -methylacyl coenzyme a racemase, cytokeratin 7, and galectin-3 in the evaluation of renal neoplasms: a tissue microarray immunohistochemical study. *Ann Diagn Pathol*. 2013 Feb;17(1):58–62.

162. Leroy X, Moukassa D, Copin MC, Saint F, Mazeman E, Gosselin B. Utility of cytokeratin 7 for distinguishing chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocytoma. *Eur Urol*. 2000 Apr;37(4):484–7.

163. Garcia E, Li M. Caveolin-1 Immunohistochemical Analysis in Differentiating Chromophobe Renal Cell Carcinoma From Renal Oncocytoma. *Am J Clin Pathol*. 2006 Mar 1;125(3):392–8.

ANNEXES

Annexe 1 : classification UICC TNM des "carcinomes à cellules rénales", 8ème édition, 2016(153)

TNM (2016)	Statut	
Tumeur (T)	Tx	Le statut tumoral ne peut être défini
	T1a	Tumeur à 4 cm localisée au rein
	T1b	Tumeur > à 4 cm et 7 cm localisée au rein
	T2a	Tumeur > 7 à 10 cm localisée au rein
	T2b	Tumeur > 10 cm localisée au rein
	T3a	Envahissement du tissu adipeux péri-rénal et/ou le tissu adipeux hilair mais pas le fascia de Gerota et/ou thrombus macroscopique dans la VR ou dans l'une de ses branches
	T3b	Thrombus dans la VC sous le diaphragme
	T3c	Tumeur s'étendant dans la VC au-dessus du diaphragme ou envahissant la paroi musculaire de la VC
	T4	Tumeur infiltrante au-delà du fascia de Gerota et/ou envahissement par contiguïté de la surrénale
Métastase ganglionnaire (N)	Nx	Pas d'évaluation du statut GG
	N0	Pas de métastase GG
	N1	Métastase régionale GG dans 1 seul GG
Métastase à distance (M)	Mx	Pas d'évaluation du statut métastatique
	M0	Pas de métastase
	M1	Métastase tissulaire à distance

UICC (Union for International Cancer Control); VR (veine rénale); VC (veine cave)

Annexe 2 : Profil immunohistochimique et moléculaire des principaux sous-types de tumeurs rénales (1,2,35).

tumeurs rénales	carcinomes rénaux								carcinome rénal associé aux mutations SDH	
	carcinome rénal à cellules claires	carcinome rénal papillaire de type 2	associés à la léiomyomatose héréditaire	carcinome rénal à cellule chromophile	oncocytome	carcinome tubulo-kystique	angiomyolipome	carcinome rénal à translocation MITF Xp11		carcinome rénal à translocation MITF t(6;11)
PAX8	+	+	+	+	+	+	épithéliaux)	+/-	+/-	+
CD10	+	+	-	-/+	-/+	+	+ (stroma sous épithélial)	+	+	/
CD117	-	-	\$	+/-	+/-	-	-	-	-	-/+
AC IX	+(cy et mb)	+(mb basolatérale)	\$	-/+	-/+	\$	\$	-/+	\$	-
AMACR	-	+	\$	-/+	-/+	\$	\$	\$	\$	\$
EMA	+	+/-	\$	+	+/-	\$	-	+/-	-/+ (focale)	-/+ (focale)
CK7	-/+ (focale)	+/-	-	+ diffuse/-	+(focale)/-	+/-	-	+/-	-/+ (focale)	-
CK20	-	+	\$	-	-	\$	\$	\$	\$	\$
S100A1	+	+	\$	-/+	+	\$	\$	\$	\$	\$
Melan A	-	-	\$	-	-	-	+	+/-	+	\$
HMB45	-	-	\$	-	-	-	+	+/-	+	\$
TFE3	-	-	-	-	-	-	épithéloïde)/-	+	-	-
rearrangement TFE3 en FISH	\$	\$	\$	\$	\$	\$	-	+	\$	\$
TFEB	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
rearrangement TFEB en FISH	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	+	\$
fumarate hydratase	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
SDH-B	-/+	+	+	+	+	+	+	+	+	- (si SDH déficiente)
recherche mutation des gènes SDH par NGS	-	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	mutation SDH-B, A, C ou D

(\$ = non rapporté dans la littérature ; profil caractéristique pour chaque tumeur surligné en bleu)

Annexe 3 : cas cliniques et séries de tumeurs hybrides rapportés dans la littérature entre 1995 et 2016

