



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2023

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Caractérisation histologique, immunohistochimique et moléculaire
des tumeurs rénales oncocytaires de bas grade : étude descriptive
rétrospective**

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2023 à 18h
au Pôle Formation
par **Lilian Larvent**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Sébastien AUBERT

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Jean-Christophe FANTONI

Monsieur le Docteur Olivier FARCHI

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Xavier LEROY

Avertissement

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

Liste des abréviations

4E-BP1	Protéine 1 de liaison au facteur 4E d'initiation de la traduction eucaryote
ADN	Acide désoxyribonucléique
AKT	Protéine kinase B
ARN	Acide ribonucléique
BerEP4	Anticorps monoclonal dirigé contre EpCAM
BHD	Birt-Hogg-Dubé
CAIX	Carbonic anhydrase IX
CD10	Cluster de différenciation 10
CD117	Cluster de différenciation 117
CHRU	Centre hospitalier régional universitaire
CHU	Centre Hospitalier universitaire
CK AE1/AE3	Cytokératine AE1-AE3
CK20	Cytokératine 20
CK5/6	Cytokératine 5/6
CK7	Cytokératine 7
EMA	Antigène épithélial membranaire
ESC RCC	<i>Eosinophilic solid and cystic renal cell carcinoma</i> (carcinome rénal solide et kystique à cellules éosinophiles)
EVT	<i>eosinophilic vacuolated tumor</i> (tumeur rénale éosinophile et vacuolisée)

FOXI1	<i>Forkhead box I1</i>
HES	coloration en hémalun-éosine-safran
HMB45	<i>Human Melanoma Black 45</i>
HNF1b	<i>Hepatocyte nuclear factor beta</i>
HOCT	Tumeur hybride oncocytome/carcinome chromophile
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ISUP	<i>International Society of Urological Pathology</i>
LOT	<i>low-oncocytic tumor</i> (tumeur rénale oncocytaire de bas grade)
MiT	<i>Microphthalmia Transcription Factor</i> (carcinomes du rein à translocation de la famille MiT)
MLH1	<i>MutL Homolog 1</i>
MMR	<i>MissMatch repair</i>
MSH2	<i>MutS Homolog 2</i>
MSH6	<i>MutS Homolog 6</i>
MSS	<i>MicroSatellite Stable</i>
MTOR	<i>Mechanistic target of rapamycin</i>
MUC1	<i>Mucine-1</i>
MUC4	<i>Mucine-4</i>
NGS	<i>Next Generation sequencing</i>
NMD	<i>nonsense-mediated decay</i> (dégradation des ARNm non-sens)

NOS	<i>Not otherwise specified</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé
P504S	Alpha-Methylacyl-CoA Racemase
P63	protéine tumorale p63
PAX8	<i>Paired box gene 8</i>
PCR	Réaction de polymérisation en chaîne
PD-L1	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PI3K	Phosphoinositide-3-kinase
PMS2	<i>PMS1 Homolog 2</i>
prS6	protéine ribosomal S6
PTEN	Phosphatase and TENsin homolog
RO	Récepteur aux œstrogènes
RP	Récepteur à la progestérone
SDHB	Succinate déshydrogénase B
STB	Sclérose tubéreuse de Bourneville
TDM	Tomodensitométrie
TEP-TDM	Tomographie par Emission de Positons
TFE3	Facteur de transcription E3
TFEB	Facteur de transcription EB

TMA	Tissue-Micro-Arrays
TSC1	complexe de sclérose tubéreuse 1
TSC2	complexe de sclérose tubéreuse 2
UICC	Union Internationale contre le Cancer

Table des matières

RESUME	9
INTRODUCTION.....	10
1. Les tumeurs rénales oncocytaires avant la dernière classification.....	10
1.1. Oncocytome.....	10
1.2. Carcinome rénal à cellules chromophobes.....	13
1.3. Oncocytome et carcinome chromophobe : une frontière diagnostic parfois ténue.....	17
1.4. Tumeur hybride oncocytome/carcinome chromophobe	20
2. La nouvelle classification de l'OMS de 2022 : vers un changement de paradigme.....	24
2.1. Le carcinome rénal solide et kystique à cellules éosinophiles	24
2.2. Les tumeurs rénales oncocytaires NOS	26
2.3. La tumeur rénale éosinophile et vacuolisée (EVT).....	27
2.4. La tumeur rénale oncocytaire de bas grade (LOT)	29
OBJECTIFS	32
MATERIEL ET METHODES.....	34
1. Sélection des cas	34
2. Recueil des données cliniques, d'imageries et histopathologiques	35
3. Données histopathologiques.....	36
4. Réalisation de Tissue-Micro-Arrays	37
5. Etudes immunohistochimiques	37
6. Etudes moléculaires par séquençage NGS large	40
7. Obligations légales	41
8. Analyses statistiques	42
RESULTATS.....	43
1. Population de l'étude.....	43
2. Données cliniques, d'imagerie et de macroscopie	45

2.1.	Tumeur rénale oncocytaire de bas grade	45
2.2.	Tumeur rénale éosinophile et vacuolisé	49
2.3.	Cas témoins : carcinome chromophile de variante éosinophile et oncocytome	49
2.4.	Tableau récapitulatif des données clinico-pathologiques initiales des sujets de l'étude.....	50
3.	Données microscopiques	52
3.1.	Tumeur rénale oncocytaire de bas grade	52
3.2.	Tumeur rénale éosinophile et vacuolisée	61
3.3.	Carcinome chromophile de variante éosinophile.....	64
3.4.	Oncocytome.....	72
4.	Données immunohistochimiques.....	76
4.1.	Préambule	76
4.2.	Cytokératine 7.....	77
4.3.	CD117	78
4.4.	GATA3	79
4.5.	BerEP4	80
4.6.	EMA.....	81
4.7.	Cycline D1	81
4.8.	Protéines du système MMR	82
4.9.	CD10	83
4.10.	P504S	84
4.11.	Récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone	84
4.12.	MUC1 et MUC4	84
4.13.	PDL1	85
4.14.	MelanA, PRAME, P63, Napsine, CK20 et TFE3	85
4.15.	HNF1b, BAP1, Fumarate et SDHB.....	85
4.16.	Tableau récapitulatif	86
5.	Données moléculaires.....	87

6. Données de suivi	89
DISCUSSION	92
1. Tumeur rénale oncocytaire de bas grade : caractéristiques cliniques et macroscopiques	92
2. Tumeur rénale oncocytaire de bas grade : caractéristiques microscopiques	95
3. Tumeurs rénales oncocytaires de bas grade : Caractéristiques immunohistochimiques.....	103
4. Tumeur rénale éosinophile et vacuolisée (EVT) : caractéristiques microscopiques	106
5. Tumeur rénale éosinophile et vacuolisée (EVT) : Caractéristiques immunohistochimiques.....	107
6. Caractéristiques moléculaires des tumeurs rénales éosinophiles en séquençage large	109
CONCLUSION.....	114
BIBLIOGRAPHIE	116
ANNEXES.....	127

Résumé

Introduction

Des entités émergentes ont été décrites parmi les tumeurs rénales oncocytaires ces dernières années avec l'apparition de la tumeur rénale oncocytaire de bas grade (LOT) et de la tumeur rénale éosinophile et vacuolisée (EVT). Ces deux lésions sont pour l'instant mal connues et présentent des aspects proches des carcinomes chromophobes et oncocytomes. Leurs caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et moléculaires doivent encore être définies.

Méthode

Une relecture de tumeurs rénales oncocytaires diagnostiquées dans notre service a été réalisée à la recherche de LOT et d'EVT. Les caractéristiques cliniques et de macroscopies ont été colligées. Les différents cas ont été relus sur le plan microscopique afin d'en définir leurs caractéristiques histologiques. Un panel immunohistochimique étendu ainsi que des séquençages NGS par panel large ont été effectués.

Résultats

16 LOT et 1 EVT ont été analysées. Pour les LOT, l'âge médian au diagnostic est de 64.6 ans (27-84 ans) avec un ratio femme : homme à 2.2. L'ensemble des LOT et EVT était classé pT1a. Les LOT étaient bien limitées, d'architecture solide, compacte en nids, composées de cellules aux cytoplasmes abondants éosinophiles et aux noyaux arrondis sans atypies majeures, présentant des halos clairs périnucléaires et quelques binucléations. Une transition abrupte vers un stroma œdémateux est fréquemment observée. Les cellules tumorales sont marquées positivement par l'anticorps anti-CK7, GATA3, BerEP4 et négativement pour CD117. Le cas d'EVT est une tumeur solide qui présentait des vacuoles intra-cytoplasmiques volumineuses avec des nucléoles proéminents au sein de noyaux arrondis sans irrégularités nucléaires. La lésion est marquée positivement par l'anticorps anti-CD117 et CD10 et négativement pour CK7.

Des altérations moléculaires sur la voie de signalisation PI3K-AKT-MTOR sont retrouvées dans la plupart de ces tumeurs principalement sur le gène *MTOR*. Aucun cas au cours du suivi n'a présenté de récurrence ou de progression métastatique.

Conclusion

Cette étude a permis de construire une cohorte de LOT et d'en décrire les caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et moléculaires. Elles forment un groupe homogène parmi les tumeurs rénales oncocytaires et sont marquées par un excellent pronostic et doivent donc être différenciées des carcinomes chromophobes à variante éosinophile.

Introduction

Les tumeurs rénales caractérisées comme oncocytaires comportent en chef de file l'oncocytome.

Le caractère oncocyttaire est utilisé notamment pour décrire des cellules présentant un cytoplasme éosinophile abondant et granuleux en coloration standard à l'hématoxyline-éosine. En microscopie électronique on observe de nombreuses mitochondries dans les oncocytomes (1).

1. Les tumeurs rénales oncocytaires avant la dernière classification

En 2016, la 4^e édition de la classification des tumeurs rénales rédigée par l'organisation mondiale de la santé (OMS) proposait trois tumeurs rénales principales pouvant prendre un aspect oncocyttaire: le carcinome chromophile (surtout dans sa variante éosinophile), l'oncocytome et les tumeurs hybrides oncocytome/carcinome rénal à cellules chromophobes (2).

Ces tumeurs ont des caractéristiques morphologiques qui sont parfois assez proches. Depuis quelques années de nouvelles entités ont été décrites rendant leur diagnostic, déjà initialement complexe, plus délicat.

1.1. Oncocytome

1.1.1. Caractéristiques épidémiologiques et cliniques

L'oncocytome est une tumeur rénale bénigne fréquente du rein représentant entre 6 à 9% des tumeurs rénales primitives. L'âge de survenue moyen est de 62 ans. Le sex-ratio homme/femme est de 2 pour 1 (3–6). Sa découverte est généralement fortuite, mais de rares patients présentent des symptômes cliniques à

type d'hématurie, de douleur au flanc, de dysurie, de perte de poids voire d'une masse abdominale palpable (5).

A l'imagerie la lésion est généralement solide et parfois kystique. Une cicatrice centrale est repérée dans une minorité des cas (7). Une minorité d'oncocytomes se présente sous une forme multiple, avec des lésions parfois bilatérales (5). Cette tumeur peut se rencontrer dans un contexte génétique de syndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) lié à des mutations du gène *FCLN* (8).

1.1.2. Caractéristiques histologiques

Les oncocytomes se présentent macroscopiquement comme des tumeurs bien circonscrites généralement homogènes, non encapsulées avec une couleur typiquement allant de brun-acajou à ocre. Ces lésions se localisent dans le cortex rénal. La taille tumorale moyenne est de 44 mm. Un aspect de cicatrice centrale est observée dans la moitié des cas (3).

En microscopie, l'oncocytome présente le plus souvent une architecture solide ou en nids mais d'autres types architecturaux sont décrits (tubulaire, tubulo-kystique et trabéculaire) (4–6,9). Les cellules tumorales sont arrondies à polygonales et comprennent un cytoplasme caractéristique abondant éosinophile granuleux, aux contours nucléaires réguliers avec une chromatine fine et un petit nucléole central. Le stroma est hyalin, paucicellulaire ou myxoïde (3).

Des aspects cellulaires dégénératifs, notamment des noyaux augmentés de taille et hyperchromatiques, sont souvent individualisés et ne constituent pas un caractère péjoratif à la lésion (3). Les mitoses et atypies cellulaires sont exceptionnelles (5).

En immunohistochimie, les cellules sont typiquement positives pour l'anticorps anti-CD117. A contrario le marquage par l'anticorps anti-cytokératine 7 (CK7) est négatif ou ne marque que de rares cellules isolées (10).

1.1.3. Caractéristiques chromosomiques et moléculaires

Une partie des oncocytomes présente un profil aneuploïde avec des pertes chromosomiques remarqué dans les chromosomes 1, 14, 21, X et Y. Une autre partie des oncocytomes est diploïde avec une translocation chromosomique impliquant le gène *CCND1* localisé dans le locus 11q13. Le reste des oncocytomes présente un caryotype normal. Des mutations du génome mitochondrial ont été décrites dans les oncocytomes (11–14).

1.1.4. Pronostic et traitement

Les oncocytomes sont des tumeurs bénignes. Sur l'ensemble des cas décrits dans la littérature aucun patient n'est décédé d'une progression tumorale.

Néanmoins d'exceptionnels cas métastatiques hépatiques sont décrits (5,6,15).

Des études ont montré que les oncocytomes pouvaient être pris en charge par surveillance active. Selon le terrain, une prise en charge chirurgicale ou une thérapie focale ablatrice seront préférées (sujet jeune, lésion symptomatique, volumineuse, augmentant de taille au cours du suivi) (16–18). Néanmoins une surveillance active nécessite un diagnostic formel qui est parfois difficile à obtenir sur biopsie percutanée (19).

1.2. Carcinome rénal à cellules chromophobes

1.2.1. Caractéristiques épidémiologiques et cliniques

Le carcinome rénal à cellules chromophobes est la 3^e tumeur rénale primitive maligne la plus fréquente après les carcinomes rénaux à cellules claires et les carcinomes rénaux papillaires. Il occupe 5 % des carcinomes rénaux (16). L'âge de survenue moyen est de 59 ans (21–23). Une légère prédominance féminine est rapportée (sex-ratio H:F = 1:1.2) (24).

La plupart des carcinomes chromophobes sont de découverte fortuite chez des patients asymptomatiques, mais parfois des symptômes cliniques sont présents liés à la masse rénale (22).

En tomodensitométrie, ces lésions sont homogènes et moins vascularisées que les carcinomes rénaux à cellules claires avec un rehaussement plus tardif au produit de contraste iodé (25).

La plupart des carcinomes chromophobes sont sporadiques, mais des formes héréditaires sont décrites notamment dans le syndrome de BHD et dans le syndrome de Cowden lié à des mutations du gène *PTEN* (26,27).

1.2.2. Caractéristiques histologiques

Les carcinomes chromophobes sont des tumeurs le plus souvent volumineuses avec une taille tumorale moyenne de 80 mm (allant de 10 à 300mm) (21,28). La lésion est généralement circonscrite et non encapsulée, de couleur variable blanc-ivoire, beige à brune selon si elle présente une prédominance de cellules éosinophiles. Il est constaté dans une minorité de cas des remaniements hémorragiques, nécrotiques, kystiques ou bien la présence d'une cicatrice centrale (22,28,29).

En microscopie, les carcinomes chromophobes présentent une architecture préférentiellement solide en plages séparées par des septas vasculaires hyalinisés. D'autres architectures en proportion variable sont décrites à type de nids, de trabécules, d'alvéoles, de papilles, de microkystes (21,23,29,30).

Les carcinomes chromophobes présentent une pseudo-capsule fine fibro-musculaire conduisant fréquemment à un piégeage des tubes rénaux dans la lésion (31,32).

Les cellules tumorales sont de deux types en proportions variables. Une partie de ces cellules est volumineuse au cytoplasme pâle, clarifié, micro-bulleux. Elles possèdent des membranes cytoplasmiques très bien visibles lui donnant un aspect caractéristique décrit comme pseudo-végétal. L'autre type tumoral est composé de cellules un peu plus petites, au cytoplasme dense éosinophile et granuleux, comportant de manière fréquente des halos clairs périnucléaires et des contours cytoplasmiques bien visibles, mais moins accentués que le premier type cellulaire. Ces deux types cellulaires sont souvent mélangés (21–23).

Des atypies nucléaires sont présentes dans les deux types cellulaires, avec des noyaux décrits comme incisurés, rainurés, irréguliers et avec un aspect typique dit « raisinoïde ». La chromatine est souvent hyperchrome, grossière et dense. Des binucléations sont fréquentes.(21–23).

Des variantes du carcinome chromophobe existent et en particulier la variante éosinophile comportant une prédominance du type cellulaire éosinophile comparativement aux cellules pâles. Cette variante est fréquente et est rapportée dans 41% des cas (21). Il n'y a cependant pas de consensus concernant le

pourcentage de cellules éosinophiles nécessaire pour appliquer ce variant. Une proportion d'au moins 80% est utilisée par certains auteurs (21).

Des remaniements nécrotiques et hémorragiques sont rapportés dans une partie des cas. Minoritairement on observe également la présence d'un contingent sarcomatoïde (2 à 8% des cas) avec des cellules tumorales devenant fusiformes (21). Des différenciations ostéosarcomateuses et liposarcomateuses ont également été décrites (33,34).

En immunohistochimie, ces tumeurs sont marquées positivement par l'anticorps anti-CK7 de manière diffuse dans plus de 75% des cas. Plus rarement, ce marquage n'est pas diffus concernant simplement quelques groupes cellulaires. Ces tumeurs ont également souvent un marquage positif pour l'anticorps anti-CD117. Les anticorps anti-CA IX, CD10 et la vimentine ont généralement un marquage négatif. Récemment une expression de la protéine FOXI1 et de l'ARN long non codant *LINC01187* a également été montrée à la fois dans les sites primaires et les sites métastatiques de carcinome chromophile. (35–46).

1.2.3. Caractéristiques chromosomiques et moléculaires

Les carcinomes chromophobes présentent au caryotype des pertes partielles ou complètes dans de multiples chromosomes en particulier les chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17 et 21 (47–49). Ces anomalies sont vues dans la quasi-totalité des carcinomes chromophobes dans leur variante classique. Pour la variante éosinophile, on ne met en évidence ces pertes chromosomiques que dans 44 à 50% des cas (47,50).

Les carcinomes chromophobes présentent des mutations somatiques dans une minorité de cas essentiellement dans les gènes *TP53* et *PTEN*. Des réarrangements de la région du promoteur de *TERT* sont également rarement décrits (51).

1.2.4. Pronostic et traitement

Le carcinome chromophile a un pronostic favorable par rapport au carcinome rénal à cellules claires ou au carcinome rénal papillaire, avec un taux de survie à 5 ans entre 78 à 100 % selon les études, avec dans la plupart des cas un diagnostic à un stade précoce (21,23,52–54). Des métastases à distance sont mises en évidence au cours du bilan initial dans seulement 1.3% des cas et leur incidence au cours du suivi est estimée entre 6 et 7% (54,55). Les sites métastatiques les plus fréquents sont le foie (39%) et le poumon (36%). Des atteintes osseuses (14%), ganglionnaires (14%) et cérébrales (11%) sont également observées (21).

Concernant les facteurs pronostics importants à rechercher, il a été prouvé qu'un stade tumoral avancé pT3 et pT4 (8^{ème} classification TNM de l'UICC disponible en annexe 1) ainsi que la présence de nécrose ou d'un contingent sarcomatoïde sont des facteurs indépendants d'agressivité (21,56,57). Il n'y a cependant pas de système de grading faisant consensus concernant les carcinomes chromophobes et l'application du grade nucléaire de Fuhrman n'est plus recommandé (58). Sur une large cohorte multi-institutionnel de 382 carcinomes chromophobes, il a été proposé un système reproductible classant en 2 grades (bas et haut grade) basé uniquement sur la présence d'un contingent sarcomatoïde et/ou la présence de nécrose (59).

Historiquement, le traitement des carcinomes primitifs rénaux est dichotomisé en deux groupes, celui des carcinomes rénaux à cellules claires et les carcinomes rénaux non à cellules claires. Le traitement des carcinomes chromophobes fait partie du second groupe avec un traitement préférentiel chirurgical des formes localisées soit par néphrectomie partielle, radicale ou élargie selon la taille tumorale et le stade tumoral. Pour les formes métastatiques il n'y a pas de traitement systémique standardisé spécifique. Des données préliminaires suggèrent une meilleure réponse des carcinomes chromophobes métastatiques aux inhibiteurs de tyrosine-kinase comparativement à l'immunothérapie (60,61).

1.3. Oncocytome et carcinome chromophile : une frontière diagnostic parfois ténue

La nécessité d'un diagnostic exact entre un oncocytome et un carcinome chromophile est importante. Dans le premier cas on assure au patient qu'il s'agit d'une lésion bénigne. Dans l'autre cas un diagnostic de cancer est posé, avec toutes les conséquences négatives psychologiques que cela engendrera pour le patient ainsi que la nécessité d'un suivi, même s'il s'agit d'une tumeur maligne généralement de bon pronostic (21,23,52–54).

Il a été montré que les biopsies rénales percutanées étaient performantes dans le diagnostic de bénignité ou de malignité des tumeurs rénales et dans la stratification des patients en groupe à risque permettant de leur proposer soit une surveillance active ou la nécessité d'un traitement.(62–66)

Néanmoins, bien que le diagnostic différentiel entre un oncocytome et un carcinome chromophile dans sa forme classique ne soit pas difficile dans la majorité des cas, des difficultés sont parfois rencontrées pour distinguer un oncocytome d'un carcinome chromophile dans sa variante éosinophile, en particulier sur biopsie (19).

Dans une étude rétrospective évaluant les performances diagnostiques des biopsies percutanées dans le cadre de 144 tumeurs rénales oncocytaires, il a été montré qu'en associant des critères morphologiques et une étude immunohistochimique adaptée, un diagnostic « en faveur d'un oncocytome » ou « en faveur d'un carcinome à cellules rénales » pouvait être posé dans 79% des cas (113/144 patients). Ce qui laisse les 21% des cas restants (31/144 patients) qui étaient classés en « un carcinome à cellules rénales ne peut être exclu ». Parmi ces cas indécis, certains patients ont bénéficié dans les suites de la biopsie d'une exérèse chirurgicale avec un diagnostic de carcinome chromophile pour la majorité de ces patients mettant en évidence la difficulté qui existe parfois à différencier un oncocytome d'un carcinome chromophile sur biopsie (19).

Le problème vient d'abord du fait que certains critères morphologiques ne font pas consensus pour différencier ces deux lésions. Dans une enquête internationale réalisée sur 17 pathologistes spécialisés en pathologie urologique, 82% répondaient qu'observer quelques cellules binucléées était possible dans un oncocytome. La présence d'une minorité d'incisures nucléaires et la présence de rares halo clairs périnucléaires (<5%) étaient considérés comme compatible avec un oncocytome respectivement pour 41 et 53% d'entre eux. La présence d'une architecture solide et compacte ou bien trabéculaire était considérée comme inquiétant pour respectivement 53 et 59% d'entre eux (10). Une variabilité inter-observateur est donc

possible sur ces diagnostics.

Dans cette enquête il était également rapporté que dans le cadre du diagnostic d'un oncocytome sur biopsie, seulement 64% des pathologistes affirmaient le diagnostic. Le reste des pathologistes privilégiaient le diagnostic « tumeur oncocytaire », « néoplasie oncocytaire » ou « en faveur d'un oncocytome ». Approuvant cette difficulté la société de pathologie génito-urinaire (GUPS) recommande actuellement sur biopsie qu'en cas de lésion compatible avec un oncocytome, il ne faut affirmer le diagnostic qu'avec précaution et plutôt proposer un diagnostic du type « néoplasie oncocytaire rénale » avec en commentaire « si la biopsie est représentative de l'ensemble de la lésion, ses caractéristiques sont compatibles avec un oncocytome » (10,67).

Des cas frontières sont décrits entre ces deux tumeurs et posent des difficultés non seulement sur biopsie mais également sur pièce opératoire. En effet dans le cadre des tumeurs oncocytaires restant de diagnostic complexe après exérèse chirurgicale dans cette enquête internationale, 82% des pathologistes utilisaient une catégorie intermédiaire ou « borderline » sans affirmer la bénignité ou la malignité. Les termes utilisés pour le diagnostic étaient notamment « de bas-grade », « borderline », « inclassé », « de bas potentiel de malignité », « tumeur hybride », « tumeur hybride oncocytome/carcinome chromophile ». D'ailleurs, 18% des pathologistes posaient un diagnostic de « tumeur hybride » ou de « tumeur hybride oncocytome/carcinome chromophile » systématiquement en cas de tumeur frontière qu'il y ait ou non un syndrome de BHD connu (10).

Les études susmentionnées mettent en évidence les difficultés de diagnostic devant une tumeur rénale oncocytaire. D'autant plus que de nombreuses tumeurs rénales

présentent des caractéristiques cytoplasmiques éosinophiles, conduisant à de nombreux diagnostics différentiels aggravant la problématique.

Tableau 1 : récapitulatif des principales tumeurs rénales à cellules éosinophiles

Principales tumeurs à cellules rénales comportant des cellules éosinophiles
-Oncocytome
-Carcinome à cellules chromophobes
-Carcinome rénal solide et kystique éosinophile
-Tumeur rénale oncocytaire de bas grade
-Tumeur rénale éosinophile et vacuolisée
-Tumeur hybride (Birt-Hogg-Dubé syndrome)
-Néoplasie oncocytaire de bas potentiel de malignité non classée davantage
-Carcinome rénal à cellules claires avec contingent à cellules éosinophiles
-Carcinome rénales à cellules claires avec contingent rhabdoïde
-Angiomyolipome épithélioïde
-Carcinome tubulo-kystique
-Carcinome rénal associé aux mutations de la succinate déshydrogénase (SDH)
-Carcinome rénal papillaire
-Carcinomes rénaux associés à la léiomyomatose héréditaire
-Carcinome rénaux à translation de la famille MiT

1.4. Tumeur hybride oncocytome/carcinome chromophobe

Les tumeurs hybrides oncocytome/carcinome chromophobe (HOCT) sont des tumeurs qui présentent à la fois des caractéristiques morphologiques des oncocytomes et de carcinomes chromophobes sans qu'il n'y ait de définition faisant consensus sur la proportion nécessaire de chacun des deux types pour pouvoir poser le diagnostic.

Initialement ces tumeurs étaient décrites chez les patients présentant un syndrome de Birt-Hogg-Dubé, mais ces tumeurs sont également décrites chez des patients présentant des oncocytoses rénales ou de manière sporadique (68–72).

Cette entité n'a pas de chapitre à part entière dans la classification de l'OMS des tumeurs rénales que ce soit la 4^{ème} édition de 2016 et 5^{ème} édition en 2022 (2,28).

1.4.1. Les tumeurs hybrides dans un contexte de syndrome de Birt-Hogg-Dubé

Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) est une maladie génétique à transmission autosomique dominante liée à une mutation du gène de la folliculine (*FCLN*) situé en position 17p11.2 et qui est un gène suppresseur de tumeur (73).

Ce syndrome associe des lésions cutanées tels que des fibrofolliculomes, ainsi que des kystes pulmonaires, des pneumothorax et des tumeurs rénales multiples.(72,73)

Les tumeurs rénales dans le cadre d'un syndrome de BHD surviennent en moyenne vers 50,7 ans. La majorité des patients présente plusieurs tumeurs rénales synchrones et bilatérales. Les types tumoraux les plus fréquemment rapportés sont le type hybride (50%), le carcinome rénal chromophile (34%) et le carcinome rénal à cellules claires (9%) (8).

En microscopie, ces tumeurs comportent à la fois des zones morphologiquement semblables aux carcinomes chromophobes et des zones proches des oncocytomes avec passage d'un contingent à un autre selon un aspect typique décrit en damier ou en mosaïque. Le stroma au sein des contingents oncocytaires est décrit comme moins lâche que les oncocytomes classiques, se rapprochant de celui des carcinomes chromophobes (8).

En immunohistochimie, l'ensemble des cas présente un marquage positif pour l'anticorps anti-CK AE1/AE3, le plus souvent l'anticorps anti-CK7, anti-E-cadhérine et l'anticorps anti-parvalbumine (68,74).

Il n'y a pas à ce jour de cas de tumeurs hybrides métastatiques rapportés dans ce syndrome (68).

1.4.2. Les tumeurs hybrides dans un contexte sporadique

De multiples descriptions d'HOCT dans un contexte sporadique ont été réalisées au cours des vingt dernières années. Dans la littérature, il n'y a pas de critère diagnostique faisant consensus. Il s'agit néanmoins invariablement d'une tumeur de diagnostic difficile entre un oncocytome et un carcinome chromophile.

Plusieurs types de tumeurs sont classés en HOCT. Généralement il s'agit de tumeurs présentant une architecture solide et alvéolaire avec des caractéristiques cyto-nucléaires semblables aux carcinomes chromophobes (cellules volumineuses, halo clairs périnucléaires et binucléations) mais sans en présenter les atypies nucléaires majeures typiques de ce diagnostic. Il peut également s'agir de tumeurs d'architecture mixte entre oncocytome et carcinome chromophile, avec un passage graduel ou plus rarement abrupt d'un type à un autre. Enfin certaines tumeurs à l'architecture d'oncocytome, mais présentant des atypies nucléaires majeures de carcinome chromophile, ont également été classées dans cette catégorie (68,74,75).

La plupart du temps, ces tumeurs ont un profil immunohistochimique semblable aux carcinomes chromophobes, avec un marquage positif à la fois pour l'anticorps anti-

CK7 et CD117. Les résultats des analyses chromosomiques sont très hétérogènes avec certaines tumeurs comportant des pertes chromosomiques multiples mais différentes de celles observées classiquement dans les carcinomes chromophobes. D'autres cas sont sans aucune perte chromosomique et d'autres ont des pertes du chromosome 1 et/ou le chromosome X ou Y semblable aux oncocytomes. Les altérations moléculaires parfois identifiées dans les carcinomes chromophobes (*TP53*, *PTEN*...) ne sont pas observées (68,71,74–76).

Dans l'immense majorité des cas ces tumeurs hybrides avaient un excellent pronostic (68,69,71,74). D'exceptionnelles métastases ont été cependant décrites au niveau hépatique (75,77).

Au cours des dernières années, l'émergence de multiples nouvelles entités oncocytaires frontières entre le carcinome chromophobe et l'oncocytome a remis en question le diagnostic des tumeurs hybrides dans le cadre sporadique. D'autant plus, comme il a été exposé précédemment, qu'une partie des pathologistes posait ce diagnostic systématiquement dans le cadre d'un diagnostic difficile entre oncocytome et carcinome chromophobe, cette difficulté pouvant être relié à l'hétérogénéité de ces tumeurs (10,67).

Depuis la dernière classification il a été proposé que ce diagnostic de tumeur hybride ne soit réservé qu'aux uniques cas où un contexte héréditaire est présent. Les tumeurs hybrides sans contexte héréditaire sont désormais rattachées à une nouvelle catégorie que sont les « tumeurs oncocytaires NOS » (28,67)

2. La nouvelle classification de l'OMS de 2022 : vers un changement de paradigme

Depuis 2016, de nouvelles entités tumorales rénales oncocytaires émergentes ont été décrites avec en particulier l'apparition du carcinome rénal solide et kystique à cellules éosinophiles (ESC RCC), de la tumeur rénale oncocytaire de bas grade (LOT) et de la tumeur rénale éosinophile et vacuolisée (EVT).

L'ESC RCC est classé comme une nouvelle entité à part entière dans la 5ème classification des tumeurs rénales de l'OMS et fait l'objet d'un chapitre spécifique. La LOT et l'EVT sont regroupées au sein d'une nouvelle grande famille hétérogène : les « tumeurs oncocytaires NOS » (28).

2.1. Carcinome rénal solide et kystique à cellules éosinophiles

2.1.1. Caractéristiques cliniques

Le carcinome rénal solide et kystique à cellules éosinophiles (ESC RCC) est une tumeur généralement sporadique mais dont une minorité de cas a également été décrites chez des patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), qui est un syndrome génétique rare à transmission autosomique dominante lié à une mutation des gènes *TSC1* ou *TSC2* (78,79).

Comme son nom l'indique cette lésion présente une composante à la fois solide et une composante kystique, visibles en imagerie (80).

Cette tumeur survient majoritairement chez des femmes vers 55 ans en moyenne avec de rares cas décrits chez des hommes. La tumeur est généralement de petite taille avec une médiane à 3.1 cm. En général ces tumeurs ont un faible stade (pT1 dans la majorité des cas avec de rares cas pT2 et pT3 décrits) (80–82).

2.1.2. Caractéristiques microscopiques

Ces tumeurs présentent une architecture solide et macro-kystique dont la proportion de chacune varie selon les cas. Les kystes vont de quelques millimètres à plusieurs centimètres et ils constituent un paramètre diagnostique clé. Ces portions kystiques sont bordées d'une couche épithéliale de cellules présentant une expansion de leur cytoplasme dans la lumière kystique, leur conférant un aspect caractéristique dit « en clous de tapissier ». Dans les zones solides la tumeur s'agence en plages, nids compacts ou acini. Les cellules sont volumineuses au cytoplasme abondant éosinophile granuleux. Le noyau est arrondi avec focalement des nucléoles proéminents (grade nucléolaire ISUP 2 ou 3). Quelques irrégularités nucléaires peuvent être vues (81,82).

2.1.3. Caractéristiques immunohistochimiques

La particularité de ces tumeurs est un marquage positif des cellules tumorales dans la majorité des cas par l'anticorps anti-CK20 de manière diffuse ou focale. L'anticorps anti-CK7 présente un marquage négatif ou focalement positif dans environ 25% des cas.

