




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



Le point sur les différents types histologiques de cancer du rein et leur traitement spécifique

Update on the different histological types of renal cell carcinoma and their specific treatment

Y. Neuzillet^{1,*}

D'après les communications de N. Rioux-Leclercq² et B. Escudier³

¹ Service d'Urologie, Hôpital Foch, 40, rue Worth, 92151 Suresnes, France

² Service d'Anatomopathologie, CHU Pontchaillou, 2, rue Henri le Guilloux, 35033 Rennes cedex 9, France

³ Institut Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif, France

MOTS CLÉS

Cancer du rein ;
Histologie ;
Thérapies ciblées

KEYWORDS

Renal cell carcinoma;
Histology;
Targeted therapy

Résumé

Il existe 9 types histologiques carcinomes rénaux. Le plus fréquent est le carcinome à cellules rénales claires, dont le traitement est bien codifié et qui a pour principaux diagnostics différentiels le carcinome kystique multiloculaire à cellules claires ou le carcinome associé à une translocation Xp11-2. Les traitements sont possiblement différents dans les histologies rares, avec un possible intérêt du sorafénib dans le carcinome rénal chromophile, des inhibiteurs de mTOR dans les carcinomes rénaux papillaires et de la chimiothérapie dans les carcinomes de Bellini.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

There are 9 histological types of renal carcinoma. The most frequent is the renal clear cell carcinoma that has the multilocular cystic renal cell carcinoma and the Xp11-2 translocation renal cell carcinoma as main differential diagnosis and for which treatment is standardized. In other histologic forms, the most efficient medical treatments of metastatic diseases may be: sorafenib in the chromophobe renal cell carcinoma, mTOR inhibitors in papillar renal carcinomas, chemotherapy in Bellini carcinoma.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Dans la dernière classification WHO 2004 les pathologistes ont démembré plus de 40 types histologiques de tumeurs rénales, dont 9 carcinomes rénaux (CCR). Les carcinomes du rein les plus fréquents sont le carcinome à cellules claires, le carcinome chromophile, les carcinomes papillaires, avec deux sous-types, 1 et 2, et le carcinome de Bellini [1]. Ces quatre entités ont une présentation clinique et un risque évolutif différents avec des aspects histologiques très hétérogènes et parfois très trompeurs, un profil cytogénétique et moléculaire spécifique, et, de ce fait le diagnostic histopathologique des tumeurs rénales détermine la prise en charge thérapeutique du patient.

Carcinome à cellules rénales claires du rein (CCRC)

C'est une tumeur très hétérogène, classiquement jaune chamois, très hémorragique, avec dans un tiers des cas des embolies dans la veine rénale, et qui envahit facilement la graisse péri-rénale ou la graisse hilaire. Histologiquement cette tumeur est constituée de cellules optiquement vides, car très riches en lipide et en glycogène, et qui s'associent à une stroma-réaction vasculaire très développée avec de nombreux remaniements hémorragiques. Dans les hauts grades de Fuhrman, l'aspect clair des cellules a tendance à disparaître et les cellules deviennent éosinophiles, ce qui est un piège diagnostique. Une composante sarcomatoïde peut être présente. Cette composante sarcomatoïde n'est absolument pas spécifique des CCRC, mais peut être observée dans tous les types de CCR. Sur le plan cytogénétique et moléculaire, les CCRC présentent, de façon quasi-pathognomonique, des délétions du chromosome 3 et, dans 60 %-70 % des cas dans les formes sporadiques, une anomalie du gène VHL. Trois voies moléculaires sont actuellement connues pour être activées à un moment de la carcinogénèse de ces tumeurs : la voie VHL/HIF/VEGF, la voie mTOR et la voie des MAP kinases qui agissent sur la transcription de gènes contrôlant la néoangiogénèse, la prolifération, la croissance et la survie cellulaire [2].

