

Anatomie Pathologique

PLAN

- I. Les carcinomes à cellules rénales de l'adulte.
- II. Les autres tumeurs du rein.

Les cancers du rein sont des proliférations tumorales malignes du parenchyme rénal dont la forme la plus fréquente est le carcinome à cellules rénales qui représente 85% des cas.

Le carcinome à cellules rénales est le plus souvent sporadique. Il existe aussi des formes familiales.

Le carcinome à cellules rénales est un adénocarcinome. Il peut naître des cellules épithéliales du tube contourné ou du tube collecteur, donnant des expressions histologiques différentes (Figure 1).

Nous envisageons les carcinomes à cellules rénales de l'adulte et les autres tumeurs du rein.

I. Les carcinomes à cellules rénales de l'adulte

L'anatomie pathologique des cancers du rein a régulièrement évolué depuis le début du XIXème siècle. Cette évolution a été émaillée de difficultés diagnostiques et terminologiques comme en atteste la multitude de synonymes attribués aux carcinomes à cellules rénales [21, 60].

- A. LA CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE ACTUELLE.
- B. LES IMPRÉCISIONS DE LA TERMINOLOGIE.
- C. LES DIFFICULTÉS DIAGNOSTIQUES.
- D. LES PRÉLÈVEMENTS HISTOLOGIQUES

A. LA CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE ACTUELLE

Les carcinomes à cellules rénales

1. Carcinome à cellules claires
2. Tumeur tubulo-papillaire
3. Carcinome à cellules chromophobes
4. Oncocytome
5. Carcinome de Bellini
6. Carcinome sarcomatoïde

La classification des carcinomes à cellules rénales de l'adulte repose classiquement sur des caractéristiques cytologiques (cellules claires, granuleuses, fusiformes, oncocytaires) et architecturales (acineuse, papillaire, sarcomatoïde).

- Une nouvelle approche histopathologique des carcinomes à cellules rénales a été proposée en 1986 (THOENES)[74]. Elle est basée sur la définition de 6 types histologiques, définis par des origines cellulaires différentes et spécifiques : les carcinomes à cellules claires et les tumeurs tubulo-papillaires (cellules du tube contourné), les carcinomes à cellules chromophobes et les oncocytomes (cellules intercalaires du tube collecteur cortical), les carcinomes belliniens (cellules du tube collecteur extra-pyramidal) et les carcinomes sarcomatoïdes (cellules du tube contourné ou du tube collecteur) (Figure 1).

- La connaissance des mécanismes cytogénétiques et moléculaires (KOVACS 1993) a induit une caractérisation plus fine des tumeurs [43]. Chacun des 6 types histologiques de carcinome à cellules rénales possède des caractéristiques génétiques propres. Le carcinome à cellules claires présente fréquemment une délétion du bras court du chromosome 3. La trisomie 7 et 17 caractérisent les tumeurs tubulo-papillaires.

Cette corrélation entre phénotype et génotype tumoraux a été confirmée par WEISS et STÖRKEL en 1995 (Tableau 1) [73,79].

Figure 1. Filiation histogénétique des carcinomes à cellules rénales.

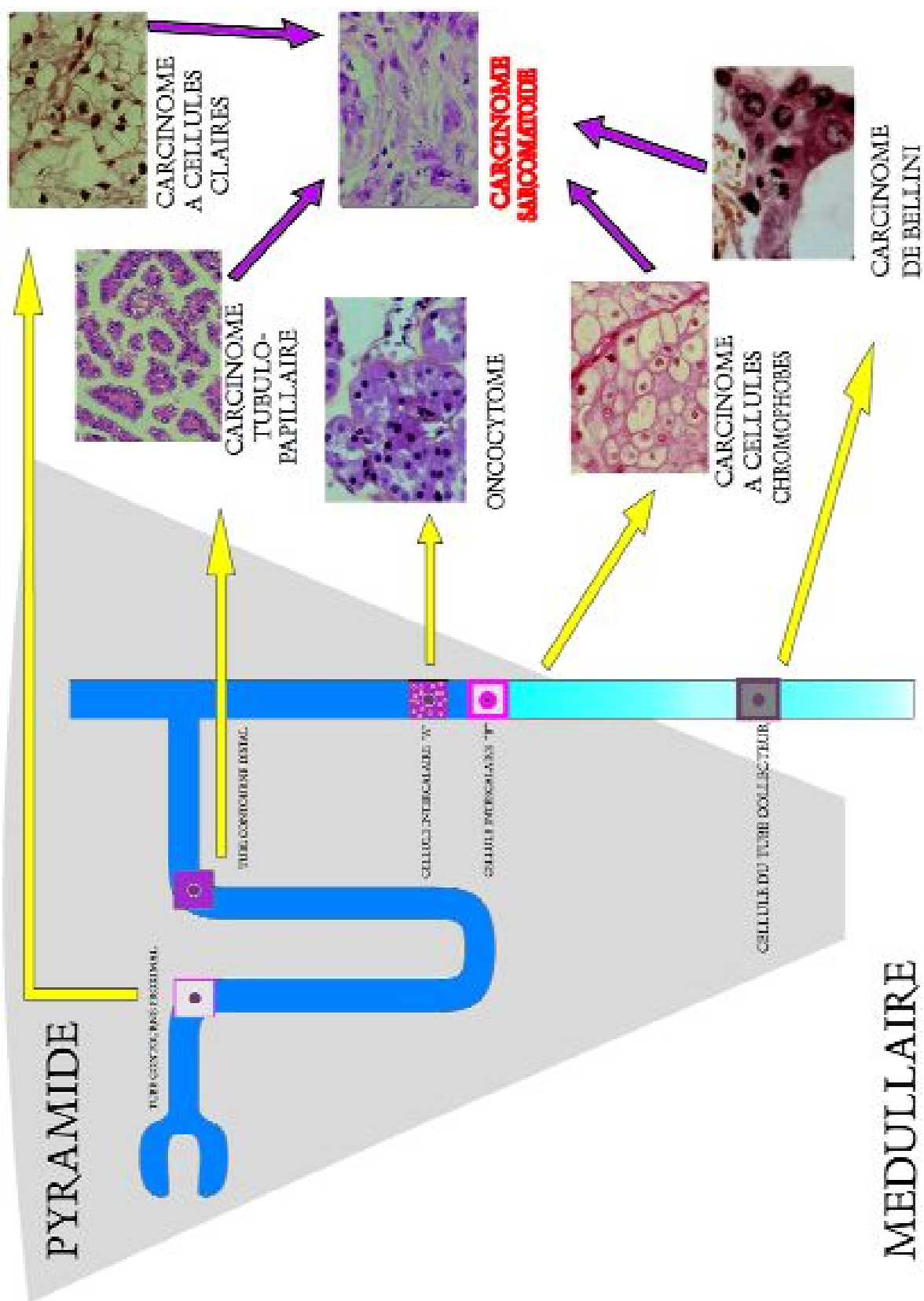


Tableau 1. Les caractéristiques des 6 cancers à cellules rénales.

	Fréquence	Sex ratio	Origine	Précurseur	Bilatéralité	Anomalie chromosomique
Carcinome à cellules claires	75%	2H/1F	Tube contourné proximal	non	non (forme sporadique)	-3p VHL
Tumeur tubulo-papillaire	10%	8H/1F	Tube contourné distal	oui adénome papillaire	oui	+7, +17, -Y +16, +12, +20
Carcinome à cellules chromophobes	5%	F > H	Tube collecteur (corticale)	-	non	-1, -2, -13 -3
Oncocytome	5%	F > H	Tube collecteur (corticale)	-	oui	-1, -14, -19 Anomalies ADN mitochondrial
Carcinome de Bellini	1%	H > F	Tube collecteur (extra-pyramidal)	-	-	-1, -6, -14
Carcinome sarcomatoïde	1%	-	Tube contourné ou Tube collecteur	-	-	-8, -9, -14

Nous présentons successivement les aspects macroscopiques (Figure 2), histologiques (Figure 3) et cytogénétiques (Tableau 1) de ces 6 tumeurs [31, 34, 44, 62].

1. Les carcinomes à cellules claires

Cette tumeur représente 75% des carcinomes à cellules rénales. Le sex ratio est de 2 hommes pour 1 femme, avec un pic d'incidence à la sixième décade. Elle se développe à partir des cellules du **tube contourné proximal**.

On ne connaît pas actuellement de précurseur à cette tumeur.

a) Macroscopie

Il s'agit le plus souvent de tumeur de taille volumineuse (8 cm en moyenne).

Le siège de cette tumeur est réparti uniformément au sein du parenchyme rénal sans localisation préférentielle.

La tumeur est typiquement sphérique et comporte par-

fois de petits nodules satellites en contiguïté ou à distance de la tumeur principale.

La surface de la tumeur est lisse, brillante, souvent parcourue par un fin lacis veineux. A la coupe, la couleur jaune-chamois est caractéristique. Selon le degré de remaniement, d'autres aspects peuvent être observés et notamment une coloration rougeâtre ou grisâtre, consécutive à des phénomènes hémorragiques, nécrotiques ou fibreux. On peut observer des calcifications centrales ou périphériques.

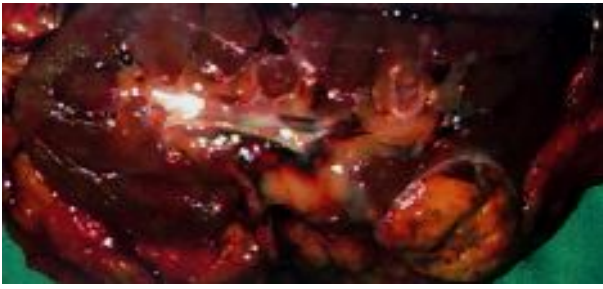
Enfin, la tumeur peut être de nature kystique avec un contenu clair ou hémorragique.

Selon sa taille et son siège, la tumeur peut atteindre la capsule rénale voire envahir la graisse périrénale. La tumeur peut s'étendre dans la veine rénale, plus rarement dans la veine cave inférieure.