Ces tumeurs ont également un marquage positif pour les anticorps CK AE1/AE3, CK 8/18, PAX8, la cathepsine K et la vimentine. Elles ont un marquage négatif pour les anticorps CD117, CA-IX, HMB45 et melanA (81–83).

2.1.4. Caractéristiques moléculaires

La majorité des cas décrits présentent des altérations moléculaires sur des gènes impliqués dans la voie PI3K-AKT-MTOR, en général dans les gènes *TSC1* et

TSC2 (84,85). La voie PI3K-AKT-MTOR est une voie de signalisation impliquée dans la croissance et la prolifération cellulaire (86).

2.1.5. Données de suivi

Il s'agit principalement de tumeurs indolentes mais des métastases ont été décrites dans de rares cas dans des localisations pulmonaires, hépatiques et osseuses (87,88).

2.2. Tumeurs rénales oncocytaires NOS

Dans la dernière classification des tumeurs rénales il est précisé qu'il s'agit d'un groupe hétérogène de tumeurs oncocytaires ne pouvant être classé ni en oncocytome, ni en carcinome chromophile, ni dans une autre entité tumorale rénale bien définie qui présenterait des caractéristiques éosinophiles. Dans ce groupe les tumeurs peuvent être solitaires, multifocales ou bilatérales.(28).

Sous cette appellation sont regroupées des tumeurs qui partagent des caractéristiques morphologiques intermédiaires entre un carcinome chromophile et un oncocytome. Il est proposé que les tumeurs hybrides oncocytome/carcinome chromophile sporadiques soient incluses dans cette catégorie avec une nouvelle appellation en « néoplasie oncocytaire de bas potentiel de malignité NOS ». Les LOT et EVT sont classés dans le groupe « tumeur rénale oncocytaire NOS » en tant que sous-types (28,67).

Les tumeurs rénales oncocytaires NOS ne composent donc pas une entité ou un diagnostic spécifique mais un groupe hétéroclite de tumeurs décrites comme de bons pronostics servant essentiellement à faciliter la prise en charge clinique. Les carcinomes inclassés de haut grade sont de facto exclus de cette catégorie (28).

2.3. Tumeur rénale éosinophile et vacuolisée (EVT)

En 2018 une étude rapporte la description de 14 cas d'une nouvelle entité appelée « tumeur oncocytaire de haut grade ». Les données de suivi n'avaient montré aucune récurrence ou progression métastatique (89).

Depuis une quarantaine de cas a été décrite dans la littérature. Etant donné l'indolence de cette tumeur dans l'ensemble des cas décrits, le terme de haut grade était problématique. Elle est désormais appelée tumeur rénale éosinophile et vacuolisée (EVT) (79,89–92).

2.3.1. Caractéristiques cliniques

L'EVT est une tumeur se présentant chez le sujet d'âge moyen, en moyenne vers 54 ans, mais qui a été décrite chez des patients plus jeunes (un cas décrit à 25 ans). La tumeur est découverte le plus souvent fortuitement et est de nature sporadique la plupart du temps. De rares cas ont été décrits dans des contextes de STB (79,93). La taille tumorale moyenne est de 3.4 cm (1.3 cm – 11.5 cm). En dehors d'un cas classé pT2b, le reste des cas est de stade pT1 (79,89–92).

2.3.2. Caractéristiques histopathologiques

Les EVT sont des tumeurs typiquement solides non encapsulées de couleur variée allant de grisâtre à beige ou brun.

En microscopie elles présentent invariablement des caractéristiques décrites comme intermédiaire entre un oncocytome et un carcinome chromophile. L'architecture est principalement solide avec dans certains cas la présence focalement d'une architecture en nids ou tubulo-kystique.

La particularité de ces tumeurs est la présence de fréquentes et larges vacuoles intra-cytoplasmiques. Les noyaux sont arrondis et réguliers sans les atypies nucléaires typiques d'un carcinome chromophile mais comportent de manière surprenante un nucléole proéminent (grade nucléaire 3 selon l'ISUP). Dans certains cas ce nucléole est très large ressemblant à une inclusion virale.

Il est décrit la présence en périphérie tumorale de larges vaisseaux dans la quasi-totalité des cas. Des tubules rénaux piégés dans la tumeur sont fréquents, essentiellement en bordure lésionnelle (89,90,92).

2.3.3. Caractéristiques immunohistochimiques

Ces tumeurs présentent de manière fréquente un marquage positif pour les anticorps anti-CD117 avec à contrario un marquage par l'anticorps anti-CK7 négatif ou focale, restreint à de rares cellules isolées ou de petits groupes cellulaires sans excéder 5 à 10% des cellules tumorales. Ces tumeurs sont invariablement positives pour les anticorps anti- PAX8 et CKAE1/AE3 et négatives pour l'anticorps anti-Vimentine (89,90,92).

2.3.4. Caractéristiques chromosomiques et moléculaires

Dans les analyses chromosomiques effectuées, il est mis en évidence soit une absence de perte chromosomique, soit des pertes sur les chromosomes 1 et/ou 19 (89).

Des mutations de la voie PI3K-AKT-MTOR sont retrouvées dans l'ensemble des cas analysés dans les gènes *TSC1*, *TSC2* ou *MTOR* (90,92).

2.3.5. Données de suivi

Sur l'ensemble des cas décrits dans la littérature, aucun cas d'EVT n'a récidivé ou métastasé, en faveur d'un caractère indolent(89,90,92).

2.4. La tumeur rénale oncocytaire de bas grade (LOT)

En 2019, une étude décrit 28 cas d'une nouvelle entité tumorale intitulée « tumeur rénale oncocytaire de bas grade ». Ces tumeurs présentent des caractéristiques morphologiques intermédiaires entre un oncocytome et un carcinome chromophile de variante éosinophile. Au cours de leur suivi, l'ensemble de leurs patients étaient en vie sans récurrence (94).

2.4.1. Caractéristiques cliniques

Les LOT apparaissent généralement comme des tumeurs uniques sporadiques chez le sujet âgé, en moyenne à 65 ans (10-87ans), avec une légère prédominance féminine (sex-ratio H:F = 1:1.5). Elles sont découvertes la plupart du temps fortuitement mais certaines tumeurs se présentent chez des patients symptomatiques avec des symptômes à type de douleurs, d'hématurie ou d'une anémie (94–108).

Il faut noter qu'un contexte de STB a été retrouvé dans une faible proportion des patients atteints (3.3%) (79,100).

La grande majorité de ces tumeurs sont de petite taille inférieure à 4 cm avec une moyenne à 3.6 cm. De rares tumeurs plus volumineuses sont décrites allant jusqu'à 14.2 cm. La majorité des cas sont classés pT1 (87.8%) avec un stade au moins pT2 rapporté dans 12.2% des patients dont 3.3% des patients classés en stade pT3a (79,94–98,100,109).

2.4.2. Caractéristiques histopathologiques

Macroscopiquement, les LOT sont des tumeurs de couleur jaune-brun, marron ou bronze. Elles sont de consistance solide sans zones kystiques (94).

Microscopiquement, ces tumeurs sont bien limitées et présentent une architecture majoritairement solide, compacte. Les cellules ont un cytoplasme abondant éosinophile granuleux avec des noyaux ronds, sans atypies significatives, comportant un petit nucléole rarement proéminent. On observe parfois des cellules binucléées avec des membranes nucléaires irrégulières ainsi que quelques halos clairs périnucléaires.

Des zones caractéristiques œdémateuses et hypocellulaires sont souvent observées au centre des tumeur avec une disposition particulière des cellules tumorales en leur sein, décrite comme lâchement réticulaire avec des cellules isolées et allongées parfois raccordés entre elles. L'ensemble est décrit comme ressemblant à un tissu de culture ou à des « bateaux dans une baie » (94,95,97).

2.4.3. Caractéristiques immunohistochimiques

Ces tumeurs présentent comme particularité un marquage positif diffusément par l'anticorps anti-CK7 associé à un marquage négatif ou positif de manière très focal pour l'anticorps anti-CD117. Elles sont marquées positivement pour l'anticorps anti-PAX8 et anti-CKAE1/AE3 (94).

2.4.4. Caractéristiques chromosomiques et moléculaires

Les cas décrits ayant bénéficié d'une analyse chromosomique mettent en évidence des résultats hétérogènes soit avec des pertes partielles dans les chromosomes 1 ou 19, soit des gains chromosomiques partiels ou alors une absence d'anomalie significative (94,98,100).

Des variants pathogènes dans la voie PI3K-AKT-MTOR sont retrouvés dans la grande majorité des cas dans les gènes *TSC1*, *TSC2* et *MTOR* (100,104).

2.4.5. Données de suivi

L'ensemble des LOT décrites dans la littérature sont d'excellents pronostics, avec une absence de récurrence mise en évidence ou de progression (79,94–98,100,109,110).

Objectifs

Au cours des dernières années, de multiples nouveaux diagnostics de tumeurs oncocytaires rénales rares sont apparus avec des caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques intermédiaires entre un oncocytome et un carcinome chromophile. Le différentiel entre un oncocytome et un carcinome chromophile était déjà complexe auparavant et l'arrivée de ces nouvelles entités ne facilite pas leur classification avec des confusions possibles entre des tumeurs parfois très similaires morphologiquement.

L'ensemble de ces nouvelles tumeurs était initialement classé dans d'autres catégories que ce soit oncocytome, chromophile, tumeur inclassée, tumeur hybride et il a été remarqué qu'elles présentaient fréquemment des altérations moléculaires communes dans la voie de signalisation PI3K-AKT-MTOR.

Pour chacune de ces nouvelles entités émergentes (ESC RCC, LOT et EVT), il était initialement reconnu qu'il s'agissait de tumeurs indolentes, les différenciant des carcinomes chromophiles. La découverte de cas métastatiques concernant les ESC RCC conduit à faire preuve de prudence quant à l'affirmation de la bénignité des LOT et EVT et nécessite de récupérer davantage de données pour confirmer les données préliminaires de la littérature.

Ce présent travail poursuit un objectif principal qui est de constituer une cohorte rétrospective de tumeurs rénales oncocytaires de bas grade et de réaliser une analyse descriptive de leurs caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et moléculaires en la confrontant aux données actuelles de la science.

L'objectif secondaire est de comparer ces tumeurs rénales oncocytaires de bas grade à des carcinomes chromophobes de variante éosinophile et oncocytomes afin de rechercher si leurs caractéristiques histologiques et immunohistochimiques diffèrent avec ces tumeurs. Dans la littérature actuelle, bien que les caractéristiques morphologiques des LOT soient rapportées, elles ne sont pas comparées extensivement avec des cas témoins de carcinomes chromophobes de variante éosinophile et d'oncocytomes pour déterminer si ces critères sont significatifs.

Des tumeurs rénales éosinophiliques et vacuolisées sont également recherchées en parallèle afin d'en analyser leurs caractéristiques.

Matériel et méthodes

1. Sélection des cas

Le repérage des cas du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille a été effectué en interrogeant la base de données du logiciel de laboratoire DIAMIC (Société Dedalus) sur les diagnostics rendus entre le 1^{er} janvier 2002 et le 1^{er} janvier 2022 de tumeur rénale oncocyttaire de bas grade, de carcinome chromophile, d'oncocytome, de tumeur hybride oncocytome/carcinome chromophile et de tumeur rénale inclassée. Pour chacun des diagnostics le compte rendu final était relu pour dépister les cas potentiels.

L'ensemble des cas de LOT, de carcinome chromophile dans une variante éosinophile, de tumeurs hybride oncocytome/carcinome chromophile et de carcinomes rénaux inclassés avec mention dans le compte rendu d'un cytoplasme éosinophile des cellules tumorales sont désarchivées pour relecture.

Pour les cas de carcinomes chromophobes dans une variante classique le profil immunohistochimique par les anticorps anti-CK7 et CD117 était vérifié sur le compte rendu initial. Les lames des cas étaient désarchivées si le profil était compatible soit avec une LOT, soit avec une EVT ou bien si l'un des deux anticorps n'avait pas été réalisé au diagnostic.

Seuls les cas d'oncocytomes où le diagnostic était considéré comme incertain sur le compte rendu faisait l'objet d'une relecture.

La relecture des cas est effectuée par un pathologiste junior (Lilian Larvent). Après une première relecture, les cas potentiels de LOT et d'EVT sont confirmés par un pathologiste senior (Pr Xavier Leroy) et inclus dans l'étude.

10 cas de carcinomes chromophobes de variante éosinophile et 5 cas d'oncocytomes sont sélectionnés comme témoins pour la comparaison des caractéristiques histopathologiques et immunohistochimiques.

Parmi les cas de LOT, 4 cas proviennent d'une relecture émise par un laboratoire d'anatomo-pathologie extérieur (1 cas du laboratoire Unilabs Lille, 1 cas du cabinet I-PatH d'Amiens, 1 cas du centre hospitalier de Roubaix, 1 cas du centre hospitalier de St-Quentin). Un bloc représentatif de la tumeur a pu être récupéré pour 3 des 4 cas externes. Pour le 4^e cas seules les lames colorées en Hématéine-Eosine-Safran (HES) et les lames d'immunohistochimies réalisées au diagnostic ont pu être récupérées.

L'ensemble des techniques complémentaires réalisées lors de cette étude sont faites sur des blocs tumoraux préservés en paraffine représentatifs de la tumeur.

2. Recueil des données cliniques, d'imageries et histopathologiques

Pour les cas inclus dans l'étude, des données cliniques, d'imageries et histopathologiques ont été extraites par l'intermédiaire des logiciels Sillage (dossier patient informatisé du CHRU de Lille) et DIAMIC.

Les données suivantes ont été collectées :

- Age du patient au diagnostic
- Sexe du patient
- Antécédents personnels et familiaux
- Circonstances de découverte de la tumeur
- Latéralité et localisation de la tumeur
- Données d'imagerie au diagnostic (TDM et/ou IRM)

- Type de prélèvement : biopsie, néphrectomie partielle ou élargie.
- Taille tumorale
- Stade pTNM
- Données de suivi : date du dernier examen d'imagerie sans récurrence
- Statut en vie / décédé

3. Données histopathologiques

Pour chacun des cas inclus ont été analysés les paramètres histopathologiques suivants sur lame colorée en HES :

- Caractère bien limité de la tumeur
- Présence ou non d'une capsule tumorale
- Architecture tumorale
- Caractéristiques nucléaires (forme et régularité des noyaux, présence d'incisures, présence d'une binucléation, caractéristiques de la chromatine, présence d'inclusion nucléaire, présence ou non de mitoses)
- Caractéristiques nucléolaires (grade ISUP)
- Caractéristiques du stroma : consistance, inflammation lymphocytaire présente ou non, présence de vaisseaux dilatés
- Caractéristique du cytoplasme : abondance du cytoplasme, contenu éosinophile plein ou granuleux plus pâle, visibilité des membranes nucléaires, présence ou non de vacuoles
- Présence ou non de zones micro-kystiques
- Caractère homogène ou non de la tumeur
- Présence ou non de remaniements hémorragiques
- Présence ou non de tubes rénaux entrappés dans la lésion

- Présence ou non de nécrose
- Présence ou non d'un contingent sarcomatoïde ou rhabdoïde

4. Réalisation de Tissue-Micro-Arrays

Les tissue-micro-arrays (TMA) sont des blocs paraffinés « receveur » dans lequel on inclut plusieurs carottes biopsiques prélevées de différents blocs paraffinés « donneurs » dans le but d'analyser un grand nombre d'échantillons en une seule technique permettant d'économiser le matériel tissulaire et les réactifs. Pour les réaliser, des zones tumorales suffisamment représentatives de chaque lésion ont été sélectionnées sur les lames HES. De 2 à 4 spots tumoraux sont choisis pour chaque cas selon l'hétérogénéité tumorale et la quantité disponible de matériel tumoral. Grâce à un tissue arrayer semi-automatique (Minicore 2, Excilone, France), des carottes biopsiques de 0.6 mm étaient récupérées dans chaque spot d'intérêt. Une fois les blocs de TMA constitués, ils étaient coupés sur microtome standard pour réaliser les techniques immunohistochimiques. Un contrôle morphologique est réalisé sur chaque bloc de TMA via une lame colorée en HES pour vérifier que les zones d'intérêts ont bien été prélevées.

5. Etudes immunohistochimiques

Pour réaliser les techniques immunohistochimiques, des coupes de 4 µm sont réalisées grâce à un microtome et sont étalées sur lame. L'ensemble des techniques immunohistochimiques sont effectuées grâce à un automate BenchMark Ultra® (Ventana Medical Systems, USA).

Pour la sélection des cas, une technique par anticorps anti-CK7 et anti-CD117 était réalisée sur coupe entière si non disponible initialement.

Les autres anticorps sont réalisés à partir des blocs obtenus par technique de TMA. Les anticorps utilisés pour l'étude sont les anticorps anti-EMA, anti-BerEP4, anti-Cycline D1, anti-MLH1, anti-PMS2, anti-MSH2, anti-MSH6, anti-RP, anti-RE, anti-GATA3, anti-HNF1b, anti-P504S, anti-P63, anti-PRAME, anti-MelanA, anti-CD10 anti-MUC1, anti-MUC4, anti-Napsine, anti-PDL1, anti-SDHB, anti-fumarate hydratase, anti-TFE3, anti CK20 et anti-BAP1. Un témoin externe est rajouté aux différentes techniques.

L'ensemble de ces anticorps est utilisé en routine diagnostique dans l'institut de pathologie du CHRU de Lille.

Tableau 2 : caractéristiques techniques des anticorps utilisés

Anticorps	Fabricant / Distributeur	Clone	Dilution	Hôte
BAP1	BIO SB	BSB-109	Prédilué	Mouse
Ber Ep4	Dako	Ber-EP4	1/25	Mouse
CD 10	Leica	56C6	1/10	Mouse
CD 117	Dako	Polyclonal	1/200	Rabbit
CK 7	Dako	OV-TL 12/30	1/100	Mouse
CK 20	Dako	Ks20.8	1/100	Mouse
CYCLIN D1	Ventana Roche	SP4-R	Prédilué	Rabbit
EMA	Dako	E29	1/25	Mouse
Fumarate hydratase	Santa Cruz	J-13	1/200	Mouse

Gata 3	Biocare	L250-823	1/100	Mouse
HNF1β	Sigma Aldrich	CL0374	1/200	Mouse
Melan A	Dako	A103	1/25	Mouse
MLH1	Ventana Roche	G168-728	Prédilué	Mouse
MSH2	Ventana Roche	G219-1129	Prédilué	Mouse
MSH6	Ventana Roche	44	Prédilué	Mouse
Muc1	Inserm	M8	1/50	NC
Muc4 antimucin4	Santa Cruz	8G7	1/50	Mouse
Napsin A	Ventana Roche	MRQ-60	Prédilué	Mouse
P504s + P63 PIN COCKTAIL	Zytomed	4A4	1/50	Mouse / Rabbit
PDL1	Dako	22C3	1/50	Mouse
PMS2	Ventana Roche	A16-4	Prédilué	Mouse
PRAME	Quartett	QR005	1/50	Rabbit
RO	Ventana Roche	SP1	Prédilué	Rabbit
RP	Ventana Roche	1E2	Prédilué	Rabbit
SDHB	Abcam	21A11AE7	1/50	Mouse
TFE3	Ventana Roche	MRQ-37	Prédilué	Rabbit

NC = non connu

Pour les anticorps anti-EMA, BerEp4, Cycline D1, RP, RE, GATA3, MelanA, CD10, P504S, P63, MUC1, MUC4, Napsine, CK20 et TFE3, une interprétation semi-quantitative est donnée comme suit : marquage « négatif » si le nombre de cellules tumorales marquées est <5%, « focal » pour un marquage entre 5 et 50%, « positif » ou « diffus » pour un marquage entre 50 et 100%. Si nécessaire ou utile à l'interprétation le pourcentage exact est précisé. Une interprétation de l'intensité du marquage est qualifiée comme faible, modéré ou intense.

Pour les anticorps du système MMR, l'anticorps anti-HNF1b, BAP1, fumarate hydratase et SDHB l'expression est définie comme soit conservée ou perdue.

Pour l'interprétation de l'anticorps anti-PDL1, le pourcentage de cellules tumorales marquées est interprété en ordre de grandeur : <1% de cellules tumorales marquées, entre 1 et 50% et >50%. Une cellule est considérée comme marquée dès qu'un marquage membranaire est présent, même si faible et incomplet.

Dans les cas où l'interprétation d'un marquage est jugée difficile (marquage faible hétérogène) sur TMA, la technique est réalisée à nouveau sur coupe entière d'un bloc tumoral.

L'ensemble des marquages est interprété par un pathologiste junior (Larvent Lilian). Les résultats significatifs ou délicats d'interprétations font l'objet d'une relecture par un pathologiste senior (Pr Leroy Xavier).

6. Etudes moléculaires par séquençage NGS large

Pour l'ensemble des cas inclus de LOT et d'EVT, une recherche de variant pathogène ou potentiellement pathogène est réalisé sur un panel large de gènes cibles (liste complète disponible en annexe 2)

Des copeaux de 10 µm issus d'un bloc tumoral paraffiné représentatif de chaque tumeur et comportant un pourcentage en cellules tumorales suffisants (20% pour cette technique) sont réalisés. Une étape de déparaffinage est ensuite effectuée par la Deparaffinization Solution (Société Qiagen, Courtaboeuf, France) puis une extraction de l'ADN du prélèvement est effectuée (Kit QIAamp DNA FFPE Tissue ; Société Qiagen).

L'ADN extrait est ensuite dosé par le fluorimètre Qubit grâce au kit Qubit dsDNA BR Assay (ThermoFisher Scientific).

Les bibliothèques pour chaque patient sont réalisées à partir de 10 ng d'ADN. Le séquençage du panel de cibles d'intérêt est réalisé par PCR multiplex AmpliSeq (Kit Oncomine Comprehensive AssayV3) sur Ion S5 system (ThermoFisher Scientific) et analysé par le logiciel Ion reporter v5.10 (ThermoFisher Scientific)

La profondeur minimale requise pour l'analyse est de 300X pour une région séquencée donnée. Pour que la technique soit considérée comme interprétable, il faut que plus de 95% des régions séquencées aient un taux de couverture suffisant.

Les variants identifiés sont annotés et classés selon leur potentiel de pathogénicité à partir de bases de données internationales (telles que cBioPortal, Varsome, gnomAD...) et selon la classification ACMG/AMP par un biologiste médical spécialisé en biologie moléculaire (Dr Descarpentries Clotilde, Dr Fabienne Escande et Dr Farchi Olivier).

7. Obligations légales

L'étude a fait l'objet d'une déclaration auprès du représentant de la Commission Nationale Informatique et Liberté au CHRU de Lille (déclaration réalisée

le 18 juillet 2022, n°dossier JUI22-1420). Une information est donnée aux patients de la réalisation de l'étude par l'urologue de référence.

8. Analyses statistiques

8.1. Analyses univariées

Les variables qualitatives, binaires, ou discrètes avec très peu de modalités sont exprimées en fréquence ou pourcentage.

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne, médiane et intervalle interquartile.

8.2. Analyses bivariées

L'indépendance entre deux variables qualitatives est testée à l'aide d'un test exact de Fisher en utilisant le logiciel libre de statistiques PSPP.

Résultats

1. Population de l'étude

Au total 113 cas répondus entre le 1^{er} janvier 2002 et le 1^{er} janvier 2022 font l'objet d'une relecture.

Parmi eux 5 cas étaient déjà initialement classés comme des tumeurs rénales oncocytaires de bas grade et ne sont pas reclassés.

Pour les 108 cas restants, 11 font l'objet d'un reclassement en tumeur rénale oncocytaire de bas grade (7 cas initialement répondus carcinome chromophile de variante éosinophile, 3 cas répondus carcinome chromophile, 1 cas parmi les tumeurs rénales inclassées).

1 cas parmi les tumeurs hybrides est reclassé en tumeur rénale éosinophile et vacuolisée.

Au total, notre étude a inclus dans son analyse 16 tumeurs rénales oncocytaires de bas grade et 1 tumeur rénale éosinophile et vacuolisée.

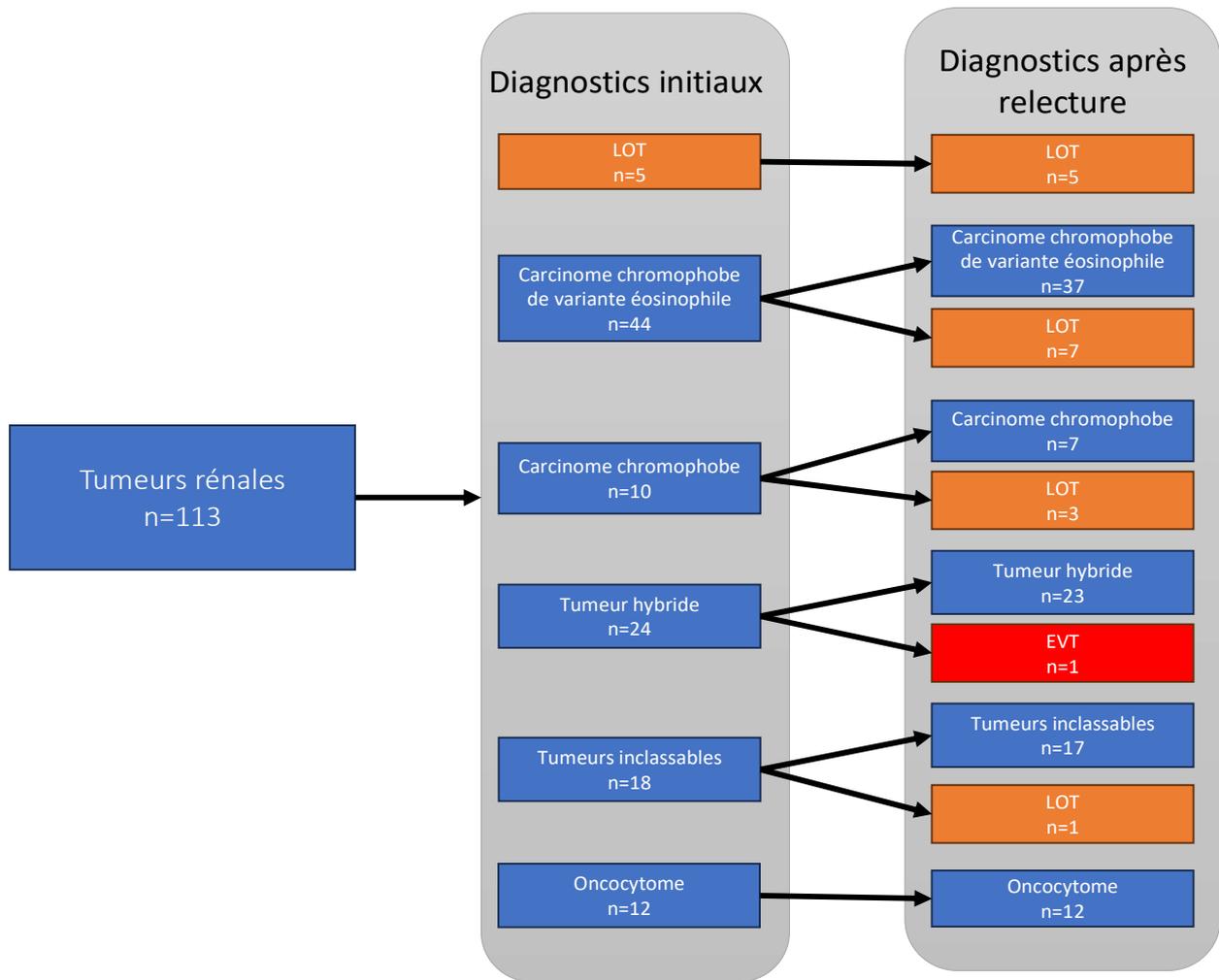


Figure 1 : algorithme de relecture des tumeurs rénales sélectionnées.

LOT : tumeur rénale oncocytaire de bas grade / EVT : tumeur rénale éosinophile et vacuolisée.

10 cas témoins de carcinome chromophile à variante éosinophile sont choisis parmi les cas non reclassés pour la comparaison des caractéristiques histopathologiques et immunohistochimiques. Pour 9 d'entre eux, il n'y a pas de sélection faite à priori selon leurs éventuelles caractéristiques microscopiques correspondant aux 9 cas diagnostiqués de carcinomes chromophobes à variante éosinophile les plus récents et dont les lames de la pièce opératoire étaient disponibles pour la relecture (exclusion si seule la biopsie est disponible et si une grande partie des lames est

manquante pour la relecture). Pour le 10^e cas (cas n°1), il s'agit d'un cas qui avait été initialement reclassé au début de l'étude en LOT sur certaines de ses caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques. Il est secondairement reclassé à nouveau en carcinome chromophile à variante éosinophile aux vues de ses atypies cytonucléaires majeures et est utilisé comme témoin dans un but démonstratif.

Les 5 cas témoins d'oncocytomes sont choisis aléatoirement parmi les cas les plus récents.

2. Données cliniques, d'imagerie et de macroscopie

2.1. Tumeur rénale oncocytaire de bas grade

2.1.1. Données cliniques

En ce qui concerne les LOT, notre population comportait 11 femmes (68.8%) et 5 hommes soit un sex-ratio Femme/Homme de 2.2. L'âge moyen au diagnostic était de 64,6 ans (27 ans pour le patient le plus jeune et 84 ans pour le plus âgé), la médiane est à 66 ans [Q1:55.3 ; Q3 :77].

Les antécédents personnels et familiaux étaient disponibles pour 13 des 16 patients. Aucun n'avait d'antécédents familiaux notables. Pour les antécédents personnels, un patient avait bénéficié d'une greffe rénale pour une glomérulonéphrite-extra-membraneuse dialysée antérieurement au diagnostic de néoplasie rénale. Il avait également présenté de multiples néoplasies cutanées par la suite (un mélanome, plusieurs carcinomes basocellulaires et un carcinome épidermoïde). Un 2^e patient avait bénéficié d'une transplantation rénale pour une polykystose hépato-rénale. Un 3^e patient enfin avait été atteint par un cancer mammaire antérieurement à la néoplasie rénale.

Les données sur les circonstances de découverte de la néoplasie étaient disponibles pour 12 patients. La découverte est fortuite pour 10 (83.3%) d'entre eux au cours d'une imagerie réalisée pour une autre indication. Pour les deux autres patients, la lésion est découverte au décours d'un bilan d'atteinte de l'état général, associé à un syndrome douloureux abdominal pour l'un des deux.

Concernant la prise en charge chirurgicale, l'un des patients a bénéficié d'une biopsie mais les données ultérieures concernant sa prise en charge urologique ne sont pas disponibles. 2 autres patients ont bénéficié d'une néphrectomie mais sans précision sur son caractère partielle ou élargie. Pour les 13 autres patients, 10 ont bénéficié d'une néphrectomie partielle (76.9%), 2 d'une néphrectomie élargie (15.4%) et un patient a bénéficié d'une cryothérapie après la biopsie. Pour ce dernier patient le diagnostic initial de tumeur rénale oncocyttaire de bas grade avait été posé.

2.1.2. Données d'imagerie

Concernant la latéralité de la tumeur, l'information n'est pas disponible pour 2 lésions. La tumeur siégeait au sein du rein gauche chez 8 patients (57.1%).

Les données sur la position de la lésion au sein du rein sont disponibles pour 12 patients. Elle est située dans la portion inférieure du rein pour 6 patients (50%), sa portion supérieure pour 4 patients (33,3%) et en position médiane pour 2 patients (16.7%).

Le compte rendu complet d'imagerie (TDM et/ou TEP-TDM et/ou IRM) était disponible pour 10 patients. L'ensemble de ces patients ne présentait qu'une seule lésion suspecte. Toutes les lésions étaient hypervasculaires. Une portion kystique intra-tumoral est mentionnée pour l'une des tumeurs (10%). La présence de

territoires en nécrose est notifiée sur 2 lésions (20%). Il est mentionné que la tumeur est bien limitée pour deux d'entre elles (sans que ce caractère ne soit précisé sur les autres comptes rendus). Une pseudo-capsule hypointense en T2 est mentionnée sur 3 des 8 lésions ayant bénéficié d'une IRM rénale (37.5%) (la présence ou l'absence de capsule n'est pas précisée dans les autres cas). Le seul cas avec TEP-TDM mentionne une tumeur faiblement métabolique. Aucune adénopathie loco-régionale n'a été mise en évidence dans l'ensemble des cas.

En ce qui concerne l'hypothèse diagnostique principale évoquée par le radiologue sur IRM rénale : 3 cas sont répondus en syndrome de masse tumorale sans précision ou évoquant une tumeur rénale primitive, 4 cas sont répondus « en faveur d'un carcinome à cellules claires » et 1 cas est répondu : « bien limitée par une pseudocapsule et faisant évoquer en 1ère hypothèse une lésion de type oncocytaire mais pour laquelle on ne peut exclure un carcinome à cellules claires ». Les deux autres cas n'ont bénéficié que d'une TDM abdominale avec un diagnostic de syndrome de masse rénale sans précision.

2.1.3. Données macroscopiques

La taille tumorale est disponible pour 15 patients. La lésion mesure en moyenne 2.7 cm (1.4 - 4cm) avec une médiane à 2.8 cm [Q1 :2.1 ; Q3 :3].

Lorsque la description macroscopique est disponible, la lésion est décrite comme de couleur beige dans la majorité des cas et plus rarement de couleur marron. Un cas précise la présence d'un centre tumoral hémorragique.