Deux diagnostics différentiels sont à connaître (Fig. 1) :

- Le carcinome kystique multiloculaire à cellules claires, qui se présente toujours comme un kyste Bosniak 3 ou 4, donc atypique, multiloculaire, formé de grandes cavités kystiques dans la paroi desquelles on retrouve des amas de cellules carcinomateuses claires, toujours de bas grade de Fuhrman. Son pronostic est toujours favorable. Il n'a pas été rapporté de cas de récurrence, de métastase ni de

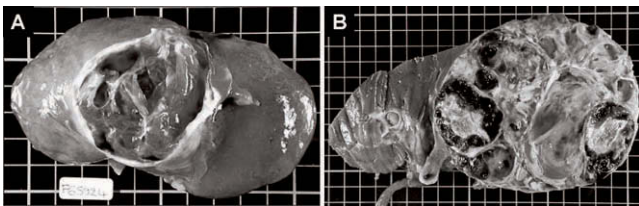


Figure 1. Carcinome kystique multiloculaire à cellules claires (A) et carcinome associé à une translocation Xp11.2 (B), diagnostics différentiels du MLRC kystique.

décès. Il faut donc le différencier des formes kystiques de CCRC [3].

- Le carcinome associé à une translocation Xp11.2, qui est le carcinome à cellules claires le plus fréquent chez l'enfant et du sujet jeune. Il se traduit macroscopiquement par une tumeur très hétérogène, kystique, hémorragique et irrégulière. Sur le plan histologique, l'architecture est complexe, à la fois papillaire et solide, formée à la fois de cellules éosinophiles et de cellules claires. Ce carcinome est associé à une translocation spécifique impliquant la région Xp11.2 qui aboutit à un gène de fusion de TFE3 (situé sur le chromosome X) soit avec PRCC (chromosome 1), soit avec ASPL (chromosome 17). La protéine de fusion peut être mise en évidence par immunohistochimie par un anticorps anti-TFE3. Ces tumeurs sont de mauvais pronostic [4-6].

Du point de vue thérapeutique, tous les algorithmes de traitement ont été établis avec les CCRC. Les anti-VEGF y trouvent leur meilleur rationnel du fait de l'activation fréquente de la voie VHL/HIF/VEGF. Le traitement des carcinomes associés à une translocation Xp11.2 ne présente pas de différence comme l'a montré la série française de 53 patients, qui est la plus grande série mondiale, et, où les taux de réponse au sunitinib en première ligne ont été de 36 % contre 11 % avec les cytokines [7]. Dans les CCRC ayant une composante sarcomatoïde, les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) sont probablement moins actifs [8]. Certains auteurs ont proposé un traitement par chimiothérapie. La série américaine de 38 patients traités par doxorubicine + gemcitabine a montré une réponse ou une stabilisation dans 16 % des cas, avec un pronostic qui était très péjoratif puisque la survie globale moyenne a été de 8,8 mois [9].

En conclusion, les principaux diagnostics anatomo-pathologiques différentiels du CCRC sont le carcinome kystique multiloculaire à cellules claires et le carcinome associé à une translocation Xp11.2.

Carcinome rénal chromophile (CCRCh)

Il représente environ 10 % des tumeurs du rein de l'adulte, avec un sex-ratio égal entre l'homme et la femme. Il faut absolument le différencier de l'oncocytome qui est une tumeur strictement bénigne du rein.

Macroscopiquement, c'est une tumeur jaune d'or, assez bien limitée, sans cicatrice centrale contrairement à l'oncocytome. Sur le plan histologique, les cellules ont un cadre cytoplasmique marqué avec de petits noyaux fripés, entourés d'un halo clair. En immunohistochimie, le CCRCh se caractérise par un marquage membranaire et cytoplasmique de la cytokeratine 7 alors que dans l'oncocytome ce marquage est focal et présente un renforcement périnucléaire. En cytogénétique, le CCRCh est très souvent hypodiploïde avec de nombreuses pertes chromosomiques. Le pronostic est dans 86 % des cas favorables, avec des tumeurs de petites tailles et de bas grades de Fuhrman, mais dans 10 % des cas, ces tumeurs peuvent être agressives. C'est le type histologique qui est le plus souvent associé à une composante sarcomatoïde.