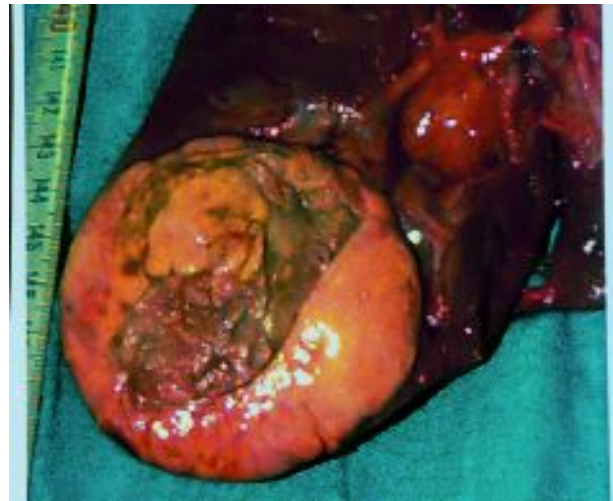
b) Histologie

Il s'agit d'un adénocarcinome constitué d'une prolifé-

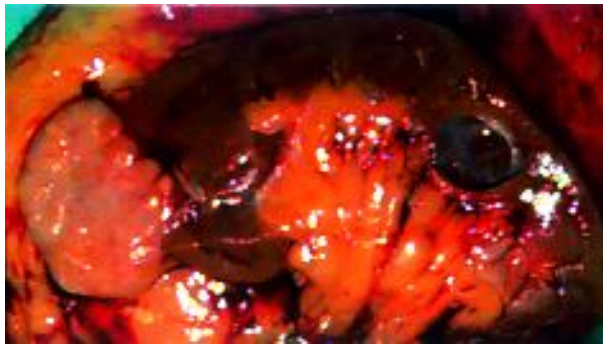
Figure 2. Aspects macroscopiques des carcinomes à cellules rénales.



a) Carcinome à cellules claires



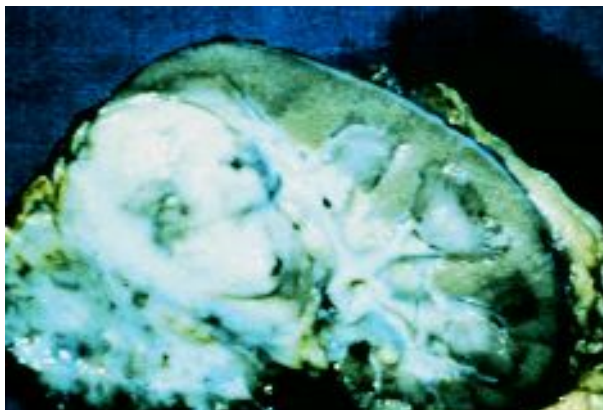
b) Tumeur tubulo-papillaire



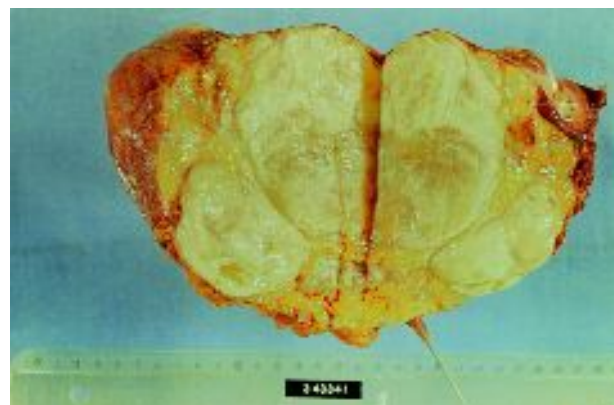
c) Carcinome à cellules chromophobes



d) Oncocytome

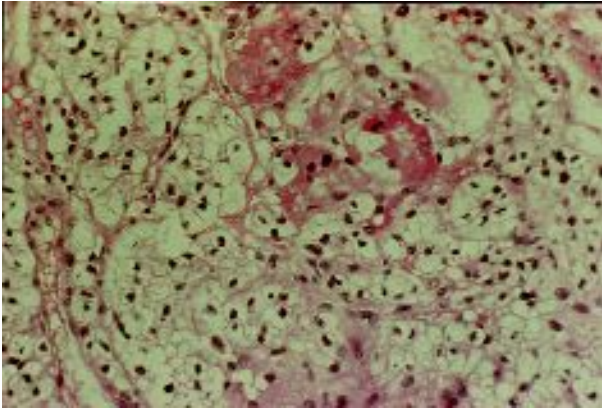


e) Carcinome des tubes collecteurs

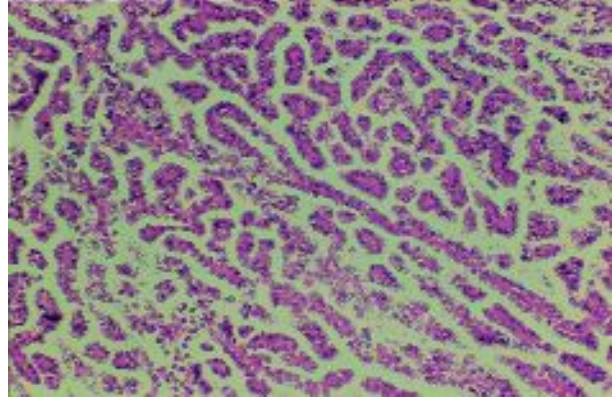


f) Carcinome sarcomatoïde

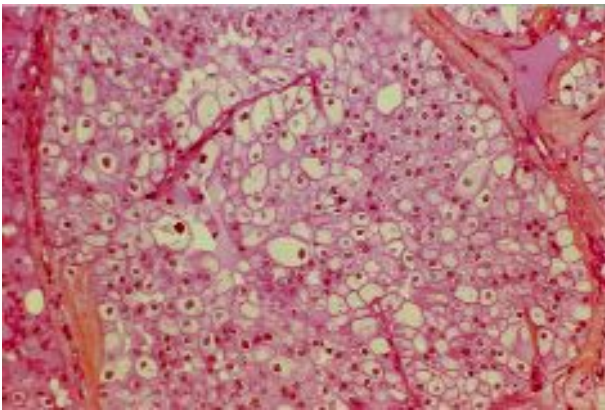
Figure 3. Aspects microscopiques des carcinomes à cellules rénales.



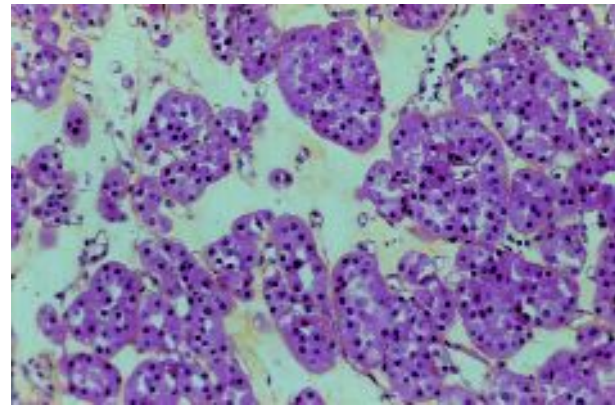
a) Carcinome à cellules claires



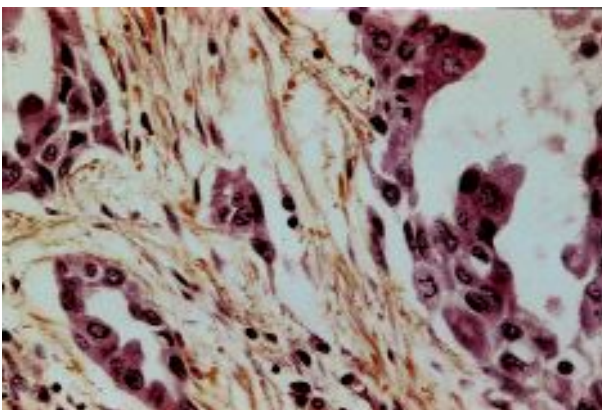
b) Tumeur tubulo-papillaire



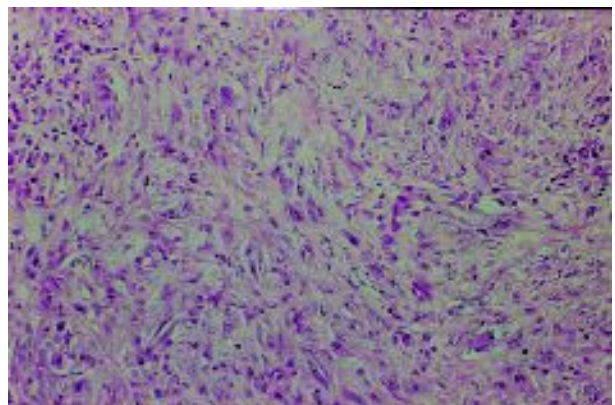
c) Carcinome à cellules chromophobes



d) Oncocytome



e) Carcinome des tubes collecteurs



f) Carcinome sarcomatoïde

Tableau 2. Grade de Fuhrman.

	Taille du noyau	Contours du noyau	Nucléoles	Cellules monstrueuses
Grade I	rond petite taille (10 μ m)	réguliers	absents ou imperceptibles	0
Grade II	plus volumineux (15 μ m)	discrètes irrégularités	visibles à Gr x 400	0
Grade III	volumineux (20 μ m)	nettement irréguliers	visibles à Gr x 100	0
Grade IV	idem grade III	idem grade III	idem grade III	cellules monstrueuses multilobées

ration acineuse de cellules au cytoplasme clair, optiquement vide.

La cellule claire qui constitue la prolifération est de grande taille, de forme polygonale, avec un noyau central et un cytoplasme chargé de glycogène et de lipides à l'examen ultrastructural.

Cependant, la plupart des carcinomes à cellules claires sont composés de plusieurs types cellulaires: cellules claires, éosinophiles, voire fusiformes. De ce fait, les carcinomes à cellules claires sont désignés par le contingent cellulaire le plus représenté. Il existe un rôle pronostique du type cellulaire, en effet les tumeurs constituées de plus de 75% de cellules claires ont un meilleur pronostic à stade et à grade identiques, que les tumeurs à cellules éosinophiles; les tumeurs à cellules fusiformes ayant un pronostic encore plus péjoratif.

D'autres types architecturaux sont aussi observés, papillaires ou kystiques. Les formes kystiques sont une réelle entité anatomoclinique qui peuvent poser des problèmes d'interprétation diagnostique car les cellules tumorales peuvent n'être localisées qu'à une petite partie du kyste.

Enfin, quelle que soit l'architecture, les remaniements observés en macroscopie existent aussi à l'examen histologique. Il peut exister des bandes fibreuses qui morcellent le parenchyme tumoral associées à de l'inflammation, des foyers hémorragiques, nécrotiques ou des calcifications.

c) Le grade nucléaire

Compte tenu de l'hétérogénéité des carcinomes à cellules claires, la détection d'un nombre croissant de tumeurs rénales de petite taille, ainsi que l'apparition de traitements complémentaires, il semble important d'effectuer un histo-pronostic pour permettre une meilleure évaluation de la tumeur [68].