Auteur	Année	N	Circonstance de découverte	Prévalence* (%)	Âge (ans)	Sexe (M :F)	Isolée : multiple	Unilatéral : bilatéral	Taille tumorale (cm)	Modèles histologiques	Métastase ou récidive
Noguchi S(101)	1995	1	Fortuite	ND	73	1 :0	1 :0	1 :0	3	Mosaïque	ND
Mai KT (102)	2005	5	ND	12	40-60	4 :1	3 :2	ND	1,2-5	Mosaïque=4 Mixte=1	0
Delongchamps NB(103)	2009	7	Fortuite=6 DL=1	10	41-68	2 :5	5 :2	5 :2	3,5-9	Mosaïque=1 Mixte=6	0
Aslam MI(140)	2009	1	Fortuite	ND	69	0 :1	1 :0	1 :0	ND	Mosaïque	Métastase hépatique
Waldert M(106)	2009	16	ND	17	69±11	10 :6	16 :0	16 :0	4,2±1,7	ND	0
Delongchamps NB(104)	2010	2	Fortuite	ND	68-77	2 :0	0 :2	1 :1	0,8-	Mixte=2	ND
Kesik V(150)	2010	1	DL+fièvre	ND	12	0 :1	1 :0	1 :0	3	Mosaïque	0
Petersson F(105)	2010	14	ND	3	40-79	9 :5	14 :0	14 :0	2-11	Mosaïque=5	0
Poté N(107)	2013	10	ND	ND	46-83	7 :5	10 :2\$	10 :2\$	1,2-4	Mixte=10	0
Ginzburg S(37)	2014	4	ND	ND	ND	2 :2	4 :0	4 :0	6(my)	Mixte	0
Gibson A(108)	2016	1	DL	ND	14	0 :1	1 :0	1 :0	7,5	ND	0

(*prévalence dans les tumeurs oncocytaires; ND=non disponible; DL=douleurs lombaires; my=moyenne)

Annexe 4 : cas cliniques et séries de tumeurs hybrides associées à un syndrome de BHD ou à une oncocytose rapportés dans la littérature entre 1999 et 2016.

Auteur	Année	N	contexte	Circonstance de découverte	Âge (ans)	Sexe (M :F)	Isolée : multiple	Unilatéral : bilatéral	Taille tumorale (cm)	Modèles histologiques	Métastase ou récidive
Tickoo S(114)	1999	3	O	ND	54-73	1 :2	0 :3	1 :2	3,5-4	ND	ND
Pavlovich C(113)	2002	8	BHD	ND	37-69	6 : 2	1 :7	1 :7	2,2 (my)	ND	ND
Adley BP(151)	2006	1	BHD	Fortuite	48	0 :1	0 :1	0 :1	0,4-3.5	Mosaïque	ND
Abbosh PH(152)	2011	1	BHD	Fortuite	65	1 :0	0 :1	0 :1	1,8-5	Mosaïque	ND
Poté N(107)	2013	2	BHD	ND	46-83	7 :5	10 :2	10 :2\$	1,2-4	Mosaïque=2	0
Iribe Y(153)	2015	11	BHD	fortuite	29-72	5 :6	4 :7	5 :6	0,4-3,2	ND	ND
Giunchi F(116)	2016	2	O	Fortuite	48-83	0 :2	0 :2	1 :1	0,6-3	Mixte	0

(BHD= syndrome de BHD ; O=oncocytose ; ND=non disponible ; my=moyenne)

Annexe 5 : prévalence dans la littérature de l'expression de l'anticorps anti-CD117 dans les carcinomes rénaux à cellules chromophobes (CCRCh), les oncocytomes, les carcinomes rénaux à cellules claires (CCRcc), et les carcinomes rénaux papillaires (CCRp).