La forme particulière à connaître est la forme hybride associant des foyers d'oncocytome et de CCRCh qui sont très

rarement sporadiques, plus souvent associés à la maladie de Birt-Hogg-Dubé, où coexistent des lésions cutanées (fibro-folliculome) de la face et du thorax et des kystes pulmonaires responsables de pneumothorax. Le pronostic de ces formes hybrides est très favorable à l'inverse des CCRCh [10].

Sur le plan thérapeutique, la plus grosse série de carcinomes rénaux chromophobes métastatiques a recensé seulement 20 cas et il est difficile d'en tirer des conclusions scientifiques solides [11]. Le taux de réponse aux TKI a été de 25 %, avec, semble-t-il, une efficacité supérieure du sorafénib par rapport au sunitinib.

En conclusion, CCRCh et oncocytome sont des diagnostics anatomopathologiques différentiels et peuvent être distingués par leurs caractéristiques de marquage cellulaire à la cytokératine 7. La supériorité du sorafénib dans cette histologie rare reste à confirmer.

Carcinome rénal papillaire (CCRP)

Le spectre des tumeurs rénales papillaires est très large et on retrouve un certain nombre de tumeurs rénales bénignes ou malignes qui présentent une architecture papillaire. Les plus fréquents sont CCRP de sous-type 1 ou 2 qu'il faut bien différencier [12]. Le sous-type 1 se présente comme une tumeur bien limitée, friable, jaune blanchâtre, qui se traduit histologiquement par une architecture papillaire prédominante où les papilles sont centrées par des histiocytes spumeux et les cellules sont petites, cubiques avec peu de cytoplasme, pas de stratification nucléaire ni d'atypie. Ce sont des tumeurs le plus souvent de bon pronostic, de bas grade de Fuhrman. Elles peuvent être multiples et/ou bilatérales dans l'insuffisance rénale chronique ou dans certaines formes héréditaires. Le sous-type 2 se présente macroscopiquement comme une tumeur agressive, hétérogène, hémorragique, souvent infiltrant la graisse, avec fréquemment des embolies vasculaires. Histologiquement les papilles sont tapissées de grandes cellules cylindriques à cytoplasme éosinophile avec des noyaux très nucléolés et une pluristratification nucléaire. Ces tumeurs sont plus souvent de mauvais pronostic, de haut grade de Fuhrman. Sur le plan moléculaire, certains auteurs pensent qu'il y aurait un événement précoce commun à ces deux sous-types de CCRP, qui serait une anomalie du proto-oncogène MET situé sur le bras long du chromosome 7, mais du point de vue cytogénétique, ces deux sous-types sont complètement différents. Dans le sous-type 1, il y a des gains chromosomiques comme majoritairement les trisomies 7 et 17, alors que dans le sous-type 2, il y a des pertes chromosomiques, associées à l'expression de marqueurs de prolifération ainsi qu'à une activation du gène Myc qui correspondent à une instabilité chromosomique qui explique l'agressivité biologique de ces tumeurs. Leur immunophénotypage est également différent : dans le sous-type 1, il y a une surexpression tumorale de la cytokératine 7 et de la p504s qui tend à disparaître dans les sous-types 2 [12-16].

Deux entités sont à bien différencier des CCRP :

- Le carcinome papillaire à cellules oncocytaires, où les papilles sont tapissées de cellules éosinophiles avec des noyaux nucléolés mais sans stratification, avec une trisomie 7 ou 17, et sans positivité de la cytokératine 7.

Ce carcinome est d'évolution favorable [17]. Il doit donc être différencié, du fait de ces cellules éosinophiles, du CCRP de sous-type 2.

- Le carcinome tubuleux mucineux et à cellules fusiformes, tumeur à prédominance féminine, de couleur blanchâtre. Il est formé de longs tubules parallèles, ramifiés, tapissés de cellules cubiques peu atypiques avec une stroma-réaction très mixoïde. Son pronostic semble favorable [18].

