



**HISTOSEMINAIRE CARREFOUR PATHOLOGIE 3013**

**« TUMEURS RARES DU REIN »**

**21 NOVEMBRE 2013**

**Coordination : Nathalie RIOUX-LECLERCQ**

**Avec la participation de :**

**Eva COMPERAT, Xavier LEROY et Véronique LINDNER**

## Sommaire

<b>Cas N°01 : Carcinome rénal des tubes collecteurs de Bellini de grade 3 de Fuhrman</b>	<b>3</b>
Véronique Lindner	
<b>Cas N°02 : Carcinome rénal papillaire (et kystique) à cellules claires de grade 2 de Fuhrman</b>	<b>7</b>
Véronique Lindner	
<b>Cas N°03 : Tumeur neuroendocrine bien différenciée - Carcinoïde atypique rénal</b>	<b>11</b>
Xavier Leroy	
<b>Cas N°04 : Angiomyolipome épithélioïde atypique</b>	<b>15</b>
Xavier Leroy	
<b>Cas N°05 : Carcinome rénal associé à la translocation PRCC-TFE3</b>	<b>19</b>
Nathalie Rioux-Leclercq	
<b>Cas N°06 : Localisation métastatique rénale d'un adénocarcinome bronchopulmonaire</b>	<b>22</b>
Nathalie Rioux-Leclercq	
<b>Cas N°07 : Oncocytome au contact avec tissu adipeux périrénal</b>	<b>24</b>
Eva Compérat	
<b>Cas N°08 : Tumeur de collision, une partie composée par un carcinome à cellules claires grade 1 de Fuhrman, l'autre partie par un carcinome papillaire de type I de grade 1 de Fuhrman</b>	<b>28</b>
Eva Compérat	

## Cas N°01 Véronique Lindner

### Hôpital E. Muller, Mulhouse

#### Renseignements cliniques

Homme âgé de 64 ans, fumeur, présentant une importante altération de l'état général. Découverte d'une masse rénale droite hétérogène, mal limitée, de 6 cm de grand axe avec thrombus néoplasique dans la veine rénale et masse surrénalienne associée. Néphrectomie totale élargie droite avec thrombectomie et surrénalectomie homolatérale.

#### Diagnostic

Carcinome rénal des tubes collecteurs de Bellini de grade 3 de Fuhrman.

#### Description histologique

Les prélèvements sont le siège d'une prolifération néoplasique épithéliale d'architecture cribriforme et papillaire constituée de cellules larges éosinophiles à noyaux irréguliers, volumineux, nucléolés. Cette prolifération, largement nécrotique, s'accompagne d'une intense stroma-réaction fibro-inflammatoire aiguë et chronique

Les cellules néoplasiques co-expriment la vimentine et la pankératine. Une partie des cellules est marquée par la CK7, sans marquage par la P63, la P504S et la 34βE12.

#### Commentaires

Le carcinome rénal des tubes collecteurs de Bellini figure dans la classification OMS 2004 des tumeurs épithéliales rénales et représente moins de 1% des carcinomes rénaux.

Il est classiquement décrit comme une tumeur blanche-grise, indurée, souvent nécrosée, aux limites irrégulières, localisée dans la région médullaire. Histologiquement, il s'agit d'un adénocarcinome peu différencié de haut grade, d'architecture tubulo-papillaire, infiltrant le tissu rénal mais respectant les glomérules, avec une stroma réaction fibro-inflammatoire. Des atypies du revêtement épithélial des tubes collecteurs voisins ainsi que des sécrétions intraluminales de mucus sont parfois observées [1,2].

Son phénotype immunohistochimique reflète son origine tubulaire distale (marquage par Ulex europaeus agglutinin-1, peanut lectin, E-cadhérine avec marquage plus inconstant par les kératines de haut poids moléculaire). Il peut également exprimer l'EMA, les kératines de faible poids moléculaire (CK7, CK20...) et le cKIT/CD117. La vimentine est habituellement positive [2,3].

Cependant, sa présentation histologique peut être variable (massifs solides ou franche architecture papillaire...) et son profil immunohistochimique de type distal inconstant. Le

phénotype peut être encore plus déroutant, avec, dans moins d'un quart des cas, une expression des marqueurs des tubes proximaux comme CD10, P504S/ AMACR, RCC [3].

Il peut donc être difficile, surtout sur matériel biopsique, d'en faire le diagnostic et de le différencier d'autres carcinomes de haut grade développés dans le sinus médullaire.

Les diagnostics différentiels principaux sont :

**1. le carcinome rénal médullaire** est classé selon l'OMS 2004 comme un sous-type du carcinome des canaux collecteurs. Comme lui, il présente une stroma réaction desmoplasique et inflammatoire, des angioinvasions, des sécrétions intra-luminales de mucus ainsi qu'un marquage IHC par Ulex europaeus agglutinin-1, CK7 et 34βE12. Cependant, certaines caractéristiques cliniques et morphologiques orientent le diagnostic. Il atteint des sujets plus jeunes, souvent d'origine africaine, porteurs d'une hémoglobinopathie (trait drépanocytaire) et en stade métastatique au moment du diagnostic. Il est d'architecture plus anastomotique et solide, formant des cavitations micro-kystiques irrégulières [4,5]. La perte de l'expression immunohistochimique de INI-1 est quasi-constante (bien qu'également observée dans 15% des carcinomes des canaux collecteurs [6].

**2. le carcinome rénal papillaire de haut grade** ne présente pas la stroma-réaction fibro-inflammatoire et l'aspect infiltrant particulier du carcinome rénal des canaux collecteurs. Le carcinome papillaire montre par ailleurs une expression nette de P504S/AMACR, CD10 et RCC [3,7].

**3. le carcinome urothélial pyélo-caliciel infiltrant développé dans le sinus** représente le diagnostic différentiel qui peut se révéler le plus délicat à écarter, surtout s'il ne s'accompagne pas de composante papillaire intra-calicielle et montre une différenciation glandulaire. Il faudra rechercher une composante urothéliale in situ en réalisant de multiples prélèvements urétéro-pyélo-caliciels sur la pièce opératoire.

La caractérisation peut s'avérer très difficile sur biopsie. Les deux lésions ont en effet une communauté d'expression d'un certain nombre de marqueurs comme Ulex europaeus agglutinin-1, 34βE12, CK7, CK20 et INI-1 [3,4,6]. Cependant, le profil immunohistochimique p63/PAX8 plus récemment mis en évidence pourrait apporter une aide diagnostique (p63+/PAX8- dans le carcinome urothélial et p63-/PAX8+ dans le carcinome rénal des canaux collecteurs [8]).

La séparation entre ces deux lésions reste parfois impossible, ce qui peut s'expliquer par la proximité histologique et les similarités entre l'épithélium pyélique et celui du canal collecteur.

**4. Une métastase d'un adénocarcinome** (broncho-pulmonaire, intestinal ...) de siège rénal médullaire peut éventuellement en imposer pour un carcinome des canaux collecteurs mais l'histoire clinique, le caractère multifocal, plutôt bien limité et le phénotype immunohistochimique peuvent redresser le diagnostic.

Parfois le typage exact d'un carcinome de haut grade de localisation rénale médullaire se révèle impossible, ce d'autant que le carcinome des canaux collecteurs ne présente pas de profil cyto-génétique spécifique.

Mieux vaut alors, si l'on est certain de son origine rénale primitive, proposer un diagnostic de carcinome rénal inclassé.

Ce carcinome est reconnu comme l'un des plus agressifs et de pronostic particulièrement péjoratif parmi les carcinomes à cellules rénales. Les travaux récents portent sur l'évaluation des facteurs pronostiques prédictifs plus spécifiques à ce type histologique afin d'améliorer la prise en charge de ces patients [9,10]. La néphrectomie totale a sa place dans la stratégie thérapeutique des patients, même métastatiques. Une chimiothérapie adjuvante par association gemcitabine-sels de platine, également appliquée dans les carcinomes urothéliaux, peut être proposée en attendant un meilleur recul de l'apport des thérapies ciblées [11].