Le grade nucléaire de Fuhrman, proposé en 1982, est actuellement le critère pronostique retenu [35].

Il s'agit d'un grade purement nucléaire, qui est simple et reproductible [20]. Son apprentissage est facile et il tient compte de l'hétérogénéité des tumeurs. Le grade nucléaire le plus élevé est le seul pris en compte.

Ce grade tient compte uniquement de l'aspect des noyaux, sans intégrer l'architecture tumorale, le type cellulaire ou le contenu cytoplasmique (Figure 4).

Les quatre grades de gravité croissante sont décrits dans le Tableau 2.

Il permet principalement de reconnaître parmi les patients dont la tumeur est localisée, ceux dont l'évolution à moyen terme risque d'être péjorative.

Certaines séries ont montré que le grade nucléaire était corrélé statistiquement avec la survie, sans cependant de différence significative entre les grades I et II [52]. On peut ainsi définir les carcinomes à cellules rénales de bas grade (grades I et II) et ceux de haut grade (grades III et IV) [9].

En pratique, les carcinomes à cellules rénales sont principalement de grade II ou III (71% selon l'enquête épidémiologique AFU) [17]. Cette classification nucléaire est parfaitement adaptée aux carcinomes à cellules rénales, **à l'exception des oncocytomes.**

d) La génétique

L'identité génétique qui caractérise les carcinomes à cellules claires est la délétion du bras court du chromosome 3 (-3p), présente dans 95% des cas. Cette délétion constitue un événement génétique précoce dans la tumorigénèse. Le gène suppresseur de tumeur de la maladie de von Hippel-Lindau est situé sur le segment 3p (3p 25-26). Ce gène code pour une protéine qui intervient dans le mécanisme complexe de la transcription.

Ce gène du VHL est muté dans 75 à 80 % des cas de cancers familiaux et dans 40 à 50 % des cancers sporadiques [76].

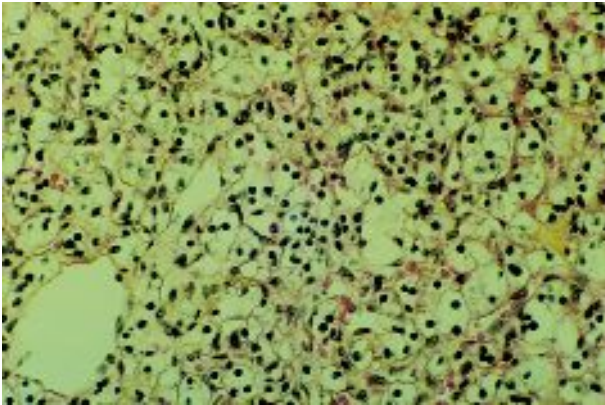
D'autres anomalies génétiques non spécifiques sont rapportées. Elles constituent des événements génétiques plus tardifs. La fréquence de la délétion du chromosome 14 (-14q) augmente avec l'apparition des métastases (70%).

2. Les tumeurs tubulo-papillaires

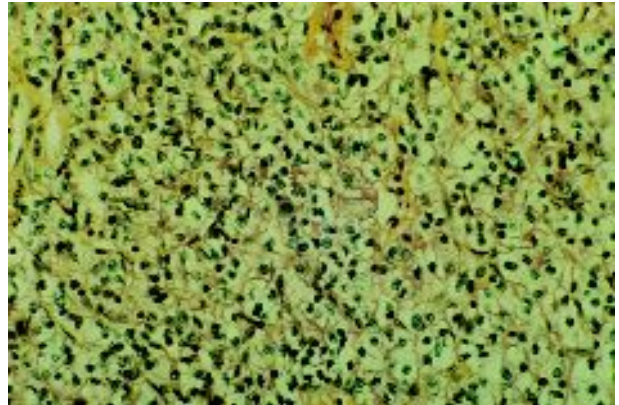
Ces tumeurs représentent 10% des carcinomes à cellules rénales. Elles sont plus fréquentes chez l'homme que chez la femme (sex ratio : 8 /1). L'âge moyen se situe dans la sixième décennie.

Les cellules tumorales ont pour origine les cellules des **tubes contournés distaux** ou les reliquats métanéphriques.

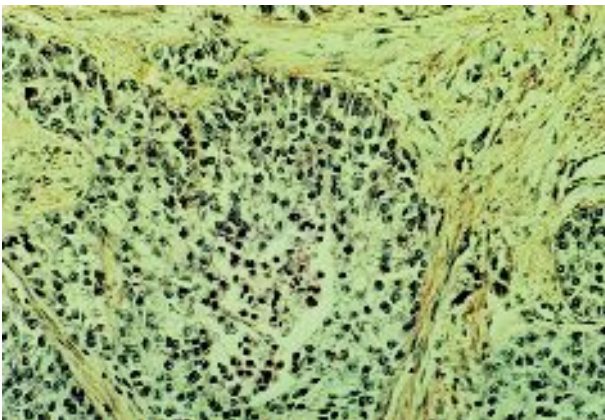
Figure 4. Carcinomes à cellules rénales : grade nucléaire selon les critères de Furhman [35].



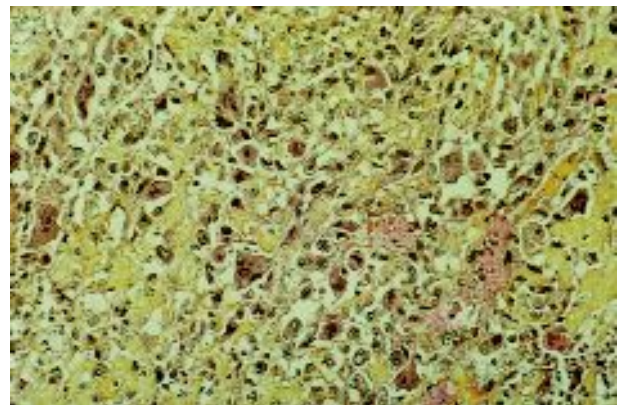
a) Grade I : Les noyaux sont réguliers et de petite taille. Les nucléoles ne sont pas visibles.



b) Grade II : Les noyaux sont irréguliers et plus volumineux. Les nucléoles sont visibles (x400).



c) Grade III : Les noyaux sont volumineux et nettement irréguliers. Les nucléoles sont visibles à un plus faible grossissement (x 100).



d) Grade IV : Les cellules sont géantes, monstrueuses et multinucléées.

Les tumeurs tubulo-papillaires regroupent l'adénome papillaire et le carcinome tubulo-papillaire. L'adénome papillaire se développerait à partir de reliquats méthanéphriques et peut être considéré comme le précurseur du carcinome tubulo-papillaire.

Les tumeurs tubulo-papillaires sont souvent multiples et parfois bilatérales. Elles représentent le type histologique le plus fréquemment retrouvé chez les hémodialysés ayant développé une dysplasie multikystique acquise.

Elles ont un meilleur pronostic que les carcinomes à cellules claires [50]. Mais selon des études récentes, il semble exister une hétérogénéité pronostique au sein de ces tumeurs; cette hétérogénéité pronostique serait liée à des paramètres cytogénétiques [2, 52, 63, 80].

a) Macroscopie

Il s'agit le plus souvent de tumeurs de petite taille (moins de 3 cm), homogènes, de couleur blanchâtre.

Lorsque la tumeur est volumineuse, il peut exister des lésions kystiques dont le contenu nécrotique et friable est entouré d'une pseudo-capsule [53].

A la coupe, il existe un liquide hémorragique et parfois un contenu séreux. De nombreuses calcifications peuvent exister.

Enfin, il faut souligner que les volumineuses tumeurs sont souvent entourées de petits nodules satellites dans le parenchyme rénal adjacent. Des lésions identiques peuvent apparaître dans le parenchyme rénal controlatéral.

b) Histologie

L'architecture est tubulo-papillaire dans 95% des cas, il existe parfois quelques formes tubulaires pures .

L'architecture tumorale est composée de tubes allongés, parfois adossés, parsemés de structures papillaires.

Ces tubes et ces papilles sont recouverts par des cellules de petite taille, cubiques, au cytoplasme basophile avec un noyau ne comportant que peu d'atypies cytonucléaires et représentant des tumeurs de bas grade (I et II).

Toutefois, il peut exister des tumeurs tubulo-papillaires plus rares présentant des atypies nucléaires de haut grade.

Comme dans toutes les tumeurs, il peut exister des remaniements inflammatoires, nécrotiques ou hémorragiques [15]. Dans ce contexte, il existe des histiocytes spumeux occupant l'axe des papilles tumorales associés à un stroma inflammatoire.

Il existe parfois des calcifications disposées dans l'axe fibreux de certaines papilles.

c) Génétique

On ne retrouve pas la délétion du bras court du chromosome 3 associée aux carcinomes à cellules claires [45].

Par contre, il existe une trisomie 7 et une trisomie 17 (+7; +17) associées à une perte de l'Y (-Y) dans les adénomes tubulo-papillaires et les petites tumeurs de bas grade.

De plus, les tumeurs les plus agressives comportent souvent une trisomie 16,12 et 20 et une délétion du 14 (carcinomes tubulo-papillaires et tumeurs invasives de haut grade).

3. Les carcinomes à cellules chromophobes

Ces tumeurs ont été identifiées en 1985 par THOENES [74].

Ces carcinomes représentent 5% des tumeurs à cellules rénales et seraient de malignité atténuée [1,64].

Ils sont plus fréquents chez la femme. La moyenne d'âge est la sixième décennie. Ils se développent à partir des cellules intercalaires de **type B du tube collecteur**, le plus souvent sous la forme d'une tumeur unique [72,75].

a) Macroscopie

Ces lésions sont volumineuses (taille moyenne 8 cm) [18].

Leur surface uniforme est parfois parsemée de foyers hémorragiques.

A la coupe, leur coloration est homogène, beige rosée.

b) Histologie

Il existe deux types histologiques :

- un type composé de cellules volumineuses au cytoplasme microvacuolaire avec un épaississement de la limite cytoplasmique qui réalise un aspect en cadre, cet aspect est très caractéristique.

- un type composé de cellules éosinophiles pouvant simuler un oncocytome.

Ces cellules chromophobes comportent un noyau central qui a parfois de profondes incisures et une chromatine épaisse renforcée par un volumineux nucléole. Des aspects fréquents de binucléation peuvent exister.

L'architecture de ces tumeurs est compacte réalisant de larges massifs cellulaires au sein d'un stroma peu abondant. Les foyers de nécrose et les remaniements hémorragiques sont rares.