Le traitement des formes métastatiques de carcinomes papillaires est d'avantage documenté que celui des CCRCh. Dans les études publiées, les taux de réponses aux cytokines sont moins élevés que ceux observés avec les CCRC [11], d'où la réputation de très mauvais pronostic des CCRP lorsqu'ils sont métastatiques. Avec les TKI, les taux de réponses étaient également plus faibles qu'avec les CCRC [11]. L'étude de phase III du temsirolimus, inhibiteurs de mTOR, qui a montré que c'est dans les formes non-à cellules claires que le temsirolimus est le plus efficace par rapport à l'interféron [19]. Il semble donc que les inhibiteurs de mTOR soient à préférer aux TKI en première ligne de traitement pour les CCRP métastatiques. Deux études sont actuellement en cours et devraient le confirmer :

- L'étude SUPAP, qui étudie l'efficacité du sunitinib et dont les premiers résultats présentés à l'ASCO 2009, sont un taux de réponse de 15 % et une survie sans progression moyenne de 5,7 mois. Il s'agissait de résultats préliminaires mais cela confirmait l'impression que les TKI sont moins efficaces [20].

- L'étude RAPTOR, qui étudie l'efficacité de l'everolimus. **En conclusion, les caractéristiques histologiques, cytogénétiques et pronostiques des sous-types 1 et 2 du carcinome rénal papillaire diffèrent en tout point. L'efficacité des mTOR sur les carcinomes papillaires métastatiques doit être confirmée.**

Carcinome de Bellini

Aussi nommé carcinome des tubes collecteurs, c'est une tumeur macroscopiquement très agressive, blanchâtre, centrale, indurée, localement avancée, et dont l'une des formes particulières est le carcinome médullaire qui survient chez le sujet jeune, africain, atteint de drépanocytose. Histologiquement, c'est une tumeur également agressive avec des tubes de tailles variables qui siègent dans un stroma fibreux, dont les cellules très éosinophiles sont extrêmement atypiques. Cette tumeur est de pronostic très réservé. Une entité parmi les carcinomes de Bellini est en cours de démembrement, il s'agit du carcinome tubulokystique de bas grade. Il se présente comme une tumeur médullaire spongieuse et kystique, avec des kystes tapissés de cellules éosinophiles. Cette tumeur est de pronostic très favorable, d'où sa nécessaire distinction avec les carcinomes de Bellini [21].

Le traitement des carcinomes de Bellini doit prendre en compte le fait qu'il s'agit d'une tumeur très agressive, d'évolution clinique proche des tumeurs urothéliales. Il n'y a pas d'étude sur l'efficacité des TKI. La chimiothérapie est relativement peu active : sur 23 patients traités par gemcitabine et cisplatine, le taux de réponse a été de 26 % mais avec une survie sans progression, et une survie globale de respectivement de 7,1 mois et 10,5 mois [22].

Conclusion

En conclusion, il existe de nombreuses formes atypiques ou rares de cancer du rein et il est certainement intéressant dans ces cas d'avoir une relecture centralisée pour en faire le diagnostic. Un appel d'offre de l'Institut National du Cancer va en ce sens. Les traitements sont possiblement différents dans ces cas rares, avec un intérêt du sorafénib dans les CCRCh, des inhibiteurs de mTOR dans les CCRP et de la chimiothérapie dans les carcinomes de Bellini.

Déclaration d'intérêts

Aucune.