#### **Points importants à retenir**

- La morphologie du carcinome rénal des canaux collecteurs et le phénotype immunohistochimique peuvent être très variables, rendant son diagnostic parfois difficile, en particulier sur un prélèvement biopsique.
- L'immunohistochimie permettra de le différencier d'un carcinome papillaire de haut grade, d'une métastase d'un adénocarcinome, avec une possible aide par PAX8 et p63 pour le distinguer d'un carcinome urothélial pyélo-caliciel infiltrant à développement intra-rénal.

#### **REFERENCES**

- [1] Amin MR, Varma VD, Tickoo SK, Ro JY. Collecting duct carcinoma of the kidney. Adv Anat Pathol 1997;4:85-94.
- [2] Srigley JR, Eble JN. Collecting duct carcinoma of kidney. Seminar Diagn Pathol 1998;15:54-67.

- [3] Kobayashi N, Matsuzaki O, Shirai S, Aoki I, Yao M, Nagashima Y. Collecting duct carcinoma of the kidney: an immunohistochemical evaluation of use of antibodies for differential diagnosis. *Hum Pathol* 2008;39:1350-9.
- [4] Gupta R, Billis A, Shah RB, Moch H, Osunkoya AO, Jochum W et al. Carcinoma of the collecting ducts of Bellini and renal medullary carcinoma. Clinicopathological analysis of 52 cases of rare aggressive subtypes of renal cell carcinoma with a focus on their interrelationship. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1265-78.
- [5] Abern MR, Tsilvian M, Polascik TJ, Coogan CL. Characteristics and outcomes of tumors arising from the distal nephron. *Oncology* 2012;80:140-6.
- [6] Carvalho JC, Thomas DG, McHugh JB, Shah RB, Kunju LP. P63, CK7, PAX8 and INI-1: an optimal immunohistochemical panel to distinguish poorly urothelial cell carcinoma from high-grade tumors of collecting system. *Histopathol* 2012;60:597-608.
- [7] Srigley JR, Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas. *Mod Pathol* 2009;22:S2-S23.
- [8] Albadine R, Schultz L, Illei PB, Ertoy D, Hicks J, Sharma R et al. PAX8(+)/p63(-) immunostaining pattern in renal collecting duct carcinoma (CD). A useful immunoprofile in the differential diagnosis of CDC versus urothelial carcinoma of upper urinary tract. *Am J Surg Pathol* 2010;34:965-8.
- [9] Karakiewicz PI, Trinh QD, Rioux-Leclercq N, De La Taille A, Novara G, Tostain J et al. Collecting duct renal carcinoma: a matched analysis of 41 cases. *Eur Urol* 2007;52:1140-6.
- [10] May M, Ficarra V, Shariat SF, Zigeuner R, Chromecki T, Cindolo L et al. Impact of clinical and histopathological parameters on disease specific survival in patients with collecting duct renal cell carcinoma : development of a disease specific risk model. *J Urol* 2013;190:458-63.
- [11] Dason S, Allard C, Sheridan-Jonah A, Gill J, Aziz T, Kajal B et al. Management of renal collecting duct carcinoma: a systematic review and the McMaster experience. *Curr Oncol* 2013;20:223-32.

## Cas N°02 Véronique Lindner

### Hôpital E. Muller, Mulhouse

#### Renseignements cliniques

Femme âgée de 73 ans. Découverte fortuite d'une masse rénale gauche de 3,5 x 2,7 cm de diamètre. Bilan d'extension négatif. Indication de néphrectomie partielle. A la macroscopie, lésion tumorale rénale exophytique bien limitée, encapsulée, solido-kystique, sans nécrose.

#### Diagnostic

Carcinome rénal papillaire (et kystique) à cellules claires de grade 2 de Fuhrman.

#### Description histologique

Cette tumeur est bien circonscrite par une pseudo-capsule fibreuse fine, refoulant le cortex rénal sans infiltration de la graisse péri-rénale ou du sinus. Elle est solido-kystique. Les kystes, de taille variable, sont bordés par un revêtement épithélial simplifié cubique clarifié et par des territoires tubulo-papillaires, constitués de cellules au cytoplasme clair, au noyau peu atypique, de grade 2 de Fuhrman. Ces noyaux présentent un arrangement particulier, alignés à la surface apicale de la cellule (rappelant l'aspect histologique d'un endomètre en phase sécrétoire débutante). Il y a quelques territoires de stroma fibro-musculaire lisse. Les cellules néoplasiques sont marquées par la CK7 avec absence de marquage par la P504S.

#### Commentaires

Il s'agit d'une entité ne faisant pas partie de la classification OMS 2004 des tumeurs épithéliales rénales. Ce carcinome a été initialement décrit, en 2006, chez des patients porteurs d'une insuffisance rénale chronique [1] mais il peut également observé en dehors de ce contexte [2,3].

Il est rare (3% des carcinomes rénaux) mais important à connaître car il s'agit d'une lésion indolente, de faible grade de Fuhrman (grade 1 ou 2), de petite taille et de stade localisé (pT1 le plus souvent), de bon pronostic [4]. Ce carcinome est le plus souvent à prédominance kystique, plus rarement solide. Il peut être multifocal, en particulier chez les patients insuffisants rénaux [4,5].

Les cellules néoplasiques expriment diffusément la CK7 et la vimentine mais sont négatives pour P504S/AMACR. Un marquage par CA IX, PAX 2 et 8 est également observé ainsi qu'un marquage focal par le CD10 [2,3,4,7,8].

Son diagnostic peut se révéler difficile, en particulier sur biopsie, car il peut présenter un aspect plus solide, avec une architecture partiellement acineuse. Il faudra le distinguer

d'autres types de carcinomes à cellules rénales, en particulier à cellules claires, papillaire et avec translocation TFE.

Le **carcinome à cellules rénales papillaire** peut parfois comporter des papilles bordées de cellules clarifiées, mais leur cytoplasme n'est pas optiquement vide comme dans le carcinome papillaire à cellules claires. Les amas de lipophages dans les axes des papilles, classiques dans le carcinome papillaire, ne sont pas observés dans le carcinome papillaire à cellules claires [4,6]. Le carcinome papillaire de type 1 est classiquement marqué par la CK7 mais également par P504S/AMACR [2]. Les études cytogénétiques distinguent également ces deux types de carcinomes rénaux, le carcinome papillaire à cellules claires ne présentant pas de gain en chromosome 7 et/ou 17, caractéristique du carcinome de type papillaire [2,3].

Le **carcinome à cellules claires de type conventionnel** peut être pseudo-kystique ou présenter une architecture papillaire mais de façon très focale, souvent associées à des remaniements nécrotiques. Les territoires solides, acineux, comportent un réseau vasculaire dense caractéristique, absent dans le carcinome papillaire à cellules claires [6]. Les cellules claires du carcinome conventionnel sont également marquées par la CA IX mais ne sont pas marquées par la CK7. Le CD10 n'est que focalement positif dans le carcinome papillaire à cellules claires, alors qu'il est diffusément exprimé dans le carcinome conventionnel. La délétion 3p, classiquement observée dans le carcinome de type conventionnel, n'est pas retrouvée dans le carcinome papillaire à cellules claires [2,3]. Le mécanisme moléculaire impliqué dans ce carcinome serait une activation de la voie HIF non dépendante de VHL [5,9].

Cette entité peut être confondue avec un **carcinome rénal avec translocation TFE3** si celui-ci est d'architecture solide et papillaire avec des cellules claires prédominantes. Ce dernier comporte en général des psammomes et un marquage immunohistochimique par TFE, deux éléments qui sont absents dans le carcinome papillaire à cellules claires [2].

Du fait de son stroma fibreux, on peut éventuellement le confondre avec une **tumeur mixte épithéliale et stromale (MEST)** mais il ne s'agit pas d'un stroma de type ovarien [4,5].