Aucun cas ne décrit un envahissement de la graisse péri-rénale, de la graisse du sinus rénal, de la région pyélocalicielle ou de thrombus de la veine rénale. Le stade

pTNM selon la 8^e édition de l'UICC de 2017 (annexe 2) est disponible pour 11 lésions qui sont toutes de stade pT1a.



Figure 2 : la lésion est à gauche de l'image à la limite avec la graisse péri-rénale. Elle est de petite taille au sein du cortex rénal, de couleur brônâtre et bien limitée

Tableau 3 : récapitulatif des caractéristiques cliniques et macroscopiques des LOT de l'étude (les données manquantes sont exclues du tableau)

Nombre de patients inclus	16
Sexe (F//H)	11 (68,8%) // 5
Age médian [Q1;Q3] (années)	66 [55,3 ; 77]
Circonstances de découverte	Fortuite : 10 (83,3%) Atteinte de l'état général : 2 (17,7%)
Lésion suspecte unique	16 (100%)
Taille médiane [Q1;Q3] (cm)	2,8 [2,1 ; 2,8]
Traitement	Néphrectomie partielle : 10/15 (66,7%) Néphrectomie élargie : 2/15 (13,3%) Néphrectomie (SAI) : 2/15 (13,3%) Cryothérapie : 1/15 (6,7%)
Remaniements d'allures nécrotiques (macroscopique ou à l'imagerie)	2/10 (20%)
Remaniements kystiques (macroscopique ou à imagerie)	1/10 (10%)
Stade pTNM	pT1a : 11/11 (100%)

SAI : sans autre information

2.2. Tumeur rénale éosinophile et vacuolisée

Le seul cas inclus est un homme sans antécédent particulier, dont la lésion rénale est découverte fortuitement à l'âge de 39 ans par un scanner abdominal. Elle est hypervasculaire et atteint le pôle supérieur du rein droit. La tumeur mesure 2 cm et a été traitée par néphrectomie partielle. A l'examen macroscopique, il n'y avait pas de caractère d'agressivité locale. La tumeur est classée pT1a.

2.3. Cas témoins : carcinomes chromophobes de variante éosinophile et oncocytomes

L'ensemble des cas témoins inclus dans l'étude n'ont pas de syndrome génétique connu et présentaient tous une tumeur rénale unique.

Parmi les cas de carcinomes chromophobes à variante éosinophile sélectionnés, deux sont métastatiques. Le cas n°II est découvert à un stade métastatique synchrone à son diagnostic de cancer rénal avec une métastase unique pulmonaire. Le cas n°VII présente des métastases hépatiques au cours du suivi.

Leurs stades pTNM sont variés : 4 cas pT1a, 2 cas pT1b, 1 cas pT2b et 3 cas pT3a (2 par invasion de la graisse péri-rénale et un par invasion de la graisse sinusale)

2.4. Récapitulatif des données clinico-pathologiques initiales des sujets de l'étude.

Tableau 4 : récapitulatif des caractéristiques principales clinicopathologiques

Numéro du cas	Diagnostic	Age (années)	Sexe	N+/ M+	Intervention	Côté	Taille tumorale (cm)	Stade pT
1	LOT	77	F	-/-	Néphrectomie SAI	ND	ND	ND
2	LOT	77	H	-/-	Néphrectomie partielle	Gauche	2,1	ND
3	LOT	57	H	-/-	Biopsie / cryothérapie	Gauche	1,7	ND
4	LOT	65	F	-/-	Néphrectomie totale	Gauche	3	pT1a
5	LOT	74	F	-/-	Néphrectomie partielle	Droit	4	ND
6	LOT	57	H	-/-	Néphrectomie partielle	Droit	2,7	pT1a
7	LOT	27	F	-/-	Néphrectomie partielle	Gauche	3	pT1a
8	LOT	82	F	-/-	Biopsie	Droit	3	ND
9	LOT	82	F	-/-	Néphrectomie partielle	Droit	2,5	pT1a
10	LOT	76	F	-/-	Néphrectomie partielle	Gauche	3,8	pT1a
11	LOT	46	F	-/-	Néphrectomie partielle	Droit	2,8	pT1a
12	LOT	67	F	-/-	Néphrectomie totale	Gauche	1,4	pT1a
13	LOT	53	F	-/-	Néphrectomie partielle	Droit	1,7	pT1a
14	LOT	53	H	-/-	Néphrectomie SAI	ND	2	pT1a
15	LOT	56	F	-/-	Néphrectomie partielle	Gauche	3,8	pT1a

16	LOT	84	H	-/-	Néphrectomie partielle	Gauche	2,8	pT1a
17	EVT	39	H	-/-	Néphrectomie partielle	Droite	2	pT1a
I	ChRcc éo	82	H	-/-	Néphrectomie partielle	Gauche	5	pT1b
II	ChRcc éo	69	H	-/+	Néphrectomie totale	Droit	4,3	pT3a
III	ChRcc éo	74	H	-/-	Néphrectomie partielle	Gauche	4,2	pT1b
IV	ChRcc éo	59	F	-/-	Néphrectomie totale	Gauche	2,5	pT1a
V	ChRcc éo	58	F	-/-	Néphrectomie partielle	Droit	2,9	pT1a
VI	ChRcc éo	71	F	-/-	Néphrectomie partielle	Droit	6	pT3a
VII	ChRcc éo	64	F	-/+	Néphrectomie totale	Gauche	12,5	pT3a
VIII	ChRcc éo	51	F	-/-	Néphrectomie partielle	Droit	1,5	pT1a
IX	ChRcc éo	42	H	-/-	Néphrectomie totale	Gauche	18	pT2b
X	ChRcc éo	70	F	-/-	Néphrectomie partielle	Gauche	0,7	pT1a
A	Onco	65	F	-/-	Néphrectomie totale	Droit	4,5	NA
B	Onco	57	H	-/-	Néphrectomie totale	Gauche	12,5	NA
C	Onco	47	F	-/-	Néphrectomie totale	Gauche	9	NA
D	Onco	59	H	-/-	Néphrectomie partielle	Gauche	1,7	NA
E	Onco	52	H	-/-	Néphrectomie partielle	Droit	2	NA

SAI = sans autre information ; ND = information non disponible ; NA = non applicable
 LOT = tumeur rénale oncocyttaire de bas grade ; EVT = tumeur rénale éosinophile et vacuolisé ; ChRcc éo = carcinome chromophile éosinophile ; Onco = oncocytome

3. Données microscopiques

3.1. Tumeur rénale oncocytaire de bas grade

En microscopie, l'ensemble des 16 tumeurs rénales oncocytaires de bas grade sont des tumeurs bien limitées. Aucune tumeur ne présente de véritable capsule avec un contact très proche de la tumeur avec les tubes rénaux adjacents, généralement séparés d'eux par un liseré fibreux peu épais et inconstant.

L'architecture tumorale est invariablement la même. Il s'agit de tumeurs d'architecture homogène solide prenant un aspect très compact, composées essentiellement de petits nids tumoraux arrondis ou ovalaires ou alors de courts trabécules. Le stroma séparant ces nids ou trabécules est très fin à la limite du visible, prenant un aspect vasculaire sinusoïdal. Il n'y a pas de septas fibreux délimitant des nodules tumoraux ou de remaniements fibro-hyalins.

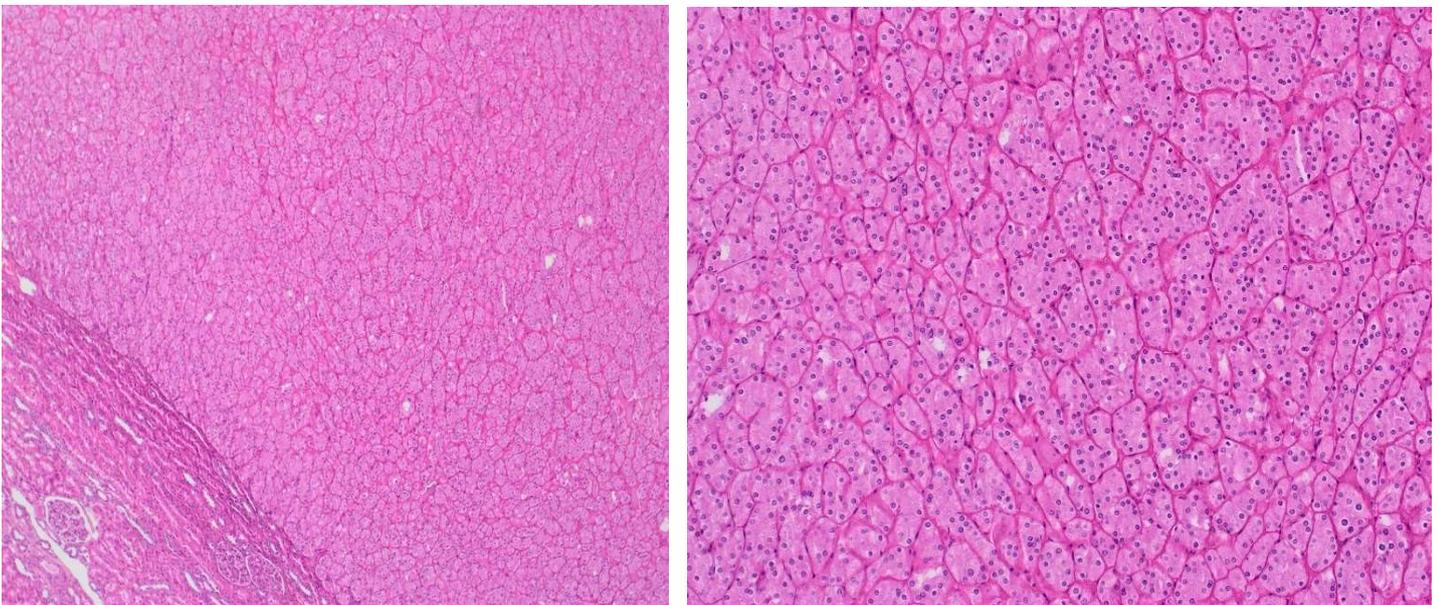


Figure 3 : à gauche la lésion est bien limitée (x5), à droite la lésion est d'architecture solide compacte en petits nids (x10)

Dans la majorité des cas, une transition abrupte entre l'architecture solide compacte et un stroma œdémateux lâche est observée. Cette zone se situe dans la majeure

partie des cas vers le centre de la tumeur. Au sein de ce stroma lâche, il est remarqué une disposition particulière des cellules tumorales, soit isolées prenant un aspect myoïde avec un cytoplasme étiré, soit accolées entre elles dans une disposition trabéculaire avec généralement une seule travée cellulaire. Ce stroma lâche est repéré dans 12 des 16 cas de l'étude (75%). Cette zone peut être très importante occupant la moitié de la tumeur pour l'un des cas. Elle est repérée dans l'une des biopsies.

Pour les 4 cas où cette zone particulière n'est pas observée, deux concernent des néphrectomies où un seul bloc tumoral est accessible à la relecture et un autre concerne un prélèvement biopsique, exigü par nature. Dans le dernier cas elle n'est pas observée ni sur la biopsie initiale du patient ni sur la pièce de néphrectomie.

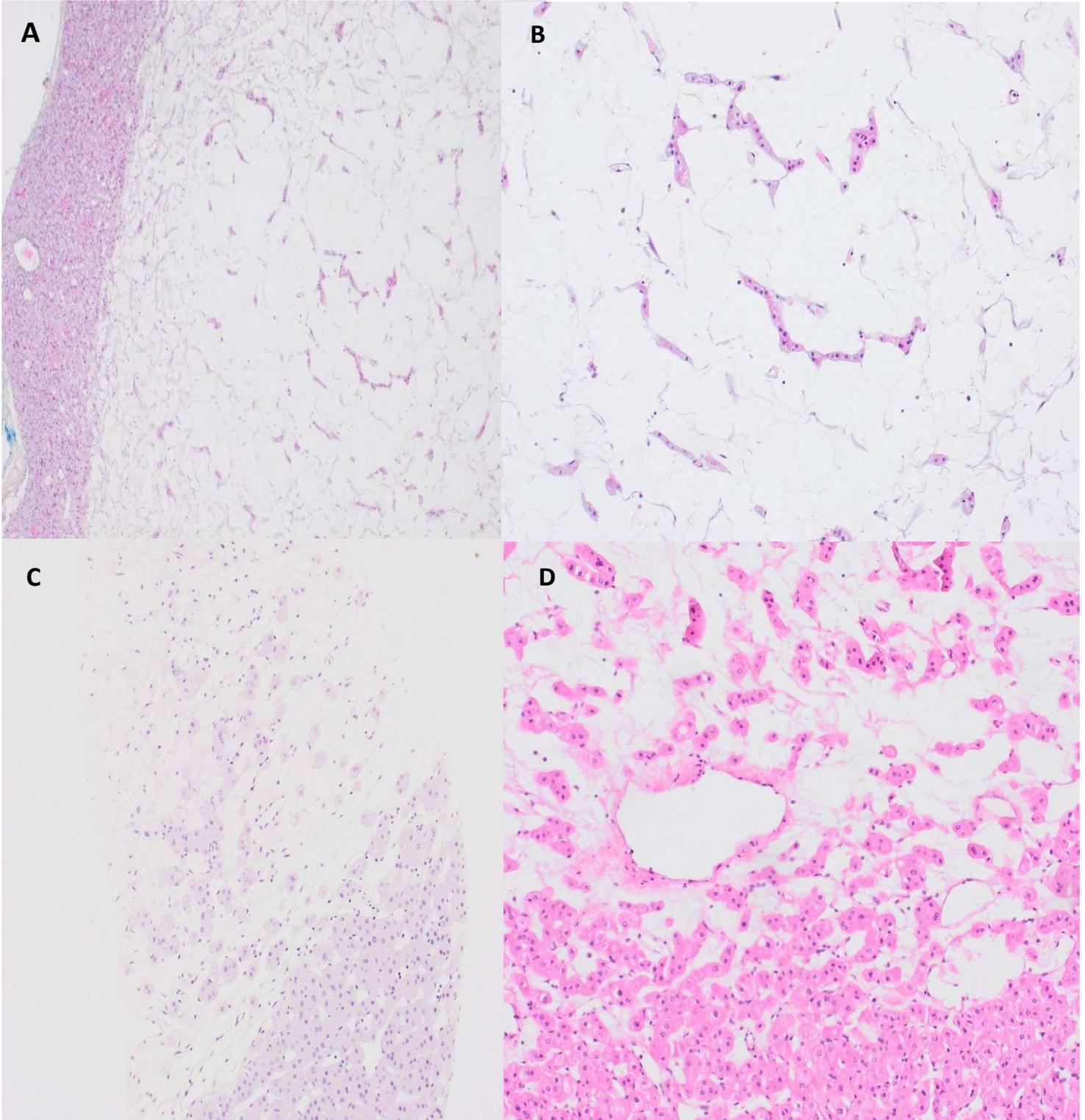


Figure 4 : A) Présence d'une transition abrupte avec un stroma œdémateux paucicellulaire (x5). B et D) Les cellules sont isolées ou raccordées prenant un aspect étiré (x10). C) Cet aspect est parfois observé sur biopsie (x10)

Des suffusions hémorragiques sont régulièrement vues dans cette zone centrale. On observe souvent dans les zones solides un aspect congestif du stroma grêle entourant les nids compacts tumoraux, accentuant l'architecture sinusoidale du stroma et donnant des aspects de micro-hémorragies. Ces remaniements hémorragiques sont repérés dans 13 des 16 cas (81.3%).

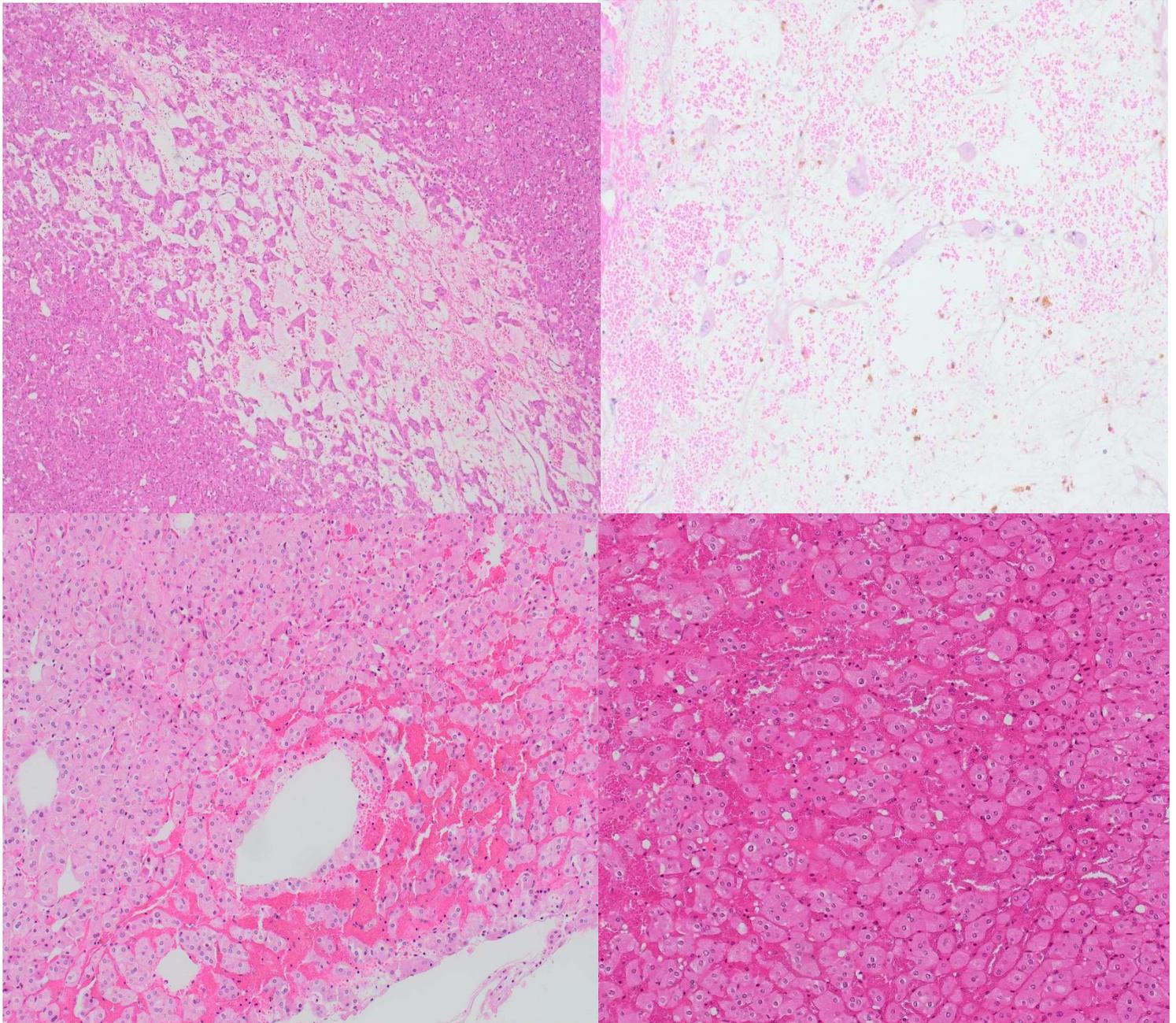


Figure 5 : les remaniements micro-hémorragiques peuvent être présents dans le stroma œdémateux paucicellulaire (photos du haut) et dans les zones solides (photos du bas)

De rares vaisseaux modérément dilatés sont parfois visibles au sein du stroma tumoral dans 15 des 16 cas (93.8%).

Un autre signe histologique visible dans cette lésion est la présence de foci lymphocytaires généralement de petites tailles constitués d'une dizaine de petits lymphocytes matures se situant dans les zones solides tumorales ou alors à côté de vaisseaux intra-tumoraux. On les individualise dans 8 des 16 cas (50%). Le nombre de ces foci est variable selon les cas, dispersés et rares dans 5 cas sur 9 et assez fréquents dans les 4 autres cas. Dans 3 cas on note la présence en plus d'au moins un large cluster lymphocytaire de plus d'une centaine de lymphocytes. Il n'est pas observé de signes de vascularite lorsque ces foci lymphocytaires sont proches de vaisseaux. Au sein du rein péri-tumoral, le degré d'inflammation lymphocytaire est très varié selon les cas, allant d'inexistant à sévère.

Des remaniements micro-kystiques sont observés dans 7 des 16 cas (43.8%) mais restent marginaux occupant moins de 5% de la surface tumorale.

On ne met pas en évidence de zones aux cellules plus petites et noyaux plus hyperchromatiques, telles qu'on le voit dans les zones oncoblastiques des oncocytomes.

Aucun cas ne présente de contingent sarcomatoïde, rhabdoïde ou de zones métaplasiques.

Pour la nécrose, elle n'est présente que dans l'un des 16 cas (6%) [cas n°7], réalisant une zone de nécrose centrale et massive. Il n'y a pas d'autres zones nécrotiques en périphérie dans ce cas. Il s'agit également de l'un des deux cas de l'étude où des tubes rénaux entrappés sont individualisés (12.5% des cas).

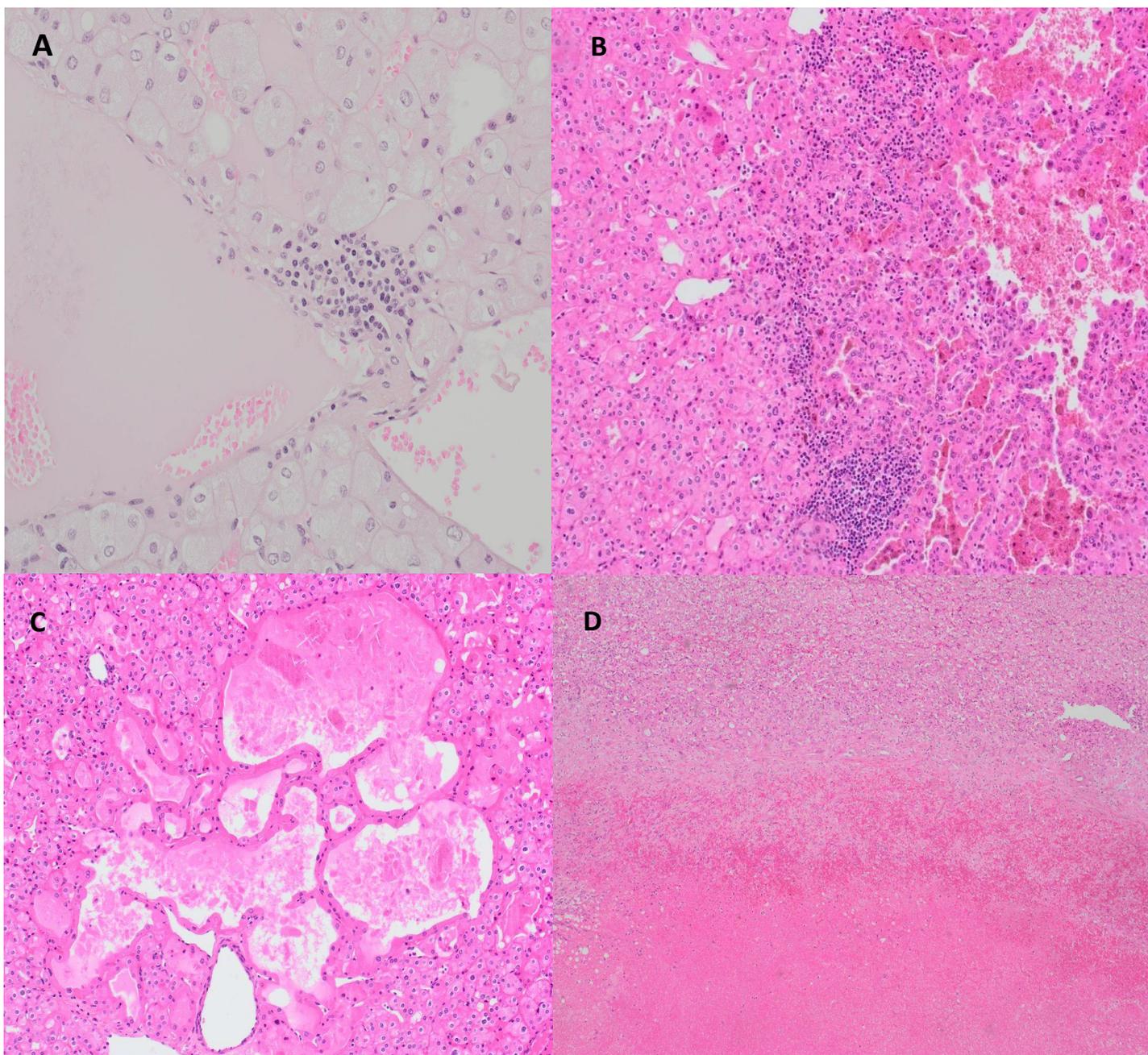


Figure 6 : A) petit focus lymphocytaire (x20); B) large cluster lymphocytaire avec remaniements micro-kystiques (x10) ; C) Remaniements micro-kystiques ; D) Plage de nécrose tumorale (x5)

Du côté des caractéristiques cytonucléaires des cellules tumorales, les cellules tumorales sont volumineuses avec cytoplasmes amples, similaires en taille à celles observées dans les carcinomes chromophobes. Dans l'intégralité des LOT de l'étude l'ensemble des cellules tumorales présente un cytoplasme éosinophile. Deux aspects cytoplasmiques sont présents, soit un cytoplasme éosinophile dense dans lequel on n'observe pas de granulations cytoplasmiques, soit un cytoplasme densément granuleux et éosinophile. Le cytoplasme granuleux se voit plus volontiers en périphérie tumorale. Une partie des tumeurs est mixte comportant les 2 aspects cytoplasmiques et d'autres tumeurs possèdent une prédominance pour l'un ou l'autre type.

Les membranes cytoplasmiques sont globalement assez visibles, comme les portions éosinophiles des carcinomes chromophobes mais sans qu'elles ne soient proéminentes avec un aspect pseudo-végétal tel qu'on le voit dans les carcinomes chromophobes dans leurs zones plus « classiques ». Il n'y a pas non plus de cellules au cytoplasme pâle et clarifié dans les LOT contrairement aux carcinomes chromophobes.

Les noyaux sont arrondis, petits, généralement en position centrale des cellules. Les atypies nucléaires sont soit inexistantes, soit restes légères dans l'immense majorité des cas. Des incisures nucléaires sont parfois visibles mais restent très rares. Dans la moitié des cas on observe de manière rare des pseudo-inclusions claires intra-nucléaires.

Des halos clairs périnucléaires sont fréquents dans l'ensemble des lésions. De rares binucléations sont observées dans l'ensemble des cas. On n'observe aucune activité mitotique pour l'ensemble des cas.

Le nucléole est unique, petit, central ou légèrement déjeté en périphérie (grade 2 selon l'ISUP). Il n'y a pas de nucléole proéminent individualisé. La chromatine est homogène, finement granuleuse.

Globalement le pléomorphisme cytonucléaire est peu marqué, mais parfois certains noyaux sont un peu plus chiffonnés et moins arrondis, mais sans atteindre le niveau d'altération qu'on s'attendrait à observer dans les carcinomes chromophobes. On note focalement des cellules tumorales présentant un aspect plus écrasé du noyau devenant plus ovoïde et hyperchromatique, avec un cytoplasme devenant plus éosinophile que ces cellules voisines semblables aux aspects dégénératifs cellulaires qu'on peut observer parfois dans un oncocytome.

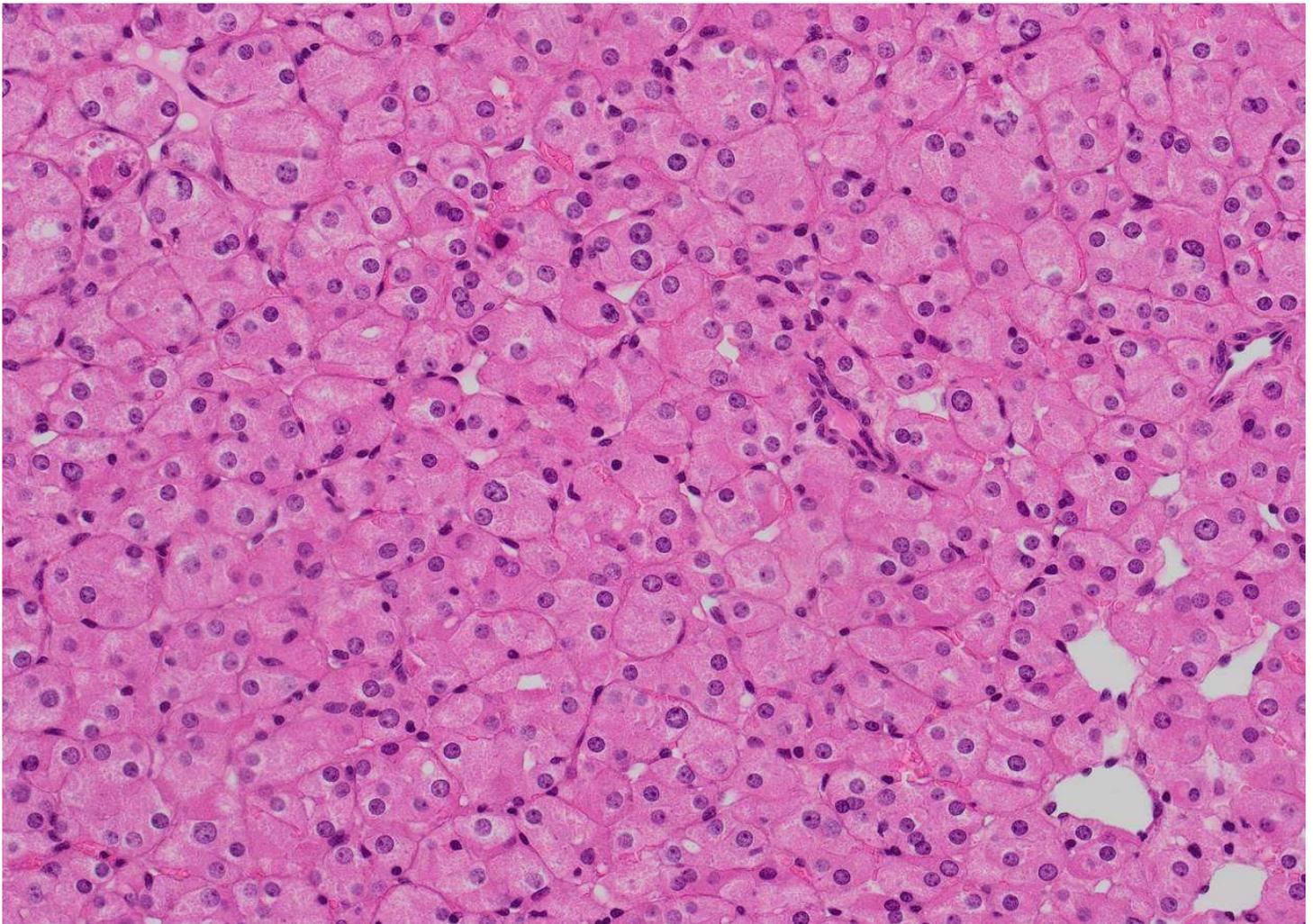


Figure 7 : les cellules sont volumineuses, éosinophiles sans atypies cyto-nucléaires. Des halos clairs périnucléaires et binucléations sont focalement présentes

Tableau 5 : caractéristiques microscopiques principales des 16 LOT

Nombre de patients	16
Architecture	Solide : 16 (100%)
% de cellules tumorales éosinophiles	100% des cellules : 16/16 (100%)
Binucléations	Rares : 16/16 (100%)
Halos clairs périnucléaires	Fréquents : 16/16 (100%)
Atypies cytonucléaires majeures	0/16 (0%)
Stroma œdémateux paucicellulaire	12/16 (75%)
Clusters lymphocytaires	Petits foci présents : 8/16 (50%) Large focus présent : 3/16 (18,8%)
Remaniements micro-hémorragiques	13/16 (81,3%)
Remaniements micro-kystiques	7/16 (43,8%)
Présence de nécrose	1/16 (6%)
Présence de tubes rénaux entrappés	2/16 (12,5%)
Contingent sarcomatoïde	0/16 (0%)

3.2. Tumeur rénale éosinophile et vacuolisée

La tumeur est bien limitée et n'est pas encapsulée. Elle présente une architecture solide variée en nids, en petits amas tumoraux ou bien en travées.

L'aspect apparaît moins compact que les LOT avec un stroma moins grêle, plus expansif et lâche qui traverse la lésion et délimite par endroits des nids tumoraux espacés, lui donnant un aspect en archipel semblable à celui observé au centre des oncocytomes. Il n'y a pas de cellules isolées dans ce stroma œdémateux tel qu'observé dans les LOT.

Les vaisseaux capillaires du stroma sont bien mieux visibles que dans les LOT. Des vaisseaux épars, plus épais, avec couche musculaire sont présents au sein de la tumeur ainsi qu'en périphérie tumorale. Il existe quelques remaniements hémorragiques mais qui ne prennent pas l'aspect sinusoïdal tel que celui des LOT.

Des remaniements micro-kystiques sont focalement présents et quelques tubes rénaux sont entrappés dans la lésion. On n'individualise pas de cluster lymphocytaire.

Les cellules tumorales sont volumineuses, au cytoplasme abondant granuleux et éosinophile mais qui comportent de fréquentes volumineuses vacuoles claires intracytoplasmiques. Les membranes cytoplasmiques sont très bien visibles semblables à l'aspect pseudo-végétal des carcinomes chromophobes dans leur variante classique.

Le noyau est assez petit, arrondi, aux atypies restant légères sans irrégularités nucléaires majeures. De rares incisures nucléaires sont parfois observées. On ne note pas d'inclusion intra-nucléaire. On observe fréquemment des halos clairs périnucléaires et de rares binucléations sont présentes.