Auteur	Journal	Année	Anticorps	Dilution	Seuil (%)	TMA	CCRCh positifs (%)	Oncocytomes positifs (%)	CCRcc positifs(%)	CCRp positifs(%)
Petit A(154)	Am J Surg Pathol	2004	A4502 Dako	1 :100	>1	non	22/25(88)	10/14(71)	0/29(0)	0/10(0)
Krüger S(155)	Oncology	2005	A4502 Dako	1 : 100	>1 ++ à +++	non	29/29(100)	13/13(100)	0/20(0)	0/7(0)
Pan CC(120)	Am J Clin Pathol	2004	A4502 Dako	1 : 200	>1	non	24/29(83)	5/7	0/256(0)	0/25(0)
Huo L(77)	Human Pathology	2005	Dako	1 : 100	>1	oui	24/25(96)	30/30(100)	1/40(3)	1/21(8)
Wang HY(156)	Am J Surg Pathol	2005	Dako	1 : 100	>1	non	11/11(100)	12/12(100)	0/6(0)	ND
Kato N(121)	Pathology International	2005	ND	1 : 20	ND	non	5/5(100)	4/5(80)	0/10(0)	4/7(57)*
Memeo L(157)	Anatomic Pathology	2007	104D2 Dako	1 : 400	>10	oui	11/11(1000)	23/23(100)	2/37(5)	0/20(0)
Liu L(87)	Arch Pathol Lab	2007	Biocare	1 :400	>5	oui	18/22(82)	17/17(100)	0/45(0)	ND
Carvalho C(74)	Histopathology	2011	Dako	1 : 100	>10	oui	16/16(100)	20/21(95)	6/16(31)	0/20(0)
Walter B(158)	Virchows Arch	2011	A4502 Dako	1 :200	>50 + >1 ++	oui	35/46(76)	ND	0/60(0)	3/63(5)
Zimpfer A(79)	Pathology	2014	Dako	1 :500	>2	oui	54/69(78)	37/45(82)	6/642(1)	3/154(2)
Zhao W(90)	Pathology	2015	Dako	ND	>10	non	28/32(91)	18/21(86)	0/30(0)	ND

(Intensité : +=faible, ++=modérée, +++=forte)

Annexe 6 : prévalence dans la littérature de l'expression de l'anticorps anti-AMACR dans les carcinomes rénaux à cellules chromophobes (CCRCh), les oncocytomes et les carcinomes rénaux papillaires (CCRp).

Auteur	Journal	Année	Anticorps	Dilution	Seuil (%)	TMA	CCRCh positifs (%)	Oncocytomes positifs (%)	CCRp positifs (%)
Molinié V(159)	Human Pathology	2006	P504S Menarini Diagnostics	Pré-dilué	>5	non	1/6 (16)	1/9(11)	55/55(100)
Carvalho C(74)	Histopathology	2011	13TH4 Zeta	1 : 40	>10	oui	3/16(19)	6/21(29)	20/20(100)
Al-Ahmadie H(160)	Am J Surg Pathol	2011	Zeta	1 : 160	>1	non	5/13(38)	3/5(60)	17/17(100)
Walter B(158)	Virchows Arch	2011	M361 Dako	1 :10	>5	oui	15/44(34)	ND	53/60(88)
Bing Z(161)	Annal of Diagnostic pathology	2013	P504S Cell Marque	Pré-dilué	>1	oui	4/17(24)	3/20(15)	20/20(100)

Annexe 7 : prévalence dans la littérature de l'expression de l'anticorps anti-CK7 dans les carcinomes rénaux à cellules chromophobes (CCRCh) et les oncocytomes

Auteur	Journal	Année	Anticorps	Dilution	Seuil (%)	TMA	CCRCh positifs (%)	Cas négatifs (%)	Oncocytomes positifs (%)
Leroy X(162)	Eur Urol	2000	OV-TL12/30 Dako	1 :150	ND	non	6/6 (100)	0	0/11(0)
Wu SL(84)	Mod Pathol	2002	Dako	1 : 100	>5	non	8/11(73)	27	4/21(19)
Pan CC(85)	Histopathology	2004	OV-TL12/30 Dako	1 : 50	>1	non	18/36(60)	40	1/7(14)
Mazal PR(86)	Human Pathology	2005	Dako	1 : 200	>10	oui	27/30(90)	10	2/31(6,5)
Garcia E(163)	Am J Clin Pathol	2006	Dako	1 : 50	>1	non	18/21(86)	14	0/26(0)
Memeo L(157)	Anatomic Pathology	2007	OV-TL12/30 Dako	1 : 200	>10	oui	11/11(100)	0	1/23(4)
Liu L(87)	Arch Pathol Lab	2007	K72.7 Biocare	1 :50	>5	oui	18/22(82)	18	0/17(0)
Kim S(131)	Histopathology	2009	OV-TL12/30 Dako	1 : 100	>10	non	21/27(78)	22	2/25(8)
Carvalho C(74)	Histopathology	2011	Dako	1 : 50	>10	oui	13/16(88)	12	0/21(0)
Al-Ahmadie H(160)	Am J Surg Pathol	2011	OV-TL12/30 Dako	1 :10	>1	non	8/13(62)	38	0/17(0)
Bing Z(161)	Annal of Diagnostic pathology	2013	OV-TL12/30 Dako	1 :200	>1	oui	16/18(89)	11	19/20(95)
Zhao W(90)	Pathology	2015	Dako	ND	>10	Non	30/32(94)	6	0/21(0)

Annexe 8 : prévalence dans la littérature de l'expression de l'anticorps anti-S100A1 dans les carcinomes rénaux à cellules chromophobes (CCRCh) et les oncocytomes.