Le carcinome papillaire à cellules claires sous une forme très kystique peut mimer un **carcinome rénal kystique multiloculaire**. Il faudra rechercher sa composante solide, tubulo-papillaire, parfois être focale [5].



### Points importants à retenir

- Il s'agit d'un carcinome à cellules rénales de fréquence rare, de bon pronostic.
- Il présente des caractéristiques morphologiques ainsi qu'un profil immunohistochimique et génétique distinct des carcinomes à cellules rénales de type papillaire, de type conventionnel à cellules claires et avec translocation TFE3.

### REFERENCES

- [1] Tickoo SK, de Peralta-Venturina MN, Harik LR, Worcester HD, Salama ME, Young AN, Moch H, Amin MB. Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2006;30:141-53.
- [2] Gobbo S, Eble JN, Grignon DJ, Martignoni G, McLennan GT, Shah RB, Zhang S, Brunelli M, Cheng L. Clear cell papillary renal cell carcinoma. A distinct histopathologic and molecular genetic entity. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1239-45.
- [3] Adam J, Couturier J, Molinié V, Vieillefond A, Sibony M. Clear-cell papillary renal cell carcinoma: 24 cases of a distinct low-grade renal tumour and a comparative genomic hybridization array study of seven cases. *Histopathology*. 2011;58:1064-71.
- [4] Williamson SR, Eble JN, Cheng L, Grignon DJ. Clear cell papillary renal cell carcinoma: differential diagnosis and extended immunohistochemical profile. *Mod Pathol* 2013;26:697-708.
- [5] Aydin H, Chen L, Cheng L, Vaziri S, He H, Ganapathi R, Delahunt B, Magi-Galluzzi C, Zhou M. Clear cell tubulopapillary renal cell carcinoma: a study of 36 distinctive low-grade epithelial tumors of the kidney. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1608-21.
- [6] Gobbo S, Eble JN, McLennan GT, Grignon DJ, Shah RB, Zhang S, Martignoni G, Brunelli M, Cheng L. Renal cell carcinomas with papillary architecture and clear cell components. The utility of immunohistochemical and cytogenetical analyses in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1780-6.
- [7] Kuroda N, Shiotsu T, Kawada C, Shuin T, Hes O, Michal M, Ohe C, Mikami S, Pan CC. Clear cell papillary renal cell carcinoma and clear cell renal cell carcinoma arising in acquired cystic disease of the kidney: an immunohistochemical and genetic study. *Ann Diagn Pathol* 2011;15:282-5.

[8] Pramick M, Ziober A, Bing Z. Useful immunohistochemical panel for differentiating clear cell papillary carcinoma from its mimics. *Ann Diagn Pathol* 2013 Jun 20. pii: S1092-9134(13)00058-0. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2013.05.004.

[9] Fisher KE, Yin-Goen Q, Alexis D, Sirintrapun JS, Harrison W, Benjamin Isett R, et al. Gene expression profiling of clear cell papillary renal cell carcinoma: comparison with clear cell renal carcinoma and papillary renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 2013 advance online publication, 26 Jul 2013. doi: 10.1038/modpathol.2013.140.

## Cas N°03 Xavier Leroy

### CHRU Lille

#### Renseignements cliniques

Une femme de 39 ans, sans antécédents médico-chirurgicaux, bénéficie d'une échographie abdominale pour des troubles digestifs. Cet examen montre la présence d'une tumeur rénale de 6 cm de diamètre, confirmée par l'examen IRM objectivant une tumeur développée sur l'isthme d'un rein en fer à cheval.

#### Diagnostic

Tumeur neuroendocrine bien différenciée - Carcinoïde atypique rénal

#### Description histologique

La tumeur est bien limitée mais non encapsulée. Elle est organisée en travées, cordons et structures pseudo papillaires. Les cellules sont de taille moyenne à grande avec un cytoplasme éosinophile granuleux abondant. Les noyaux sont ronds ou ovalaires avec une anisocaryose modérée. La chromatine est dense avec un nucléole parfois visible. Dans le secteur le plus mitotique, on compte jusque 8 mitoses pour 10 grands champs. Il n'est pas observé de nécrose ni d'embolie. L'étude immunohistochimique montre une négativité de l'anticorps anti cytokératine 7, une positivité cytoplasmique modérée avec l'anticorps anti chromogranine A, diffuse avec l'anticorps anti synaptophysine. L'anticorps anti Ki67 marque environ 10 % de cellules tumorales.

#### Commentaires

Les tumeurs neuro-endocrines primitives rénales sont rares et peuvent être confondues avec des tumeurs à cellules rénales. Dans la classification OMS des tumeurs urologiques de 2004, sont individualisés : les carcinoïdes et les carcinomes à petites cellules [1]. Il n'y a pas actuellement de classification spécifique comme pour le poumon et le tube digestif [2].

Les patients sont majoritairement âgés de moins de 50 ans avec des extrêmes de 25 à 78 ans. Le mode de découverte est fortuit dans près de 80 % des cas, plus rarement des signes cliniques comme des douleurs abdominales, une hématurie, une anémie peuvent être révélateurs [2-6]. La présence d'une uropathie malformative comme un rein en fer à cheval n'est pas rare (20 % des cas)[2-5]. Le diagnostic de tumeur endocrine primitive rénale ne peut être affirmé qu'après avoir exclu une tumeur pulmonaire ou digestive par des examens d'imagerie et d'endoscopie.

En macroscopie, la tumeur est le plus souvent unique et polaire, bien limitée mesurant de 2 à 17 cm [3-5]. C'est une tumeur solide, homogène, de coloration beige ou rouge-brun. En microscopie, c'est une tumeur bien limitée par rapport au parenchyme rénal, elle n'est pas encapsulée [2]. L'architecture est solide, en plages, nappes, cordons ou travées de cellules de grande taille. Plus rarement l'architecture est pseudoglandulaire ou pseudopapillaire comme dans notre observation. Le stroma est grêle et richement vascularisé [1,3-5]. Les cellules tumorales sont monomorphes polygonales plus rarement fusiformes de taille moyenne à grande avec un cytoplasme éosinophile parfois granuleux ou clarifié. Les noyaux sont arrondis ou ovalaires avec un pléomorphisme souvent modéré. La chromatine est granuleuse avec un aspect « poivre et sel ». Les nucléoles sont souvent de petite taille. L'activité mitotique est souvent réduite < 2 mitoses / 10 GC. Néanmoins de rares tumeurs peuvent être cytologiquement plus atypiques avec une activité mitotique > 4-5 mitoses / 10 GC. En revanche l'infiltration de la graisse péri-rénale n'est pas exceptionnelle (40 % des cas) ainsi que la découverte de métastases ganglionnaires au diagnostic [3-5].

En immunohistochimie ces tumeurs expriment les pancytokératines ainsi que l'EMA mais la CK7 et la CK20 sont souvent négatives [2-4]. La chromogranine A et la synaptophysine sont habituellement diffusément exprimées ainsi que le CD56 et le CD99. TTF1 est négatif ainsi que WT-1, PAX2 et PAX8 [1-6].

Compte tenu de la rareté des tumeurs endocrines rénales, le diagnostic peut errer. La tumeur peut mimer un carcinome papillaire mais morphologiquement dans un carcinoïde, il n'y a pas de papilles vraies, les histiocytes spumeux sont rares et la vascularisation est plus abondante [2-4]. De plus la cytokératine 7 est rarement exprimée dans les carcinoïdes et PAX8 est négatif. Un oncocytome pourrait également être discuté mais l'architecture est essentiellement tubulokystique avec un stroma hyalin ou oedémateux [1]. Une PNET ou un carcinome à petites cellules sont plus facilement exclus.