Les cellules tumorales ne contiennent pas de glycogène ni de lipides. Elles sont très nettement colorées par le fer colloïdal (coloration histochimique de Hale) qui révèle la présence de multiples petites formations gra-

nulaires de couleur bleuâtre disposées de façon homogène dans le cytoplasme et au niveau du surlignement du cadre cellulaire. Cette disposition permet de les différencier des oncocytomes [22,77].

c) Génétique

Il existe des pertes de matériel chromosomique impliquant 7 chromosomes, essentiellement le chromosome 1, le chromosome 2 et le chromosome 13. Dans 56% des cas, la tumeur présente une perte du bras court du chromosome 3 [10,42,70].

A ces pertes chromosomiques, s'ajoutent des altérations de l'ADN mitochondrial non encore bien caractérisées.

4. Les oncocytomes

Ils représentent 5% des carcinomes à cellules rénales [17].

Cette tumeur est plus fréquente chez la femme. L'âge moyen est de 67 ans.

Cette tumeur se développe à partir des cellules intercalaires de **type A du tube collecteur**.

Il s'agit le plus souvent de tumeur unique, rarement multiple (4%) [40].

Quelle qu'en soit la taille, l'oncocytome est une tumeur bénigne. Les quelques cas recensés dans la littérature d'évolution péjorative correspondaient à des carcinomes à cellules chromophobes étiquetés à tort.

a) Macroscopie

La taille moyenne de ces lésions est de 4 cm.

A la coupe, il s'agit d'une tumeur solide, homogène, avec une surface de couleur brunâtre, acajou, centré par une cicatrice stellaire fibreuse (54% des cas).

Il peut exister des remaniements hémorragiques, mais la nécrose macroscopique est exceptionnelle.

Parfois, il existe quelques foyers de dégénérescence kystique.

b) Histologie

L'architecture acineuse, trabéculée, réalise des cordons anastomotiques séparés par un stroma fibreux et oedémateux notamment dans la zone de cicatrice stellaire centrale.

Il peut exister des variantes tubulo-kystiques composées de structures de taille variable avec peu de stroma et parfois des agencements papillaires.

Cette tumeur est composée d'oncocytes constitués d'un cytoplasme très éosinophile, granuleux, comportant de très nombreuses mitochondries. Dans certains foyers, il existe des atypies nucléaires, des cellules géantes multinuclées, mais il n'existe pas d'activité mitotique. S'agissant d'une tumeur bénigne, le grade de Fuhrman n'a pas de signification [3].

c) Génétique

Il existe peu d'anomalies génétiques rapportées, à l'exception des pertes des chromosomes 1, 14 et 19 [70].

En fait, le développement de l'oncocytome serait associé à une anomalie caractéristique de la structure de l'ADN mitochondrial.

5. Les carcinomes des tubes collecteurs extra-pyramidaux (carcinomes de Bellini)

Ces tumeurs sont rares (1%) et d'évolution très péjorative.

Il existe une nette prédominance masculine. L'âge moyen est de 55 ans.

Les cellules tumorales dérivent des cellules principales du **tube collecteur** au niveau de la médullaire [12, 41, 66].

a) Macroscopie

Classiquement situées dans la région médullaire du rein, elles ont une taille moyenne de 5 cm. Cette tumeur s'étend vers les cavités urinaires, infiltre les pyramides mais globalement ne déforme pas le rein. Elle est très dure et de couleur blanchâtre. Il peut exister des zones d'invasion vasculaire.

b) Histologie

Ce sont essentiellement des tumeurs d'architecture papillaire.

Les cellules qui composent ces papilles sont cubiques et bombent dans la lumière donnant un aspect «en clou de tapissier» caractéristique. Elles peuvent être claires ou granuleuses.

Ces tumeurs s'entourent d'une stroma réaction desmoplastique et s'étendent de proche en proche vers les tubes adjacents [33].

c) Génétique

Il y a peu de données concernant l'étude cytogénétique de ces tumeurs. Les anomalies génétiques rapportées sont les pertes du chromosome 1, du chromosome 6 et du chromosome 14 [14, 70].

6. Les carcinomes sarcomatoïdes

Ils représentent moins de 5% des cancers du rein.

Il s'agit d'un groupe non homogène de tumeurs au pronostic effroyable qui se développent à partir des cellules des tubes contournés ou des tubes collecteurs.

On considère actuellement que ces tumeurs sont différenciées et proviennent de l'ensemble des carcinomes à cellules rénales à l'exception de l'oncocytome.

a) *Macroscopie*

Il s'agit de masses volumineuses, avec de nombreux foyers hémorragiques et nécrotiques.

Cette tumeur s'étend souvent dans la graisse périrénale et envahit les vaisseaux du hile.

b) *Histologie*

Elle est proche des sarcomes, surtout de l'histiocytome fibreux malin [26, 65].

L'immuno-histochimie permet dans ce cas de différencier ces deux types tumoraux.

Il existe des cellules fusiformes associées à des cellules claires ou éosinophiles.

Il s'agit sur le plan cytologique d'une tumeur de haut grade (III et IV). Le contingent épithélial peut-être difficile à mettre en évidence, ce qui nécessite des prélèvements multiples pour trouver des formes de transition.

c) *Génétique*

Il existe peu d'anomalies génétiques rapportées, à l'exception des pertes des chromosomes 8, 9, 14 [71].

B. LES IMPRÉCISIONS DE LA TERMINOLOGIE

Si la classification moderne clarifie l'histogénèse des carcinomes à cellules rénales, il est paradoxal de constater que les appellations attribuées à chaque tumeur sont basées sur des notions colorimétriques qui sont désuètes.

En effet, en ce qui concerne les carcinomes à cellules claires, un tiers d'entre eux ne le sont pas. Il s'agit de cellules éosinophiles.

De la même façon, au sein des carcinomes à cellules chromophobes, qui par définition correspondent à des

cellules qui ne prennent pas le colorant, une proportion non négligeable est éosinophile.

On constate également que le terme de tumeur tubulo-papillaire prête aussi à confusion dans la mesure où toutes les tumeurs d'architecture papillaire n'appartiennent pas à ce groupe nosologique bien précis.

L'ensemble de ces éléments illustre bien la confusion pouvant régner dans cette classification.

Il est donc important de considérer la tumeur selon son identité histologique et génétique et non par son appellation parfois inadaptée.

C. LES DIFFICULTÉS DIAGNOSTIQUES

Les tumeurs malignes du rein exposent le pathologiste à un certain nombre d'interrogations quant au diagnostic du type de tumeur observée.

En pratique, les difficultés diagnostiques concernent le plus souvent les tumeurs papillaires, les oncocytomes et les carcinomes à cellules chromophobes, les carcinomes sarcomatoïdes, les carcinomes kystiques du rein (Tableau 3).

Tableau 3. Problèmes diagnostiques des carcinomes à cellules rénales.

- Tumeur tubulo-papillaire et formes papillaires.
- Carcinome à cellules chromophobes et Oncocytome.
- Carcinome sarcomatoïde
- Formes kystiques.

1. Les tumeurs papillaires

Les carcinomes à cellules claires et les carcinomes des tubes collecteurs de Bellini peuvent présenter des

Tableau 4. Immuno-histochimie des tumeurs du rein. Tableau des principaux marqueurs immuno-histochimiques.

	Cytokératine	EMA	Vimentine	ULEX	PNA	Coloration de Hale
Carcinome à cellules claires	8.18	fréquent	1/2	-	-	non
Tumeur tubulo-papillaire	oui	oui	+/-	-	-	non
Carcinome à cellules chromophobes	8.18	-	non	-	-	+++
Oncocytome	8.18	-	non	1/2	parfois	apical
Carcinome de Bellini	19	-	fréquent	oui	oui	non
Carcinome sarcomatoïde	8.18	fréquent	+++	-	-	non

inflexions papillaires. De par ces variantes histologiques inhabituelles, ces tumeurs doivent être distinguées des tumeurs tubulo-papillaires. Il faudra donc s'attacher aux critères morphologiques stricts de la tumeur tubulo-papillaire afin de ne pas la confondre avec d'autres tumeurs à composante papillaire dont l'évolution est différente.

La génétique peut représenter un apport diagnostique essentiel : une délétion du bras court du chromosome 3 n'a jamais été rapporté dans les tumeurs tubulo-papillaires, une trisomie 7 et 17 semblent spécifiques des tumeurs tubulo-papillaires [44].

2. Les tumeurs oncocytaires

Les oncocytomes sont des tumeurs bénignes du parenchyme rénal. Il est donc indispensable de les distinguer des carcinomes à cellules chromophobes. Les caractéristiques morphologiques sont strictes puisque l'oncocytome comporte des cellules de grande taille au cytoplasme granuleux éosinophile avec un noyau arrondi, central et dense [13, 16, 57].

L'immuno-histochimie n'est pas une aide au diagnostic puisque ces deux types de tumeur ont le même profil (Tableau 4) [49, 56].

Par contre, la coloration de Hale (fer colloïdal modifié) montre un marquage bleuâtre, dense, diffus avec une condensation cytoplasmique pour le chromophobe alors que l'oncocytome ne montrerait qu'un fin marquage apical.

La difficulté diagnostique imposée par les tumeurs oncocytaires s'étend bien au-delà de ces deux tumeurs [54]. Certaines tumeurs papillaires ont également des cellules oncocytaires ce qui complique le diagnostic [48]. Les méthodes de biologie moléculaire permettront dans le futur de typer plus facilement cette variante tumorale.

3. Les carcinomes sarcomatoïdes

Il s'agit d'une variante très agressive ayant pour origine l'ensemble des carcinomes à cellules rénales. Les plages sarcomatoïdes sont parfois si denses qu'il est difficile d'affirmer la nature épithéliale de la lésion. Il faut donc multiplier les plans de coupe et avoir recours à l'examen immuno-histochimique pour s'assurer du caractère épithélial (positivité de la cytokératine) et différencier le carcinome sarcomatoïde d'un fibrosarcome, d'un rhabdomyosarcome ou d'un histiocytome fibreux malin (Tableaux 4 et 5).

4. Les carcinomes kystiques du rein

Il peut s'agir de lésions uni ou multi-loculaires dont le diagnostic est difficile dans la mesure où les kystes sont tapissés par une fine couche de cellules claires tumorales parfois difficile à mettre en évidence [23].

Les ponctions cytologiques sont le plus souvent peu cellulaires.

Tableau 5. Anatomie pathologique : en pratique.

L'étude histologique assure le diagnostic dans 90% des cas

Dans 10% des cas, le recours à :

- l'étude histochimique (coloration de Hale) permet de différencier chromophobe-oncocytome.