Auteur	Journal	Année	Anticorps	Dilution	Seuil (%)	TMA	CCRCh positifs (%)	Oncocytomes positifs (%)	Cas négatifs (%)
Rocca PC(80)	Mod Pathol	2007	DAK100A1/1 Lab Vision	1 : 50	>10	non	3/51(3)	37/40(93)	7
Li G(81)	Histopathology	2007	ND	1 : 25	>1	non	0/9(0)	14/15(93)	7
Kim S(131)	Histopathology	2009	Genetex	1 :1000	>10	non	0/24(0)	23/25(92)	8
Carvalho C(74)	Histopathology	2011	Sigma-Aldrich	1 :50	>10	oui	1/16(6)	20/21(95)	5
Kuroda N(82)	Med Mol Morphol	2011	Polyclonal Novus Biologicals	1 :100	>1	non	3/10(30)	4/4(100)	0
Conner JM(83)	Cancer Cytopathology	2015	Ab11428	1 :4000	>1	non	5/13(39)	56/60(93)	7

AUTEUR : LARDENOIS Emilie

Date de Soutenance : vendredi 9 juin 2017

Titre de la Thèse : Les tumeurs oncocytaires rénales : Approche morphologique et proposition d'un panel immunohistochimique diagnostique

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : DES Anatomie et Cytologie Pathologiques

Mots-clés : Tumeurs oncocytaires, carcinome rénal à cellules chromophobes, oncocytome, tumeur hybride, immunohistochimie, syndrome de Birt-Hogg-Dubé.

Résumé :

Contexte : Les tumeurs oncocytaires rénales regroupent différentes entités : les oncocytomes (OC), les carcinomes rénaux à cellules chromophobes (CRCCh) et les tumeurs hybrides (TH). Les chevauchements morphologiques et l'absence de critères diagnostiques clairement établis de TH posent des difficultés pour distinguer ces entités de pronostics différents. Les objectifs de notre étude étaient de constituer un panel immunohistochimique pour distinguer les OCs, des CRCChs et de réaliser une étude descriptive des TH.

Méthodes : Nous avons relu 155 tumeurs oncocytaires diagnostiquées au CHRU de Lille entre 2004 et 2016. Trente-cinq OCs et 62 CRCChs ont été regroupés sur TMA pour évaluer l'expression des marqueurs CK7, S100A1, Ber EP4, Cycline D1, GATA3 et EGFR. Une étude descriptive des caractéristiques cliniques et histopathologiques des TH a été également réalisée.

Résultats : CK7 et Ber EP4 avaient respectivement une sensibilité de 79 et 94% pour le diagnostic de CRCCh. S100A1 avait une sensibilité de 90% pour le diagnostic d'OC. Un profil CK7+ diffus/S100A1-/Ber EP4+ diffus identifiait 60 des 62 CRCChs (sensibilité et spécificité de 97%) tandis qu'un profil CK7- ou + focal/S100A1+/Ber EP4- ou + focal individualisait 32 des 35 OCs (sensibilité de 91% et spécificité de 97%). EGFR, GATA3 et la cycline D1 avaient une sensibilité ou une spécificité plus faible. Dans notre série, 11 patients présentant des THs ont été identifiés dont 3 avec des tumeurs multiples. Des cellules chimères étaient individualisées dans 10/11 THs. Le pronostic de ces THs était toujours favorable. Un patient était porteur d'un syndrome de BHD.

Conclusion : Le panel CK7/S100A1/Ber EP4 permet donc de distinguer avec une bonne sensibilité et spécificité les CRCChs des OCs. En cas de profil ambigu, une étude complémentaire moléculaire à la recherche de pertes chromosomiques multiples évocatrices de CRCChs est souhaitable. En l'absence d'anomalies, la tumeur sera diagnostiquée comme une tumeur oncocytaire inclassable et une surveillance sera indiquée. La prévalence (14%) dans notre série des THs est comparable à celles de la littérature (3-17%). La survenue de TH multiples, bilatérales, chez des patients jeunes doit conduire à une consultation d'oncogénétique.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur COPIN Marie-Christine

Assesseurs : Monsieur le Professeur AUBERT Sébastien
Monsieur le Docteur FANTONI Jean-Christophe

Directeur : Monsieur le Professeur LEROY Xavier