Les nucléoles apparaissent centraux, proéminents, visibles dès le faible grossissement (équivalent grade 3 nucléolaire selon l'ISUP) et prenant parfois un aspect éosinophile.

On ne met en évidence ni nécrose, ni contingent évocateur de haut grade tel qu'un contingent sarcomatoïde, ni activité mitotique.

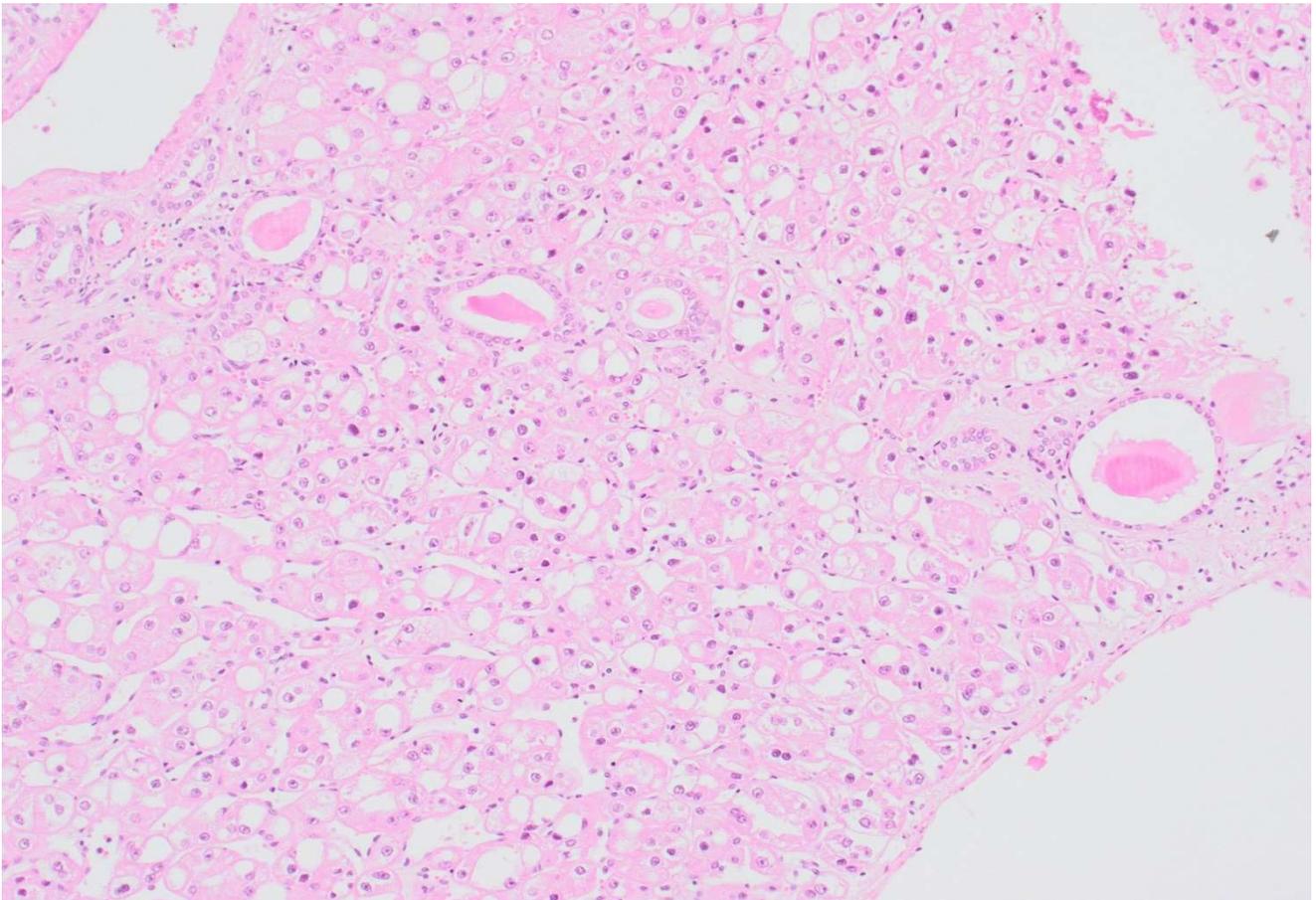


Figure 8 : la tumeur est ici d'architecture essentiellement solide trabéculaire, moins compact que les LOT avec stroma œdémateux visible. Des tubes rénaux entrappés dans la lésion sont présents (x10).

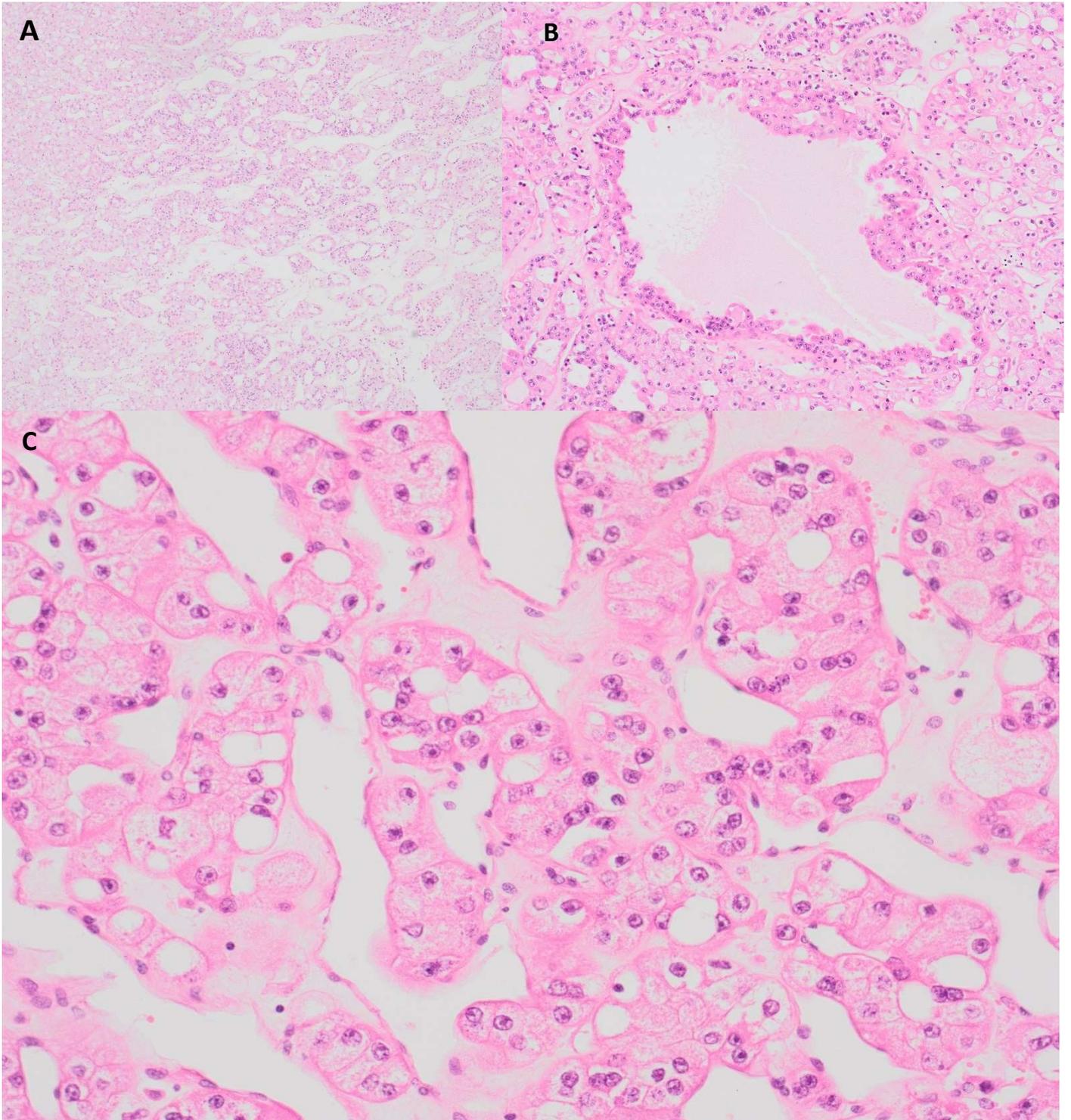


Figure 9 : A) la tumeur prend par places des aspects en nids espacés ou tubulo-kystique donnant une impression d'archipels pouvant ressembler aux oncocytomes (x5) ; B) Remaniements micro-kystiques (x10) ; C) Les noyaux sont arrondis avec nucléoles proéminents. De volumineuses vacuoles intra-cytoplasmiques sont présentes (x20)

3.3. Carcinome chromophile de variante éosinophile

En ce qui concerne les 10 cas témoins sélectionnés, ils présentent un aspect hétérogène. L'ensemble des lésions est bien limité. 2 des 10 lésions (20%) présentent une capsule fibreuse bien visible modérément épaisse de la taille environ d'une artère musclicarisée.

Les lésions sont toutes solides. L'architecture est hétérogène selon les cas :

-Pour 4 cas (40%), la tumeur s'agence en petits nids compacts séparés par un fin stroma grêle réalisant un aspect très semblable à l'architecture observée dans les LOT (40% des cas).

-Pour 3 cas (30%), la tumeur se dispose en plages compactes sans stroma grêle délimitant des nids.

-Pour 2 cas (20%), l'architecture est compacte en grands nids et petits amas tumoraux et comporte un stroma grêle.

-Pour le dernier cas (10%), la tumeur se dispose soit en petits nids soit prend une architecture tubulo-kystique, espacée par un stroma bien plus abondant et œdémateux. L'ensemble étant très similaire aux architectures décrites dans les oncocytomes. Un contingent tubulo-kystique n'est d'ailleurs pas vu que dans cet unique cas, il est remarqué de manière focale dans 4 cas sur 10.

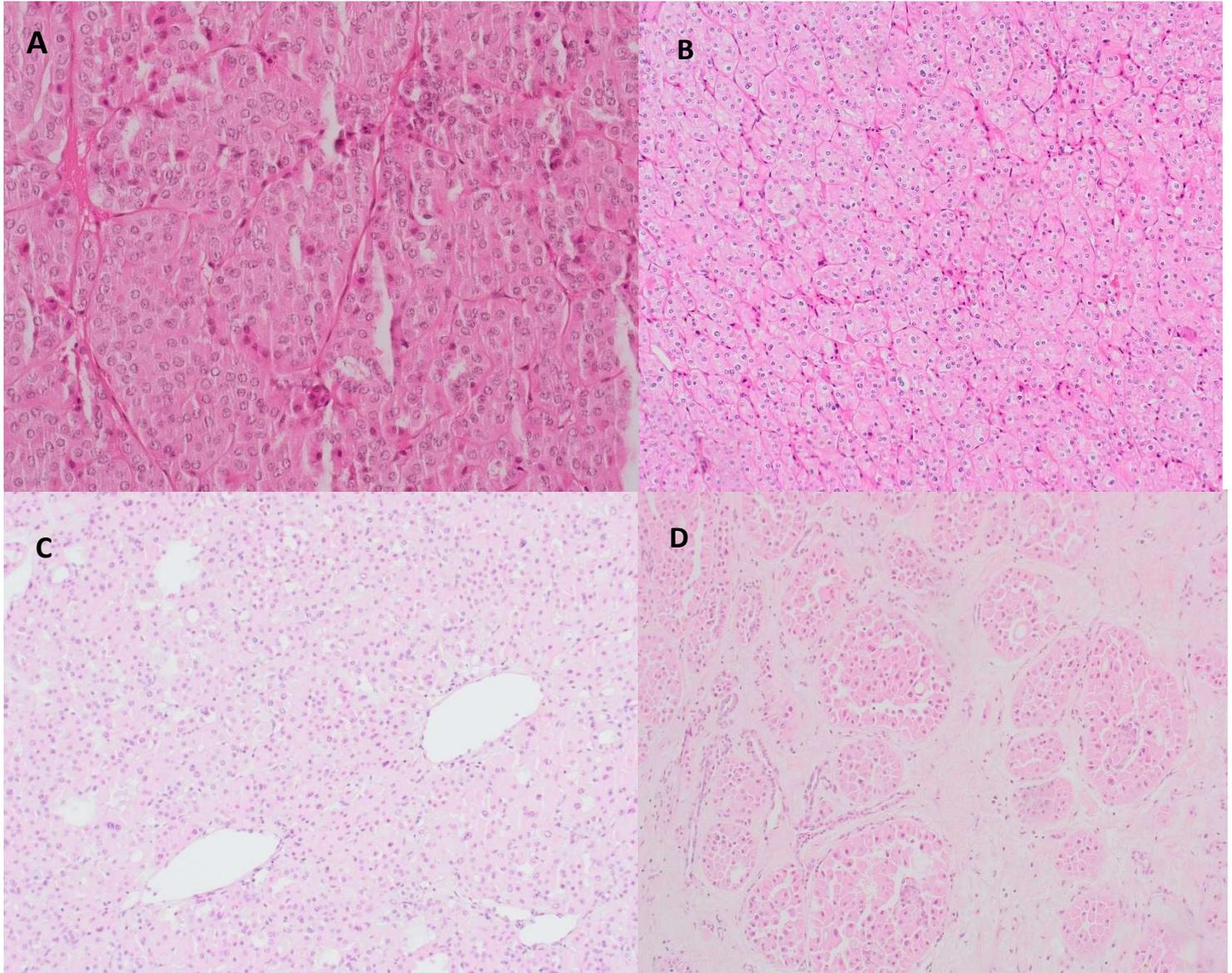


Figure 10 : nombreuses variations architecturales dans les carcinomes chromophobes à variante éosinophile. A) Grands nids et stroma grêle ; B) Petits nids compacts avec stroma grêle ; C) plages compactes ; D) En nids espacés par un stroma abondant oedémateux

Dans trois cas (30%) on met en évidence de la nécrose tumorale. Deux parmi ces trois cas nécrotiques correspondent aux deux patients métastatiques de notre étude.

L'un de ces deux cas métastatiques présente d'ailleurs une zone particulière de métaplasie osseuse intra-tumorale. Aucun cas de l'étude n'a de contingent sarcomatoïde ou rhabdoïde.

Concernant la présence d'une transition abrupte avec un stroma œdémateux paucicellulaire tel qu'il est vu dans une majorité de LOT, un aspect identique est individualisé dans l'une des 10 lésions (cas n°I). En son sein on observe également des travées unicellulaires de cellules tumorales avec aspect étiré. Dans un autre cas (cas n°II) l'aspect est similaire également mais le stroma œdémateux est de plus petite taille.

Des remaniements hémorragiques sont individualisés dans 3 des 10 cas (30%). Pour l'un de ces cas, ces remaniements comblent le stroma grêle donnant un aspect sinusoïdal similaire à celui observé dans les LOT. Pour un autre cas ces remaniements hémorragiques sont présents au sein d'un vaste stroma œdémateux paucicellulaire similaire à la zone œdémateuse caractéristique des LOT (cas n°I).

Des clusters lymphocytaires intra-tumoraux sont vus dans 6 des 10 cas (60%). Ils sont similaires à ceux observés dans les LOT. Ils sont de petite taille de plus d'une dizaine de lymphocytes matures. L'un des 6 cas présente en plus de larges clusters lymphocytaires de plus grande taille. Concernant leur fréquence ces foci sont rares pour 2 de ces 6 cas et fréquents pour les 4 autres.

Des remaniements micro-kystiques sont vus dans 3 des 10 cas (30%).

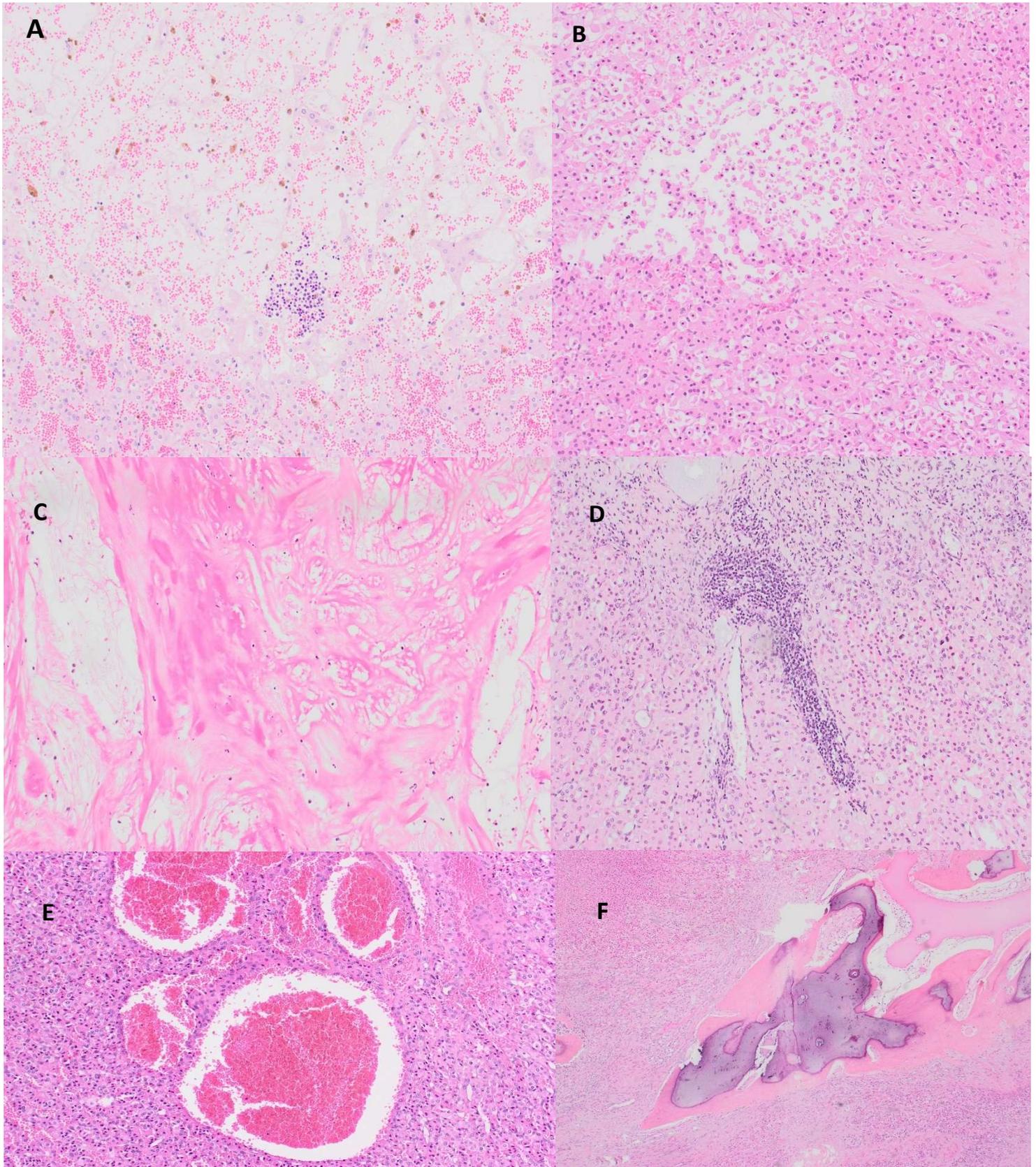


Figure 11 : A) Stroma lâche abrupte oedémateux avec petit focus lymphocytaire et micro-hémorragies [cas I] (x10) ; B) Petite zone avec stroma lâche abrupte [cas II] (x10) ; C) Nécrose tumorale (x10) ; D) Large cluster lymphocytaire (x10) ; E) Remaniements microkystiques (x5) ; F) métaplasie ostéo-cartilagineuse (x2.5)

Des septas fibreux modérément épais traversant les lésions sont présents dans 6 des 10 cas (60%) comprenant souvent des tubes rénaux piégés dans la lésion.

La présence de vaisseaux dilatés est rare au sein des 10 lésions. Dans 2 cas (20%) on met en évidence de larges vaisseaux muscularisés en périphérie tumorale.

Concernant les caractéristiques cytonucléaires, l'ensemble des lésions possède des cellules tumorales volumineuses soit au cytoplasme éosinophile dense sans granulations visibles, soit éosinophile granuleux. 9 lésions sur 10 ont l'intégralité de leurs cellules au cytoplasme éosinophile. Le dernier cas comporte plus de 80% de cellules éosinophiles mais un contingent plus classique au cytoplasme clarifié minoritaire est présent.

Dans deux cas, les membranes cytoplasmiques sont par places très bien visibles prenant l'aspect pseudo-végétal décrit dans les carcinomes chromophobes essentiellement dans leur variante classique. Ces deux cas correspondent aux cas métastatiques de notre étude. Le reste des cas ont des membranes cytoplasmiques allant de peu à relativement bien visibles.

La majorité des cas (7 cas sur 10) présente des atypies marquées majeures, avec des noyaux aux contours irréguliers, plicaturés, un pléomorphisme nucléaire majeur, des incisures nucléaires fréquentes. La chromatine est parfois hyperchromatique, prenant un aspect grossier. Dans la plupart des cas ces atypies ne sont pas homogènes à l'ensemble des lésions avec des secteurs aux atypies moins marquées comportant des noyaux plus arrondis à chromatine homogène finement granuleuse. Des inclusions intra-nucléaires volumineuses éosinophiles sont vues dans 2 des 10 cas correspondant aux 2 cas métastatiques. Dans d'autres cas on observe plutôt des pseudo-inclusions blanchâtres éparses.

A contrario 3 des 10 cas présentent des atypies cytonucléaires globalement modérées dans leur ensemble, avec des irrégularités nucléaires présentes mais sans véritables noyaux très plicaturés. Le pléomorphisme nucléaire est modéré avec des noyaux globalement de même taille assez arrondis. Des incisures nucléaires sont dans certaines zones plus fréquentes. La chromatine est globalement homogène finement granuleuse sans hyperchromatisme grossier.

Le nucléole est globalement de petite taille dans l'ensemble des 10 cas (grade nucléolaire 2 selon l'ISUP), prenant une position centrale ou légèrement déjetée. Dans l'un des cas il est parfois proéminent visible au grossissement intermédiaire (grade 3 nucléolaire selon l'ISUP). Aucun cas ne présente de nucléole proéminent de manière diffuse, tel qu'il est décrit dans les cas d'EVT.

Des binucléations sont observées dans l'ensemble des cas, restant éparses sans être très fréquentes. Pour les halos clairs périnucléaires : ils sont absents dans 2 cas, rarement présents pour 4 cas, fréquents pour les 4 derniers. Il n'est jamais individualisé d'activité mitotique sur l'ensemble des cas.

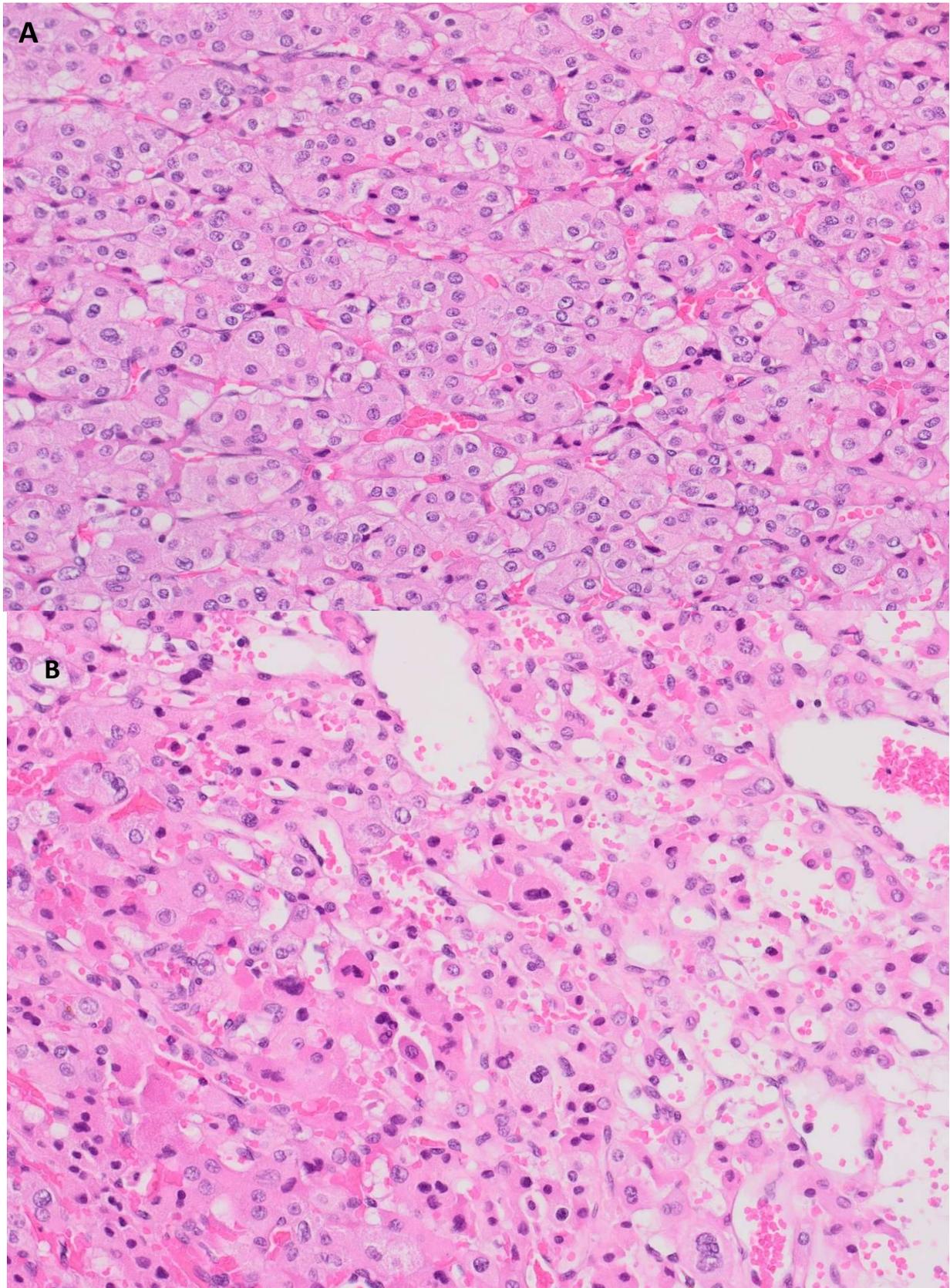


Figure 12 : les atypies cytonucléaires peuvent varier zonalement au sein d'un même cas. Ici il s'agit de deux photos du même cas. A) Atypies modérées, noyaux ovales ou ronds, peu d'incisures nucléaires ; B) Atypies plus marquées, irrégularités nucléaires nettes avec pléomorphisme et hyperchromatisme.

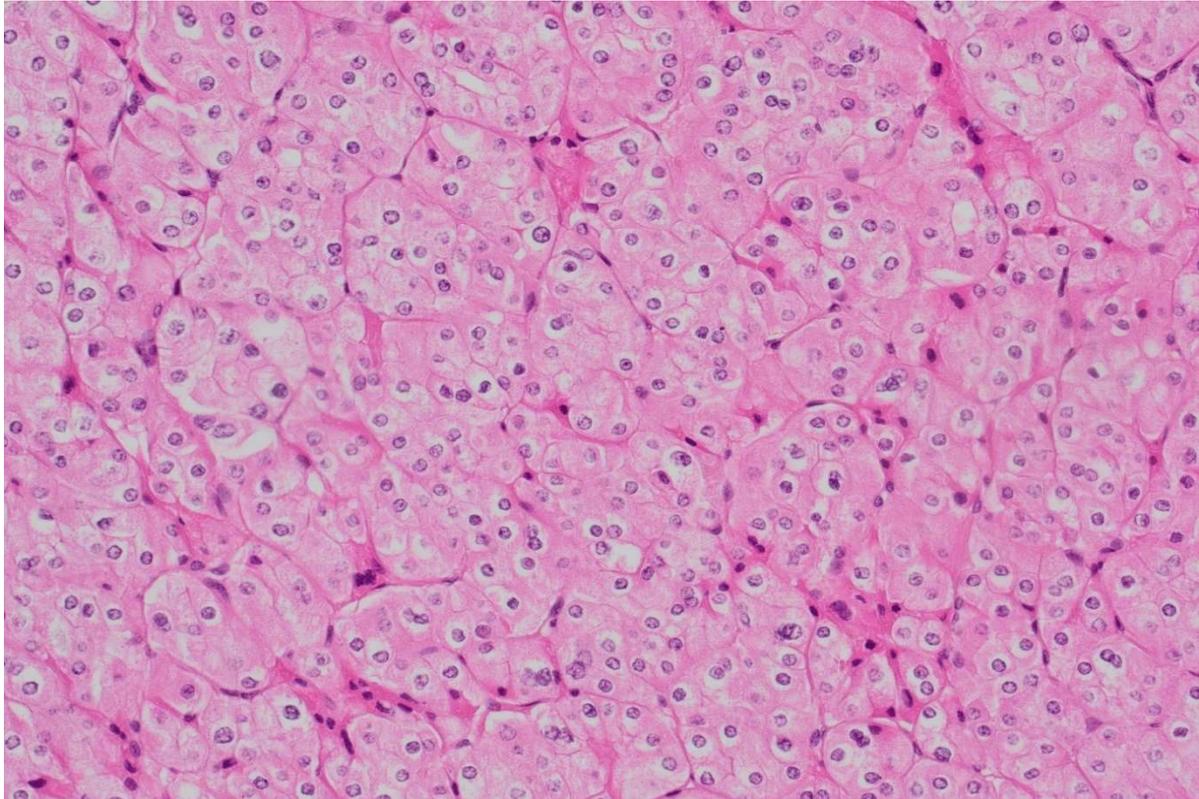


Figure 13 : cas présentant des atypies cytonucléaires restant modérées sur l'ensemble des lames, présence de fréquents halos clairs périnucléaires et de quelques incisures nucléaires, les membranes nucléaires étant parfois très bien visibles (x20)

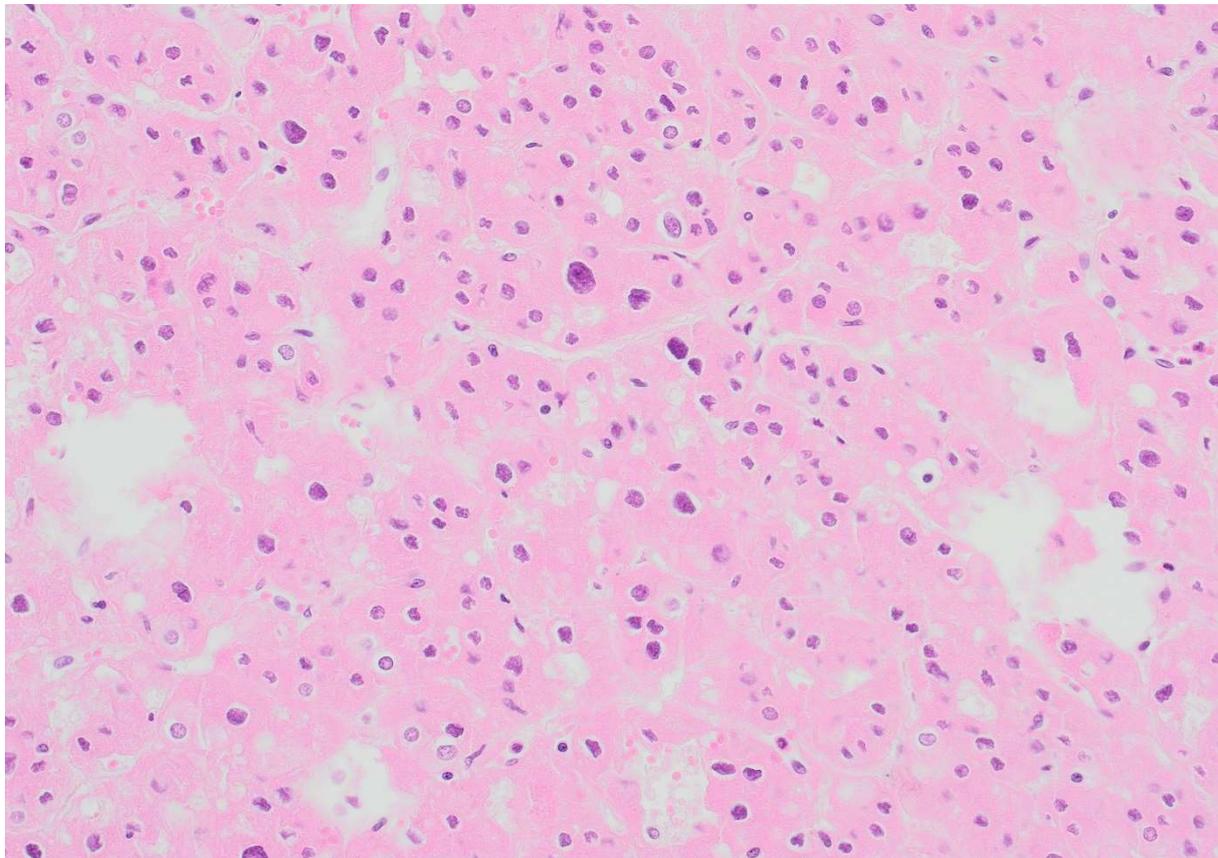


Figure 14 : noyaux aux contours irréguliers prenant un aspect chiffonné hyperchromatique, halos clairs périnucléaires fréquents (cas n°1) (x20)

Tableau 6 : récapitulatif des caractéristiques des carcinomes chromophobes à variante éosinophile de l'étude

Nombre de patients	10
Architecture principale	Solide (petits nids) : 4/10 (40%) Solide (plages) : 3/10 (30%) Solide (Grands nids) : 2/10 (20%) Petits nids espacés : 1/10 (10%)
Contingent tubulo-kystique présent	4/10 (40%)
% de cellules tumorales éosinophiles	100% des cellules : 9/10 (90%) >80% des cellules : 1/10 (10%)
Présence de septas fibreux	6/10 (60%)
Binucléations	Présentes : 10/10 (100%)
Halo-clairs périnucléaires	Présents : 8/10 (80%) Absents : 2/10 (20%)
Pléomorphisme nucléaire	Majeur : 7/10 (70%) Modéré : 3/10 (30%)
Stroma œdémateux abrupt avec cellules tumorales isolées	2/10 (20%)
Cluster lymphocytaire	Petits foci présents : 6/10 (60%) Larges foci présents : 1/10 (10%)
Remaniements micro-hémorragiques	3/10 (30%)
Remaniements micro-kystiques	3/10 (30%)
Tubes rénaux entrappés	7/10 (70%)
Présence de nécrose	3/10 (30%)
Contingent sarcomatoïde	0/10 (0%)
Activité mitotique	0/10 (0%)

3.4. Oncocytome

Les 5 cas témoins d'oncocytome sont globalement homogènes. Il s'agit de tumeurs bien limitées, sans véritable capsule en périphérie.