- l'immuno-histochimie :

- intérêt relatif dans le diagnostic étiologique.
- déterminante parfois dans les métastases.

D. LES PRÉLÈVEMENTS HISTOLOGIQUES

L'analyse histologique peut être effectuée dans 3 conditions : la biopsie percutanée, la biopsie extemporanée et la pièce opératoire.

1. La biopsie percutanée (cf chapitre IX) :

La biopsie percutanée permet une analyse rapide du fait du faible volume de la carotte biopsique et de l'absence de macroscopie.

Les résultats histologiques sont obtenus en 24 heures ou en 72 heures si une immuno-histochimie est nécessaire.

2. La biopsie extemporanée :

L'analyse extemporanée d'une tumeur du rein n'a d'intérêt que si elle modifie le geste chirurgical.

Elle est envisageable dans trois situations:

- en cas de chirurgie conservatrice pour apprécier le stade pathologique et une éventuelle multi-focalité,
- dans les tumeurs kystiques pour le diagnostic de malignité,
- dans les hématomes spontanés de la loge rénale.

Deux biopsies tumorales emportant la capsule doivent être faites pour préciser le stade pathologique local. Il faut une attention particulière pour sélectionner les deux sites les plus douteux. Par contre, il n'y a pas de standard dans l'évaluation du lit tumoral qui doit être analysé systématiquement pour préciser le caractère complet de l'exérèse.

Tous les prélèvements doivent être adressés non fixés au pathologiste et analysés immédiatement au bloc opératoire ou au laboratoire.

L'analyse extemporanée se pratique avec un microtome à congélation qui permet de réaliser des coupes entre 5 et 10 microns.

L'analyse extemporanée permet de détecter 87% des effractions capsulaires avec envahissement de la graisse péri-rénale. Il y a cependant une perte de sensibilité (70%) lorsque la tumeur mesure moins de 5 cm de diamètre [11].

3. La pièce opératoire :

La pièce de néphrectomie élargie parvient au laboratoire d'anatomie pathologique dans les plus brefs délais.

La pièce opératoire est fixée au formol tamponné à 10%, cette fixation dure 24 à 48 heures selon la taille de la tumeur.

L'étude macroscopique se fait au 3^e jour sur une coupe sagittale et des coupes étagées tous les 0,5 cm à la recherche de nodule satellite

Les prélèvements sont effectués au niveau de la tumeur (un prélèvement pour 1 cm de tumeur), de la graisse rénale en regard de la tumeur, des nodules satellites éventuels, du hile rénal et de la surrénale. Les tissus prélevés sont placés dans des cassettes pour inclusion en paraffine et coupe au microtome (3 µ).

Les lames paraffinées sont colorées avec de l'hémalum (HES).

4. Interprétation

L'interprétation histologique est possible au 5^e jour (Tableau 6).

Tableau 6. Chronologie de l'examen anatomo-pathologique.

Transport de la pièce au laboratoire	J0
Fixation de la pièce au formol	J+2
Examen macroscopique	J+3
Technique histologique complète	J+4
Interprétation et diagnostic	J+5
Examen immuno-histochimique	J+7

Le compte rendu anatomo-pathologique doit préciser les éléments pronostiques habituels et intégrer la classification moderne des carcinomes à cellules rénales avec ses 6 types histologiques distincts. En cas de difficulté diagnostique, le pathologiste utilise des colorations spécifiques ou des techniques d'immuno-histochimie. La biologie moléculaire fait progressivement son entrée dans les compte-rendus anatomo-pathologiques pour distinguer les tumeurs de diagnostic difficile.

5. Compte rendu

Le compte rendu anatomo-pathologique est divisé en 4 parties (Tableau 7) :

- la description macroscopique permet de décrire le siège, les dimensions et l'extension de la tumeur,
- l'histologie précise le type tumoral, le grade nucléaire et l'extension tumorale (graisse, surrénale, ganglions, veine),

- les investigations complémentaires comprennent des techniques d'immuno-histochimie et de génétique,
- les commentaires.

Enfin, le pathologiste établit la classification selon le stade, l'envahissement ganglionnaire et le grade.

Ce compte rendu est une proposition ayant pour but de fournir un support actualisé et moderne de communication entre le pathologiste et le clinicien.

II. Les autres tumeurs du rein

A. LES TUMEURS MALIGNES (Figure 5)

1. Les tumeurs primitives neuro-ectodermiques,
2. Les sarcomes,
3. Les lymphomes,
4. Les tumeurs de l'enfant chez l'adulte,
5. Les tumeurs secondaires du rein.

1. Les tumeurs neuro-ectodermiques du rein

Il s'agit de tumeurs rares incluant les tumeurs carcinoïdes et les carcinomes à petites cellules que l'on regroupe actuellement sous le terme de «PNET» (Primitive Neuro Ectodermic Tumor).

a) Les tumeurs carcinoïdes

Ces tumeurs surviennent dans la cinquième décennie [46].

En macroscopie, la tumeur est de couleur beige, le plus souvent volumineuse, bien limitée et comporte des remaniements hémorragiques.

En histologie, les aspects observés sont identiques à ceux des autres tumeurs carcinoïdes: tumeur d'architecture insulaire ou cordonale séparée par un fin tractus conjonctivo-vasculaire et composée de cellules argyrophiles révélées par l'examen immuno-histochimique (kératine, NSE, chromogranine A) [27,55].

b) Les carcinomes à petites cellules

Il s'agit de tumeurs d'évolution très péjorative que l'on regroupe sous le terme de «PNET» [51].

Ces tumeurs sont volumineuses, très extensives avec une invasion des structures locales.

En histologie, il existe des nappes tumorales de petites cellules, avec des foyers de nécrose et des embols vasculaires.

Un marquage immuno-histochimique MIC 2 (traduisant une translocation 11; 22) a été proposé. Sa spécificité est

Tableau 7 Compte rendu anatomo-pathologique : les items indispensables.

MACROSCOPIE					
Siège :	Rein droit	<input type="checkbox"/>	Rein gauche	<input type="checkbox"/>	
	Pôle sup.	<input type="checkbox"/>	Pôle inf.	<input type="checkbox"/>	Médiorénal <input type="checkbox"/>
	Multifocal	<input type="checkbox"/>			
Dimensions :		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> cm X		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> cm	
Extension :	Limitée au rein	oui		non	
	Graisse péri-rénale	oui		non	
	Veine rénale	oui		non	
HISTOLOGIE					
Types tumoraux :	C. claires	<input type="checkbox"/>	T. tubulo-papillaires	<input type="checkbox"/>	
	C. chromophobes	<input type="checkbox"/>	Oncocytomes	<input type="checkbox"/>	
	C. Tubes collecteurs	<input type="checkbox"/>	C. sarcomatoïdes	<input type="checkbox"/>	
	Autres	<input type="checkbox"/>			
Grade de Führman :	<input type="checkbox"/>				
Extension :	Graisse péri-rénale	oui		non	
	Surrénale	oui		non	
	Ganglions	oui		non	
	Veineuse :				
	micro-vaisseaux	oui		non	
	veine rénale	oui		non	
veine cave inférieure	oui		non		
INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES					
COMMENTAIRES					
		pT		pN	G

discutée puisqu'il serait également exprimé dans d'autres tumeurs du rein, notamment les tumeurs rhabdoïdes.

2. Les sarcomes du rein

Il s'agit de tumeurs malignes mésoenchymateuses qui représentent environ 1% de l'ensemble des tumeurs malignes du rein chez l'adulte.

Le diagnostic de sarcome doit être porté après élimination des formes sarcomatoïdes des carcinomes à cellules rénales, des formes sarcomateuses des néphroblastomes et des métastases rénales de sarcome des tissus mous [29].

En macroscopie, il s'agit essentiellement de tumeurs volumineuses (taille moyenne 19 cm).

On identifie les tumeurs suivantes: le fibrosarcome (type le plus fréquent), le léiomyosarcome, l'histiocytome fibreux malin, le liposarcome, le rhabdomyosarcome, l'ostéosarcome et le sarcome de Kaposi, décrit

dans des reins transplantés ou chez des malades du Sida, dont le pronostic est toujours sévère.

3. Les lymphomes du rein

Le diagnostic ne peut être établi qu'après avoir exclu un envahissement rénal et rétropéritonéal par un lymphome malin non Hodgkinien [5, 25, 61].

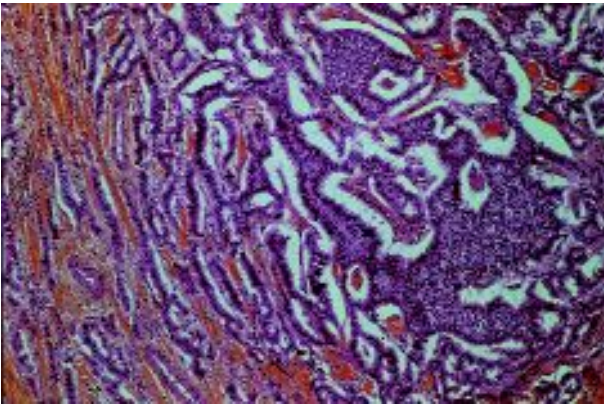
En macroscopie, il s'agit de lésions indurées, situées essentiellement au niveau du hile, parfois multinodulaires avec des ganglions lymphatiques hilaires. Ils peuvent également se développer sur des transplants rénaux.

En histologie, il s'agit essentiellement de lymphomes diffus à grandes cellules en général de phénotype B [30].

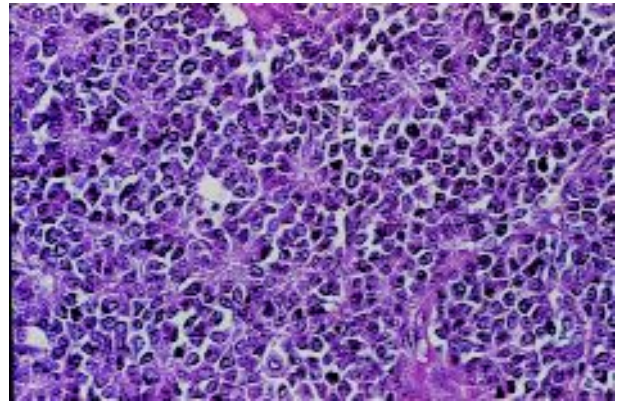
4. Les tumeurs du blastème de l'enfant chez l'adulte

Il s'agit essentiellement de néphroblastome, de la tumeur rhabdoïde et du sarcome à cellules claires [32].