L'histopronostic de ces tumeurs reste incertain, aucune classification n'ayant été validée à ce jour. On peut proposer de leur appliquer les classifications du poumon et du tube digestif pour essayer d'en préciser le pronostic. Les facteurs défavorables retrouvés dans la littérature sont : une taille supérieure à 4 cm, un index mitotique supérieur à 2 mitoses pour 10 CFG, la présence de nécrose ou d'embolies [3-5]. Dans notre observation, selon la classification OMS des tumeurs pulmonaires, la tumeur correspond à un carcinoïde atypique. La taille de 6 cm et l'activité mitotique accrue étaient deux facteurs défavorables confirmés par l'évolution

métastatique hépatique deux ans après le diagnostic initial. Le pronostic de ces tumeurs est cependant globalement favorable malgré une évolution métastatique non rare essentiellement hépatique, ganglionnaire ou osseuse. Le suivi doit être prolongé par TEP scan et l'octreoscan [7].

### **Points importants à retenir**

- Les tumeurs neuroendocrines du rein sont rares. Elles se développent fréquemment sur une uropathie malformative de type rein en fer à cheval.
- Il s'agit de tumeurs bien différenciées le plus souvent de type carcinoïde ou carcinoïde atypique. L'aspect microscopique est identique à celui des autres localisations.
- Le diagnostic différentiel doit écarter un carcinome papillaire rénal ou un oncocytome par le profil immunohistochimique (chromogranine A , synaptophysine, PAX8)
- Le pronostic est le plus souvent favorable. Les facteurs péjoratifs sont une taille supérieure à 4 cm, une activité mitotique supérieure à 2 mitoses / 10 GC, la présence de nécrose.
- En l'absence de classification adaptée, les classifications utilisées pour le poumon et le tube digestif peuvent être proposées pour évaluer le pronostic.

### **REFERENCES**

- [1] World Health Organization Classification of Tumors. In : Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. Pathology and Genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, France : IARC Press ; 2004.
- [2] Quinchon JF, Aubert S, Biserte J, Lemaitre L, Gosselin B, Leroy X. Primary atypical carcinoid of the kidney : a classification is needed. Pathology 2003; 35:353-5.
- [3] Hansel DE, Epstein JI, Berbesu E, Fine SW, Young RH, Cheville JC. Renal carcinoid tumor : clinicopathologic study of 21 cases. Am J Surg Pathol 2007;31:1539-44.
- [4] Aung PP, Kilian K, Poropatich CO, Linehan WM, Merino MJ. Primary neuroendocrine tumors of the kidney : morphological and molecular alterations of an uncommon malignancy. Hum Pathol 2013;44:873-80.
- [5] Jeung JA, Cao D, Selli BW, Clapp WL, Oliyai BR, Parwani AV, Allan RW. Primary renal carcinoid tumors : clinicopathologic features of 9 cases with emphasis on novel immunohistochemical findings. Hum Pathol 2011;42:1554-61.

[6] Yoo J, Park S, Jung LH, Jin KS, Kee KB. Primary carcinoid renal tumor arising in a mature teratoma of the kidney : a case report and reveiw of the literature. Arch Pathol Lab Med 2002;126:979-81.

[7] Romero FR, Rais-Bahrami S, Permpongkosol S, Fine SW, Kohanim S, Jarett TW. Primary carcinoid tumors of the kidney. J Urol 2006;176:2359-66.

## Cas N°04 Xavier Leroy

### CHRU Lille

#### Renseignements cliniques

Homme de 62 ans. Découverte fortuite scanographique d'une tumeur du rein droit de 3 cm vascularisée. Néphrectomie partielle.

#### Diagnostic

Angiomyolipome épithélioïde atypique

#### Description histologique

Il s'agit d'une tumeur bien limitée n'infiltrant pas le parenchyme rénal mais non encapsulée. La tumeur est densément cellulaire. Elle est composée de cellules de grande taille, fusiformes, ovalaires ou rondes au cytoplasme abondant éosinophile parfois vacuolisé ou clarifié. Les noyaux sont volumineux irréguliers, hyperchromatiques atypiques parfois fortement nucléolés. On identifie quelques inclusions intranucléaires. Des mitoses sont observées sans mitoses anormales. Il n'est pas vu de nécrose. On note également la présence de vaisseaux étirés anguleux à la paroi épaisse hyalinisée. Quelques rares adipocytes sont présents. Il n'existe pas d'embolie intravasculaire. La limite de résection est indemne. L'étude immunohistochimique montre une négativité des marqueurs épithéliaux (pancytokératines, EMA, p63), de la protéine S100. En revanche on note positivité hétérogène focale cytoplasmique de cellules tumorales en particulier périvasculaires avec les anticorps anti HMB45 et anti-Melan-A.

#### Commentaires

L'angiomyolipome (AML) est la tumeur conjonctive la plus fréquente du rein. Cette tumeur peut être sporadique ou se développer dans le cadre d'une sclérose tubéreuse de Bourneville. La grande majorité des angiomyolipomes sont diagnostiqués de manière fortuite sur un examen d'imagerie. Les formes classiques riches en graisse présentent au scanner un signal hypodense très caractéristique, ce qui permet de surveiller ces lésions lorsqu'elles sont de petite taille. La variante épithélioïde est rare correspondant à moins de 10 % de l'ensemble des angiomyolipomes [1-3]. Il s'agit alors très souvent de patients atteints de sclérose tubéreuse néanmoins des formes sporadiques existent. L'âge moyen de découverte est de 40 ans avec des extrêmes de 14 à 70 ans [1-7]. La présentation clinique est souvent fortuite néanmoins les AML épithélioïdes sont souvent plus volumineux, multifocaux que les formes conventionnelles. Les AML épithélioïdes peuvent se rencontrer également dans le foie, le

rétropéritoine, les ganglions, l'utérus ou l'os [1]. Ils appartiennent à la famille des Pecomes pour « perivascular epithelioid cells ». Cette famille de tumeur PEC comprend les AML, la lymphangioliomyomatose, les tumeurs sures pulmonaires et extrapulmonaires, les tumeurs à cellules claires du ligament large [2-3]. La particularité des AML épithélioïdes est d'avoir par rapport à la forme classique un potentiel d'évolutivité, de récurrence ou de métastase [4].

A la différence des AML conventionnels montrant un aspect triphasique caractéristique avec des vaisseaux tortueux épais, des adipocytes et des cellules PEC à différenciation myoïde, l'AML épithélioïde présente un contingent adipocytaire réduit voire absent qui peut compliquer le diagnostic. Les cellules tumorales sont rondes, polygonales ou fusiformes avec un cytoplasme éosinophile abondant parfois granuleux ou clarifié [1,4,5]. Les noyaux sont ronds ou ovalaires avec un nucléole souvent proéminent. Dans les formes atypiques, les cellules peuvent être très pléomorphes avec des atypies sévères, des cellules multinucléées ou d'allure ganglionnaires [4]. Pour retenir le diagnostic d'AML épithélioïde, le pourcentage de composante épithélioïde nécessaire est discuté : 10 % pour certains, plus de 50% pour d'autres [4,5,6,7]. De la nécrose peut être observée ainsi qu'une infiltration de la graisse péri-rénale, une activité mitotique marquée (avec parfois des mitoses anormales). Le contingent adipeux souvent réduit ou inexistant est composé d'adipocytes matures parfois vacuolisés mimant des lipoblastes [4]. Les vaisseaux en revanche sont toujours présents, avec une paroi épaisse hyalinisée sans composante élastique.

L'étude immunohistochimique est capitale pour le diagnostic différentiel. Les AML sont typiquement immunomarqués par les anticorps anti HMB45 et Melan A mais le marquage est parfois très focal limité à quelques cellules tumorales en particulier autour des vaisseaux [4-6]. Les marqueurs épithéiaux (cytokératines, EMA) sont négatifs ainsi que la protéine S100. Les AML peuvent exprimer d'autres marqueurs comme MITF, le CD117, l'actine lisse ou la desmine [1-3]. Autant les formes conventionnelles ne posent pas de problèmes, autant les AML épithélioïdes sont une source potentielle d'erreur importante pouvant mimer un carcinome rénal, un sarcome, un mélanome, une GIST ou un corticosurrénalome [1].