L'architecture tumorale pour 3 des 5 cas se présente en gros nids tumoraux compacts avec contingent tubulaire plus minoritaire, plus ou moins contingent trabéculaire.

L'un des cas comporte une architecture tubulaire prédominante et en nids plus minoritaires.

Le dernier cas comporte des tubes régulièrement kystisés donnant une architecture tubulo-kystique ou micro-kystique. Ces tubes sont gorgés d'hématies lui donnant un aspect congestif. Cette kystisation s'associe à de nombreux histiocytes spumeux ainsi que des sidérophages. Des microcalcifications sont également présentes dans ce cas.

Le stroma tumoral des oncocytomes de notre étude est en majorité œdémateux et paucicellulaire. On observe une disposition typique en petits nids espacés vers le centre de la lésion dans 4 des 5 lésions avec disposition dite « en archipel ». Il n'y a pas de disposition très étirée des cellules tumorales comme on peut le voir dans les LOT. 2 des 5 cas présentent dans certaines zones des suffusions hémorragiques étendues, sans qu'elles ne prennent une disposition sinusoïdale telle qu'on l'observe dans les LOT. Il n'y a aucun cluster lymphocytaire repéré. On met en évidence des tubes rénaux entrappés dans la lésion tumorale dans l'ensemble des cas, essentiellement en périphérie tumorale. De larges vaisseaux muscularisés en périphérie tumorale sont également fréquemment vus.

L'ensemble des cas comportent des cellules tumorales au cytoplasme éosinophile abondant et dense. Seul l'un des cas présente en périphérie des cellules tumorales au cytoplasme éosinophile un peu moins dense, plus granuleux. Les membranes cytoplasmiques sont très peu visibles. Les noyaux sont non atypiques, de contours arrondis et réguliers avec soit un petit nucléole inconstant très peu visible ou alors un petit nucléole visible uniquement au fort grossissement (équivalent grade 1 ou 2 nucléolaire selon l'ISUP). La chromatine est homogène finement granuleuse. Il n'y a

pas d'incisure nucléaire, de binucléation ou d'halo clair périnucléaire. Il n'y a pas d'activité mitotique.

Pour l'un des cas, il existe focalement des zones présentant des noyaux plus écrasés et plus hyperchromatiques accompagnant un cytoplasme très éosinophile, correspondant à des zones dégénératives cellulaires.

Tableau 7 : caractéristiques principales des oncocytomes de l'étude

Nombre de patients	5
Architecture prédominante	Grands nids : 3/5 (60%) Tubulaire : 2/5 (40%)
% de cellules tumorales éosinophiles	100% des cellules : 5/5 (100%)
Disposition en archipel	4/5 (80%)
Atypies cyto-nucléaires majeures	0/5
Dystrophies cellulaires (zone dégénérative)	1/5 (20%)
Halo-clairs péri-nucléaires	0/5
Binucléation	0/5
Présence de nécrose	0/5
Remaniements micro-hémorragiques	2/5 (40%)
 Tubes rénaux entrappés	5/5 (100%)
Larges vaisseaux en périphérie tumorale	5/5 (100%)

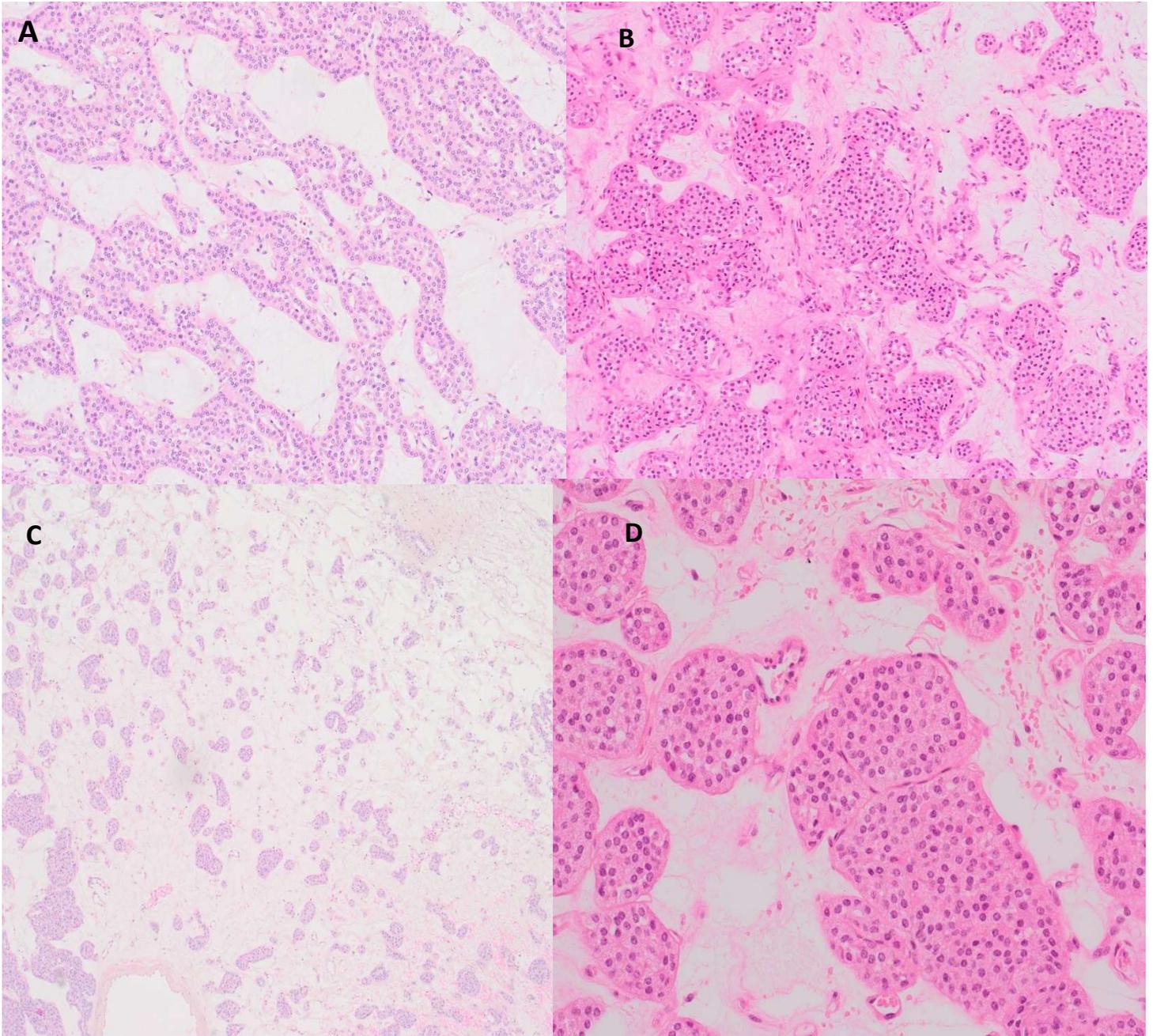


Figure 15 : A) architecture tubulaire prédominante (x10) / B) architecture en nids (x10) / C) Nids espacés par un stroma œdémateux abondant donnant un aspect un archipel / D) Cellules éosinophiles arrondies non atypiques

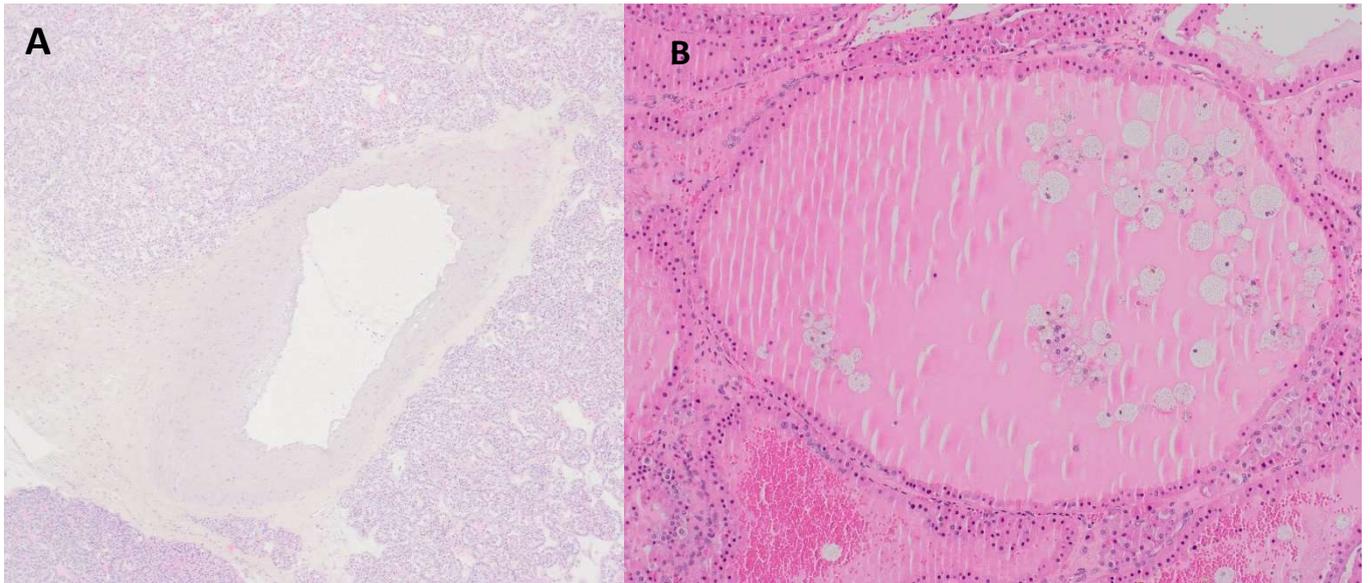


Figure 16 : A) large vaisseau muscularisée en périphérie tumorale / B) Micro-kystisation tumorale

Un tableau récapitulatif des principales caractéristiques histologiques de l'ensemble des cas de l'étude est disponible en annexe (annexe 3)

4. Données immunohistochimiques

4.1. Préambule

Pour l'un des cas de LOT (cas n°3), l'extraction du prélèvement par TMA a échoué. Elle n'est pas retenue au vu de l'exiguïté du prélèvement (biopsie). Les données concernant les marquages par anticorps anti-CK7, CD117, GATA3 et BerEP4 sont néanmoins analysées sur coupe entière.

Pour le cas n°2, nous n'avons pas de bloc de paraffine à notre disposition. Seules les lames d'immunohistochimies anti-CK7 et CD117 peuvent être à nouveau réinterprétées. Les lames des autres techniques réalisées au diagnostic (GATA3, CD10, P504S, SDHB) ne sont pas disponibles. Leur résultat est interprété dans l'étude en se basant sur le compte rendu diagnostique initial.

Pour un autre cas de LOT (cas n°5) et un cas témoin de carcinome chromophile (cas n°IX), de multiples pertes de marquage sont présentes sur TMA notamment sur

les protéines du système MMR, BAP1 et/ou HNF1b. Elles sont réalisées à nouveau sur coupe entière avec des pertes de marquage également sur les témoins internes pour une partie des techniques, confirmant une perte d'antigénicité importante au sein de ces blocs. Elles sont donc retirées de l'analyse si le marquage des cellules tumorales est négatif (sauf si les techniques ont été réalisées au moment du diagnostic). Les marquages positifs sont gardés dans l'étude.

Un tableau récapitulatif précisant le profil immunohistochimique pour chaque cas est disponible en annexe (annexe 4)

4.2. Cytokératine 7

L'immunohistochimie anti-CK7 est disponible pour l'ensemble des cas sur coupe entière.

Pour les cas de LOT, l'ensemble des cas présente un marquage cytoplasmique diffus et intense des cellules tumorales (16/16 ; 100%). Pour 13 de ces cas (81.3%) le marquage est présent sur 100% des cellules tumorales. Deux autres cas sont entre 70 et 80% des cellules tumorales marquées. Le dernier cas (cas n°8) présente un marquage d'un peu plus de 50% des cellules tumorales avec un marquage en mosaïque de certains territoires tumoraux.

Pour le cas d'EVT ainsi que l'ensemble des oncocytomes, d'exceptionnelles cellules tumorales sont marquées (inférieur à 1%) L'anticorps marque surtout les tubes rénaux non tumoraux entrappés dans la lésion.

Les carcinomes chromophobes de variante éosinophile ont un marquage plus hétérogène, diffus et intense dans 95 à 100% des cellules tumorales pour 3 cas (30%), focal à diffus entre 40 et 50% pour 2 autres cas (20%) avec marquage en

mosaïque et enfin pour les 5 autres cas dans des contingents tumoraux très minoritaires allant de 1 à 5% des cellules tumorales marquées.

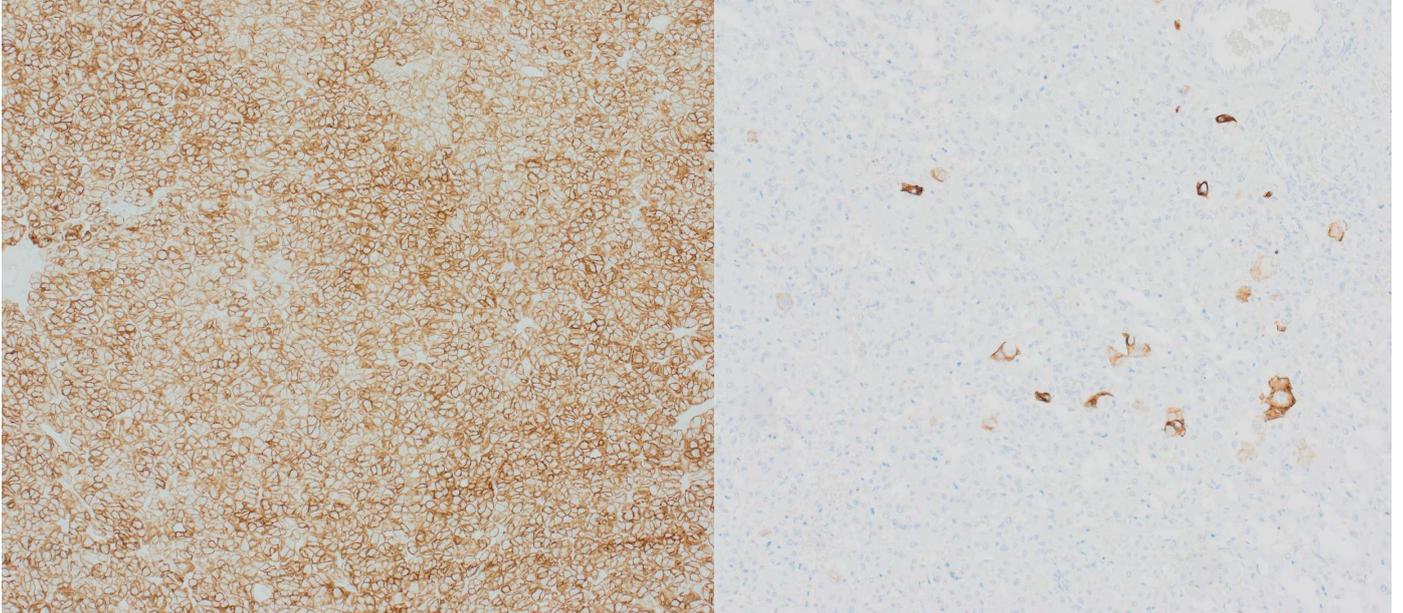


Figure 17 : à gauche : marquage diffus pour un cas de LOT (x5) ; à droite : marquage de cellules dispersés dans un cas de carcinome chromophile

4.3. CD117

Concernant l'immunohistochimie par anticorps anti-CD117, elle est également disponible sur lame entière pour l'ensemble des cas de l'étude.

Ce marquage est négatif sur l'ensemble des LOT (16/16 ; 100%)

Pour l'EVT et les oncocytomes, le marquage est cytomembranaire diffus sur l'ensemble des cellules tumorales avec une intensité en majorité modérée à intense.

Pour les carcinomes chromophobe à variante éosinophile, le marquage est hétérogène avec 7 tumeurs sur 10 (70%) marquant diffusément sur 70 à 100% des cellules tumorales et négatif sur les 3 autres cas.

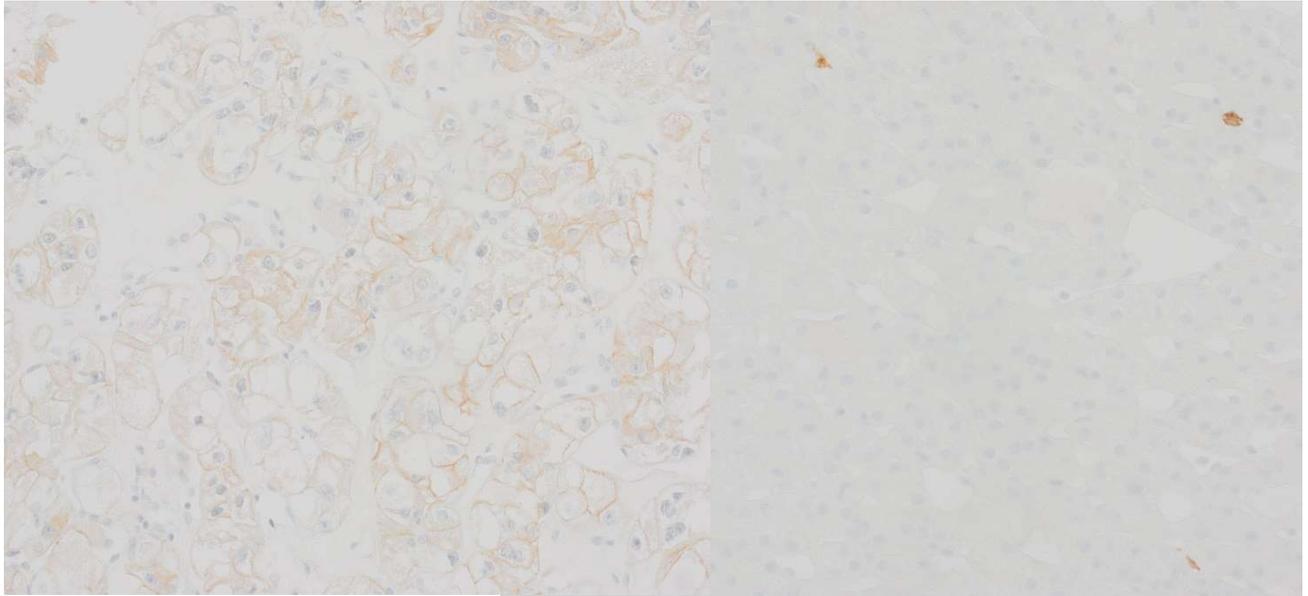


Figure 18 : à gauche marquage membranaire positif pour l'anticorps anti-CD117 dans le cas d'EVT (x20) ; A droite marquage négatif pour un cas de LOT (x20)

4.4. GATA3

15 des 16 cas de LOT ont un marquage diffus estimé à environ 70 à 80% des cellules tumorales en moyenne. L'intensité est très variable allant de faible à intense.

A noter que pour certains de ces cas, le marquage est négatif sur TMA. Il est retenté sur bloc avec des marquages diffus des cellules tumorales en périphérie tumorale avec une perte de marquage progressive vers le centre. Ces cas sont considérés comme possédant des marquages diffus également dans l'analyse avec la perte centrale du marquage imputé au manque de pénétrance de l'anticorps.

Seule l'une des tumeurs (cas n°14) présente un marquage entièrement négatif sur TMA et coupe entière.

Pour tous les oncocytomes et l'EVT, le marquage est entièrement négatif.

Pour les carcinomes chromophobes à variante éosinophile (9 cas analysables), deux cas présentent un marquage diffus d'intensité modérée (22.2%), l'une des tumeurs

(11.1%) présente un marquage focal faible, et les 6 autres cas un marquage négatif (66.7%).

GATA3 dans notre étude marque donc 93.8% des tumeurs rénales oncocytaires de bas grade (n=16) et 33.3% des carcinomes chromophobes (n=9), la différence étant statistiquement significative ($p < 0.05$).

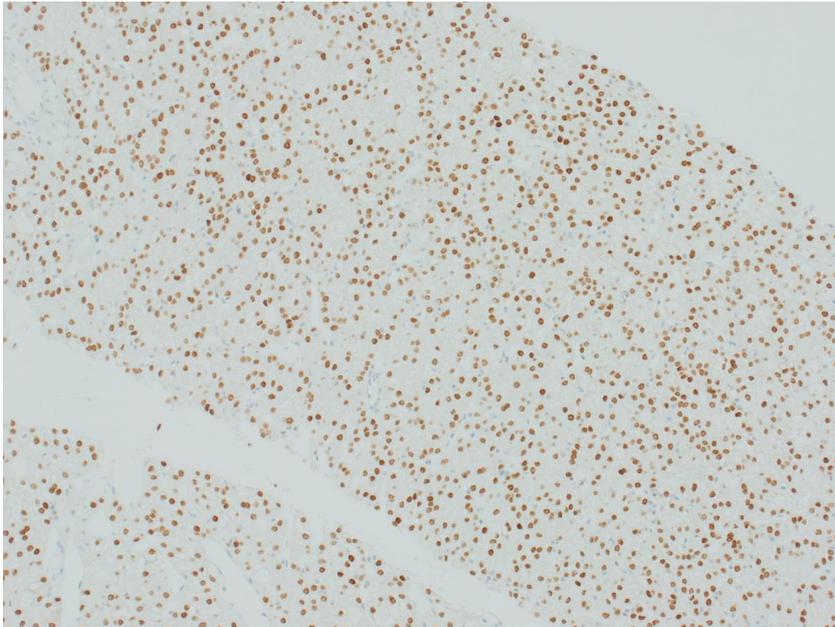


Figure 19 : un cas de LOT avec marquage positif diffus pour GATA3 (x10)

4.5. BerEP4

L'analyse est disponible pour 14 des 16 LOT. L'ensemble de ces cas présente un marquage membranaire prononcé diffus en cadre avec une intensité allant de modérée à intense.

Pour les carcinomes chromophobes à variante éosinophile (9 cas analysables), 3 cas présentent un marquage diffus (33,3%) d'intensité modérée à intense. Un cas présente un marquage focal d'intensité modérée (11.1%) et le marquage est négatif pour les 5 autres cas (55.6%).

L'ensemble des oncocytomes et l'EVT ont un marquage négatif.

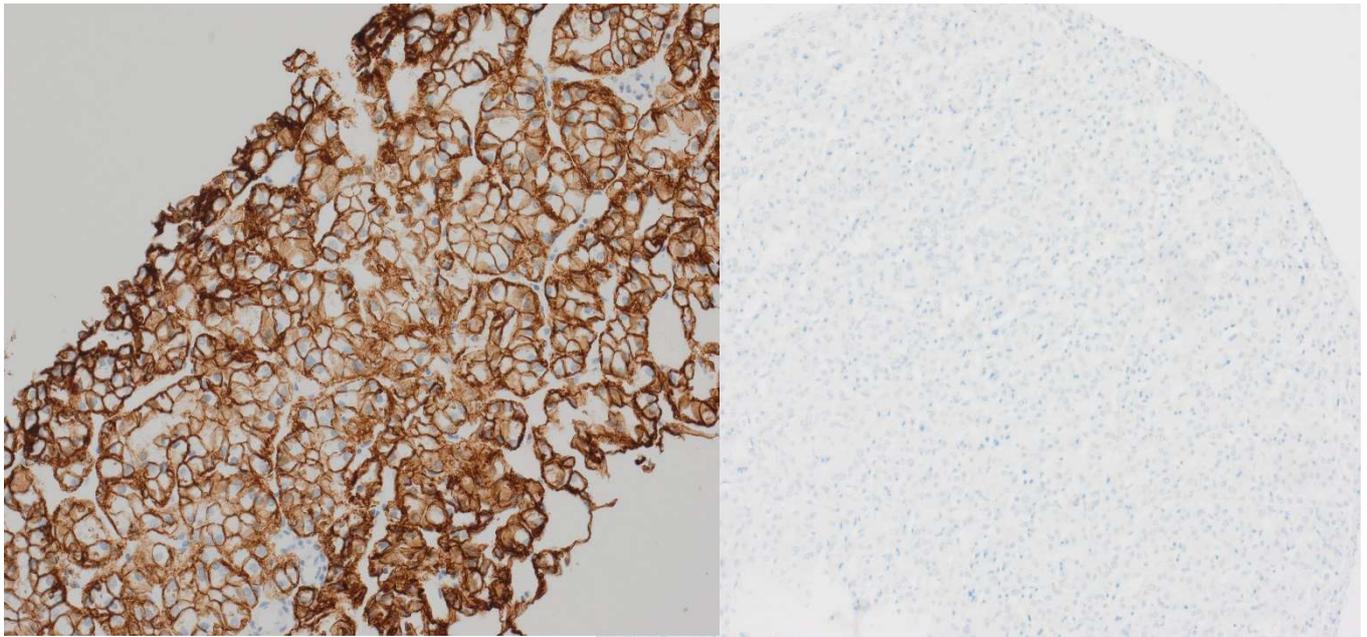


Figure 20 : à gauche marquage diffus très intense en cadre dans un cas de LOT pour l'anticorps anti-BerEP4 (x10) / A droite marquage entièrement négatif pour un carcinome chromophile à variante éosinophile (x5)

4.6. EMA

Il est mis en évidence un marquage membranaire diffus et intense pour l'ensemble des LOT (14/14), des oncocytomes (5/5), des carcinomes chromophobes de variante éosinophile (10/10) et du cas d'EVT (1/1).

4.7. Cycline D1

Un marquage nucléaire focal d'intensité faible à modérée est présent dans 10 des 13 cas de LOT (76.9%) analysables pour cet anticorps avec un marquage sur 10 à 40% des cellules tumorales. 2 autres cas ont un marquage positif diffus d'intensité modérée sur 50 à 60% de leurs cellules (15.4%). Le dernier cas est négatif.

Les carcinomes chromophobes de variante éosinophile ont un marquage focal d'intensité globalement modérée dans 8 des 10 cas (environ 30% de cellules marquées en moyenne). Un cas est considéré diffus à environ 50% de cellules marquées d'intensité modérée. Le dernier cas est très intense sur 100% de ces cellules (cas n°V).

L'EVT présente un marquage positif d'intensité modérée sur 70% des cellules tumorales.

Pour les oncocytomes, le marquage est variable : 3 cas ont un marquage intense diffus sur l'ensemble des cellules tumorales (60%), 1 cas avec marquage focal d'intensité modérée et un cas négatif.

4.8. Protéines du système MMR

Pour le couple MLH1 et PMS2, l'ensemble des cas analysés présente une expression nucléaire conservée des cellules tumorales.

Pour MSH2, on observe des pertes de marquages complètes sur plusieurs cas de LOT ainsi que du cas d'EVT (cas n°1, 4, 12, 16 et 17). Lorsqu'on réalise la technique sur coupe entière on observe un marquage cytoplasmique aberrant sur ces tumeurs. Sur de rares portions on note un marquage nucléaire discret, plutôt en faveur d'une conservation de l'expression de MSH2 (sauf le cas de l'EVT où il est négatif entièrement). Pour l'ensemble de ces cas, MSH6 est préservé diffusément (au moins focalement pour le cas d'EVT). Il est considéré qu'au vu de ces marquages au moins focalement présent sur les cellules tumorales, de l'absence de perte complète à la fois sur MSH2 et MSH6, de l'ancienneté de certains de ces blocs et vu qu'aucun patient ne présente de syndrome de Lynch décrit que ces lésions n'ont vraisemblablement pas de perte d'expression immunohistochimiques sur le couple MSH2 et MSH6.

Le reste des cas de LOT, oncocytomes et carcinome chromophile à variante éosinophile présente une conservation de l'expression du couple MSH2 et MSH6.

Au total l'ensemble des cas de l'étude est considéré comme ayant une expression préservée des protéines MMR en immunohistochimie.

4.9. CD10

En ce qui concerne l'anticorps anti-CD10, le marquage est négatif pour 12 des 14 cas de LOT (85.7%). Les deux autres cas présentent un marquage focal d'intensité modérée de localisation particulière cytoplasmique en dot dans 15 à 40% des cellules.

Le cas d'EVT est diffusément positif avec un marquage intense cytoplasmique dans l'ensemble des cellules tumorales.

Les carcinomes chromophobes à variante éosinophile ont un marquage négatif dans 8 cas sur 10 (80%), focal d'intensité modérée dans 1 cas (10%) et un cas marqué diffusément et intensément (10%).

Les oncocytomes ne sont pas marqués pour 4 des 5 cas (80%) et le dernier cas présente un marquage focal d'intensité modérée dans 20 à 30% des cellules.

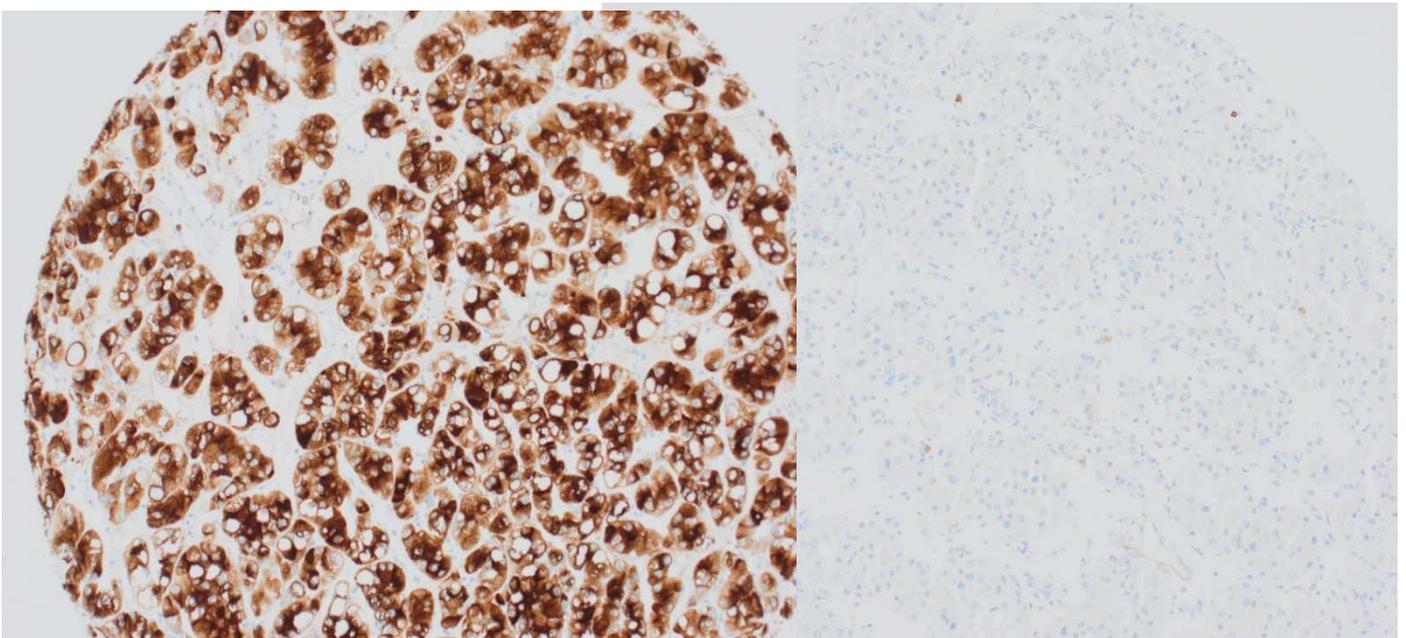


Figure 21 : à gauche marquage diffus intense pour le cas d'EVT (x10) ; à droite marquage négatif dans un cas de LOT (x10)

4.10. P504S

Une majorité de cas de LOT a un marquage cytoplasmique positif d'intensité faible à élevée (9/16 ; 56.3%). Une tumeur a un marquage hétérogène focal (6.2%) et les 6 autres lésions ne sont pas marquées (37.5%).

Pour les carcinomes chromophobes de variante éosinophile, 3 tumeurs sur 9 analysables ont un marquage positif allant de faible à intense selon les cas (33,3%). Une tumeur a un marquage focal (11.1%) et les 5 dernières ont un marquage négatif (55.6%).

L'EVT et 4 cas d'oncocytomes sur 5 ont un marquage négatif. Le dernier cas d'oncocytome a un marquage positif diffus d'intensité faible.

4.11. Récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone

Aucun cas analysable de l'étude ne présente un marquage aux anticorps anti-récepteurs aux œstrogènes (13/13 LOT, 1/1 EVT, 5/5 oncocytomes et 9/9 carcinomes chromophobes éosinophile)

Pour les récepteurs à la progestérone, deux carcinomes chromophobes ont un marquage positif d'intensité faible à modéré (2/9 ; 22.2%) et un oncocytome présente un marquage focal (20%). Les autres cas sont négatifs.