Références

- [1] Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol* 2006;49:798-805.
- [2] Netto GJ, Epstein JI. Theranostic and prognostic biomarkers:genomic applications in urological malignancies. *Pathology* 2010;42:384-94.
- [3] Long JA, Neuzillet Y, Correas JM, de Fromont M, Lang H, Mejean A, Poissonnier L, Patard JJ, Escudier B, Davin JL; Sous-comité rein CCAFU. Kystes atypiques et tumeurs kystiques du rein : considérations anatomopathologiques, radiologiques et chirurgicales. Conclusions du forum AFU 2007. *Prog Urol* 2009;19:8-14.
- [4] Argani P, Laé M, Hutchinson B, Reuter VE, Collins MH, Perentesis J, et al. Renal carcinomas with the t (6;11) (p21;q12): clinicopathologic features and demonstration of the specific alpha-TFEB gene fusion by immunohistochemistry, RT-PCR, and DNA PCR. *Am J Surg Pathol* 2005;29:230-40.
- [5] Hintzy MC, Camparo P, Vasiliu V, Peyromaure M, Vieillefond A. Carcinome rénal associé à une translocation MiTF/TFE : présentation de six cas chez l'adulte jeune. *Prog Urol* 2008;18:275-80.
- [6] Camparo P, Vasiliu V, Molinie V, Couturier J, Dykema KJ, Petillo D, et al. Renal translocation carcinomas: clinicopathologic, immunohistochemical, and gene expression profiling analysis of 31 cases with a review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2008;32:656-70.
- [7] Malouf GG, Camparo P, Oudard S, Schleiermacher G, Theodore C, Rustine A, et al. Targeted agents in metastatic Xp11 translocation/TFE3 gene fusion renal cell carcinoma (RCC): a report from the Juvenile RCC Network. *Ann Oncol* 2010;21:1834-8.
- [8] Golshayan AR, George S, Heng DY, Elson P, Wood LS, Mekhail TM, et al. Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *J Clin Oncol* 2009;27:235-41.
- [9] Haas N, Manola J, Pins M, Liu G, McDermott D, Nanus D, et al. ECOG 8802:Phase II trial of doxorubicin (Dox) and gemcitabine (Gem) in metastatic renal cell carcinoma (RCC) with sarcomatoid features. *J Clin Oncol* 2009;27:15s.
- [10] Petersson F, Gatalica Z, Grossmann P, Perez Montiel MD, Alvarado Cabrero I, Bulimbasic S, et al. Sporadic hybrid oncocyctic/chromophobe tumor of the kidney:a clinicopathologic, histomorphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular cytogenetic study of 14 cases. *Virchows Arch* 2010;456:355-65.
- [11] Choueiri TK, Plantade A, Elson P, Negrier S, Ravaud A, Oudard S, et al. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:127-31.
- [12] Blel A, Kourda N, Baltagi Ben Jilani S, Zermani R. Intérêt pronostique du sous-typage morphologique des tumeurs tubulopapillaires du rein et expression de MUC1. *Prog Urol* 2008;18:575-9.
- [13] Henry N, Rouach Y, Nguyen K, Verkarre V, Mejean A, Timsit MO. Particularités pronostiques, histopathologiques, génétiques et thérapeutiques du carcinome à cellules rénales tubulopapillaire. *Prog Urol* 2010;20:393-401.
- [14] Skinnider BF, Amin MB. An immunohistochemical approach to the differential diagnosis of renal tumors. *Semin Diagn Pathol* 2005;22:51-68.
- [15] Sibony M, Vieillefond A. Les tumeurs du rein qui ne sont pas des carcinomes à cellules claires. État des lieux en 2008. *Ann Pathol* 2008;28:381-401.
- [16] Antonelli A, Tardanico R, Balzarini P, Arrighi N, Perucchini L, Zanotelli T, et al. Cytogenetic features, clinical significance and prognostic impact of type 1 and type 2 papillary renal cell carcinoma *Cancer Genet Cytogenet* 2010;199:128-33.
- [17] Srigley JR, Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas. *Mod Pathol* 2009;22:S2-S23.
- [18] Ferlicot S, Allory Y, Compérat E, Mege-Lechevalier F, Dimet S, Sibony M, et al. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma:a report of 15 cases and a review of the literature. *Virchows Arch* 2005;447:978-83.
- [19] Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-81.
- [20] Ravaud A, Oudard S, Gravis-Mescam G, Sevin E, Zanetta S, Théodore C, et al. First-line sunitinib in type I and II papillary renal cell carcinoma (PRCC):SUPAP, a phase II study of the French Genito-Urinary Group (GETUG) and the Group of Early Phase trials (GEP). *J Clin Oncol* 2009;27:15s.
- [21] Amin MB, MacLennan GT, Gupta R, Grignon D, Paraf F, Vieillefond A, et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic analysis of 31 cases of a distinctive rare subtype of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2009;33:384-92.
- [22] Oudard S, Banu E, Vieillefond A, Fournier L, Priou F, Medioni J, Banu A, Duclos B, Rolland F, Escudier B, Arakelyan N, Culine S; GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Génitales). Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus platinum salt for metastatic collecting duct carcinoma: results of a GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Génitales) study. *J Urol* 2007;177:1698-702.