

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 119

CARCINOME RENAL A CELLULES CHROMOPHOBES :
ANALYSE CLINIQUE ET HISTOPATHOLOGIQUE
D'UNE SERIE DE 22 CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Soufiane ROSTOUM
Né le 25 Juillet 1992 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Carcinome à cellules chromophobes – Histopathologie –
Génotype – Pronostic.

JURY

Mr. A. BELMEKKI Professeur d'Hématologie		PRESIDENT
Mr. A. JANANE Professeur d'Urologie		RAPPORTEUR
Mr. K. HADADI Professeur de Radiothérapie	}	JUGES
Mr. T. KEBDANI Professeur de Radiothérapie		
Mr. N. LAMALMI Professeur d'Anatomie pathologique		



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31





UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSALD Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib

Chirurgie Pédiatrique

Pr. DAFIRI Rachida

Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la



EMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - Directeur HMI Med V
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montace r
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie Directeur. Hop.d'Enfants
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie

Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*

Toxicologie



Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

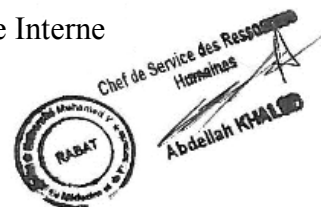
Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

**Enseignants Militaires*

Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JM FAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécoologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécoologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

A ALLAH Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A ma très chère Mère

Nezha EL BIED

*A celle qui m'a donné la vie, sans qui je ne serai
pas ce que je suis aujourd'hui*

*C'est pour moi un jour d'une grande importance, car je sais
que tu es à la fois fière et heureuse de voir le fruit
de ton éducation et de tes efforts infatigables se concrétiser.*

*Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier
à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire
mon éducation avec un dévouement inégal.*

*Merci pour toute la tendresse et l'amour que tu m'as donné,
merci pour tous les sacrifices, merci pour cette vie équilibrée
que tu m'as permis d'avoir*

*Reçois ce travail comme le témoignage de ma reconnaissance,
ma gratitude et mon profond amour.*

*Puisse Dieu le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie,
et me donner le courage et la force pour être à
la hauteur de tes attentes.*

Je t'aime maman.

A mon très cher père

Abdellatif Rostoum

Un homme exceptionnel, un père exceptionnel

Tu es et tu resteras l'idole de ma vie

Les mots ne seront jamais suffisants pour exprimer toute

l'admiration et l'affection que je porte pour toi.

Tu as toujours cru en moi, Tu m'as appris à être correct et à persévérer

Grâce à toi, je suis conscient que je n'ai pas de limites et

que je suis capable de tout ! J'espère être l'homme et le fils que

tu as voulu que je sois.

Reçois ce travail comme signe de gratitude et de reconnaissance.

Puisse Dieu le tout puissant te donner santé, bonheur

et longue vie.

Je t'aime papa.

A mes très chères sœurs

Selma et Lina

Je remercie Dieu de vous avoir.

*Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes
sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Pour tous
les moments de joie, de rire et de complicité qu'on a partagés,
Votre soutien et vos encouragements ont été pour moi
d'un grand réconfort.*

*Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais
Je vous dédie ce travail pour vous exprimer tout mon
amour et mon respect.*

*Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout
le bonheur qu'il faut pour vous combler.*

*Que dieu vous protège et vous assure une bonne
santé et une longue et heureuse vie.*

A ma très chère grand-mère

*Pour ton amour, tes prières et tes encouragements qui
m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.*

*Que ce travail soit le témoin de toute mon affection
ma gratitude et mon attachement.*

Que dieu lui procure santé et bonheur.