4.12. MUC1 et MUC4

Pour MUC1, l'ensemble des cas analysables de LOT (14/14), d'oncocytomes (5/5), le cas d'EVT ainsi que 8 des 10 carcinomes chromophobes à variante éosinophile (80%) ont un marquage cytoplasmique positif sur 100% des cellules tumorales. Certains cas ont des renforcements en dot cytoplasmique prononcés.

Les deux derniers cas de carcinome chromophile ont un marquage focal hétérogène d'intensité modérée à intense (20%).

Pour l'anticorps anti-MUC4, tous les cas analysés ont un marquage négatif.

4.13. PDL1

Pour l'anticorps anti-PDL1, 11 cas de LOT sur 13 ont un marquage positif sur 50 à 100% des cellules tumorales (84.6%), un cas a un marquage focal sur 5 à 10% des cellules et le dernier cas a moins de 1% de cellules marquées.

L'EVT présente un marquage focal sur 10% des cellules tumorales.

5 carcinomes chromophobes de variante éosinophile sur 9 (55.6%) ont un marquage sur 50 à 100% des cellules tumorales. Un cas présente un marquage hétérogène sur 40% des cellules tumorales et trois cas ont un marquage de moins de 1% des cellules tumorales.

Pour les oncocytomes, 2 cas n'ont quasiment pas de cellules tumorales marquées (40%), un cas est à 5 à 10% de cellules marquées, un cas entre 20 et 30% et le dernier cas est aux alentours de 70%.

A noter que le stroma n'est pas analysable sur l'ensemble des cas.

4.14. MelanA, PRAME, P63, Napsine, CK20 et TFE3

Aucun cas de l'étude ne présente de marquage pour l'ensemble de ces anticorps.

4.15. HNF1b, BAP1, Fumarate et SDHB

L'ensemble des tumeurs analysées par ces anticorps présente un marquage conservé pour HNF1b, BAP1, fumarate et SDHB.

4.16. Récapitulatif des résultats des techniques immunohistochimiques

Tableau 8 : récapitulatif des analyses immunohistochimiques de l'ensemble des cas de l'étude

Anticorps / Diagnostic	LOT	ChRcc éo	Oncocytome	EVT (1 cas)
CK7	+ 16/16 (100%)	+ 3/10 (30%) F 2/10 (20%) - 5/10 (50%)	- 5/5 (100%)	-
CD117	- 16/16 (100%)	+ 7/10 (70%) - 3/10	+ 5/5 (100%)	+
GATA3	+ 15/16 (93,8%) - 1/16	+ 2/9 (22,2%) F 1/9 (11,1%) - 6/9 (66,7%)	- 5/5 (100%)	-
BEREp4	+ 14/14 (100%)	+ 3/9 (33,3%) F 1/9 (11,1%) - 5/9 (55,6%)	- 5/5 (100%)	-
EMA	+ 14/14 (100%)	+ 9/9 (100%)	+ 5/5 (100%)	+
Cycline D1	+ 2/13 (15,4%) F 10/13 (76,9%) - 1/13 (7,7%)	+ 2/10 (20%) F 8/10 (80%)	+ 3/5 (60%) F 1/5 (20%) - 1/5 (20%)	+
MMR	MSS : 16/16 (100%)	MSS : 10/10 (100%)	MSS : 5/5 (100%)	MSS
CD10	F : 2/14 (14,3%) - : 12/14 (85,7%)	+ 1/10 (10%) F 1/10 (10%) - 8/10 (80%)	F : 1/5 (20%) - : 4/5 (80%)	+
P504S	+ 9/16 (56,3%) F 1/16 (6,2%) - 6/16 (37,5)	+ 3/9 (33,3%) F 1/9 (11,1%) - 5/9 (55,6%)	+ 1/5 (20%) - 4/5 (80%)	-
RE	- 14/14 (100%)	- 9/9 (100%)	- 5/5 (100%)	-
RP	- 14/14 (100%)	+ 2/9 (22,2%) - 7/9 (77,8%)	F 1/5 (20%) - 4/5 (80%)	-
MUC1	+ 14/14 (100%)	+ 8/10 (80%) F 2/10 (20%)	+ 5/5 (100%)	+
MUC4	- 14/14 (100%)	- 9/9 (100%)	- 5/5 (100%)	-
PDL1	11/13 (84,6%) : 50 à 100% 1/13 : 5 à 10% 1/13 : <1%	5/9 : 50 à 100% (55,6%) 1/9 : 40% (11,1%) 3/9 : <1% (33,3%)	2/5 : 20 à 70% (40%) 1/5 : 5 à 10% (20%) 2/5 : <1% (40%)	10%
PRAME RED	- 14/14 (100%)	- 9/9 (100%)	- 5/5 (100%)	-
MELANA RED	- 14/14 (100%)	- 9/9 (100%)	- 5/5 (100%)	-
TFE3	- 14/14 (100%)	- 9/9 (100%)	- 5/5 (100%)	-
P63	- 14/14 (100%)	- 9/9 (100%)	- 5/5 (100%)	-
NAPSINE	- 14/14 (100%)	- 9/9 (100%)	- 5/5 (100%)	-

CK20	- 14/14 (100%)	- 9/9 (100%)	- 5/5 (100%)	-
HNF1b	conservé 14/14 (100%)	conservé 9/9 (100%)	conservé 5/5 (100%)	conservé
Fumarate	conservé 14/14 (100%)	conservé 10/10 (100%)	conservé 5/5 (100%)	conservé
SDHB	conservé 14/14 (100%)	conservé 10/10 (100%)	conservé 5/5 (100%)	conservé
BAP1	conservé 14/14 (100%)	conservé 9/9 (100%)	conservé 5/5 (100%)	conservé

5. Données moléculaires

L'analyse par séquençage large est réalisée sur 12 des 16 cas classés LOT (les cas de relecture sont exclus). Un cas (n°8) est non interprétable en raison de la mauvaise qualité de l'ADN extrait.

Un variant impliquant la voie de signalisation PI3K-AKT-MTOR est retrouvé dans 10 des 11 cas analysés (90.1%).

Le gène *MTOR* est de loin le gène le plus impliqué avec un variant présent dans 8 des 11 cas (72.8%). Le variant protéique p.(Leu2427Val) est très fréquent dans l'étude, retrouvé dans 5 de ces 8 cas. Les 3 autres cas possèdent un variant protéique p.(Ser2215Thr). Ces deux variants ont pour conséquence attendue la synthèse d'une protéine constitutivement activée.

En dehors de *MTOR*, deux autres cas présentent une anomalie dans les gènes *TSC1* et *TSC2* faisant également partie de la voie PI3K-AKT-MTOR. Le premier cas (cas n°11) présente une double altération conduisant à la synthèse d'une protéine tronquée ou l'absence de protéine (par mécanisme NMD), variant considéré comme probablement pathogène : p.Leu166*(;);Gln830*.

Le cas n°3 présente un variant de signification indéterminée dans le gène *TSC2* avec un variant protéique p.(Gly305Arg). Le taux de couverture avec une profondeur

supérieur à 300X est cependant inférieur à 95% rendant l'analyse non interprétable. Il est exclu de l'analyse et le résultat est donné à titre indicatif.

Le cas n°7 est le seul cas analysable ne présentant aucun variant pathogène ou potentiellement pathogène détecté.

Le cas d'EVT présente le même variant pathogénique sur *MTOR* que celui décrit dans cas de LOT [variant protéique p.(Leu2427Gln)].

Un cas de carcinome chromophile à variante éosinophile (cas n°1) avait initialement été considéré comme une potentielle LOT au vu de son profil immunohistochimique. Cependant les anomalies cytonucléaires individualisées dans ce cas empêchent son reclassement. Dans cette tumeur, des zones tumorales comportent des atypies cytonucléaires marquées et d'autres zones sont peu atypiques plus proches d'une LOT. Une macro-dissection d'un bloc tumoral paraffiné dans une zone atypique et une autre macro-dissection dans une zone peu atypique ont été réalisées. L'analyse par séquençage large est réalisée séparément dans chacune de ces deux zones. Les deux techniques retrouvent un même variant de signification indéterminée dans le gène *MTOR* [variant protéique p.(Arg2430_Leu2431del)] sans autre anomalie détectée, notamment dans les gènes *TP53* ou *PTEN*.

D'autres variants de signification indéterminée ont été remarqués dans certains cas (n°4, 6 et 17) sur les gènes *NF2*, *RNF43*, *PTCH1*, *ARID1A* et *MYCL*. Ils sont indiqués dans le tableau récapitulatif qui suit.

Tableau 9 : résultats des séquençages larges de l'étude

N°	Diagnostic	Gène	NM	Variation nucléotique	Conséquence protéique	Fq allélique	Interprétation	
4	LOT	<i>MTOR</i>	NM_004958.3	c.7280T>A	p.(Leu2427Gln)	27%	Pathogénique	
		<i>NF2</i>	NM_000268.3	c.1540A>G	p.(Met514Val)	47%	VUS	
6	LOT	<i>MTOR</i>	NM_004958.3	c.7280T>A	p.(Leu2427Gln)	30%	Pathogénique	
		<i>RNF43</i>	NM_017763.5	c.593A>G	p.(Asp198Gly)	30%	VUS	
		<i>PTCH1</i>	NM_000264.3	c.476T>C	p.(Ile159Thr)	52%	VUS	
7	LOT	Absence de variant pathogène retrouvé						
9	LOT	<i>MTOR</i>	NM_004958.3	c.6644C>A	p.(Ser2215Tyr)	13%	Pathogénique	
10	LOT	<i>MTOR</i>	NM_004958.3	c.6644C>A	p.(Ser2215Tyr)	23%	Pathogénique	
11	LOT	<i>TSC1</i>	NM_000368.4	c.496delC(;);2488C>T	p.Leu166*(;);Gln830*	29%	Pathogénique	
12	LOT	<i>MTOR</i>	NM_004958.3	c.6644C>A	p.(Ser2215Tyr)	40%	Pathogénique	
13	LOT	<i>MTOR</i>	NM_004958.3	c.7280T>A	p.(Leu2427Gln)	26%	Pathogénique	
15	LOT	<i>MTOR</i>	NM_004958.3	c.7280T>A	p.(Leu2427Gln)	26%	Pathogénique	
16	LOT	<i>MTOR</i>	NM_004958.3	c.7280T>A	p.(Leu2427Gln)	32%	Pathogénique	
17	EVT	<i>MTOR</i>	NM_004958.3	c.7280T>A	p.(Leu2427Gln)	26%	Pathogénique	
		<i>ARID1A</i>	NM_006015.5	c.123_126delC(;);3998_4000dup	p.(Ala44_Ala45del(;);Gln1334dup	37 et 45%	VUS	
		<i>MYCL</i>	NM_001033082.2	c.545A>C	p.(Lys182Thr)	64%	VUS	
I	CHRcc éo	<i>MTOR</i>	NM_004958.3	c.7289_7294del	p.(Arg2430_Leu2431del)	32%	VUS	

Fq allélique = fréquence allélique ; *VUS* = variant de signification indéterminée

LOT : tumeur rénale oncocyttaire bas grade ; *EVT* : tumeur rénale éosinophile et vacuolisée ;

CHRcc éo : carcinome chromophile de variante éosinophile

6. Données de suivi

Concernant les LOT, les données de suivi sont disponibles pour 10 patients.

Aucun patient encore en vie ou de son vivant n'a présenté de récurrence locale ou métastatique. La durée médiane de suivi sans progression est de 62,5 mois [Q1 : 39.3 ; Q3 : 89].

Le cas d'EVT n'a pas présenté de récurrence locale ou métastatique à la date de la dernière imagerie de contrôle, soit un suivi de 64 mois sans récurrence.

3 des 5 oncocytomes ont des données de suivi disponibles. Aucun n'a récidivé au bout respectivement de 12, 16 et 25 mois.

Les données de suivi sont disponibles pour 9 des 10 cas de carcinomes chromophobes éosinophile. La durée médiane de suivi sans progression est de 35 mois [Q1 : 22 ; Q3 : 66]. Un patient a une métastase pulmonaire unique synchronisée

de son diagnostic de carcinome chromophile (cas n°II). Après néphrectomie totale et radiothérapie stéréotaxique de sa métastase, il ne présente pas de progression pendant 22 mois (date de ses dernières imageries de contrôle). Un patient (cas n°VII) devient métastatique au bout de 35 mois de suivi. Il est le seul patient ayant eu une progression tumorale sur l'ensemble des cas de l'étude.

Tableau 10 : données de suivi des patients de l'étude

Numéro cas	Diagnostic	Suivi : nombre de mois sans récurrence	Etat à la fin de l'étude
1	LOT	ND	ND
2	LOT	ND	ND
3	LOT	ND	ND
4	LOT	37	EVSM
5	LOT	ND	ND
6	LOT	63	EVSM
7	LOT	62	EVSM
8	LOT	ND	ND
9	LOT	21	M
10	LOT	18	M
11	LOT	65	EVSM
12	LOT	116	EVSM
13	LOT	46	EVSM
14	LOT	ND	ND
15	LOT	176	EVSM
16	LOT	97	M
17	EVT	64	EVSM
I	ChRcc éo	80	EVSM
II	ChRcc éo	22	EVSM
III	ChRcc éo	29	EVSM
IV	ChRcc éo	19	EVSM
V	ChRcc éo	57	EVSM
VI	ChRcc éo	66	EVSM
VII	ChRcc éo	35	R (M+)
VIII	ChRcc éo	68	EVSM
IX	ChRcc éo	ND	EVSM
X	ChRcc éo	14	EVSM
A	Oncocytome	ND	EVSM
B	Oncocytome	16	EVSM
C	Oncocytome	12	EVSM
D	Oncocytome	ND	EVSM
E	Oncocytome	23	EVSM

ND = données non disponibles / EVSM : En vie sans la maladie à la fin de l'étude / M : mort d'une autre cause / R = récurrence / M+ = apparition d'une métastase

Discussion

Les tumeurs rénales oncocytaires de bas grade constituent une nouvelle entité dans le paysage des nombreuses néoplasies rénales à cytoplasme éosinophile. Bien que de description récente de nombreuses équipes ont travaillé ces trois dernières années sur le sujet pour définir leurs caractéristiques. Il y a désormais plus de 150 cas décrits dans la littérature portant le diagnostic de tumeur rénale oncocytaire de bas grade et avec lesquelles nous pouvons désormais comparer nos résultats (79,94–108).

Notre travail a permis de rassembler 16 tumeurs rénales oncocytaires de bas grade, ce qui constitue l'une des plus grandes cohortes de cette entité réalisée à ce jour, et la plus importante en France.

1. Tumeur rénale oncocytaire de bas grade : caractéristiques cliniques et macroscopiques

Les caractéristiques cliniques de notre population de patients présentant une LOT sont comparables à ceux de la littérature. L'âge moyen au diagnostic de nos cas est de 64.6 ans, identique à la moyenne de 65 ans calculée en reprenant l'ensemble des cas de la littérature. On observe dans notre population une prédominance féminine nette (sex-ratio Femme/Homme à 2.2), ce qui est relaté de manière moins marquée dans la littérature (sex-ratio Femme/Homme à 1.5) (79,94–108).

Il s'agit d'une lésion rare et l'estimation de son incidence est variable selon les études. Par exemple l'équipe de Guo Y. a estimé que les LOT représentent 0.18% de l'ensemble des tumeurs rénales tandis que l'équipe de Chen T. place cet indicateur à 0.57% (96,105). Dans les études ayant travaillé sur les LOT, la majorité des cas

reclassés en LOT étaient des cas initialement diagnostiqués en tant que carcinome chromophile. Des auteurs ont précisé que les LOT représenteraient ainsi 3.6% des cas de carcinomes chromophobes (95). Concernant les cas de notre étude, seuls les carcinomes chromophobes à variante éosinophile ont fait l'objet d'une relecture systématique et un reclassement en LOT a été réalisé dans 15.9% d'entre eux. Ce chiffre est important et tend à suggérer qu'une part non négligeable de carcinomes chromophobes à variante éosinophile pourrait être reclassée en LOT. Toutefois, il faut rappeler qu'il n'y a pas de définition précise sur le pourcentage de cellules éosinophiles requis pour porter le diagnostic de variant éosinophile, certaines études utilisant un cut-off de 80% mais sans que cela ne fasse consensus (21). Il y a donc une variabilité inter-observateur à ce diagnostic et le chiffre élevé retrouvé dans notre étude est potentiellement en partie centre-dépendant. Dans notre expérience du CHRU de Lille, les cas classés en variant éosinophile étaient plus proches de 100% de cellules tumorales éosinophiles que de 80%.

Seule l'une des premières études sur le sujet a réussi à reclasser un nombre conséquent d'oncocytomes et estimait que 4.18% d'entre eux étaient potentiellement des LOT (99).

Concernant les circonstances de découverte de ces lésions, elles étaient dans la grande majorité des cas fortuites. Cela est également montré dans les cas décrits dans la littérature mais certains patients peuvent présenter un tableau de douleurs abdominales, d'hématurie voir d'anémie (100).

Cette lésion semble présenter des caractéristiques inquiétantes à l'imagerie pour le radiologue puisque sur la moitié des IRM rénales réalisées dans l'étude (4 cas sur 8), un diagnostic « en faveur d'un carcinome à cellules claires » est posé. Il est

fréquemment rapporté dans notre étude la présence d'une pseudo-capsule hypointense en T2 à l'IRM. Il serait intéressant d'avoir le point de vue d'un radiologue sur notre cohorte pour savoir si des caractéristiques spécifiques existent pour les LOT. Cela n'est à ce jour pas décrit dans la littérature.

L'ensemble des cas de LOT sur lesquelles nous avons travaillé se présentait sous la forme d'une tumeur unique sans contexte génétique sous-jacent. La majorité des cas décrits à ce jour partagent ces caractéristiques. Seuls 8 cas de tumeurs multiples à type de LOT ont été décrits (5% environ de l'ensemble des patients), dont 5 cas dans un contexte de sclérose tubéreuse de Bourneville (3.3%) et 1 cas présentant 20 LOT concomitantes dans un contexte d'insuffisance rénale terminale (79,99,100).

Les LOT décrites dans notre étude étaient en moyenne de petite taille, similaire à ce qui est observé dans les cas décrits à ce jour (2.7 cm en moyenne dans notre étude contre 3.6 cm dans la littérature). Ces lésions peuvent néanmoins atteindre une taille plus importante allant jusqu'à 14.2 cm pour la plus grande lésion décrite (99). Côté macroscopie, les tumeurs de notre étude sont peu détaillées. Il est mentionné fréquemment une couleur beige de la tumeur et plus rarement marron. La lésion est invariablement solide sans portion kystique, ces descriptions étant comparables à la littérature (94).

Cette petite taille en moyenne s'accorde également avec le faible stade pTNM retrouvé dans ces lésions. Dans notre étude 100% des cas étaient classés pT1a selon la 8^{ème} édition de la classification TNM. Cet extrême est moins présent dans les études antérieures avec seulement 58,2% des lésions classées pT1a. Pour le reste on dénombre 29.6% de stade pT1b, 5.5% de stade pT2a, 3.3% de stade pT2b et

3.3% de stade pT3a. On dénote donc 87.8% de lésions à un stade inférieur à pT2 (79,94–108).

Les données de suivi étaient disponibles pour 10 des patients de notre étude présentant une LOT avec une médiane de suivi à 62.5 mois. Aucun de ces patients n'avait présenté de récurrence locale ou de métastase à distance. En ce qui concerne les études déjà réalisées sur les LOT, les données de suivi sont disponibles pour 112 patients avec en moyenne 52.1 mois de suivi (79,94–108). La totalité des LOT décrites à ce jour n'ont présenté ni récurrence locale ni localisation métastatique. Ces données sont largement en faveur d'une bénignité de la lésion comparativement aux carcinomes chromophobes qui, bien que relativement de bon pronostic parmi les tumeurs rénales malignes, présentent des métastases dans 6 à 7% des cas avec un taux de survie à 5 ans variable dans la littérature oscillant entre 78 et 100% (21,23,52–55).

Les données de notre étude et ceux de la littérature peuvent permettre de rassurer les futurs patients atteints de LOT, en leur précisant que la tumeur dont ils sont atteints est bénigne, sans risque de progression ou de métastase. Il pourrait être envisagé un allègement du suivi par imagerie pour ces patients comme pour ceux atteints d'oncocytome. Le diagnostic de cette lésion ne doit également pas conduire à une exclusion du patient si une éventuelle transplantation d'organe est nécessaire.

2. Tumeur rénale oncocytaire de bas grade : caractéristiques microscopiques

Concernant les caractéristiques microscopiques des cas de LOT dans notre étude, il s'agit invariablement d'une tumeur bien limitée, non encapsulée ou alors présentant une pseudo-capsule inconstante et fine. La tumeur est solide, prenant un

aspect majoritairement compacte composé de petits nids tumoraux séparés d'un fin stroma grêle vasculaire.

Les cas décrits dans la littérature partagent cette description. Focalement il est décrit dans certains cas des contingents plus trabéculaires ou tubulo-réticulaire (79,94–108).

Le fait d'avoir une architecture majoritairement compacte en petits nids est considéré essentiel au diagnostic à l'heure actuelle pour certains auteurs. Cela est suggéré notamment par le fait que des cas de LOT ne présentant pas cette architecture ne sont pas repris dans les méta-analyses de cette entité. Par exemple, l'équipe de Sharma D. décrit dans un article en 2021 deux cas qu'ils ont reclassés en LOT (102). L'une des tumeurs présente une architecture solide majoritairement tubulo-kystique et même focalement cribriforme. Bien que cette tumeur en question possède d'autres caractéristiques en faveur d'une LOT (un cytoplasme éosinophile, pas d'atypies, un marquage positif et diffus par l'anticorps anti-CK7 et négatif pour anti-CD117), elle n'est pas reprise dans les méta-analyses contrairement au 2^e cas qui lui est solide compact en nids (109,111). De manière similaire, une étude a décrit récemment un groupe de 18 tumeurs rénales oncocytaires avec un profil immunohistochimique semblable aux LOT (marquage positif par anticorps anti-CK7 et négatif par l'anticorps anti-CD117) couplé à des altérations moléculaires fréquentes dans la voie PI3K-AKT-MTOR et pronostic excellent. Ces tumeurs présentaient cependant une architecture plus proche des oncocytomes avec une structure tumorale en grands nids et stroma plus abondant, suggérant une potentielle hétérogénéité architecturale au sein du groupe des LOT (112). Leur intégration ou non au sein des LOT est cependant encore débattue (109). Il est probable que ces tumeurs soient à ranger actuellement

soit dans le groupe général des tumeurs rénales oncocytaires NOS soit dans le sous-groupe des LOT.

En comparaison, les carcinomes chromophobes à variante éosinophile de notre étude ont une architecture plus hétérogène entre les différents cas mais qui se présente dans 4 de nos 10 cas témoins avec une architecture semblable aux LOT, compacte en petits nids avec fin stroma grêle. Cette architecture donc, bien qu'évocatrice, n'est pas spécifique aux LOT. Au sein d'un même cas l'architecture des cas témoins de carcinomes chromophobes à variante éosinophile est plus variable que les cas de LOT analysés.

L'une des particularités les plus notables des LOT est la présence fréquente d'une transition abrupte entre l'architecture solide et une zone tumorale particulière au stroma œdémateux hypocellulaire, comportant des cellules tumorales éparses, isolées ou raccordés au sein d'une courte travée généralement unicellulaire de quelques cellules. Dans cette zone les cellules ont un cytoplasme allongé d'aspect myoïde. Un aspect de « bateaux dans une baie » pour décrire cette zone très particulière a été proposé (109). Dans la littérature cet aspect est retrouvé dans 73.6% des cas (95,98,99,105,107,108) comparable à notre travail qui la retrouve dans 12 des 16 LOT (75%). Cette zone œdémateuse est considérée dans la littérature comme une aide diagnostic forte pour les LOT (109).

Il est important de préciser que cet aspect a également été individualisé dans 2 de nos 10 cas témoins de carcinome chromophobe à variante éosinophile. Même en concédant que pour l'un de ces deux cas (cas n°I), le diagnostic formel entre un carcinome chromophobe et une LOT est difficile au vu des données actuelles de la science, l'autre cas (cas n°II) est un carcinome chromophobe à variante éosinophile

typique présentant un passage abrupt vers une zone semblable à celle décrite dans les LOT même si la zone est de plus petite taille que dans les cas de LOT. Il convient donc de ne pas faire de la présence de cette zone œdémateuse hypocellulaire un argument pathognomonique du diagnostic de LOT.

D'autres signes microscopiques ont été décrits dans les études antérieures comme présents de manière typique dans les LOT, tels que l'observation fréquente de foci lymphocytaires petit ou large au sein des zones solides, la présence de remaniements micro-hémorragiques au sein du fin stroma donnant un aspect sinusoïdal à la lésion, de suffusions hémorragiques récurrentes dans le stroma œdémateux hypocellulaire ou alors la présence de remaniements tumoraux micro-kystiques (95,96).

Malheureusement comme nous le montrons dans notre travail ces signes sont loin d'être spécifiques aux LOT et ont été retrouvés dans une partie non négligeable des carcinomes chromophobes à variante éosinophile que nous avons analysés.

L'un de nos cas reclassés en LOT présente une zone de nécrose tumorale centrale (cas n°7). En dehors de cette particularité, ce cas présentait les caractéristiques morphologiques d'une LOT et son profil immunohistochimique typique. Il s'agit cependant du seul cas de LOT pour lequel aucun variant pathogène n'a été retrouvé. Aucun cas de LOT avec nécrose n'avait pour l'instant été rapporté dans les différentes études (79,94–108). Dans les carcinomes chromophobes, la nécrose est l'un des rares facteurs d'agressivité ayant prouvé sa significativité (59). Le classement de cette lésion en tant que LOT est donc débattable. Il est probable que si un tel cas se représente, le diagnostic de LOT devra se faire avec des réserves.

Les cellules tumorales au sein des LOT de notre cohorte ont des noyaux globalement de forme arrondie sans irrégularité nucléaire et comportant un petit nucléole non proéminent. Les atypies sont absentes ou légères. Des halos clairs périnucléaires souvent relativement fréquents et quelques binucléations sont observés. Parfois des dystrophies nucléaires sont focalement mises en évidence mais aucun cas n'a d'atypies cytonucléaires majeures telles qu'elles sont décrites dans les carcinomes chromophobes. Cela est en partie lié au fait que de telles atypies était considérées lors de notre sélection des cas comme un critère d'exclusion pour un diagnostic de LOT en accord avec la littérature qui décrivait initialement ces lésions en insistant spécifiquement sur leur cytologie de bas grade (94). Ces atypies constituent la plus grande différence morphologique qui existe entre nos cas de LOT et ceux de carcinomes chromophobes à variante éosinophile puisque l'ensemble de nos cas témoins présente des atypies au moins modérées, allant de noyaux un peu chiffonné à des irrégularités nucléaires et un pléomorphisme nucléaire sévère.

Bien que l'absence d'atypie soit la norme pour la quasi-totalité des LOT décrites dans la littérature, 3 exceptionnels cas sporadiques ont été classés en LOT malgré la présence d'atypies cytonucléaires majeures (96,98). Ce reclassement se faisait principalement parce que ces tumeurs présentaient un marquage positif diffus à l'anticorps anti-CK7 et négatif à l'anticorps anti-CD117 sans prendre en compte les atypies cytonucléaires de ces cas pour leur classification. Des données moléculaires sont disponibles pour 2 de ces 3 cas, avec des mutations dans les gènes *TSC1* et *TSC2* mises en évidence sans perte chromosomique multiple associé. Une autre étude rapporte un cas similaire que les auteurs classent non pas comme LOT pure mais comme « hybride » entre une LOT et un carcinome chromophobe à variante

éosinophile. Le cas ne présentait également pas de pertes chromosomiques multiples (113).

Ces quatre cas se rapprochent de l'un de nos cas de carcinome chromophile (cas n°1) qui n'a pas été reclassé LOT au vu de ses atypies cytonucléaires majeures malgré un profil immunohistochimique compatible et des caractéristiques morphologiques semblables, en particulier au niveau architectural (solide compact en nids) et possédant le stroma œdémateux paucicellulaire caractéristique des LOT. Au cours de notre étude une mutation de signification indéterminée sur le gène *MTOR* a été mise en évidence pour cette lésion. Ce cas est complexe et selon la classification actuelle des tumeurs rénales il doit rester en carcinome chromophile à variante éosinophile mais il est possible qu'il soit reclassé à l'avenir dans le groupe des tumeurs oncocytaires NOS ou bien dans le sous-groupe LOT selon l'évolution des données de la science.

Les LOT sont des tumeurs proches morphologiquement des carcinomes chromophobes à variante éosinophile. Cependant, il faut souligner que l'ensemble des LOT de notre étude possède un aspect histologique extrêmement similaire les unes avec les autres que ce soit d'un point de vue architectural que sur leurs caractéristiques cytonucléaires. Bien qu'aucun signe histologique ne soit pathognomonique pris individuellement, les caractéristiques lésionnelles prises dans leur ensemble permet un bon diagnostic différentiel entre les deux types tumoraux dans la majorité des cas de notre étude.

Les LOT sont décrites également comme proche morphologiquement des oncocytomes (99). Seuls 5 cas d'oncocytomes ont servis de cas témoin dans notre

étude. Ils présentaient une architecture bien moins compacte en général que les LOT avec pour une partie des lésions une architecture en nids tumoraux plus gros que ceux décrits dans nos cas de LOT, espacés non pas d'un fin stroma mais d'un stroma œdémateux plus abondant. Une architecture plus tubulaire est également parfois observée, différent également de nos cas de LOT. Néanmoins les oncocytomes peuvent présenter des zones tumorales à l'architecture solide compacte en nids avec fin stroma similaire aux LOT. Dans la majorité des cas les oncocytomes sont toutefois assez hétérogènes architecturalement au sein d'un même cas comparativement aux LOT relativement homogènes (6).

Les zones « cicatricielles » centrales typiques des oncocytome observés dans nos cas sont certes, plus hypocellulaires que les zones plus solides à proximité (aspect typique décrit en « archipel » des nids tumoraux), mais elles sont très différentes des zones de stroma œdémateux paucicellulaire caractéristiques des LOT.

Les membranes cytoplasmiques sont moins visibles que dans les cas de LOT ou de carcinomes chromophobes à variante éosinophile. On ne constatait pas d'halo clair périnucléaire ni de binucléation. Les oncocytomes partagent toutefois l'absence d'atypies cytonucléaires des LOT (6).

Concernant les biopsies, le diagnostic différentiel des LOT avec un carcinome chromophobe et un oncocytome est plus difficile que sur pièce opératoire. En effet, certains des signes histologiques rapportés dans les LOT peuvent manquer. Par exemple parmi les 3 biopsies de LOT disponibles parmi nos cas, on ne repère le stroma œdémateux caractéristique que dans l'un de ces 3 cas. Cela est lié au fait que cette zone est plus souvent présente au centre de la lésion et que sa taille est

très variable. Une petite zone œdémateuse aura donc des chances de ne pas être prélevé. Par ailleurs, bien que les carcinomes chromophobes et oncocytomes soient plus hétérogène architecturalement au sein d'un même cas que les LOT, cette hétérogénéité peut ne pas se voir sur biopsie avec le prélèvement uniquement d'une zone solide compacte d'un oncocytome ou d'un carcinome chromophobe à variante éosinophile. Enfin les techniques d'immunohistochimies en particulier pour l'anticorps anti-CK7 peuvent présenter un marquage variable sur de petits territoires d'oncocytomes et chromophobes au sein d'un prélèvement restreint. Le diagnostic différentiel entre oncocytome et carcinome chromophobe était déjà considéré comme difficile sur biopsie par les pathologistes (10), approuvée par la société de pathologie génito-urinaire (GUPS) qui recommande un diagnostic de « néoplasie oncocytaire rénale » plutôt que d'affirmer le diagnostic d'un oncocytome sur biopsie (67). La multiplicité des nouveaux diagnostics parmi les lésions rénales éosinophile (LOT, EVT, ESC RCC, tumeur rénale oncocytaire NOS) renforce cette recommandation. En cas de lésion typique, il peut donc être conseillé de mentionner au clinicien un diagnostic « en faveur d'une tumeur rénale oncocytaire de bas grade ».

Malheureusement il est vraisemblable qu'un tel diagnostic ne permette d'alléger que partiellement la surveillance chez le patient au vu de l'absence de certitude au diagnostic, ou conduise à la réalisation d'une exérèse chirurgicale pour diagnostic définitif plutôt que d'une simple surveillance par imagerie.

3. Tumeurs rénales oncocytaires de bas grade : caractéristiques

immunohistochimiques

Les 3 anticorps les plus intéressants pour différencier les LOT des autres néoplasies rénales éosinophiles de notre étude sont les anticorps anti-CK7, anti-CD117 et anti-GATA3.

L'ensemble de nos cas présentent un marquage diffus très intense par les cellules tumorales pour l'anticorps anti-CK7 couplé à un marquage négatif pour l'anticorps anti-CD117. Concernant l'anticorps anti-GATA3 15 de nos 16 cas présentent un marquage positif diffus mais dont l'intensité est variable allant de faible à intense. Ces résultats sont également constatés dans les autres études réalisées. 100% des LOT ont un marquage diffus pour CK7 (152/152 cas avec analyse disponible). 98% ont un marquage négatif pour CD117 (149/152 cas) avec 2 cas décrits présentant un marquage focal et un cas avec marquage positif diffus d'intensité faible. 96.6% des cas ont un marquage positif pour l'anticorps anti-GATA3 (28/29 cas) avec une intensité assez variable selon les études allant de faible à intense (79,94–108).