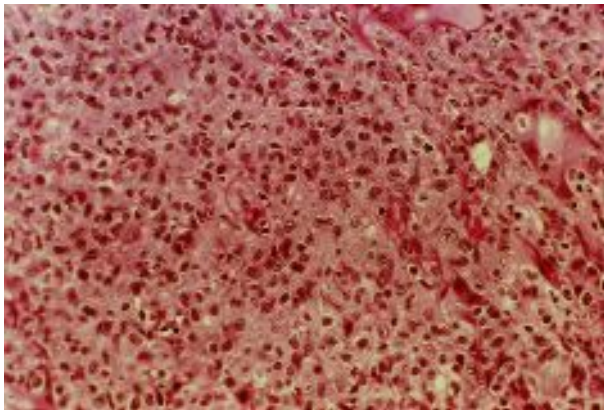
Figure 5 Les autres tumeurs malignes du rein.



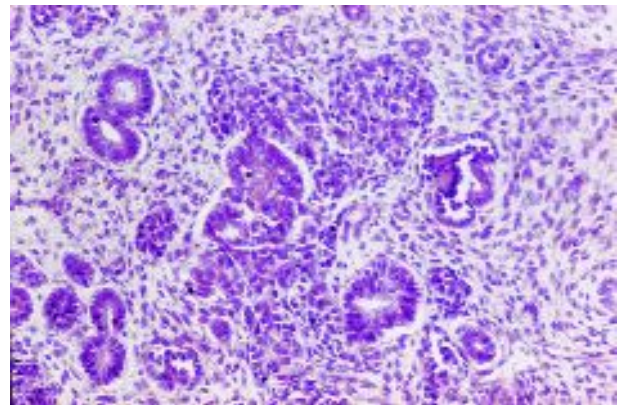
a) Tumeur carcinoïde (Gx100) : Prolifération d'architecture trabéculo-cordonale à cellules cubiques régulières de petite taille.



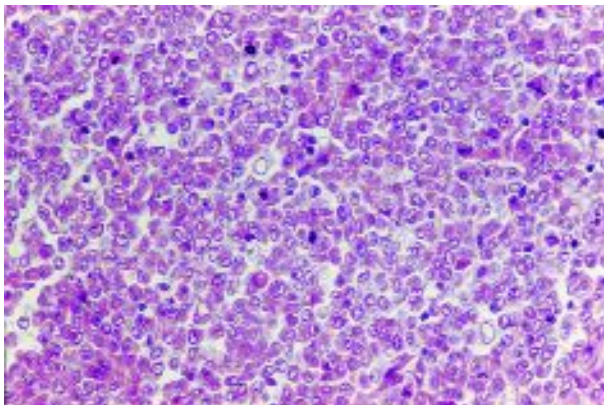
b) PNET (Gx400) : prolifération homogène de cellules tumorales rondes.



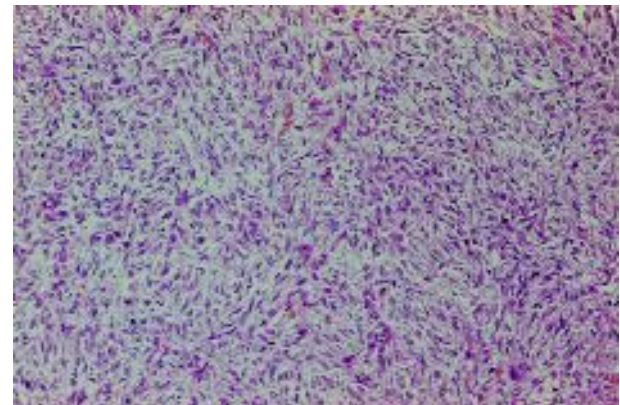
c) Lymphomes (Gx250) : prolifération de grandes cellules en général de phénotype B.



d) Néphroblastome (Gx250) : forme classique triphasique où s'associent blastème, formations tubulaires et glomérulaires, et mésenchyme.



e) Tumeur rhabdoïde (Gx400) : prolifération indifférenciée à cellules arrondies ou polygonales montrant une importante anisonucléose.



f) Sarcome à cellules claires (Gx250) : prolifération sarcomateuse de cellules fusiformes au cytoplasme clair.

a) *Le néphroblastome*

Il s'agit d'une tumeur rare chez l'adulte avec près de soixante cas rapportés dans la littérature.

Cette tumeur peut exister chez l'homme comme chez la femme avec des âges extrêmes de 17 à 63 ans.

En macroscopie, il s'agit d'une tumeur blanchâtre parfois kystique présentant de rares remaniements nécrotiques et hémorragiques.

En histologie, le diagnostic est relativement aisé lorsqu'il existe un aspect histologique typique comportant les trois contingents blastémateux, épithélial et mésenchymateux.

Le diagnostic est plus difficile lorsque l'aspect est seulement biphasique ou monophasique. Le plus souvent l'aspect épithélial fait évoquer le diagnostic de néphrome néphronogène. Les études immuno-histochimiques mettent en évidence un marquage positif des cellules tumorales avec des anticorps anti-cytokératine et une absence de marquage avec les anticorps anti-vimentine, anti-chromogranine A et anti-neurone spécifique éolase [47].

b) *Les tumeurs rhabdoïdes*

La véritable tumeur rhabdoïde n'a été décrite que chez l'enfant [6]. Chez l'adulte, seules des tumeurs ayant un aspect rhabdoïde ont été rapportées [78].

Pour ces tumeurs, le terme de «tumeur maligne indéterminée de nature indéterminée avec des cellules ressemblant à des cellules rhabdoïdes» doit être utilisé [4].

Ces tumeurs sont décrites comme ayant des plages de cellules de grande taille, peu cohésives, au cytoplasme éosinophile, renfermant une inclusion intra-cytoplasmique PAS positive.

Les noyaux de siège central, volumineux, parfois vésiculeux, ont des nucléoles bien visibles.

Les mitoses sont fréquentes. L'aspect de cette tumeur est très invasif.

Aux études immuno-histochimiques, il existe une positivité des inclusions et du cytoplasme avec les anticorps anti-cytokératine, anti-EMA, anti-NSE, anti-PS 100, anti-LCA, anti-PGFA. Ces tumeurs ont une expression du c-MYC identiques à la plupart des tumeurs pédiatriques ainsi qu'une translocation ou une délétion partielle du bras long du chromosome 22 qui est également présente dans le PNET.

c) *Les sarcomes à cellules claires*

Chez l'adulte, les rares cas rapportés ont eu une évolution défavorable avec une survie inférieure à trois ans [69].

L'aspect histologique est typique: prolifération monomorphe de cellules peu irrégulières aux noyaux clairs,

ovoïdes ou incisés et au cytoplasme peu visible. Ces cellules se disposent en nappes avec une trame vasculaire importante.

Ces sarcomes représentent 5% des tumeurs du rein de l'enfant et ont été isolées du groupe des néphroblastomes en 1978 par MARSDEN et MORGAN pour leur aptitude à donner des métastases osseuses précoces et leur mauvais pronostic.

5. Les tumeurs secondaires

Il s'agit le plus souvent de métastases bilatérales (70%). Les cancers primitifs responsables de métastases rénales sont les carcinomes bronchique, digestif, mammaire, du col utérin, du pancréas, de la prostate, du testicule et le mélanome [36].

L'aspect macroscopique montre deux formes: une forme multi-nodulaire avec des métastases le plus souvent de couleur blanchâtre et une forme massive tumorale déformant le rein.

L'aspect histologique n'a pas de signification particulière.

B. LES TUMEURS BÉNIGNES

On distingue les tumeurs bénignes épithéliales et mésenchymateuses.

1. Les tumeurs bénignes épithéliales

Ce sont les adénomes et les tumeurs de l'appareil juxta-glomérulaire.

a) *Les adénomes*

L'adénome papillaire se développe essentiellement dans le cadre de lésions de pyélonéphrite chronique ou de néphroangiosclérose [28].

Sur le plan macroscopique, il s'agit de lésions le plus souvent de petite taille, de couleur jaunâtre en position corticale. A l'examen histologique, il existe des structures papillaires composées de cellules basophiles avec une population inflammatoire et notamment des histiocytes spumeux.

L'adénome serait-il une forme de transition de tumeur maligne? L'existence d'anomalies chromosomiques évoquent pour certains une forme de transition vers la malignité [76].

L'adénome métanéphrique, également appelé néphrome néphronogène, est une lésion de consistance molle, homogène et de couleur beige [19, 39, 58, 67].

Il existe, à l'examen histologique, une prolifération de petits tubules parfois coalescents, délimitant des lumières virtuelles et composées de cellules basophiles rarement mitotiques.

Il peut exister des structures kystiques ainsi que des calcifications.

Le néphrome kystique, également appelé cystadénome multiloculaire, est une lésion unilatérale qui réalise un nodule volumineux le plus souvent polaire [59]. A l'examen macroscopique, il est composé de multiples cavités kystiques de taille variable. Elles sont revêtues d'un épithélium cubique et aplati séparées par des cloisons conjonctives où l'œdème et l'inflammation sont courants.

b) La tumeur à cellules juxta-glomérulaires

Il s'agit d'une tumeur rare chez le sujet jeune avec hypertension artérielle [8, 38].

Macroscopiquement, cette tumeur est corticale, encapsulée. A la coupe, il existe une coloration jaunâtre, parfois modifiée par des phénomènes hémorragiques.

A l'examen histologique, il existe une architecture endocrine avec des structures vasculaires bordées par des cellules aux noyaux arrondis, peu atypiques.

L'immuno-histochimie révèle la présence cytoplasmique de rénine; cette sécrétion n'est cependant pas exclusive de ce type de tumeur.

Cette tumeur est bénigne, mais son pronostic est lié à l'hypertension artérielle.

2. Les tumeurs bénignes mésenchymateuses

Il s'agit de tumeurs conjonctives qui sont peu différentes de celles observées dans les tissus mous [37].

a) L'angiomyolipome est la plus fréquente des tumeurs solides bénignes du rein. Il s'agit d'une lésion pluritissulaire qui contient en proportions variables des vaisseaux anormaux, des cellules musculaires lisses et du tissu adipeux mature. La présence de graisse qui n'est pas normalement présente au sein du parenchyme rénal le fait considérer comme un choristome (tumeur développée au dépens d'un tissu qui n'est pas présent normalement dans l'organe considéré) et non comme un hamartome.

Cette lésion intéresse la femme jeune avec une tumeur unique et isolée dans 90% des cas. Dans la plupart des cas, la tumeur est asymptomatique et découverte de façon fortuite. Cette lésion est néanmoins caractérisée par son caractère hémorragique responsable d'hématurie ou de rupture spontanée de la tumeur dans le rétro-péritoine. Cette caractéristique est liée au volume tumoral : 90% des lésions symptomatiques ont un diamètre égal ou supérieur à 4 cm.