A la mémoire de mes très chers grands parents

*En ce jour, j'ai une pensée spéciale pour vous qui êtes
malheureusement partis trop tôt.*

*Je vous dédie ce travail. Que Dieu vous comble de sa miséricorde
et nous réunisse avec vous dans un monde meilleur.*

A toute ma famille

*Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude
pour votre soutien, encouragements, et affection.*

*J'espère que vous retrouverez dans la dédicace de ce travail,
le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux
de santé et de bonheur.*

A tous mes amis

*Ghita Sekkouri, Reda Alami, Kenza Benali, Rhita Alaoui,
Meriem Gridda, Sofia Alami, Hind Squalli, Smail Belhaouz,
Ali Lahrech, Mehdi Saidessalam, Yassine Bekkouri, Amine Doghmi*

...

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et des amis sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, Je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

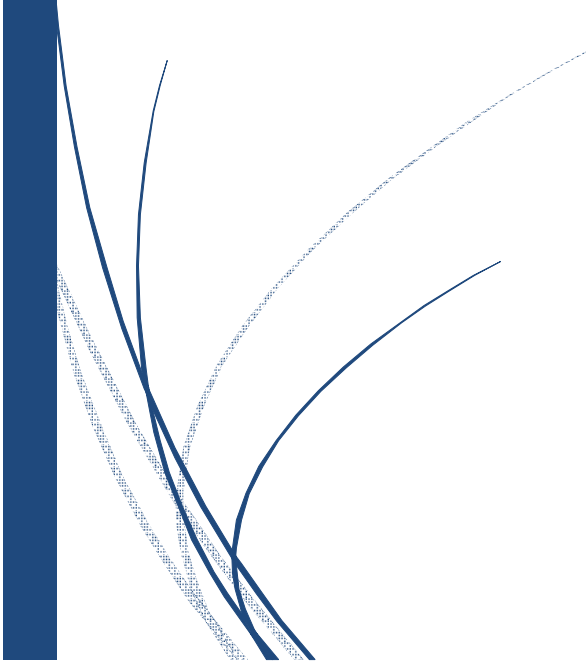
*À tous ceux qui me sont chers
et que j'ai omis de citer.*

*À tous ceux qui ont participé de près ou de loin
à l'élaboration de ce travail.*

*À tous ceux qui ont pour mission cette tâche de soulager
l'être humain et d'essayer de lui procurer
le bien-être physique, psychique et social.*



Remerciements



A mon maître, Président de thèse

Monsieur A. BELMEKI

Professeur de Biologie

Nous vous sommes infiniment reconnaissants du grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

*A mon Maître, Rapporteur de thèse,
Monsieur Abdellatif JANANE,
Professeur d'Urologie.*

*Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail
riche d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation.
Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités
humaines ont suscité en nous une grande admiration
Nous vous remercions pour votre patience, vos encouragements
inlassables, votre amabilité, votre gentillesse et votre soutien
lors de la réalisation de cette thèse
Merci pour votre disponibilité et votre patience malgré
vos occupations.*

*Veillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre
gratitude et l'expression de notre profonde reconnaissance.*

A mon maître et juge de thèse
Monsieur K, HADDADI
Professeur de Radiothérapie-Oncologie

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous
faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.
Merci pour le temps consacré malgré toutes vos occupations.
Je vous prie de trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance
éternelle, de mon profond respect et ma haute considération.

A mon maître et juge de thèse
Monsieur T.KEBDANI
Professeur de Radiothérapie-Oncologie

*Nous sommes particulièrement reconnaissants pour l'honneur
que vous nous faites en acceptant de jurer notre travail.
Notre gratitude est grande pour l'intérêt que vous avez
montré à l'encontre de notre travail.
Veuillez trouver dans cet ouvrage le témoignage
de notre profonde reconnaissance et respect.*