La majorité des carcinomes chromophobes décrits dans la littérature présente un marquage diffus des cellules tumorales pour l'anticorps anti-CK7 et anti-CD117, néanmoins ce profil n'est pas constant. Dans une méta-analyse d'études sur les carcinomes chromophobes une positivité de l'anticorps anti-CK7 est notée dans 63 à 100% des cas selon les études et de l'anticorps anti-CD117 dans environ 80% des cas (114). Pour la réactivité vis-à-vis de l'anticorps anti-CD117 cela est comparable avec nos cas (70% avec marquage diffus positif des cellules tumorales). Pour l'anticorps anti-CK7 on observe une différence car seulement 30% de nos cas sont marqués diffusément et intensément. 20% ont un marquage focal particulier en

mosaïque avec un marquage zonal de la tumeur et 50% ont moins de 5% de cellules tumorales marquées. Cette différence pourrait potentiellement s'expliquer par le fait que dans la plupart des études décrivant les profils immunohistochimiques des carcinomes chromophobes, la variante éosinophile n'est pas séparée de la variante classique. De notre expérience lors de la relecture des cas il semble que les carcinomes chromophobes à variante éosinophile présentent assez fréquemment un marquage focal soit de rares groupes cellulaires ou alors plus diffusément mais avec un marquage zonal de certains territoires tumoraux donnant une image en puzzle ou en mosaïque. Cela suggérerait une différence plus importante que prévu initialement sur ce marquage entre LOT et carcinome chromophobe à variante éosinophile.

Pour l'anticorps anti-GATA3, le marquage est variable avec une positivité constatée dans une étude dans la moitié des cas de carcinomes chromophobes (115). Cette hétérogénéité est également constatée dans notre étude avec 2 cas sur 9 qui présentent un marquage positif diffus et un cas qui présente un marquage focal des cellules tumorales.

Les cas témoins d'oncocytomes présentent des marquages complètement opposés au profil des LOT avec un marquage négatif de l'ensemble des cas pour l'anticorps anti-CK7 et anti-GATA3 et positifs diffusément pour anti-CD117, comparable à la littérature. Il est décrit que l'anticorps anti-CK7 peut marquer certaines cellules tumorales dans un oncocytome mais cela doit rester très focal. Un marquage positif par l'anticorps anti-GATA3 a été constaté dans 17% des oncocytomes d'une étude sur 35 oncocytomes (114,115).

Un autre anticorps de notre étude ayant montré un potentiel intérêt dans le diagnostic des LOT est l'anticorps anti-BerEP4 avec un marquage membranaire diffus dans l'ensemble des cas analysés avec généralement une intensité très forte. On retrouve également ce résultat dans la littérature avec 100% des cas de LOT testés présentant un marquage positif (31 cas analysés au total) (94,96).

Pour nos cas de carcinome chromophile on observait une positivité focale ou diffuse dans 44.4% de nos cas et aucun des cas d'oncocytomes. Dans les études ayant également testé ces anticorps ces proportions sont différentes. L'une d'entre elles a évalué l'expression de BerEp4 dans 68 carcinomes chromophiles et 45 oncocytomes et met en évidence une positivité de marquage pour l'anticorps anti-BerEP4 dans 79.4% des chromophiles et 37.8% des oncocytomes (35). On peut donc suggérer qu'une négativité pour cet anticorps serait un argument en défaveur d'une LOT comparativement à un carcinome chromophile ou oncocytome.

Les autres anticorps testés présentent des résultats similaires à la littérature avec pour les plus importants une négativité de l'ensemble des cas pour l'anticorps anti-CK20, TFE3, HMB45, melanA et une conservation du marquage pour l'anticorps anti-fumarate et SDHB permettant d'éliminer la plupart des diagnostics différentiels confondant. Pour le marquage par anticorps anti-P504S, il est très hétérogène dans la littérature avec une positivité de 25 cas sur 68 LOT analysés (36.8%). Ce pourcentage est plus important dans notre étude avec un marquage positif pour 9 cas sur 16 (56.3%) et un marquage focal pour un cas (6.2%). Dans notre étude un marquage même faible était considéré comme positif, ce qui peut potentiellement expliquer les différences (79,94–108).

D'autres anticorps n'ayant pas été testés dans notre étude présentent un intérêt potentiel dans le diagnostic différentiel entre LOT et carcinome chromophile ou oncocytome. FOXI1 est un facteur de transcription exprimé dans le rein spécifiquement par les cellules intercalaires des tubes collecteurs (116). Il a été démontré qu'une majorité de carcinomes chromophiles et oncocytomes présentait un marquage pour l'anticorps anti-FOXI1, respectivement pour 91.4% et 72.2% des cas dans l'une de ses études (117). A contrario l'ensemble des 15 cas de LOT testés dans la littérature pour cet anticorps ont tous été négatifs (95,105).

La protéine 4EBP-1 et la protéine ribosomale S6 (prS6) sont des protéines situées en aval de la voie de signalisation PI3K-AKT-MTOR (118). Des anticorps ciblant la forme phosphorylée de ces protéines ont été testés sur des cas de LOT dans plusieurs études et montrent un marquage positif dans la quasi-totalité des cas (95,98,100). Ces marqueurs ont été globalement peu étudiés dans les tumeurs rénales. Une étude a montré dans les carcinomes chromophiles une surexpression de la forme phosphorylée de prS6 dans seulement 37% de 57 carcinomes chromophiles analysés (119).

4. Tumeur rénale éosinophile et vacuolisée (EVT) : caractéristiques microscopiques

Un seul cas d'EVT a pu être retrouvé au cours de l'étude. Bien que de découverte légèrement plus ancienne que la LOT, seule une quarantaine de cas sont décrits dans la littérature à ce jour confirmant sa rareté (79,89–93,120).

Comparativement à ces cas, celui de notre étude en partageait les caractéristiques principales à savoir une tumeur bien limitée sans réelle capsule, comportant une architecture solide avec focalement des secteurs en nids. Bien que pouvant

ressembler à faible grossissement à un carcinome chromophile ou un oncocytome, les EVT présentent deux principales caractéristiques morphologiques qui permettent de les distinguer à savoir de volumineuses vacuoles intra-cytoplasmiques couplées à des noyaux arrondis non irréguliers comportant un nucléole proéminent (grade 3 nucléolaire selon l'ISUP).

Ces deux caractéristiques principales ne sont pas retrouvées dans nos cas de carcinomes chromophobes et d'oncocytomes ni rapportées dans la littérature (6,21) . Un nucléole proéminent est parfois focalement observé dans nos cas de carcinomes chromophobes mais il n'est jamais présent de manière diffuse sur la quasi-totalité des noyaux tel qu'on l'observe dans les EVT. De plus dans les carcinomes chromophobes les noyaux à nucléole proéminent s'accompagnent en règle générale d'irrégularités nucléaires (21).

D'autres signes typiques ont également été décrits dans la littérature tels que la présence quasi constante de larges vaisseaux en périphérie tumorale, de tubes rénaux non tumoraux entrappés dans la lésion ou d'un stroma lâche entre les nids tumoraux (89,90,92). Ces signes sont également observés dans notre cas.

Malheureusement comme nous l'avons montré dans notre étude, ces caractéristiques sont également fréquemment rencontrées dans les oncocytomes et carcinomes chromophobes.

5. Tumeur rénale éosinophile et vacuolisée (EVT) : Caractéristiques immunohistochimiques

Dans notre étude le cas d'EVT présentait un profil immunohistochimique compatible à ce qui est décrit dans les précédents travaux de recherche à savoir un

marquage négatif pour l'anticorps anti-CK7, positif pour l'anticorps anti-CD117 et anti-CD10.

Dans la littérature le marquage pour l'anticorps anti-CD117 est majoritairement positif diffusément ou focalement dans 80% des cas, et au contraire négatif ou positif uniquement focalement sans dépasser 5 à 10% des cellules pour l'anticorps anti-CK7 dans l'ensemble des cas (79,89–93). Ce profil CK7-/CD117+ se rapprochant de celui des oncocytomes (36).

Il est également constaté un marquage positif diffusément pour l'anticorps anti-CD10 dans 94.6% des cas d'EVT décrits (35/37 cas), ce qui semble en faire un marqueur diagnostique sensible. A contrario nos cas de LOT, carcinomes chromophobes et oncocytomes étaient dans la grande majorité des cas négatifs. Dans la littérature on observe une négativité pour l'anticorps anti-CD10 dans 80% des LOT, 71% des oncocytomes et 55% des carcinomes chromophobes (36,96–98,101–103,105,107,108).

Les anticorps anti-BerEP4 et anti-GATA3 ont montré un intérêt dans les cas de LOT, mais ils n'ont pas été utilisés dans les larges cohortes d'EVT. Dans notre cas le marquage était négatif pour les 2.

Notre cas d'EVT était négatif pour l'anticorps anti-CK20. Dans la littérature ces tumeurs ont également un marquage négatif mais des marquages positifs focalement de rares cellules éparses sont décrits dans certains cas (89,90,92).

Ces tumeurs présentent invariablement un marquage conservé pour les anticorps anti-fumarate hydratase et SDHB. Elles présentent un marquage négatif pour melanA, HMB45 et TFE3 (79,89–92)

Concernant les données disponibles dans la littérature sur les anticorps non testés dans notre étude, tout comme les LOT, les EVT sont marqués positivement pour 4EBP-1 et prS6 (92). Elles sont marquées diffusément par les anticorps anti-PAX8 et CKAE1/AE3 (89).

Une positivité au moins focale par l'anticorps anti-cathepsine K a également été rapportée dans la quasi-totalité des cas d'EVT (79,89–93). Le résultat de ce marquage est hétérogène dans les carcinomes chromophobes et oncocytomes avec une étude montrant une négativité dans la quasi-totalité de leur cas d'oncocytomes et carcinomes chromophobes (121) tandis qu'une autre étude montrait exactement l'inverse avec une positivité diffuse de l'ensemble de leurs cas d'oncocytomes et carcinomes chromophobes (122). Les cas de LOT ont des marquages négatifs pour cet anticorps (103).

6. Caractéristiques moléculaires des tumeurs rénales éosinophiles en séquençage large

Le séquençage par panel large de nos cas de LOT a permis de mettre en évidence une mutation ponctuelle sur un gène participant à la voie PI3K-AKT-MTOR dans 9 cas sur 10 (90%) analysés.

Dans l'immense majorité de ces cas (8 cas sur 9) il s'agissait d'une altération classée pathogénique sur le gène *MTOR* conduisant à la synthèse d'une protéine constitutivement activée. Le dernier cas présente un variant sur le gène *TSC1* empêchant son rôle inhibiteur dans la voie PI3K-AKT-MTOR.

Le cas d'EVT de notre étude présentait également une mutation pathogénique sur le gène *MTOR*.

La voie PI3K-AKT-MTOR est une voie de signalisation participant à la croissance, la prolifération et la survie cellulaire. Sa dérégulation constitue un mécanisme oncogénique dans de nombreux cancers (86).

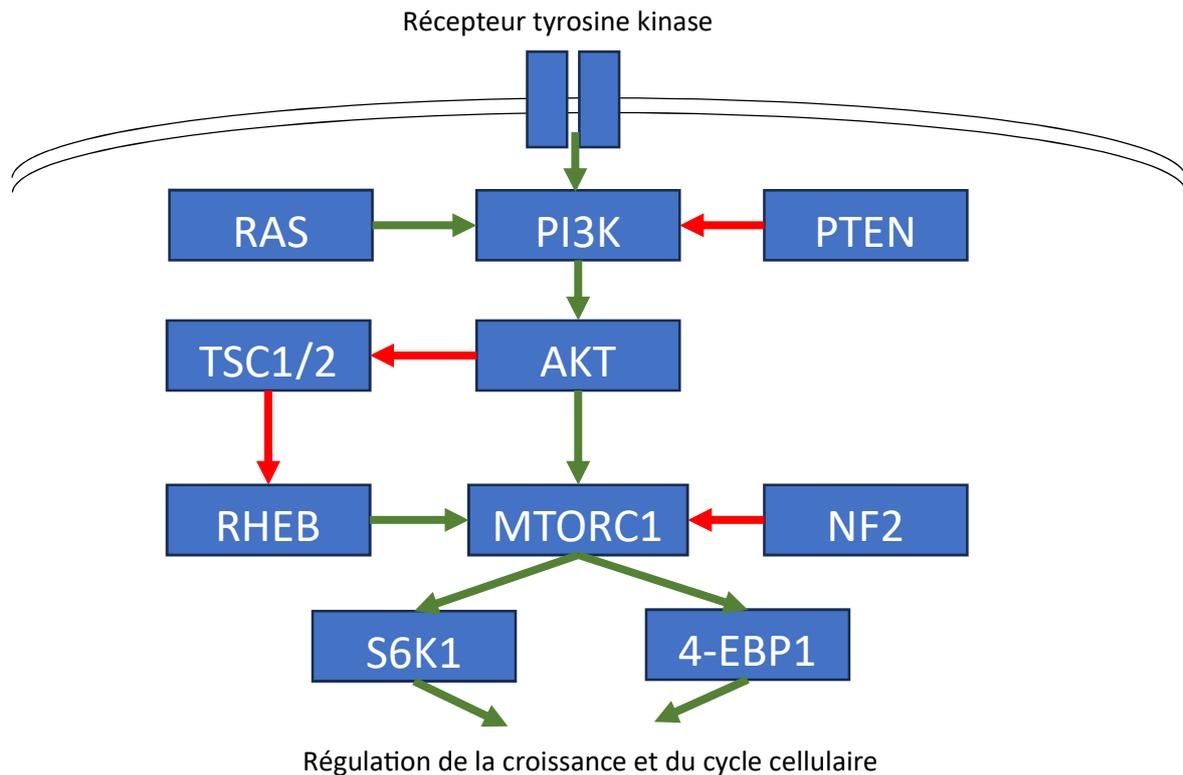


Figure 22 : **schéma simplifié de la voie PI3K-AKT-MTOR** ; les flèches vertes indiquent une activation, les flèches rouges une inhibition. 4-EBP1: eukaryotic initiation factor 4E-binding protein ; AKT : protein kinase B ; mTORC1 : mammalian target of rapamycin complex 1 ; NF2 : Neurofibromin 2 ; PI3K : phosphoinositide 3-kinase ; PTEN : phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 ; RAS : rat sarcoma ; Rheb : Ras homolog enriched in brain ; S6K1 : S6 kinase 1 ; TSC1 : tuberous sclerosis complex 1 ; TSC2 : tuberous sclerosis complex 2.

Une prédominance importante d'altération moléculaire ciblant la voie PI3K-AKT-MTOR a également été mise en évidence dans plusieurs autres études sur les LOT et EVT. En dehors de notre travail, 68 autres cas de LOT ont bénéficié d'un séquençage large avec une altération moléculaire ponctuelle d'un gène de la voie

PI3K-AKT-MTOR mis en évidence dans 91% des cas. Parmi ces cas ayant bénéficié d'un séquençage, une mutation du gène *MTOR* est retrouvée dans 55.9% de ces cas (38/68 cas de LOT), de *TSC1* dans 23.5% des cas, *TSC2* dans 10.3% des cas, *PI3KCA* dans 7.4% des cas, *RHEB* dans 2.9% des cas et enfin *NF2* et *PTEN* dans 1.4% des cas respectivement. La majorité des cas de LOT ne présentait qu'une seule mutation. Enfin dans 9% des cas aucun variant pathogénique ou potentiellement pathogénique n'était retrouvé (79,95,98,100,103–106).

Des mutations ponctuelles d'un gène de la voie PI3K-AKT-MTOR sont observées dans l'ensemble des études sur les EVT où une analyse moléculaire a été réalisée (26 cas) avec une mutation retrouvée principalement dans les gènes *MTOR* (42.3% des cas), *TSC2* (38.5%) et *TSC1* (19.2% des cas) (79,90–92). Dans la quasi-totalité des cas, une seule mutation pathogénique est observée.

Dans les cas de carcinomes rénaux éosinophile solide et kystique des mutations des gènes *TSC1* ou *TSC2* ont également été individualisées dans la quasi-totalité des tumeurs où une analyse moléculaire a été effectuée (84,85,123).

A contrario dans une large étude de 66 carcinomes chromophobes, les mutations les plus fréquemment rencontrées étaient situées sur les gènes *TP53* (32% des cas) et *PTEN* (9%). Outre le gène *PTEN*, des mutations sur d'autres gènes impliqués dans la voie PI3K-AKT-MTOR ont été mises en évidence dans de rares cas notamment sur les gènes *MTOR* (3%) et *TSC1* ou *TSC2* (6%) (51). Dans une autre large étude de carcinomes chromophobes enrichi en cas métastatique (87 cas analysés dont 22 avec métastases), 30% des cas avaient une mutation *TP53* et 4.6% une mutation *PTEN*. De manière intéressante ils mettaient en évidence une mutation touchant les

gènes *MTOR*, *TSC1* ou *TSC2* dans 17.2% des cas, et plus souvent dans le cas d'un carcinome chromophile à variante éosinophile. Certains de ces carcinomes chromophobes à variante éosinophile présentait une mutation ponctuelle de la voie PI3K-AKT-MTOR et étaient métastatiques tout en n'ayant pas de mutation couplée à *TP53* qui pourrait servir de facteur confondant (119).

Dans ces 2 études la présence d'une mutation de la voie PI3K-AKT-MTOR est associée à un plus mauvais pronostic et pour la première étude, elle est en plus associée à un risque métastatique augmenté.

Une mutation d'un gène de la voie PI3K-AKT-MTOR est également observée dans d'autres types de cancers rénaux, notamment dans 28% de cas de carcinomes rénaux à cellules claires dans une large étude de plus de 400 cas (124).

La découverte d'une mutation ponctuelle touchant cette voie de signalisation dans une lésion avec cellules tumorales éosinophiles n'est donc pas suffisante pour le diagnostic de LOT, EVT ou ESC RCC et ne permet pas à elle seule d'affirmer qu'une lésion est à bas potentiel de malignité.

La prédominance des altérations de la voie PI3K-AKT-MTOR dans ces tumeurs rénales éosinophile émergentes soulève la question de savoir si ces nouvelles entités (LOT, EVT, ESC RCC) constituent individuellement des néoplasies à part les unes par rapport aux autres ou s'il s'agit d'une même lésion avec variance morphologique et immunohistochimique. Une partie de la réponse est donnée dans une étude où une analyse transcriptomique par séquençage d'ARN a été réalisée sur des LOT, EVT, ESC RCC, carcinomes chromophobes, oncocytomes, carcinomes

rénaux à cellules claires et carcinomes du rein à translocation de la famille MiT (103). Ils mettent en évidence que chacun de ces types tumoraux forme un groupe à part entière sans chevauchement entre eux. Cela supporte l'hypothèse qu'ils constituent bien différentes entités distinctes.

Bien qu'aucun cas de LOT et D'EVT n'ait à ce jour présenté de métastases, le fait qu'ils présentent de très fréquentes altérations dans la voie PI3K-AKT-MTOR pourrait permettre d'envisager un traitement ciblant spécifiquement MTOR si une telle situation se présente à l'avenir. L'évérolimus et le temsirolimus sont des thérapeutiques ayant prouvées leur efficacité dans les carcinomes rénaux de formes avancés (125,126).

Un tableau récapitulatif des caractéristiques morphologiques, immunohistochimiques et moléculaire des principales tumeurs éosinophiles à cellules rénales est proposé en annexe (annexe 5).

Conclusion

Les tumeurs rénales oncocytaires de bas grade constituent une entité rare d'émergence récente dans le paysage des tumeurs éosinophiles rénales. Notre étude étend le nombre de cas analysé de cette tumeur. Les LOT présentent des caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et moléculaires très semblable d'une tumeur à une autre permettant de constituer une entité homogène dans son ensemble.

Il s'agit microscopiquement d'une tumeur d'architecture solide et compacte dont les cellules tumorales éosinophiles présentent des caractéristiques similaires à celles observées dans les carcinomes chromophobes telles que les halos clairs périnucléaires ou les binucléations mais sans présenter les mêmes atypies cytonucléaires majeures. Certains signes histologiques particuliers tels que la présence d'une transition tumorale abrupte avec un stroma œdémateux paucicellulaire, la présence de foci lymphocytaires et de remaniements micro-hémorragiques sont des caractéristiques fréquemment observées dans les LOT. Ces tumeurs partagent un profil immunohistochimique quasiment constant avec un marquage positif diffus pour l'anticorps anti-CK7, GATA3 et BerEP4 couplé à un marquage négatif pour l'anticorps anti-CD117. Il s'y ajoute la présence quasi-constante d'une altération moléculaire d'un gène de la voie PI3K-AKT-MTOR. Ces différents critères pris individuellement ne sont pas spécifiques mais dans leur ensemble permettent de différencier les LOT des cas d'oncocytomes et de carcinomes chromophobes.

Les LOT sont des tumeurs de bon pronostic. Aucun cas n'a à ce jour présenté de récurrence ou de progression métastatique. Il convient donc d'en faire le bon diagnostic pour éviter celui de carcinome chromophile, à risque métastatique.

D'autres données peuvent encore être récupérées. Il serait intéressant par exemple d'analyser les caractéristiques chromosomiques des cas de LOT de notre étude par CGH-array pour confirmer l'absence de pertes chromosomiques multiples (94,98,100).

Le diagnostic des carcinomes chromophobes à variante éosinophile est désormais plus complexe avec l'arrivée de multiples nouvelles entités rénales éosinophiles aux caractéristiques proches. Dans la plupart des études sur les carcinomes chromophobes, la variante éosinophile n'est pas séparée de la variante classique ce qui rend plus difficile la comparaison de leurs caractéristiques. Il serait intéressant de définir la variante éosinophile plus précisément avec des critères objectifs.

Dans la dernière classification des tumeurs rénales de l'OMS, la catégorie des tumeurs rénales oncocytaires NOS a fait son apparition, remplaçant essentiellement les anciennes tumeurs hybrides sporadiques qui formaient un conglomerat de diagnostics hétérogènes incertains entre-deux entre oncocytome et carcinome chromophile. Les LOT et EVT sont devenus des sous-groupes de cette catégorie. Il est nécessaire de continuer à étudier ces lésions pour essayer de les classer plus finement et potentiellement trouver de nouvelles entités.

Bibliographie

1. Tallini G. Oncocytic tumours. *Virchows Arch.* 6 juill 1998;433(1):5-12.
2. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Fourth edition - WHO - OMS -[Internet]. [cité 29 août 2023]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System-And-Male-Genital-Organs-2016>
3. 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.* janv 1997;21(1):1-12.
4. Gudbjartsson T, Hardarson S, Petursdottir V, Thoroddsen A, Magnusson J, Einarsson GV. Renal oncocytoma: a clinicopathological analysis of 45 consecutive cases. *BJU Int.* déc 2005;96(9):1275-9.
5. 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.* août 1997;21(8):871-83.
6. 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.* déc 2010;57(6):893-906.
7. Choudhary S, Rajesh A, Mayer NJ, Mulcahy KA, Haroon A. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. *Clin Radiol.* mai 2009;64(5):517-22.
8. 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.* déc 2002;26(12):1542-52.
9. Hes O, Michal M, Sulc M, Podhola M, Zámečník M, Curík R, et al. [Oncocytoma of the kidney--morphologic variation in 102 cases]. *Cesk Patol.* avr 2001;37(2):51-6.
10. 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.* 1 mai 2017;63:149-56.
11. Joshi S, Tolkunov D, Aviv H, Hakimi AA, Yao M, Hsieh JJ, et al. The Genomic Landscape of Renal Oncocytoma Identifies a Metabolic Barrier to Tumorigenesis. *Cell Rep.* 1 déc 2015;13(9):1895-908.
12. 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.* sept 2009;40(9):1296-303.

13. Anderson CB, Lipsky M, Nandula SV, Freeman CE, Matthews T, Walsh CE, et al. Cytogenetic analysis of 130 renal oncocytomas identify three distinct and mutually exclusive diagnostic classes of chromosome aberrations. *Genes Chromosomes Cancer*. janv 2020;59(1):6-12.
14. Füzesi L, Frank D, Nguyen C, Ringert RH, Bartels H, Gunawan B. Losses of 1p and chromosome 14 in renal oncocytomas. *Cancer Genet Cytogenet*. 15 juill 2005;160(2):120-5.
15. Oxley JD, Sullivan J, Mitchelmore A, Gillatt DA. Metastatic renal oncocytoma. *J Clin Pathol*. juin 2007;60(6):720-2.
16. 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*. avr 2017;119(4):543-9.
17. 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*. oct 2016;118 Suppl 3:30-4.
18. Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, Daniel L, Nahon O, Coulange C. Follow-up of renal oncocytoma diagnosed by percutaneous tumor biopsy. *Urology*. déc 2005;66(6):1181-5.
19. Alderman MA, Daignault S, Wolf 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*. sept 2016;55:1-10.
20. Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, Saginala K, Mohammed A, Vakiti A, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol*. juin 2020;11(3):79-87.
21. 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*. déc 2008;32(12):1822-34.
22. 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*. avr 2005;65(4):681-6.
23. 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*. juill 2011;35(7):962-70.
24. 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*. févr 2016;117(2):260-5.

25. Nicolau C, Antunes N, Paño B, Sebastia C. Imaging Characterization of Renal Masses. *Med Kaunas Lith.* 8 janv 2021;57(1):51.
26. Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, Matrosova V, Glenn G, Turner ML, et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Cell.* août 2002;2(2):157-64.
27. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Komiya T, Middelton LA, Kauffman EC, et al. Germline PTEN mutation Cowden syndrome: an underappreciated form of hereditary kidney cancer. *J Urol.* déc 2013;190(6):1990-8.
28. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Fifth edition [Internet]. [cité 29 août 2023]. Disponible sur: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/36/>
29. Foix MP, Dunatov A, Martinek P, Mundó EC, Suster S, Sperga M, et al. Morphological, immunohistochemical, and chromosomal analysis of multicystic chromophobe renal cell carcinoma, an architecturally unusual challenging variant. *Virchows Arch Int J Pathol.* déc 2016;469(6):669-78.
30. Michal M, Hes O, Svec A, Ludvíková M. Pigmented microcystic chromophobe cell carcinoma: a unique variant of renal cell carcinoma. *Ann Diagn Pathol.* juin 1998;2(3):149-53.
31. Roquero L, Kryvenko ON, Gupta NS, Lee MW. Characterization of Fibromuscular Pseudocapsule in Renal Cell Carcinoma. *Int J Surg Pathol.* août 2015;23(5):359-63.
32. Williamson SR, Cheng L, Gadde R, Giannico GA, Wasco MJ, Taylor Smith PJ, et al. Renal cell tumors with an entrapped papillary component: a collision with predilection for oncocytic tumors. *Virchows Arch Int J Pathol.* mars 2020;476(3):399-407.
33. Anila KR, Mathew AP, Somanathan T, Mathews A, Jayasree K. Chromophobe renal cell carcinoma with heterologous (liposarcomatous) differentiation: a case report. *Int J Surg Pathol.* août 2012;20(4):416-9.
34. Li YF, Cha TL, Jin JS, Yu CP. Chromophobe renal cell carcinoma with osteosarcoma differentiation: case report and literature review. *Urol Int.* 2010;85(4):470-4.
35. Went P, Dirnhofer S, Salvisberg T, Amin MB, Lim SD, Diener PA, et al. Expression of epithelial cell adhesion molecule (EpCam) in renal epithelial tumors. *Am J Surg Pathol.* janv 2005;29(1):83-8.
36. 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.* août 2007;131(8):1290-7.
37. Kuehn A, Paner GP, Skinnider BF, Cohen C, Datta MW, Young AN, et al. Expression analysis of kidney-specific cadherin in a wide spectrum of traditional and newly

- recognized renal epithelial neoplasms: diagnostic and histogenetic implications. *Am J Surg Pathol.* oct 2007;31(10):1528-33.
38. Mathers ME, Pollock AM, Marsh C, O'Donnell M. Cytokeratin 7: a useful adjunct in the diagnosis of chromophobe renal cell carcinoma. *Histopathology.* juin 2002;40(6):563-7.
 39. Reuter VE, Argani P, Zhou M, Delahunt B, Members of the ISUP Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the kidney tumors: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol.* août 2014;38(8):e35-49.
 40. 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.* mai 2004;28(5):676-8.
 41. Martignoni G, Pea M, Chilosi M, Brunelli M, Scarpa A, Colato C, et al. Parvalbumin is constantly expressed in chromophobe renal carcinoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* août 2001;14(8):760-7.
 42. Skinnider BF, Folpe AL, Hennigar RA, Lim SD, Cohen C, Tamboli P, et al. Distribution of cytokeratins and vimentin in adult renal neoplasms and normal renal tissue: potential utility of a cytokeratin antibody panel in the differential diagnosis of renal tumors. *Am J Surg Pathol.* juin 2005;29(6):747-54.
 43. Martignoni G, Pea M, Brunelli M, Chilosi M, Zamó A, Bertaso M, et al. CD10 is expressed in a subset of chromophobe renal cell carcinomas. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* déc 2004;17(12):1455-63.
 44. Skala SL, Wang X, Zhang Y, Mannan R, Wang L, Narayanan SP, et al. Next-generation RNA Sequencing-based Biomarker Characterization of Chromophobe Renal Cell Carcinoma and Related Oncocytic Neoplasms. *Eur Urol.* juill 2020;78(1):63-74.
 45. Chen F, Zhang Y, Şenbabaoğlu Y, Ciriello G, Yang L, Reznik E, et al. Multilevel Genomics-Based Taxonomy of Renal Cell Carcinoma. *Cell Rep.* 15 mars 2016;14(10):2476-89.
 46. Drevik J, Abbosh P. Novel Biomarkers in Chromophobe Renal Cell Carcinoma: Distinguishing it from its Mimics. *Eur Urol.* juill 2020;78(1):75-6.
 47. 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.* févr 2005;18(2):161-9.
 48. Schwerdtle RF, Störkel S, Neuhaus C, Brauch H, Weidt E, Brenner W, et al. Allelic losses at chromosomes 1p, 2p, 6p, 10p, 13q, 17p, and 21q significantly correlate with the chromophobe subtype of renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 1 juill 1996;56(13):2927-30.

49. 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.* août 1994;145(2):356-64.
50. Ohashi R, Schraml P, Angori S, Batavia AA, Rupp NJ, Ohe C, et al. Classic Chromophobe Renal Cell Carcinoma Incur a Larger Number of Chromosomal Losses Than Seen in the Eosinophilic Subtype. *Cancers.* 3 oct 2019;11(10):1492.
51. Davis CF, Ricketts CJ, Wang M, Yang L, Cherniack AD, Shen H, et al. The somatic genomic landscape of chromophobe renal cell carcinoma. *Cancer Cell.* 8 sept 2014;26(3):319-30.
52. Beck SDW, Patel MI, Snyder ME, Kattan MW, Motzer RJ, Reuter VE, et al. Effect of papillary and chromophobe cell type on disease-free survival after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* janv 2004;11(1):71-7.
53. Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer.* 1 août 2000;89(3):604-14.
54. Volpe A, Novara G, Antonelli A, Bertini R, Billia M, Carmignani G, et al. Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series. *BJU Int.* juill 2012;110(1):76-83.
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.* oct 2012;19(10):894-900.
56. Lichtbroun BJ, Shinder B, Sara TG, Srivastava A, Saraiya B, Mayer TM, et al. Chromophobe Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Differentiation. *J Kidney Cancer VHL.* 8 juill 2023;10(3):1-8.
57. 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.* juill 2011;35(7):962-70.
58. Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Samarasinghe H. Grading of renal cell carcinoma. *Histopathology.* janv 2019;74(1):4-17.
59. Ohashi R, Martignoni G, Hartmann A, Calì A, Segala D, Stöhr C, et al. Multi-institutional re-evaluation of prognostic factors in chromophobe renal cell carcinoma: proposal of a novel two-tiered grading scheme. *Virchows Arch Int J Pathol.* mars 2020;476(3):409-18.
60. Maughan BL. Start of a New Era: Management of Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma in 2022. *Curr Oncol Rep.* 2022;24(9):1201-8.
61. 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.* déc 2014;16(12):1043-50.

62. Gellert LL, Mehra R, Chen YB, Gopalan A, Fine SW, Al-Ahmadie H, et al. The diagnostic accuracy of percutaneous renal needle core biopsy and its potential impact on the clinical management of renal cortical neoplasms. *Arch Pathol Lab Med.* déc 2014;138(12):1673-9.
63. He Q, Wang H, Kenyon J, Liu G, Yang L, Tian J, et al. Accuracy of Percutaneous Core Biopsy in the Diagnosis of Small Renal Masses (≤ 4.0 cm): A Meta-analysis. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol.* 2015;41(1):15-25.
64. Halverson SJ, Kunju LP, Bhalla R, Gadzinski AJ, Alderman M, Miller DC, et al. Accuracy of determining small renal mass management with risk stratified biopsies: confirmation by final pathology. *J Urol.* févr 2013;189(2):441-6.
65. Ushijima Y, Nishie A, Fujita N, Kubo Y, Ishimatsu K, Ishigami K. Diagnostic accuracy of percutaneous core biopsy before cryoablation for small-sized renal cell carcinoma. *Diagn Interv Radiol Ank Turk.* 12 déc 2022;
66. 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.* avr 2013;111(4 Pt B):E146-151.
67. Trpkov K, Hes O, Williamson SR, Adeniran AJ, Agaimy A, Alaghebandan R, et al. New developments in existing WHO entities and evolving molecular concepts: The Genitourinary Pathology Society (GUPS) update on renal neoplasia. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* juill 2021;34(7):1392-424.
68. Hes O, Petersson F, Kuroda N, Hora M, Michal M. Renal hybrid oncocytic/chromophobe tumors - a review. *Histol Histopathol.* oct 2013;28(10):1257-64.
69. Delongchamps NB, Galmiche L, Eiss D, Rouach Y, Vogt B, Timsit MO, et al. Hybrid tumour « oncocytoma-chromophobe renal cell carcinoma » of the kidney: a report of seven sporadic cases. *BJU Int.* mai 2009;103(10):1381-4.
70. Shin M, Park SB, Lee JB, Park HJ, Chang IH, Lee TJ. Unilateral renal oncocytosis and combined hybrid tumor: a case report and review of the literature. *Jpn J Radiol.* sept 2014;32(9):556-60.
71. 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.* avr 2010;456(4):355-65.
72. Sattler EC, Steinlein OK. Birt-Hogg-Dubé Syndrome. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, et al., éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 30 août 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1522/>
73. Gupta N, Sunwoo BY, Kotloff RM. Birt-Hogg-Dubé Syndrome. *Clin Chest Med.* sept 2016;37(3):475-86.