Le diagnostic avec un carcinome à cellules claires à composante éosinophile se fait sur l'identification d'un contingent classique de carcinome à cellules claires à l'examen de prélèvements multiples échantillonnés, sur l'aspect des vaisseaux et surtout l'étude immunohistochimie avec HMB45 et Melan A. Les carcinomes à translocation TFEB peuvent mimer un AML épithélioïde avec expression d'HMB45, mais l'aspect morphologique, le



marquage avec l'anticorps anti TFEB et les études moléculaires (cytogénétique, FISH, RT-PCR) permettront le diagnostic [1-3].

Un sarcome peut être également confondu en particulier un léiomyosarcome comme dans notre observation. C'est à nouveau le couple HMB45 et Melan A qui permettra le diagnostic différentiel.

Une tumeur de la surrenale sera écartée sur le contexte clinique, l'imagerie et les marqueurs (Inhibine A, calrétinine, synaptophysine, Chromogranine, SF-1), en se méfiant cependant de la melan A qui peut être positive dans les tumeurs surrenaliennes.

Il est important d'identifier les AML épithélioïdes par rapport aux AML conventionnels compte-tenu d'un risque d'agressivité majoré [4-5]. En effet les AML épithélioïdes peuvent récidiver localement voir métastaser dans le foie, les ganglions, les poumons ou l'os. Le pourcentage d'évolution défavorable est cependant discuté dans la littérature [7]. Les facteurs de risque identifiés sont : une taille tumorale supérieure à 7 cm, une morphologie épithélioïde à plus de 70 %, une activité mitotique > 2 mitoses pour 10 grands champs, la présence de mitoses atypiques, l'extension extra-rénale ou de la nécrose [4-5]. Il convient donc de surveiller les patients avec AML épithélioïdes.

### **Points importants à retenir**

- L'angiomyolipome épithélioïde est une tumeur rare qui pose des problèmes de diagnostic différentiel/
- Un contexte de sclérose tubéreuse de Bourneville est très fréquemment observé.
- La tumeur est composée de cellules polygonales ou fusiformes au cytoplasme éosinophile avec souvent des atypies cytonucléaires parfois des mitoses nombreuses voire des mitoses anormales et de la nécrose.
- Le diagnostic différentiel se fait avec un carcinome rénal de haut grade, un sarcome, un mélanome.
- L'étude immunohistochimique est indispensable avec mis en évidence de l'expression de marqueurs mélanocytaires (HMB45, Melan A).
- L'évolution est plus péjorative que les AML classiques avec un risque de récurrence ou de métastase en particulier si la tumeur est volumineuse, avec de la nécrose, un index mitotique > 2 mitoses / 10CFG.

## REFERENCES

- [1] Mete O, Van Der Kwast TH. Epithelioid angiomyolipoma. A morphologically distinct variant that mimics a variety of intra-abdominal neoplasms. Arch Pathol Lab Med 2011;135:665-70.
- [2] Folpe AL, Kwiatkowski DJ. Perivascular epithelioid cell neoplasms : pathology and pathogenesis. Hum Pathol 2010;41:1-15.
- [3] Armah HB, Parwani AV. Perivascular epithelioid cell tumor. Arch Pathol Lab Med 2009;133:648-54.
- [4] Nese N, Martignoni G, Fletcher CDM et al. Pure epithelioid pcomas of the kidney : a clinicopathologic study of 41 cases : detailed assessment of morphology and risk stratification. Am J Surg Pathol 2011;35:161-76.
- [5] Brimo F, Robinson B, Guo C, Zhou M, Latour M, Epstein JI. Renal epithelioid angimyolipoma with atypia : a series of 40 cases with emphasis on clinicopathologic prognostic indicators of malignancy. Am J Surg Pathol 2010;34:715-22.
- [6] He W, Cheville JC, Sadow PM, Gopalan A, et al. Epithelioid angiomyolipoma of the kidney : pathological features and clinical outcome in a series of consecutively resected tumors. Mod Pathol 2013 in print.
- [7] Aydin H, Magi-Galluzi C, Lane BR, Sercia L et al. Renal angiomyolipoma. Clinicopathologic study of 194 cases with emphasis on the epithelioid histology and tuberous sclerosis association. Am J Surg Pathol 2009;33:289-97.

## Cas N°05 Nathalie Rioux-Leclercq

### CHU Rennes

#### Renseignements cliniques

Femme de 43 ans chez qui est découverte de façon fortuite en imagerie une lésion intraparenchymateuse de la berge latérale du rein droit de 22 x 18 mm microcalcifiée faisant suspecter un carcinome rénal papillaire ou une lésion tumorale rare. Décision de biopsier la tumeur.

#### Diagnostic

Carcinome rénal associé à la translocation PRCC-TFE3

#### Description histologique

La biopsie est occupée par une prolifération de cellules claires s'organisant majoritairement en nids ou plus rarement en travées sans architecture papillaire. Les noyaux sont un peu irréguliers à chromatine dense sans nucléole ni mitose identifiable. Présence de microcalcifications. Absence de nécrose. L'étude immunohistochimique montre une positivité nucléaire diffuse et marquée de l'anticorps anti TFE3, et une négativité pour l'anticorps anti TFE3. Détection par FISH d'un réarrangement du locus Xp11 en faveur d'une translocation impliquant le gène TFE3.

#### Commentaires

Les carcinomes du rein associés à une translocation MiTf/TFE3 ont été individualisés dans la classification OMS des tumeurs urologiques de 2004 [1]. L'âge moyen de découverte est de 24.5 ans (9 mois - 78 ans) avec 2/3 des cas diagnostiqués avant 30 ans. Un 2<sup>e</sup> pic se situe vers 65 ans. Il existe une petite prédominance féminine. Le mode de découverte est fortuit dans près de 80 % des cas. Mais avant 30 ans et dans 64% des cas, des douleurs abdominales, une hématurie, une anémie ou une masse à la palpation peuvent être révélatrices. 40% à 70% des cas présentent au moment du diagnostic des métastases ganglionnaires.

En macroscopie, il s'agit souvent de tumeurs hétérogènes mal limitées associant des zones jaunes chamois, grisâtres, blanchâtres par places friables. Les remaniements nécrotiques ou hémorragiques sont fréquents. La taille peut varier de 3 à 14 cm (moyenne à 7.8 cm).

En microscopie, l'architecture est très variable : organisation alvéolaire ou en nids des cellules tumorales autour de fins axes vasculaires, architecture plus acineuse avec présence de lumières glandulaires, aspect typique de carcinome à cellules claires avec stroma vasculaire développé, architecture papillaire, l'ensemble de ces patterns pouvant être plus ou moins associés au sein d'une même tumeur. Il n'est pas rare d'observer également des

microcalcifications, des amas d'histiocytes spumeux, ou de la nécrose. Les cellules tumorales sont uniformes polygonales avec des cadres cytoplasmiques bien visibles, un cytoplasme tantôt clair, tantôt finement granuleux ou éosinophile avec parfois des globules hyalins intracytoplasmiques. Les noyaux sont classiquement à contours irréguliers avec un nucléole peu à bien visible. Les mitoses sont très rares [2,3].

En immunohistochimie ces tumeurs présentent une positivité nucléaire pour l'anticorps anti TFE3 de façon diffuse, ainsi qu'une positivité pour le CD10, la Vimentine, Pax 8, Pax 2, HMB45 et/ou Melan A, P504S et une négativité pour TFE3, MiTf, CK7.