L'angiomyolipome peut être associé à d'autres lésions tumorales dans certaines phacomatoses (sclérose tubéreuse de Bourneville). Il est alors fréquemment bilatéral et multi-focal.

L'angiomyolipome a typiquement une forme arrondie

ou ovulaire et déforme la capsule rénale qui apparaît soulevée par une masse de consistance molle.

A la coupe, la tumeur est fréquemment remaniée par des phénomènes hémorragiques ou nécrotiques. Les calcifications sont exceptionnelles.

La fréquence de l'hémorragie tumorale, la possibilité d'un développement exorénal et le polymorphisme des éléments myomateux ont parfois conduit à des diagnostics erronés de sarcomes d'autant qu'on retrouve parfois des atypies cytologiques.

b) Le fibrome de la médullaire rénale, de couleur blanchâtre, qui se développe sous forme de petits nodules au niveau des papilles.

c) Le léiomyome, de couleur blanchâtre également, de consistance ferme, disposé en position sous-capsulaire.

d) Le lipome, également cortical, de couleur jaunâtre.

e) L'hémangiome, de taille variable, diffus ou limité, parfois caverneux pouvant entraîner des hématuries.

f) Le lymphangiome.

g) Le néphrome mésoblastique, appelé également tumeur de Bolande. Cette lésion volumineuse, parfois remaniée, est le plus souvent d'évolution favorable chez l'adulte [24]. Elle est composée de faisceaux de cellules fusiformes englobant les structures kystiques épithéliales [7].

CONCLUSION

Pour clore ce chapitre sur l'anatomie pathologique, nous rappellerons que le carcinome à cellules rénales représente la majorité des tumeurs malignes primitives du rein et que les corrélations précises entre l'histologie et la génétique moléculaire permettent une meilleure approche diagnostique et pronostique et une meilleure compréhension de la tumorigénèse rénale.

L'essentiel

- FUHRMAN S.A., LASKY L.C., LIMAS C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinomas. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1982, 6, 655-663.
- KOVACS G. Molecular cytogenetics of renal cell tumors. *Adv. Cancer Res.*, 1993, 62, 89-124.
- MURPHY W.M., BECKWITH J.B., FARROW G.M. Tumors of the kidney, bladder and related urinary structures. In : *Atlas of Tumor Pathology*. Washington Armed Forces Institute of Pathology, vol.11, p. 1, 1994.
- THOENES W., STORKEL S., RUMPLET H.J. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. *Pathol. Res. Pract.*, 1986, 181, 125-143.
- WEISS L.M., GELB A.B., MEDEIROS L.J. Adult renal epithelial neoplasms. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1995, 103, 624-635.

REFERENCES

1. AKHTAR M., KARDAR H., LINJAWI T., McCLINTOCK J., ALI M.A. Chromophobe cell carcinoma of the kidney: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1995, 19, 1245-1256.
2. AMIN M.B., CORLESS C.L., RENSHAW A.A., TICKOO S.K., KUBUS J., SCHULTZ D.S. Papillary (Chromophil) Renal Cell Carcinoma: Histomorphologic Characteristics and Evaluation of Conventional Pathologic Prognostic Parameters in 62 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1997, 21, 621-635.
3. AMIN M.B., CROTTY T.B., TICKOO S.K., FARROW G.M. Renal oncocytoma: reappraisal of morphologic features with clinicopathologic findings in 80 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1997, 2, 1-12.
4. BECKWITH J.B. Primitive neuroepithelial tumors of kidney. *Arch. Anat. Cytol. Pathol.*, 1996, 44, 54.
5. BENCHEKROUN A., BELAHNECH Z., BENSLIMANE L., FARIH MY H., ASSEM F., FAIK M., MARZOUK M. Les lymphomes du rein. *Prog. Urol.*, 1991, 1, 593-599.
6. BOCCON-GIBOD L. Tumeur rhabdoïde du rein. *Arch. Anat. Cytol. Pathol.*, 1992, 40, 329-332.
7. BOCCON-GIBOD L., BEN LAGHA N. Néphrome mésoblastique congénital atypique (tumeur de Bolande atypique). *Arch. Anat. Cytol. Pathol.*, 1992, 40, 333-336.
8. BRETHEAU D., LECHEVALLIER E., COULANGE C. Tumeurs rares du rein. *Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), Néphrologie-Urologie*, 18-096-A-20, 1995, 7p.
9. BRETHEAU D., LECHEVALLIER E., de FROMONT M., SAULT M.C., RAMPAL M., COULANGE C. Prognostic value of nuclear grade of renal cell carcinoma. *Cancer*, 1995, 76, 12, 2543-2549.
10. BUGERT P., KOVACS G. Molecular differential diagnosis of renal cell carcinomas by microsatellite analysis. *Am. J. Pathol.*, 1996, 149, 2081-2088.
11. CAMPBELL S.C., FICHTNER J., NOVICK A.C., STEINBACH F., STORCKLE M., KLEIN E.A., FILIPAS D., LEVIN E. Intraoperative evaluation of renal cell carcinoma: a prospective study of the role of ultrasonography and histopathological frozen sections. *J. Urol.*, 1996, 155, 1191-1195.
12. CARTER M.D., THA S., McLoughlin M.G., OWEN D.A. Collecting duct carcinoma of the kidney : a case report and review of the literature. *J. Urol.*, 1992, 147, 1096-1098.
13. CASTREN J.P., KUOPIO T., NURMI M.J., COLLAN Y.U. Nuclear morphometry in differential diagnosis of renal oncocytoma and renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 1995, 154, 1302-1306.
14. CAVAZZANA A.O., PRAYER-GALETTI T., TIRABOSCO R., MACCIOMEI M.C., STELLA M., LANIA L., CANNADA-BARTOLI P., SPAGNOLI L.G., PASSERINI-GLAZEL G., PAGANO F. Bellini duct carcinoma : a clinical and in vitro study. *Eur. Urol.*, 1996, 30, 340-344.
15. COCHAND-PRIOU B., CARIU G., HOANG C., DAHER A., WASSEF M., GALIAN Ph. Les tumeurs tubulo-papillaires du rein. *Ann. Pathol.*, 1990, 10, 37-39.
16. COCHAND-PRIOU B., MOLINIE V., VIELLEFOND A. Les tumeurs oncocytaires du rein. Analyse des connaissances actuelles et création d'un groupe d'étude. *Arch. Anat. Cytol. Pathol.*, 1992, 40, 244-249.
17. COULANGE C., BRETHEAU D. Enquête épidémiologique nationale annuelle sur les tumeurs du rein (avril 1993-mars 1994 : 970 patients). *Prog. Urol.*, 1995, 5, 529-539.
18. CROTTY T.B., FARROW G.M., LIEBER M.M. Chromophobe cell renal carcinoma: clinicopathological features of 50 cases. *J. Urol.*, 1995, 154, 964-967.
19. DANIEL L., BRANQUET M., de FROMONT M., MIANNE D. Néphrome néphronogène. *Médecine et Armées*, 1997, 25, 7-10.
20. De FROMONT M.: Le grading cytologique de Furhman (valeur prédictive dans l'étude des adénocarcinomes du rein). In: Synthèses et Recommandations en Onco-Urologie. Edité par C.C. Abbou et B. Lobel. Paris: Progrès en Urologie, 1993, 2, VI, 193-195.
21. DELAHUNT B., THORWTON A. Renal cell carcinoma. A historical perspective. *J. Urol. Pathol.*, 1996, 4, 31-49.
22. De LONG W.H., SAKR W., GRIGNON D.J. Chromophobe renal cell carcinoma. A comparative histochemical and immunohistochemical study. *J. Urol. Pathol.*, 1996, 4, 1-8.
23. DESLIGNERES S. Tumeurs kystiques à cellules claires du rein. *Arch. Anat. Cytol. Pathol.*, 1992, 40, 255-260.
24. DESLIGNERES S., FLAM T., VACHER-LAVENU M.C., DEBRE B. Tumeur rénale exceptionnelle chez une jeune femme: le néphrome mésoblastique cellulaire ou atypique à forme partiellement kystique. *Arch. Anat. Cytol. Pathol.*, 1992, 40, 297-300.
25. DIMOPOULOS M.A., MOULOPOULOS L.A., COSTANTINIDES C., DELIVELIOTIS C., PANTAZOPOULOS D., DIMOPOULOS C. Primary renal lymphoma : a clinical and radiological study. *J. Urol.*, 1996, 155, 1865-1867.
26. DORE B., IRANI J., AUGUSTI M., LAPLACE F., AUBERT J. Le cancer sarcomatoïde du rein de l'adulte : à propos de 7 observations. *Prog. Urol.*, 1991, 1, 561-574.
27. EL-NAGGAR A.K., TRONCOCO P., ORDONNEZ N.G. Primary renal carcinoid tumor with molecular abnormality characteristic of conventional renal cell neoplasms. *Diag. Mod. Pathol.*, 1995, 4, 48-53.
28. FARIA V., REIS M., TRIGUEIROS D. Renal adenoma : identification of two histologic types. *Eur. Urol.*, 1994, 26, 170-175.
29. FARROW G.M., HARRISSON E.G., UTZ D.C. Sarcomas and sarcomatoid and mixed malignant tumors of the kidney in adults. *Cancer*, 1968, 22, 556-557.
30. FERRY, HARRIS, PAPANICOLAOU, YOUNG. Lymphoma of the kidney : a report of 11 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1995, 19, 134-144.
31. FLEMING S. The impact of genetics on the classification of renal carcinoma. *Histopathology*, 1993, 22, 89-92.
32. FLEMING S. Mixed and embryonal renal tumours in adults. *Curr. Diag. Pathol.*, 1994, 1, 32-40.
33. FONDIMARE A., BERTRAND G., LAGADEC D. Carcinome des tubes de Bellini ou carcinome des tubes collecteurs rénaux. *Arch. Anat. Cytol. Pathol.*, 1992, 40, 281-283.
34. FOURNET J.C., BEROU D., AUSTRUY E., LEONARD C. Aspects génétiques des tumeurs rénales de l'adulte. *Arch. Anat. Cytol. Pathol.*, 1992, 40, 301-306.
35. FUHRMAN S.A., LASKY L.C., LIMAS C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinomas. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1982, 6, 655-663.
36. FUJIMOTO H., CHITOSE K., TOBISU K.I., YAMAZAKI N., SAKAMOTO M.I., KAKIZOE T. Solitary renal melanoma ? A case with long survival after initial treatment. *Urol.*, 1995, 153, 1887-1889.