74. Mikami S, Kuroda N, Nagashima Y, Ohe C, Hayashi H, Mizuno R, et al. Classification of solid renal tumor with oncocytic/eosinophilic cytoplasm: is hybrid oncocytic/chromophobe renal tumor a subtype of oncocytoma, chromophobe renal cell carcinoma, or a distinct tumor entity? *Ann Transl Med.* déc 2019;7(Suppl 8):S350.
75. Ruiz-Cordero R, Rao P, Li L, Qi Y, Atherton D, Peng B, et al. Hybrid oncocytic/chromophobe renal tumors are molecularly distinct from oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* nov 2019;32(11):1698-707.
76. Liu YJ, Ussakli C, Antic T, Liu Y, Wu Y, True L, et al. Sporadic oncocytic tumors with features intermediate between oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma: comprehensive clinicopathological and genomic profiling. *Hum Pathol.* oct 2020;104:18-29.
77. 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.* avr 2009;17(2):158-62.
78. Guo J, Tretiakova MS, Troxell ML, Osunkoya AO, Fadare O, Sangoi AR, et al. Tuberous sclerosis-associated renal cell carcinoma: a clinicopathologic study of 57 separate carcinomas in 18 patients. *Am J Surg Pathol.* nov 2014;38(11):1457-67.
79. Lerma LA, Schade GR, Tretiakova MS. Co-existence of ESC-RCC, EVT, and LOT as synchronous and metachronous tumors in six patients with multifocal neoplasia but without clinical features of tuberous sclerosis complex. *Hum Pathol.* oct 2021;116:1-11.
80. Fenelon SS, Santos JMMM, Faraj SF, Mattedi RL, Trpkov K, Nahas WC, et al. Eosinophilic Solid and Cystic Renal Cell Carcinoma: Imaging Features of a Novel Neoplasm. *Urology.* avr 2018;114:e9-10.
81. Trpkov K, Abou-Ouf H, Hes O, Lopez JI, Nesi G, Comperat E, et al. Eosinophilic Solid and Cystic Renal Cell Carcinoma (ESC RCC): Further Morphologic and Molecular Characterization of ESC RCC as a Distinct Entity. *Am J Surg Pathol.* oct 2017;41(10):1299-308.
82. Siadat F, Trpkov K. ESC, ALK, HOT and LOT: Three Letter Acronyms of Emerging Renal Entities Knocking on the Door of the WHO Classification. *Cancers.* 9 janv 2020;12(1):168.
83. Li Y, Reuter VE, Matoso A, Netto GJ, Epstein JI, Argani P. Re-evaluation of 33 "Unclassified" Eosinophilic Renal Cell Carcinomas in Young Patients. *Histopathology.* mars 2018;72(4):588-600.
84. Palsgrove DN, Li Y, Pratilas CA, Lin MT, Pallavajjala A, Gocke C, et al. Eosinophilic Solid and Cystic (ESC) Renal Cell Carcinomas Harbor TSC Mutations: Molecular Analysis Supports an Expanding Clinicopathologic Spectrum. *Am J Surg Pathol.* sept 2018;42(9):1166-81.

85. Mehra R, Vats P, Cao X, Su F, Lee ND, Lonigro R, et al. Somatic Bi-allelic Loss of TSC Genes in Eosinophilic Solid and Cystic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* oct 2018;74(4):483-6.
86. Aoki M, Fujishita T. Oncogenic Roles of the PI3K/AKT/mTOR Axis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2017;407:153-89.
87. McKenney JK, Przybycin CG, Trpkov K, Maggi-Galluzzi C. Eosinophilic solid and cystic renal cell carcinomas have metastatic potential. *Histopathology.* mai 2018;72(6):1066-7.
88. Tretiakova MS. Eosinophilic solid and cystic renal cell carcinoma mimicking epithelioid angiomyolipoma: series of 4 primary tumors and 2 metastases. *Hum Pathol.* oct 2018;80:65-75.
89. He H, Trpkov K, Martinek P, Isikci OT, Maggi-Galuzzi C, Alaghebandan R, et al. « High-grade oncocytic renal tumor »: morphologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 14 cases. *Virchows Arch Int J Pathol.* déc 2018;473(6):725-38.
90. Farcaş M, Gatalica Z, Trpkov K, Swensen J, Zhou M, Alaghebandan R, et al. Eosinophilic vacuolated tumor (EVT) of kidney demonstrates sporadic TSC/MTOR mutations: next-generation sequencing multi-institutional study of 19 cases. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* mars 2022;35(3):344-51.
91. Kapur P, Gao M, Zhong H, Rakheja D, Cai Q, Pedrosa I, et al. Eosinophilic Vacuolated Tumor of the Kidney: A Review of Evolving Concepts in This Novel Subtype With Additional Insights From a Case With MTOR Mutation and Concomitant Chromosome 1 Loss. *Adv Anat Pathol.* 1 juill 2021;28(4):251-7.
92. Chen YB, Mirsadraei L, Jayakumaran G, Al-Ahmadie HA, Fine SW, Gopalan A, et al. Somatic Mutations of TSC2 or MTOR Characterize a Morphologically Distinct Subset of Sporadic Renal Cell Carcinoma With Eosinophilic and Vacuolated Cytoplasm. *Am J Surg Pathol.* janv 2019;43(1):121-31.
93. Trpkov K, Bonert M, Gao Y, Kapoor A, He H, Yilmaz A, et al. High-grade oncocytic tumour (HOT) of kidney in a patient with tuberous sclerosis complex. *Histopathology.* sept 2019;75(3):440-2.
94. Trpkov K, Williamson SR, Gao Y, Martinek P, Cheng L, Sangoi AR, et al. Low-grade oncocytic tumour of kidney (CD117-negative, cytokeratin 7-positive): a distinct entity? *Histopathology.* août 2019;75(2):174-84.
95. Morini A, Drossart T, Timsit MO, Sibony M, Vasiliu V, Gimenez-Roqueplo AP, et al. Low-grade oncocytic renal tumor (LOT): mutations in mTOR pathway genes and low expression of FOXI1. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* mars 2022;35(3):352-60.
96. Guo Q, Liu N, Wang F, Guo Y, Yang B, Cao Z, et al. Characterization of a distinct low-grade oncocytic renal tumor (CD117-negative and cytokeratin 7-positive) based on a tertiary oncology center experience: the new evidence from China. *Virchows Arch Int J Pathol.* mars 2021;478(3):449-58.

97. Akgul M, Al-Obaidy KI, Cheng L, Idrees MT. Low-grade oncocytic tumour expands the spectrum of renal oncocytic tumours and deserves separate classification: a review of 23 cases from a single tertiary institute. *J Clin Pathol.* nov 2022;75(11):772-5.
98. Zhang HZ, Xia QY, Wang SY, Shi MJ, Wang SY. Low-grade oncocytic tumor of kidney harboring TSC/MTOR mutation: clinicopathologic, immunohistochemical and molecular characteristics support a distinct entity. *Virchows Arch Int J Pathol.* mai 2022;480(5):999-1008.
99. Kravtsov O, Gupta S, Cheville JC, Sukov WR, Rowsey R, Herrera-Hernandez LP, et al. Low-Grade Oncocytic Tumor of Kidney (CK7-Positive, CD117-Negative): Incidence in a single institutional experience with clinicopathological and molecular characteristics. *Hum Pathol.* août 2021;114:9-18.
100. Kapur P, Gao M, Zhong H, Chintalapati S, Mitui M, Barnes SD, et al. Germline and sporadic mTOR pathway mutations in low-grade oncocytic tumor of the kidney. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* mars 2022;35(3):333-43.
101. Ishikawa N, Kimura N, Yoshida T, Yoshimura I, Nakahara K, Tsuzuki T, et al. A Case of Low-Grade Oncocytic Tumor/Chromophobe Renal Cell Carcinoma (Oncocytic Variant) of the Kidney. *Case Rep Pathol.* 2021;2021:6684777.
102. Sharma D, Pai T, Prakash G, Desai S, Menon S. Low-Grade Oncocytic Tumor: Report of Two Cases of An Emerging Entity in the Spectrum of Oncocytic Renal Neoplasms. *Turk Patoloji Derg.* 2022;38(2):162-6.
103. Xia QY, Wang XT, Zhao M, He HY, Fang R, Ye SB, et al. TSC/MTOR -associated Eosinophilic Renal Tumors Exhibit a Heterogeneous Clinicopathologic Spectrum : A Targeted Next-generation Sequencing and Gene Expression Profiling Study. *Am J Surg Pathol.* 1 nov 2022;46(11):1562-76.
104. Williamson SR, Hes O, Trpkov K, Aggarwal A, Satapathy A, Mishra S, et al. Low-grade oncocytic tumour of the kidney is characterised by genetic alterations of TSC1, TSC2, MTOR or PIK3CA and consistent GATA3 positivity. *Histopathology.* janv 2023;82(2):296-304.
105. Chen T, Peng Y, Lei T, Wu C, Wang H, Shi Y. Low-grade oncocytic tumour (LOT) of the kidney is characterised by GATA3 positivity, FOXI1 negativity and mTOR pathway mutations. *Pathol Oncol Res POR.* 2023;29:1610852.
106. Siegmund SE, Al-Obaidy KI, Tsai HK, Idrees MT, Akgul M, Acosta AM, et al. Concordance of MTOR Pathway Mutations and the Diagnosis of Renal Low-Grade Oncocytic Tumor (LOT). *Int J Surg Pathol.* 26 juin 2023;10668969231178032.
107. Parkhi M, Chatterjee D, Kumar A, Kumar S. Walking the thin line-Low-grade oncocytic tumor of kidney: An emerging entity. *Med J Armed Forces India.* juill 2022;78(3):355-9.
108. Zou YL, Li XH, Zhang YT. Low-grade oncocytic tumor of kidney: A case report. *Asian J Surg.* 13 mai 2023;S1015-9584(23)00697-8.

109. Mansoor M, Siadat F, Trpkov K. Low-grade oncocytic tumor (LOT) - a new renal entity ready for a prime time: An updated review. *Histol Histopathol.* mai 2022;37(5):405-13.
110. Tjota MY, Wanjari P, Segal J, Antic T. TSC/MTOR-mutated eosinophilic renal tumors are a distinct entity that is CK7+/CK20-/vimentin-: a validation study. *Hum Pathol.* sept 2021;115:84-95.
111. Hes O, Trpkov K. Do we need an updated classification of oncocytic renal tumors? : Emergence of low-grade oncocytic tumor (LOT) and eosinophilic vacuolated tumor (EVT) as novel renal entities. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* sept 2022;35(9):1140-50.
112. Mohanty SK, Satapathy A, Aggarwal A, Mishra SK, Sampat NY, Sharma S, et al. Oncocytic renal neoplasms with diffuse keratin 7 immunohistochemistry harbor frequent alterations in the mammalian target of rapamycin pathway. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* mars 2022;35(3):361-75.
113. Gupta S, Rowsey RA, Cheville JC, Jimenez RE. Morphologic overlap between low-grade oncocytic tumor and eosinophilic variant of chromophobe renal cell carcinoma. *Hum Pathol.* janv 2022;119:114-6.
114. Ng KL, Rajandram R, Morais C, Yap NY, Samaratunga H, Gobe GC, et al. Differentiation of oncocytoma from chromophobe renal cell carcinoma (RCC): can novel molecular biomarkers help solve an old problem? *J Clin Pathol.* févr 2014;67(2):97-104.
115. Miettinen M, McCue PA, Sarlomo-Rikala M, Rys J, Czapiewski P, Wazny K, et al. GATA3: a multispecific but potentially useful marker in surgical pathology: a systematic analysis of 2500 epithelial and nonepithelial tumors. *Am J Surg Pathol.* janv 2014;38(1):13-22.
116. Vidarsson H, Westergren R, Heglind M, Blomqvist SR, Breton S, Enerbäck S. The Forkhead Transcription Factor Foxi1 Is a Master Regulator of Vacuolar H⁺-ATPase Proton Pump Subunits in the Inner Ear, Kidney and Epididymis. *PLoS ONE.* 13 févr 2009;4(2):e4471.
117. Tong K, Hu Z. FOXI1 expression in chromophobe renal cell carcinoma and renal oncocytoma: a study of The Cancer Genome Atlas transcriptome-based outlier mining and immunohistochemistry. *Virchows Arch Int J Pathol.* avr 2021;478(4):647-58.
118. Brotelle T, Bay JO. [PI3K-AKT-mTOR pathway: Description, therapeutic development, resistance, predictive/prognostic biomarkers and therapeutic applications for cancer]. *Bull Cancer (Paris).* janv 2016;103(1):18-29.
119. Roldan-Romero JM, Santos M, Lanillos J, Caleiras E, Anguera G, Maroto P, et al. Molecular characterization of chromophobe renal cell carcinoma reveals mTOR pathway alterations in patients with poor outcome. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* déc 2020;33(12):2580-90.

120. Gupta S, Jimenez RE, Herrera-Hernandez L, Lohse CM, Thompson RH, Boorjian SA, et al. Renal Neoplasia in Tuberous Sclerosis: A Study of 41 Patients. *Mayo Clin Proc.* juin 2021;96(6):1470-89.
121. Caliò A, Brunelli M, Gobbo S, Argani P, Munari E, Netto G, et al. Cathepsin K: A Novel Diagnostic and Predictive Biomarker for Renal Tumors. *Cancers.* 18 mai 2021;13(10):2441.
122. Iakymenko OA, Delma KS, Jorda M, Kryvenko ON. Cathepsin K (Clone EPR19992) Demonstrates Uniformly Positive Immunoreactivity in Renal Oncocytoma, Chromophobe Renal Cell Carcinoma, and Distal Tubules. *Int J Surg Pathol.* sept 2021;29(6):600-5.
123. Parilla M, Kadri S, Patil SA, Ritterhouse L, Segal J, Henriksen KJ, et al. Are Sporadic Eosinophilic Solid and Cystic Renal Cell Carcinomas Characterized by Somatic Tuberous Sclerosis Gene Mutations? *Am J Surg Pathol.* juill 2018;42(7):911-7.
124. COMPREHENSIVE MOLECULAR CHARACTERIZATION OF CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA. *Nature.* 4 juill 2013;499(7456):43-9.
125. Buti S, Leonetti A, Dallatomasina A, Bersanelli M. Everolimus in the management of metastatic renal cell carcinoma: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid.* 1 sept 2016;11:23-36.
126. Porta C, Tortora G, Larkin JMG, Hutson TE. Management of poor-risk metastatic renal cell carcinoma: current approaches, the role of temsirolimus and future directions. *Future Oncol Lond Engl.* févr 2016;12(4):533-49.

Annexes

Annexe 1 : classification TNM des tumeurs rénales selon la 8^e édition de 2017 de l'UICC

T - Tumeur		
Tx	Non évaluable	
T0	Tumeur primitive non retrouvée	
T1	Tumeur ≤ 7 cm, limitée au rein	
	T1a	≤ 4 cm
	T1b	> 4 cm et ≤ 7 cm
T2	Tumeur > 7 cm, limitée au rein	
	T2a	> 7 cm et ≤ 10 cm
	T2b	> 10 cm
T3	Tumeur avec thrombus veineux	
	ou infiltrant le tissu adipeux	
	sans atteinte de la glande surrénale ou du fascia de Gerota homolatéral	
	T3a	Envahissement du tissu adipeux péri rénal et/ou le tissu adipeux hilair mais pas le fascia de Gérota et/ou thrombus macroscopique dans la VR ou dans l'une de ses branches (avec présence d'une paroi musculaire)
	T3b	Thrombus dans la veine cave inférieure sous diaphragmatique
	T3c	Thrombus dans la veine cave inférieure sus diaphragmatique
		ou infiltration de sa paroi musculaire
T4	Tumeur infiltrant le fascia de Gerota et/ou envahissant par contiguïté la surrénale	
N - Métastase ganglionnaire		
Nx	Non évaluable	
N0	Pas d'atteinte ganglionnaire métastatique régionale	
N1	Atteinte ganglionnaire métastatique régionale	
M - Métastase à distance		
Mx	Non évaluable	
M0	Pas d'atteinte métastatique à distance	
M1	Atteinte métastatique à distance	

Annexe 2 : liste des gènes cibles analysés à l'aide du kit Oncomine Comprehensive Assay

V3 (ThermoFisher Scientific ®)

Hotspot genes				Full-length genes			Copy number genes		Gene fusions (inter- and intragenic)		
AKT1	ESR1	KIT	PDGFRB	ARID1A	FBXW7	PTEN	AKT1	FGFR4	AKT2	FGFR2	NUTM1
AKT2	EZH2	KNSTRN	PIK3CB	ATM	MLH1	RAD50	AKT2	FLT3	ALK	FGFR3	PDGFRA
AKT3	FGFR1	KRAS	PIK3CA	ATR	MRE11	RAD51	AKT3	IGF1R	AR	FGR	PDGFRB
ALK	FGFR2	MAGOH	PPP2R1A	ATRX	MSH6	RAD51B	ALK	KIT	AXL	FLT3	PIK3CA
AR	FGFR3	MAP2K1	PTPN11	BAP1	MSH2	RAD51C	AXL	KRAS	BRCA1	JAK2	PRKACA
ARAF	FGFR4	MAP2K2	RAC1	BRCA1	NBN	RAD51D	AR	MDM2	BRCA2	KRAS	PRKACB
AXL	FLT3	MAP2K4	RAF1	BRCA2	NF1	RNF43	BRAF	MDM4	BRAF	MDM4	PTEN
BRAF	FOXL2	MAPK1	RET	CDK12	NF2	RB1	CCND1	MET	CDKN2A	MET	PPARG
BTK	GATA2	MAX	RHEB	CDKN1B	NOTCH1	SETD2	CCND2	MYC	EGFR	MYB	RAD51B
CBL	GNA11	MDM4	RHOA	CDKN2A	NOTCH2	SLX4	CCND3	MYCL	ERBB2	MYBL1	RAF1
CCND1	GNAQ	MED12	ROS1	CDKN2B	NOTCH3	SMARCA4	CCNE1	MYCN	ERBB4	NF1	RB1
CDK4	GNAS	MET	SF3B1	CHEK1	PALB2	SMARCB1	CDK2	NTRK1	ERG	NOTCH1	RELA
CDK6	H3F3A	MTOR	SMAD4	CREBBP	PIK3R1	STK11	CDK4	NTRK2	ESR1	NOTCH4	RET
CHEK2	HIST1H3B	MYC	SMO	FANCA	PMS2	TP53	CDK6	NTRK3	ETV1	NRG1	ROS1
CSF1R	HNF1A	MYCN	SPOP	FANCD2	POLE	TSC1	EGFR	PDGFRA	ETV4	NTRK1	RSP02
CTNNB1	HRAS	MYD88	SRC	FANCI	PTCH1	TSC2	ERBB2	PDGFRB	ETV5	NTRK2	RSP03
DDR2	IDH1	NFE2L2	STAT3				ESR1	PIK3CB	FGFR1	NTRK3	TERT
EGFR	IDH2	NRAS	TERT				FGF19	PIK3CA			
ERBB2	JAK1	NTRK1	TOP1				FGF3	PPARG			
ERBB3	JAK2	NTRK2	U2AF1				FGFR1	RICTOR			
ERBB4	JAK3	NTRK3	XPO1				FGFR2	TERT			
ERCC2	KDR	PDGFRA					FGFR3				

Annexe 3 : caractéristiques microscopiques des cas de l'étude

N° du cas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	A	B	C	D	E	
Diagnostic	LOT	EVT	Chrcc	Chrcc	Chrcc	Chrcc	Chrcc	Chrcc	Chrcc	Chrcc	Chrcc	Chrcc	Onco	Onco	Onco	Onco	Onco																
Architecture principale	CPN	Nids/travées	CPN	CPN	Chrcc Nids espacés	Plages	Chrcc Grands nids	CPN	Chrcc Grands nids	CPN	Plages	Plages	Onco Grands nids	Onco Grands nids	Tubulaire	Tubulaire	Onco Grands nids																
Atypies cyto-nucléaires majeures	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	O	O	O	O	M	M	O	M	O	O	N	N	N	N	N
Halo clair-périnucléaire	O (F)	O (F)	O (F)	O (F)	O (F)	O (R)	O (F)	O (R)	O (F)	O (F)	O (F)	O (F)	O (F)	O (F)	O (R)	O (F)	O (F)	O (F)	O (F)	O (R)	N	N	O (R)	O (F)	O (R)	O (F)	O (F)	O (R)	N	N	N	N	N
Binucléation	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	N	N	N	N	N
Activité mitotique	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Stroma œdémateux abrupt paucicellulaire	O	O	N	O	N	O	N	O	O	O	O	N	O	O	O	O	N	O	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Cluster lymphocytaire	N	N	N	O	O	N	O	N	O	O	O	N	O	N	O	N	N	O	N	N	O	N	O	O	O	N	O	N	N	N	N	N	N
Remaniements micro-hémorragiques	O	N	N	O	O	O	O	N	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	N	N	N	N	N	O	N	N	O	N	O	N	N	N
Nécrose	N	N	N	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	O	N	N	N	N	O	N	O	N	N	N	N	N	N	N
Tubes rénaux entrappés	N	N	N	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	O	N	N	O	N	O	O	O	O	N	N	O	O	O	O	O	O	O	O	O
Contingent sarcomatoïde/rhabdoïde	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

LOT : tumeur rénale oncocyttaire de bas grade ; EVT : tumeur rénale éosinophile et vacuolisée ; Chrcc : carcinome chromophile ; Onco : oncocytome ; CPN : architecture compacte en petits nids avec stroma grêle ; O : Oui ; N : Non ; F : fréquents ; R : rares

Annexe 4 : caractéristiques immunohistochimiques des cas de l'étude

N° du cas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	A	B	C	D	E
Diagnostic	LOT	LOT	LOT	LOT	LOT	LOT	LOT	LOT	LOT	LOT	LOT	LOT	LOT	LOT	LOT	LOT	EVT	Chrcc	Chrcc	Chrcc	Chrcc	Chrcc	Chrcc	Chrcc	Chrcc	Chrcc	Chrcc	Onco	Onco	Onco	Onco	Onco
CK7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	F	-*	-*	-*	-*	+	+	+	F	-*	-	-	-	-	-
CD117	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+
GATA3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	F	-	-	-	-	-	+	+	ND	-	-	-	-	-	-
BEREp4	+	ND	+	+	ND	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	F	-	-	+	+	ND	-	-	-	-	-	-
EMA	+	ND	ND	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CyclineD1	F	ND	ND	-	ND	+	F	F	F	F	+	F	F	F	F	F	+	F	+	F	F	+	F	F	F	F	F	+	+	-	F	+
MMR	C	ND	ND	C	ND	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	ND	C	C	C	C	C	C
CD10	F	-	ND	-	ND	F	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	F	-	F	-	-	-
P504S	-	+	ND	-	F	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+	+	-	+	-	-	+	+	-	-	-	ND	F	+	-	-	-	-
RP	-	ND	ND	-	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	ND	-	-	-	-	-	F
RE	-	ND	ND	-	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	-	-	-	-	-	-
MUC1	+	ND	ND	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
MUC4	-	ND	ND	-	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	-	-	-	-	-	-
PDL1	100%	ND	ND	100%	ND	100%	80%	50%	100%	100%	50%	50%	60%	<1%	90%	5-10%	10%	90%	80-90%	40-50%	70%	<1%	<1%	<1%	100%	ND	60-70%	1%	<1%	20-30%	70%	5-10%
HNF1b	+	ND	ND	+	ND	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	ND	+	+	+	+	+	+
MELANA	-	ND	ND	-	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	-	-	-	-	-	-
PRAME	-	ND	ND	-	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	-	-	-	-	-	-
BAP1	C	ND	ND	C	ND	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	ND	C	C	C	C	C	C
P63	-	ND	ND	-	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	-	-	-	-	-	-
NAPSINE	-	ND	ND	-	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	-	-	-	-	-	-
CK20	-	ND	ND	-	ND	-	-	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	-	-	-	-	-	-
TFE3	-	ND	ND	-	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	-	-	-	-	-	-
Fumarate	C	ND	C	C	C	C	C	ND	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
SDHB	C	C	C	C	C	C	C	ND	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C

ND : données non disponibles ; Chrcc : carcinome chromophile ; Onco : oncocytome ; C : marquage conservé ; F : marquage focal ; -* = rares cellul

Annexe 5 : tableau récapitulatif des principales caractéristiques des tumeurs rénales éosinophiles (2 pages)

Diagnostic	Architecture typique	Caractéristiques cyto-nucléaires typiques	Profil immunohistochimique	Caractéristiques moléculaires
LOT	Solide compacte en nids. Présence d'un stroma œdémateux abrupte paucicellulaire	Cytoplasme oncocytaire, noyau rond à ovale sans irrégularités, halos clairs périnucléaires, rares binucléations	CK7+ (fort et diffus), CD117-, GATA3+, BerEP4+, PAX8+, CKAE1/3+, CK20-, HMB45-, Melan A-	Altération moléculaire voie PI3K-AKT-MTOR
EVT	Solide et en nids. Focalement tubulokystique	Larges cellules éosinophiles, volumineuses vacuoles intra-cytoplasmiques. Membranes cytoplasmiques proéminentes. Noyau ovalaire non atypique avec nucléole proéminent.	CD117+, CK7- (ou marquant de rares cellules), CD10+, cathepsine K+, PAX8+, CKAE1/3+	Altération moléculaire voie PI3K-AKT-MTOR
ESC RCC	Alternance de zones solides et de zones macro ou microkystique	Cellules au cytoplasme abondant éosinophile avec granulations cytoplasmiques parfois proéminentes.	CK20+ (diffus ou focal), CK7- (ou focal), PAX8+, CKAE1/3+, Vimentine +, CD117-, HMB45-, Melan A-, Cathepsine K+	Altération moléculaire voie PI3K-AKT-MTOR essentiellement sur <i>TSC1</i> et <i>TSC2</i>
Tumeur rénale oncocytaire de bas potentiel de malignité, non classée davantage	Intermédiaire entre un oncocytome et un carcinome chromophile de variante éosinophile	Cellules typiquement éosinophiles pouvant avoir des membranes cellulaires bien visibles. Le noyau est rond ou ovale. Il n'y a pas d'atypie nucléaire mais des irrégularités nucléaires peuvent être focalement présentes. Des halos clairs périnucléaires peuvent être présent.	CD117+/-, CK7-/+	Absence de données suffisantes dans la littérature
Tumeur hybride (Birt-Hogg-Dubé syndrome)	Souvent tumeurs multiples d'architecture solide en nids intermédiaire entre oncocytome et carcinome chromophile	Présence régulièrement de cellules éparses avec cytoplasme clarifié de type carcinome chromophile (pattern en mosaïque). Noyaux typiquement arrondis à ovale, des irrégularités nucléaires peuvent être observées ainsi que des halos clairs périnucléaires.	CD117+, CK7-/+ (souvent des cellules éparses), cathepsine K +/-	Mutation germinale <i>FLCN</i>
Carcinome chromophile de variante éosinophile	Typiquement solide	Quasiment que des cellules éosinophiles, noyaux irréguliers plicaturés avec halos clairs périnucléaires.	CK7-/+ (plus souvent focal dans la variante éosinophile), CD117+, GATA3 +/- Vimentine-	Minorité de cas avec mutations <i>TP53</i> et <i>PTEN</i>

Diagnostic	Architecture typique	Caractéristiques cyto-nucléaires typiques	Profil immunohistochimique	Caractéristiques moléculaires
Oncocytome	En nids ou tubulo-kystique. Architecture en archipels au centre de la tumeur avec de larges nids.	Cellules éosinophiles abondantes sans membranes nucléaires proéminentes. Noyaux ronds sans atypies cytonucléaires Absence d'halos clairs périnucléaires et de binucléations.	CD117+, CK7-, GATA3-, BerEP4-, Vimentine-	Altérations du génome mitochondrial
Carcinome rénal associé aux mutations de la Succinate Déshydrogénase (SDH)	Solide et alvéolaire	Cytoplasme éosinophile floconneux avec nombreuses vacuoles intra-cytoplasmiques	SDHB-, CK7-, CD117-, Vimentine-, PAX8+	Mutations germinales des gènes <i>SDH (SDHB/SDHA/SDHC)</i>
Carcinome rénal à translocation de la famille MiT	Morphologie biphasique (papillaire et alvéolaire) Large variété de morphologies	Deux populations cellulaires : cellules volumineuses éosinophiles ou clarifiés et petites cellules éosinophiles rassemblées.	TFE3+ ou TFEB+, HMB45+, Melan A+, PAX8+, Cathepsine K+	Fusion génique impliquant <i>TFE3</i> ou <i>TFEB</i>
Angiomyolipome épithélioïde	Nids cohésifs, alvéoles et faisceaux séparés par des septas fins vasculaires. Ou architecture plus homogène solide.	Cellules épithélioïdes arrondies ou polygonales, cytoplasme densément éosinophile, noyaux vésiculeux, nucléoles proéminents, focalement des cytoplasmes clarifiés.	HMB45+, Melan A+, cathepsine K+, CKAE1/3-, PAX8-	Perte d'hétérozygotie de <i>TSC2</i> rapportée dans quelques cas ainsi que de rares réarrangements de <i>TFE3</i>

LOT : tumeur rénale oncocytaire de bas grade ; EVT : tumeur rénale éosinophile et vacuolisée ; ESC RCC : carcinome rénal solide et kystique éosinophile

AUTEUR : Nom : LARVENT

Prénom : Lilian

Date de soutenance : mercredi 11 octobre 2023

Titre de la thèse : Caractérisation histologique, immunohistochimique et moléculaire des tumeurs rénales oncocytaires de bas grade : étude descriptive rétrospective

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Anatomie et Cytologie Pathologiques

DES : Anatomie et Cytologie Pathologiques

Mots-clés : rein ; tumeurs oncocytaires ; tumeur rénale oncocytaire de bas grade ; tumeur rénale éosinophile et vacuolisée ; carcinome chromophobe ; oncocytome.

Résumé :

Introduction

Des entités émergentes ont été décrites parmi les tumeurs rénales oncocytaires ces dernières années avec l'apparition de la tumeur rénale oncocytaire de bas grade (LOT) et de la tumeur rénale éosinophile et vacuolisée (EVT). Ces deux lésions sont pour l'instant mal connues et présentent des aspects proches des carcinomes chromophobes et oncocytomes. Leurs caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et moléculaires doivent encore être définies.

Méthode

Une relecture de tumeurs rénales oncocytaires diagnostiquées dans notre service a été réalisée à la recherche de LOT et d'EVT. Les caractéristiques cliniques et de macroscopies ont été colligées. Les différents cas ont été relus sur le plan microscopique afin d'en définir leurs caractéristiques histologiques. Un panel immunohistochimique étendu ainsi que des séquençages NGS par panel large ont été effectués.

Résultats

16 LOT et 1 EVT ont été analysées. Pour les LOT, l'âge médian au diagnostic est de 64.6 ans (27-84 ans) avec un ratio femme : homme à 2.2. L'ensemble des LOT et EVT était classé pT1a. Les LOT étaient bien limitées, d'architecture solide compacte en nids, composées de cellules aux cytoplasmes abondants éosinophiles et aux noyaux arrondis sans atypies majeures, présentant des halos clairs périnucléaires et quelques binucléations. Une transition abrupte vers un stroma œdémateux est fréquemment observée. Les cellules tumorales sont marquées positivement par l'anticorps anti-CK7, GATA3, BerEP4 et négativement pour CD117. Le cas d'EVT est une tumeur solide qui présentait des vacuoles intra-cytoplasmiques volumineuses avec des nucléoles proéminents au sein de noyaux arrondis sans irrégularités nucléaires. La lésion est marquée positivement par l'anticorps anti-CD117 et CD10 et négativement pour CK7. Des altérations moléculaires sur la voie de signalisation PI3K-AKT-MTOR sont retrouvées dans la plupart de ces tumeurs principalement sur le gène *MTOR*. Aucun cas au cours du suivi n'a présenté de récurrence ou de progression métastatique.

Conclusion

Cette étude a permis de construire une cohorte de LOT et d'en décrire les caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et moléculaires. Elles forment un groupe homogène parmi les tumeurs rénales oncocytaires et sont marquées par un excellent pronostic et doivent donc être différenciées des carcinomes chromophobes à variante éosinophile.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Sébastien AUBERT

Assesseurs : Monsieur le Docteur Jean-Christophe FANTONI

Monsieur le Docteur Olivier FARCHI

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Xavier LEROY