Il s'agit d'une tumeur dont l'incidence est difficile à apprécier ayant longtemps été diagnostiquée à tort comme un carcinome papillaire ou un carcinome à cellules claires. Ce carcinome est caractérisé par des anomalies cytogénétiques spécifiques impliquant dans 100% des cas le locus du gène TFE situé en Xp11.2. La mise en évidence par technique FISH de ces translocations confirme le diagnostic. Plusieurs translocations impliquant la région Xp11.2 ont été décrites dont 2 sont plus fréquentes : t(X ; 1) (p11.2 ; q21) formant le gène de fusion PRCC-TFE3 et la t(x ; 17)(p11.2 ; q25) donnant le gène ASPL-TFE3. La protéine de fusion contenant une partie de TFE3 agirait comme un facteur de transcription intranucléaire aberrant, surexprimé par rapport au TFE3 natif d'où la positivité nucléaire en IHC avec l'Ac anti TFE3 [4].

L'histopronostic de ces tumeurs semble différent en fonction de l'âge au diagnostic. En cas de métastase ganglionnaire au-delà de 25 ans, le pronostic est plus péjoratif avec une survie à 3 ans de 14,3% si N+ et de 70,6% si N0. Dans les formes métastatiques, des thérapies ciblées sont proposées (inhibiteurs de tyrosine kinase ou de mTOR) avec une réponse objective globale pour la population de 33% [5]

Les principaux diagnostics différentiels sont le carcinome rénal à cellules claires, le carcinome rénal papillaire, le carcinome papillaire à cellules claires, l'adénome surrénalien et le sarcome alvéolaire. L'histologie pouvant être très trompeuse, seule la positivité du TFE3 en immunohistochimie et la recherche d'une translocation en FISH confirmeront le diagnostic [4]. Penser au carcinome à translocation TFE devant toute tumeur rénale à cellules claires ou papillaire avant 45 ans.

### **Points importants à retenir**

- Les carcinomes associés à la translocation TFE sont après les néphroblastomes les tumeurs du rein les plus fréquentes chez le jeune avant 30 ans.

- Ces carcinomes peuvent associer différents aspects architecturaux avec au sein d'une même tumeur des zones de type carcinome à cellules claires et des territoires proches du carcinome papillaire.
- Ces carcinomes sont fréquemment métastatiques ganglionnaires au moment du diagnostic chez le jeune.
- Le diagnostic ne peut être confirmé que s'il existe une positivité nucléaire diffuse et marquée avec l'Ac anti TFE3 et une translocation Xp11.2 en FISH.
- Penser à rechercher le statut TFE (IHC + FISH) devant tout carcinome à cellules claires avant 45 ans.

## REFERENCES

- [1] World Health Organization Classification of Tumors. In : Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. Pathology and Genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, France : IARC Press ; 2004.
- [2] Argani P, Antonescu CR, Couturier J. et al. PRCC-TFE3 renal carcinomas. Am J Surg Pathol 2002;26:1553-66.
- [3] Argani P, Olgac S, Tickoo SK. Et al. Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults: expanded clinical, pathologic, and genetic spectrum. Am J Surg Pathol 2007;31:1149-60.
- [4] Argani P, Hicks J, de Marzo AM, et al. Xp11 translocation renal cell carcinoma (RCC): extended immunohistochemical profile emphasizing novel RCC markers. Am J Surg Pathol 2010;34:1295-303.
- [5] Malouf GG, Camparo P, Molinie V., et al. Transcription factor E3 and transcription factor EB renal carcinomas: clinical features, biological behaviour and prognostic factors. J Urol 2011;185:24-9.

## Cas N°06 Nathalie Rioux-Leclercq

### CHU Rennes

#### Renseignements cliniques

Patient de 60 ans ayant bénéficié d'une néphrectomie élargie gauche le 5 Mars 2010 pour une tumeur du rein gauche. Le scanner retrouvait un syndrome tumoral polaire supérieur de 81 x 57 mm hypodense avec en périphérie une discrète prise de contraste. Il existait une extension partielle dans la veine rénale mais la veine cave inférieure était libre.

#### Diagnostic

Localisation métastatique rénale d'un adénocarcinome bronchopulmonaire

#### Description histologique

La tumeur rénale est d'architecture glandulaire faite de glandes de taille variable souvent grandes sans stroma réaction vasculaire. Les cellules cubocylindriques à cytoplasme clarifié ou éosinophile comportent un noyau à chromatine décondensée avec 1 à 2 nucléoles proéminents. Nombreuses mitoses. Présence de nécrose confluyente. Cette tumeur est très infiltrante avec extension dans la graisse hilare, embolies vasculaires microscopiques et images d'engainements périnerveux. Infiltration par contiguïté de la veine rénale. Extension de la tumeur entre les tubes et glomérules situés au pourtour. En immunohistochimie, les cellules tumorales étaient CK7 ++, Vimentine ++, TTF1 ++, CD10 – à +/-, CK20- et P504S -. Lors de la présentation du cas en RCP, il a été rappelé que le patient avait bénéficié 10 ans auparavant en 2000 d'une lobectomie pulmonaire inférieure gauche pour un adénocarcinome bronchopulmonaire.

#### Commentaires

Les métastases rénales ont été également individualisés dans la classification OMS des tumeurs urologiques de 2004 [1]. L'incidence des métastases dans le rein est difficile à évaluer et provient de séries autopsiques : 7.6% à 12% des patients autopsiés ayant un cancer connu avaient une métastase rénale de leur cancer [2]. Le mode de découverte est similaire à celui des tumeurs primitives rénales. Les tumeurs qui métastasent volontiers au niveau du rein sont par ordre de fréquence le poumon, le sein, l'estomac, puis plus rarement le mélanome cutané, le rein controlatéral, l'appareil digestif (pancréas, œsophage, colon et voies biliaires), la thyroïde, l'ovaire, le col utérin, le testis, la prostate, l'os et les tumeurs ORL. La métastase se présente comme une tumeur unique ou des lésions multiples et bilatérales. Le diagnostic doit être évoqué quand l'histologie et l'immunohistochimie ne sont pas celles d'une tumeur

rénale primitive classique, que la tumeur infiltre entre les glomérules et les tubes et qu'il existe un antécédent de cancer même ancien [3,4].

Le diagnostic différentiel peut se faire avec un carcinome des tubes collecteurs mais il existe alors un stroma collagène desmoplasique abondant, l'architecture tubulaire est complexe avec souvent des structures glandulaires et tubulaires anastomosées, les cellules très atypiques ont souvent un aspect en « clou de tapissier » et il n'y a pas ou peu de pluristratification.

Des cas de métastase dans un carcinome rénal primitif (préférentiellement les carcinomes à cellules claires du rein) ont également été rapportés et cette entité répond aux critères diagnostiques suivants : diagnostic prouvé d'au moins 2 tumeurs, la tumeur hôte doit être une tumeur maligne, la métastase intratumorale doit avoir une croissance et une invasion intratumorale excluant l'extension par contiguïté ou par embols tumoraux et il ne peut s'agir de l'invasion lymphatique d'un ganglion [5].

Enfin, le statut mutationnel EGFR peut être demandé sur les métastases (comme dans le cas présenté) quand la tumeur primitive ne comporte pas assez de cellules tumorales.

### **Points importants à retenir**

- Les métastases au niveau du rein doivent être évoquées devant toute tumeur difficilement typable en histologie et immunohistochimie.
- Avoir le contexte clinique et les antécédents du patient.

### **REFERENCES**

- [1] World Health Organization Classification of Tumors. In : Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. Pathology and Genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, France : IARC Press ; 2004.
- [2] Choi H, Noh T, Ham BK, Park JY, Shim KS, Bae JH. Metastatic squamous cell carcinoma of the kidney from cholangiocarcinoma. World J Mens Health 2012;30:198-201.
- [3] Wagle DG, Moore RH, Murphy GP. Secondary carcinomas of the kidney. J Urol 1975;114:30-2.
- [4] Belghiti D, Hirbec G, Bernaudin JF. et al. Intraglomerular metastases. Report of two cases. Cancer 1984;54:2309-12.
- [5] Sella A, Ro JY. Renal cell cancer: best recipient of tumor-to-tumor metastasis. Urology 1987;30:35-8.