37. GRIGNON D.J., RO J.Y., AYALA A. G. Mesenchymal tumors of the kidney. In : Tumors and tumor-like conditions of the kidneys and ureters. Edited by J.N. Eble. New York : Churchill Livingstone, 1990.
38. HAAB F., DUCLOS J.M., GUYENNE T., PLOUIN PF., CORVOL P. Renin secreting tumors : diagnosis, conservative surgical approach and long-term results. *J. Urol.*, 1995, 153, 1781-1784.
39. HUBERT J., LEMELLE J.L., GRIGNON Y., NODARI F., MANGIN P. Le néphrome néphronogène: tumeur bénigne du rein de l'adulte. A propos de 2 cas. *Prog. Urol.*, 1996, 6, 98-102.
40. KADESKY K.T., FULGHAM P.F. Bilateral multifocal oncocytoma : case report and review of the literature. *J. Urol.*, 1993, 150, 1227-1228.
41. KENNEDY S.M., MERINO M.J. LINEHAN W.M., ROBERTS J.R., ROBERTSON C.N., NEUMANN R.D. Collecting duct carcinoma of the kidney. *Hum. Pathol.*, 1990, 21, 449-456.
42. KOVACS A., KOVACS G. Low chromosome number in chromophobe renal cell carcinoma. *Genes Chromosom Cancer*, 1992, 4, 267-268.
43. KOVACS G. Molecular cytogenetics of renal cell tumors. *Adv. Cancer Res.*, 1993, 62, 89-124.
44. KOVACS G. Molecular differential pathology of renal cell tumors. *Histopathology*, 1993, 22, 1-8.
45. KOVACS G., FUZESI L., EMANUAL A., KUNG H.F. Cytogenetics of papillary renal cell tumors. *Genes chromosom Cancer*, 1991, 3, 249-255.
46. KRISHNAN B., TRUONG L.D., SALEH G., SIRBASKU D.M., SLAWIN K.M. Horseshoe kidney is associated with an increased relative risk of primary renal carcinoid tumor. *J. Urol.*, 1997, 157, 2059-2066.
47. LESOURD A., LE THAI B., TEILLAC P., BROCHERIOU C. Néphroblastome de l'adulte: à propos de 2 cas dont un avec étude immunohistochimique. *Arch. Anat. Cytol. Pathol.*, 1996, 44, 46-48.
48. LICHT M.R. Renal adenoma and oncocytoma. *Sem. Urol. Oncol.*, 1995, 13, 262-266.
49. LICHT M.R., NOVICK A.C., TUBBS R.R., KLEIN E.A., LEVIN H.S., STREEM S.B. Renal oncocytoma : clinical and biological correlates. *J. Urol.*, 1993, 150, 1380-1383.
50. MANCILLA-JIMENEZ R., STANLEY R.J., BLATH R.A. Papillary renal cell carcinoma: a clinical, radiologic, and pathologic study of 34 cases. *Cancer*, 1976, 38, 2469-2480.
51. MARLEY E.F., LIAPIS H., HUMPHREY P.A., NADLER R.B., SIEGEL C.L., ZHU X., BRANDT J.M., DEHNER L.P. Primitive neuroectodermal tumor of the kidney - Another enigma: a pathologic, immunohistochemical, and molecular diagnostic study. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1997, 21, 354-359.
52. MEDEIROS L.J., GELB A.B., WEISS L.M. Renal cell carcinoma. Prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. *Cancer*, 1988, 61, 1639-1651.
53. MOLINIE V., DAUGE-GEFFROY M.C., COCHAND-PRIOU B., VIELLEFOND A. Tumeurs tubulo-papillaires du rein. Une entité à part de pronostic discuté. *Arch. Anat. Cytol. Pathol.*, 1992, 40, 261-265.
54. MOLINIE V., DAUGE-GEFFROY M.C., DELMAS V., POTET F. Adénocarcinome rénal avec sécrétion de rénine, simulant un oncocytome. A propos d'un cas chez une femme enceinte, avec étude histologique et immunohistochimique. *Arch. Anat. Cytol. Pathol.*, 1992, 40, 284-288.
55. MOLINIE V., LIGUORY-BRUNAUD M.D., CHICHE R. Carcinoïde primitif du rein. A propos d'une observation avec étude immunohistochimique. *Arch. Anat. Cytol. Pathol.*, 1992, 40, 289-293.
56. MORELL-QUADRENY L., GREGORI-ROMERO A., CARDA-BATALLA C., LOMBART-BOSCH A. Renal oncocytomas (typical and atypical variants) a pathologic, immunohistochemical, morphometric and flow cytometric differential study of 14 cases with cytogenetic study. *Int. J. Surg. Pathol.*, 1996, 3, 219-228.
57. MORRA M.N., DAS S. Renal oncocytoma : a review of histogenesis, histopathology, diagnosis and treatment. *J. Urol.*, 1993, 150, 295-302.
58. MOTTET N., DAGUES F., PIGNODEL C., LE PELLE C., EL SANDID M., BEN NAHOUM K., COSTA P., LOUIS J.F., MARTY-DOUBLE C., NAVRATIL H. Le néphrome néphronogène rénal : une tumeur exceptionnelle peu connue. A propos d'un cas révélé par une pyélonéphrite xantho-granulomateuse. *Prog. Urol.*, 1994, 4, 251-255.
59. MOUTON A., LEO J.P., LUCAS V., MARTIN F., KAPFER J. Néphrome kystique chez l'adulte. *Arch. Anat. Cytol. Pathol.*, 1992, 40, 294-296.
60. MURPHY W.M., BECKWITH J.B., FARROW G.M.: Tumors of the kidney, bladder and related urinary structures. In: Atlas of Tumor Pathology. Washington : Armed Forces Institute of Pathology, vol. 11, P. 1, 1994.
61. OKUNO S.H., HOYER J.D., RRISTOW K., WITZIG T.E. Primary renal non-Hodgkin's lymphoma. An unusual extranodal site. *Cancer*, 1995, 75, 2258-2261.
62. PRESTI J.C., RAO PH., CHEN Q., et al. Histopathological, cytogenetic, and molecular characterization of renal cortical tumors. *Cancer Res.*, 1991, 51, 1544-1552.
63. PUNGA-MAOLE M.L., HUBERT J., GRIGNON Y., FLOQUET J., MANGIN P. Les tumeurs tubulo-papillaires du rein. Particularités cliniques, histologiques et cytogénétiques. A propos de 15 nouvelles observations. *Prog. Urol.*, 1994, 4, 977-986.
64. RENSCHAW A.A., HENSKE E.P., LOUGHLIN K.R., SHAPIRO C., WEINBERG D.S. Aggressive variants of chromophobe renal cell carcinoma. *Cancer*, 1996, 78, 1756-1761.
65. RO J.Y., AYALA A.G., SELLA A., SAMUELS M.L., SWANSON D.A. Sarcomatoid renal cell carcinoma: clinicopathologic: a study of 42 cases. *Cancer*, 1987, 59, 516-526.
66. ROUSSEAU T., LESOURD A., MERIA P., DESGRANDCHAMPS F., CUSSENOT O., CORTESSE A., TEILLAC P., LE DUC A. Le carcinome des tubes de Bellini. *Prog. Urol.*, 1995, 5, 402-406.
67. SAINT-ANDRE J.P., GUYETANT S., CROUE A., ROUSSELET M.C., FABIANI B., COUPRIS L. Le néphrome néphronogène. *Arch. Anat. Cytol. Pathol.*, 1992, 40, 266-271.
68. SAINT-ANDRE J.P., VIELLEFOND A., SAULT M.C., de FROMONT M., CROUE A. Pourquoi et comment grader les carcinomes rénaux? *Arch. Anat. Cytol. Pathol.*, 1992, 40, 238-243.
69. SOTELO-AVILA C., GONZALES-GRUSSI F., SADOWINSKI S. Clear cell sarcoma of the kidney: a clinicopathologic study of 21 patients with long term follow-up evaluation. *Hum. Pathol.*, 1986, 16, 1219-1230.
70. STEINER G., SIDRANSKY D. Molecular differential diagnosis of renal carcinoma. From microscopes to microsatellites. *Am. J. Pathol.*, 1996, 149, 1791-1795.
71. STORKEL S.F.: Classification of renal cell carcinoma: correlation of morphology and cytogenetics. In: Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. Edited by N.J. Vogelzang, P.T. Scardino,

- W.U. Shipley, D.S. Coffey. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, III, 12, 179-186.
72. STORKEL S., STEART P.V., DRENCKHAHN D., THOENES W. The human chromophobe cell renal carcinoma: its probable relation to intercalated cells of the collecting duct. *Virchow Archiv. B Cell Pathol.*, 1989, 56, 237-245.
73. STORKEL S., van den BERG E. Morphological classification of renal cancer. *World J. Urol.*, 1995, 13, 153-158.
74. THOENES W., STORKEL S., RUMPELT H.J. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. *Pathol. Res. Pract.*, 1986, 181, 125-143.
75. THOENES W., STORKEL S., RUMPELT H.J., MOLL R., BAUM H.P., WERNER S. Chromophobe cell carcinoma and its variant. A report on 32 cases. *J. Pathol.*, 1988, 155, 277-287.
76. Van den BERG E., van der HOUT A.H., OOSTERHUIS J.W., STORKEL S., DIJKHUIZEN T., DAM A., ZWEERS H.M.M., MENSINK H.J.A., BUYS C.H.C.M., de JONG B. Cytogenetic analysis of epithelial renal-cell tumors: relationship with a new histopathological classification. *Int. J. Cancer*, 1993, 55, 223-227.
77. VIELLEFOND A., PARADIS V., GROS P., BOUVIER R., CROUE A., SAINT-ANDRE J.P. Est-il utile d'isoler parmi les carcinomes du rein, une variante à cellules chromophobes ? *Arch. Anat. Cytol. Pathol.*, 1992, 40, 250-254.
78. VUJANIC G.M., SANDSTEDT B., HARMS D., BOCCON-GIBOD L., DELEMARRES J.F.M. Rhabdoid tumour of kidney: a clinicopathological study of 22 patients from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) nephroblastoma file. *Histopathology*, 1996, 28, 333-340.
79. WEISS L.M., GELB A.B., MEDEIROS L.J. Adult renal epithelial neoplasms. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1995, 103, 624-635.
80. ZBAR B., TORY K., MERINO M., SCHMIDT L., GLENN G., CHOYKE P., WALTHER M.C.M., LERMAN M., LINEHAN W.M. Hereditary papillary renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 1994, 151, 561-566.