## Cas N°07 Eva Compérat

### Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP Paris

#### Renseignements cliniques

Femme de 78, lombalgies et découverte d'une tumeur rénale. La tumeur est relativement bien limitée, mais semble infiltrer macroscopiquement le tissu adipeux périrénal.

#### Diagnostic

Oncocytome au contact avec tissu adipeux périrénal

#### Description

La tumeur correspond à un oncocytome typique. Par contre elle est au contact avec le tissu adipeux périrénal. Il n'existe aucune capsule tumorale ni réaction du tissu conjonctif à ce niveau.

#### Commentaires

L'oncocytome est une tumeur bénigne du rein et représente 3 à 5 % des néoplasmes rénaux chez l'adulte. En général il s'agit d'une lésion unique, bien limitée, sans nécrose, n'infiltrant pas le tissu adipeux pérenal, sans atypie ni mitose. Il existe une nette prédominance masculine et l'âge de découverte se situe entre 50 et 70 ans.

L'aspect macroscopique est assez typique. La lésion est de couleur brunâtre ou acajou, généralement bien limitée, avec une cicatrice centrale dans environ 30 % des cas. Cette tumeur peut atteindre une taille assez importante et détruire le parenchyme rénal.

Histologiquement il s'agit d'une tumeur d'aspect assez caractéristique composée de cellules éosinophiles au cadre cellulaire bien visible mais non accentué. Les noyaux sont ronds et réguliers centrés par un nucléole. Différents types d'architecture ont été décrits. Le plus fréquemment on observe des aspects en nappes, en massifs ou en îlots agencés les uns contre les autres. Des aspects microkystiques, trabéculaires et tubulaires ont aussi été observés. Rarement on peut observer de l'hémorragie et de la nécrose [1].

Généralement l'oncocytome est bien limité et n'infiltrer pas la graisse périrénale. Néanmoins des cas ont été décrits avec une extension dans le tissu adipeux périrénal. Dans leur série de 109 oncocytomes avec des aspects particuliers, Trpkov et al. rapportent que 15,6% de cas présentent un envahissement du tissu adipeux adjacent [2]. Typiquement il n'existe pas de réaction desmoplastique ou fibreuse autour de l'infiltration du tissu adipeux. La tumeur est généralement, comme dans le cas présenté, directement au contact des adipocytes. Dans environ 3 à 4 % des cas, des extensions intravasculaires ont été rapportées. Dans une étude, sept oncocytomes avec invasion de la veine rénale ont été décrits. Tous les malades étaient en



bonne santé après un suivi moyen de 3,4 ans [3]. Aucun de ces cas ne récidivait ni de développait de métastase.

Des aspects atypiques, comme des inclusions intranucléaires, une binucléation, ainsi que d'exceptionnelles mitoses ont été rapportés. Même s'il s'agit de signes histologiques qui peuvent évoquer la malignité, ils n'ont dans l'oncocytome aucun caractère malin.

Des calcifications, des tubes rénaux inclus dans la tumeur et des petits secteurs de nécrose (souvent une nécrose de coagulation) peuvent également être présents, mais une fois de plus n'ont aucune valeur péjorative.

La présence de cellules claires au sein de la tumeur peut constituer un piège car le principal diagnostic différentiel de l'oncocytome est le carcinome chromophile. Dans une série rapporté par Wang, des aspects à cellules claires étaient décrits dans 22% des cas (22% dans la série de Trpkov) [2,4]. Souvent on observe ces aspects à cellules claires dans des zones hyalinisées. Tant que ces secteurs ne dépassent pas 5% de la surface tumorale, la tumeur doit rester dans la catégorie oncocytome. Néanmoins il est conseillé de multiplier les prélèvements.

L'angiomyolipome épithélioïde, constitue un autre diagnostic différentiel à éliminer mais l'immunohistochimie avec la positivité de HMB-45 et de l'actine musculaire lisse permettra de redresser le diagnostic facilement.

Enfin, le carcinome à cellules claires à cytoplasme éosinophile peut poser un problème diagnostique. Néanmoins l'architecture est plus dense et les cellules montrent plus d'irrégularités cytonucléaires ainsi que des mitoses.

Tous ces aspects atypiques ont été appelés par Amin et al « permissible atypical features » [5]. La multifocalité (11%) et/ou bilatéralité (4,6%) ont également été décrits. Dans ce cas, plusieurs hypothèses doivent être émises. La maladie de Birt-Hogg-Dubé doit être recherchée. Cette dernière se caractérise cliniquement par la présence de fibrofolliculomes, essentiellement de la face, associés à des tumeurs du rein (oncocytomes, carcinomes chromophobes, tumeurs hybrides, carcinomes à cellules claires), des hamartomes et des kystes pulmonaires, pouvant induire un pneumothorax sporadique. Génétiquement il existe une mutation du gène de la folliculine (17p11.2). Ce syndrome doit également être évoqué chez des patients avec une tumeur rénale de type oncocytome, carcinome chromophile ou à cellules claires ou tumeur hybride associée à une histoire familiale [6].

L'oncocytomatose est plus volontiers observée chez des patients insuffisants rénaux. Il s'agit de plusieurs foyers de cellules oncocytaires réalisant parfois d'authentiques tumeurs. S'il

s'agit d'un patient jeune, la maladie de von Hippel-Lindau pourra être recherchée.

L'« hereditary paraganglioma-phéochromocytoma syndrome » ou syndrome PGL/PC est un syndrome génétique moins bien connu. Ce syndrome est lié à une mutation d'un des gènes succinate deshydrogénase A-D (SDHA, SDHB, SDHC ou SDHD genes) [7]. Les malades développent des paragangliomes, des phéochromocytomes et des tumeurs rénales qui sont le plus souvent des carcinomes à cellules claires, mais qui peuvent aussi être des oncocytomes, parfois avec des aspects assez particuliers [8]. Des tumeurs rénales éosinophiles, des tumeurs mixtes où la distinction entre carcinome chromophile et oncocytome est impossible, et des oncocytomes ont aussi été décrits. Dans l'étude de Gill et al., la plus importante sur ce syndrome publiée en 2011, les auteurs rapportent 5 tumeurs du rein associées à une mutation de SDHB [9]. Quatre sur les cinq tumeurs avaient au premier abord une morphologie d'oncocytome d'aspect particulier avec des cellules au cytoplasme éosinophile mais dont les membranes cellulaires sont un peu floues, et au noyau rond parfois centré par un nucléole. Les cellules tumorales ont souvent des inclusions cytoplasmiques comportant un matériel éosinophile ; une vacuolisation cytoplasmique a également été décrite. Ces tumeurs peuvent avoir une architecture kystique mais aussi solide, des tubes rénaux peuvent être inclus dans la lésion. Elles sont en règle générale bien limitées, et leur pronostic semble bon. Un cas dédifférencié dont le pronostic était sombre a aussi été rapporté. Les tumeurs ressemblant à des oncocytomes sont toujours négatives pour les anticorps anti-SDHB, CD117, p63 et CaIX. PAX-8 est constamment positif. Une faible expression d'AE1/AE3 a été rapportée. Les résultats pour CD10 sont plus discordants, avec une faible positivité dans trois quarts des cas. En revanche comme dans les oncocytomes le CK7 est négatif sauf dans un cas. Il serait donc important de penser à rechercher un syndrome de mutation de SDHB en cas d'oncocytome familial. Les malades avec une mutation connue doivent être surveillés de façon systématique, car ils risquent de développer une tumeur. Les malades avec un phéochromocytome et paragangliome doivent être surveillés au niveau rénal de façon systématique.

### **Points importants à retenir**

- L'oncocytome est toujours une tumeur bénigne.
- Une présentation atypique comme infiltration du tissu adipeux périrénal, vasculaire ou atypies cytonucléaires ne va pas à l'encontre de ce diagnostic.
- La multifocalité doit faire évoquer des syndromes familiaux sous-jacents.

## REFERENCES

- [1] Davis CJ, Mostofi FK, Sesterhenn IA, Ho CK. Renal oncocytoma. Clinicopathological study of 166 patients. *J Urogenital Pathol* 1991;1:41-52.
- [2] Trpkov K, Yilmaz A, Uzer D, Dishongh KM, Quick CM, Bismar TA, Gokden N. Renal oncocytoma revisited: a clinicopathological study of 109 cases with emphasis on problematic diagnostic features. *Histopathology* 2010;57:893-906.
- [3] Hes O, Michal M, Síma R, et al. Renal oncocytoma with and without intravascular extension into the branches of renal vein have the same morphological, immunohistochemical and genetic features. *Virchow Arch* 2008;452:285-93.
- [4] Wang Y, Fu Y. Renal oncocytoma: a clinicopathological analysis of thirty-six cases [abstract]. *Mod Pathol* 2008;21(Suppl.1):189A.
- [5] Amin MB, Paner GP, Alvarado-Cabrero I, Young AN, Stricker HJ, Lyles RH, Moch H. Chromophobe renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 145 cases. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1822-34.
- [6] 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* 2005;18:161-9.
- [7] Henderson A, Douglas F, Perros P, Morgan C, Maher ER. SDHB-associated renal oncocytoma suggests a broadening of the renal phenotype in hereditary paragangliomatosis. *Fam Cancer* 2009;8:257-60.
- [8] Sakamoto T, Kitaura H, Minami M, Honda Y, Watanabe T, Ueda A, Suzuki K, Irie T. Transcriptional effect of a calmodulin inhibitor, W-7, on the ligninolytic enzyme genes in *Phanerochaete chrysosporium*. *Histopathol* 2010;56:401-10.
- [9] Gill AJ, Pachter NS, Chou A. et al. Renal tumors associated with germline SDHB mutation show distinctive morphology. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1578-85.

## Cas N°08 Eva Compérat

### Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP Paris

#### Renseignements cliniques

Femme de 67 a chez laquelle est découverte de façon fortuite une tumeur rénale. Il s'agit d'une lésion intraparenchymateuse hétérogène de 1.5 cm. Décision d'exérèse.

#### Diagnostic

Tumeur de collision. Une partie est composée par un carcinome à cellules claires grade 1 de Fuhrman, l'autre partie par un carcinome papillaire de type I de grade 1 de Fuhrman

#### Description histologique

Il s'agit d'un côté pour environ la moitié de la lésion d'un carcinome à cellules claires de grade I de Fuhrman. La tumeur est relativement bien limitée. L'autre partie de la tumeur correspond à un carcinome papillaire assez typique de grade I également. Les deux tumeurs sont séparées par une limitante fibreuse fine, il n'existe pas de partie intriquée. L'immunohistochimie met en évidence un marquage de CK7 et p504s pour la partie papillaire. La partie à cellules claires ne montre pas de marquage.

#### Commentaires

Des tumeurs associant des types histologiques différents sont excessivement rares, néanmoins elles posent souvent de nombreux problèmes diagnostiques. Dans la littérature ces lésions sont appelées « tumeurs de collision », dont la définition n'est pas totalement claire. Pour certains auteurs ces tumeurs sont composées de deux contingents malins avec plusieurs histogénèses distinctes qui forment une même tumeur au sein d'un même organe ; pour d'autres il s'agit de tumeurs associant un contingent malin et un contingent bénin [1,2]. La plupart du temps les cas rapportés dans la littérature sont uniques. Les contingents histologiques décrits sont variables : carcinomes papillaires avec oncocytome ou carcinome à cellules claires ; carcinomes à cellules claires associés à des carcinomes urothéliaux ou des tumeurs des tubes collecteurs mais tous les types histologiques peuvent être observés en association [1,3,4,5]. Du fait du peu de cas rapportés il n'existe aucun consensus pour ce type de tumeur : la meilleure façon de procéder est de rester descriptif en évaluant la part relative des deux contingents et de donner un type histologique et un stade pour chaque contingent. Le pronostic sera très probablement lié au contingent le plus agressif avec le grade de Fuhrman (si possible) le plus élevé et dont le stade est le plus élevé.

Les tumeurs multiples sont quant à elles plus fréquemment observées dans les syndromes héréditaires comme la maladie Von-Hippel Lindau, le syndrome de Birt-Hogg-Dubé, les

carcinomes papillaires héréditaires, la léiomyomatose héréditaire et la sclérose tubéreuse de Bourneville. La multifocalité peut aussi être observée dans la maladie kystique du rein acquise et l'oncocytomatose rénale [6]. Des tumeurs sporadiques multifocales sont rarement observées, avec une estimation entre 4,3 à 25%. La présence d'adénomes papillaires peut expliquer le chiffre très élevé de 25% selon des séries. Des séries avec plus de 1000 patients rapportent une fréquence entre 4,3% à 5,4% [7]. En particulier les carcinomes rénaux papillaires ont une plus grande tendance à la multifocalité comparés aux carcinomes à cellules claires (10,9% versus 2%) [7]. La plupart du temps on observe une tumeur « index » et des nodules satellites dont l'histologie est identique. Néanmoins il est possible d'observer des types histologiques différents, comme par exemple une association de carcinome à cellules claires avec un carcinome papillaire. La présence des deux sous-types dans le même rein a été décrite entre 17% à 26%.

Au cours de la conférence de consensus de l'ISUP (International Society of Urological Pathology), les participants ont préconisé en grande majorité (90%) de prélever jusqu'à 5 tumeurs. Dans le cas où plus de 5 tumeurs sont présentes par rein, on peut se permettre de prélever seulement les 5 les plus grandes, surtout si les tumeurs de plus petite taille ressemblent macroscopiquement aux autres. Il n'existe pas de restriction pour les prélèvements. En cas de doute sur la nature des autres tumeurs, des prélèvements supplémentaires doivent être effectués. En revanche il n'existe pas de consensus pour la stadification de ces tumeurs. Il faut établir un stade pTNM à la tumeur la plus grande, pour le reste on peut rester descriptif.

### **Points à retenir**

- Il n'existe pas de consensus comment stader des tumeurs de collision et des tumeurs multiples, notamment si plusieurs types histologiques sont présents.
- Il faut chercher surtout en cas de tumeurs multiples des syndromes génétiques, notamment chez des sujets jeunes.

### **REFERENCES**

- [1] Rothschild J, Bhatt S, Dogra VS. Renal collision tumor in association with xanthogranulomatous pyelonephritis. J Clin Imaging Sci 2011;1:9.
- [2] Vyas M, Menon S, Desai SB. Collision tumor of kidney: A case of renal cell carcinoma with metastases of prostatic adenocarcinoma. Indian J Med Paediatr Oncol 2013;34:21-3.

- [3] Yasuda K, Togo Y, Suzuki T, Yamamoto H, Kokura K. A case of synchronous ipsilateral renal cell carcinoma and renal pelvic urothelial carcinoma (collision tumor): a case report. *Hinyokika Kyo* 2007;53:627-30.
- [4] Vasuri F, Fellegara G. Collision renal tumors. *Int J Surg Pathol* 2008;17:338-9.
- [5] Cho NH, Kim S, Ha MJ, Kim HJ. Simultaneous heterogenotypic renal cell carcinoma: immunohistochemical and karyoptic analysis by comparative genomic hybridization. *Urol Int* 2004;72:344-8.
- [6] Verine J, Pluvinage A, Bousquet G, Lehmann-Che J, de Bazelaire C, Soufir N, Mongiat-Artus P. Hereditary renal cancer syndromes: an update of a systematic review. *Eur Urol* 2010;58:701-10.
- [7] Richstone L, Scherr DS, Reuter VR, Snyder ME, Rabbani F, Kattan MW, Russo P. Multifocal renal cortical tumors: frequency, associated clinicopathological features and impact on survival. *J Urol* 2004;171:615-20.