A mon maître et juge de thèse

Madame N.LAMALMI

Professeur en Anatomie Pathologique

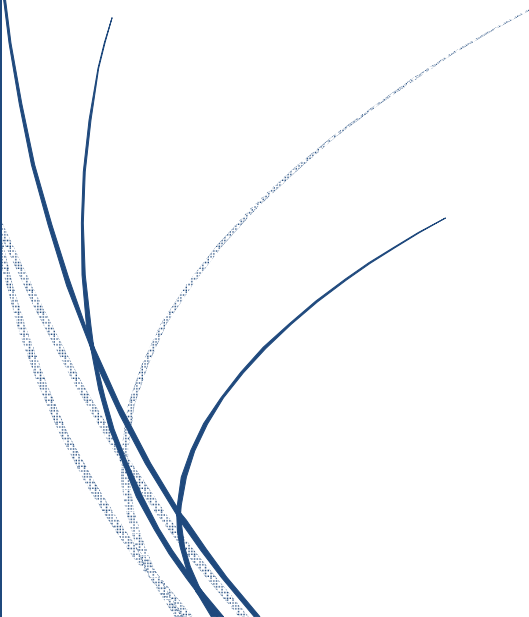
*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faite en
acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Je suis très reconnaissant de la spontanéité avec laquelle vous
avez accepté de juger mon travail.*

*Veillez croire, cher maître, à l'assurance de mon
respect et ma considération.*



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Situation et projection des reins.....	10
Figure 2 : Rapports antérieurs des reins.....	14
Figure 3 : Rapports postérieurs des reins	14
Figure 4 : La vascularisation des reins.....	18
Figure 5 : Artères intra-rénales.....	19
Figure 6 : Les vaisseaux lymphatiques des reins.....	20
figure 7 : Innervation des reins	21
Figure 8 - Aspect macroscopique d'un CCCh: lésion bien limitée, de couleur brun-beige, lobulée.....	39
Figure 9 - Variant classique de CCCh	41
Figure 10 - Variant éosinophile de CCCh.....	42
Figure 11 - Variant mixte de CCCh associant un secteur dit "classique" (à droite) et un secteur dit "éosinophile" (à gauche).	42
Figure 12 - a) Vésicules intracytoplasmiques périnucléaires d'un CCCh.....	46
b) vésicules internalisées bien visibles.....	46
Figure 13 - Caryotype conventionnel d'un CCCh d'une adolescente de 17 ans. Caryotype hypodiploïde avec perte des chromosomes 1, 2, 5, 6, 8, 9, 13, 17, 21 et X.	48
Figure 14 - Classification TNM des carcinomes rénaux, 2009 (UICC).....	51
Figure 15 - Aspect morphologique d'une tumeur hybride, associant des aspects de CCCh et d'oncocytome.....	53
Figure16 : Incision sur la onzième cote et installation du malade en lombotomie	55
Figure17 : A gauche tracé de l'incision transversale d'une dixième côte à l'autre, et à droite incision thoraco-phréno-laparotomie.	56

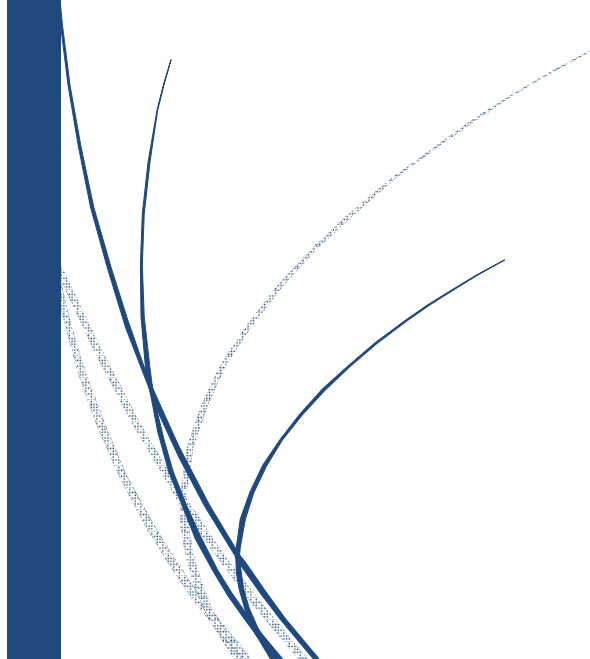
Figure 18 : Schémas des différentes étapes de la néphrectomie partielle a- clippage des vaisseaux / b- section parenchymateuse / c- suture de la tige calicielle / d-suture de la capsule	62
Figure 19 : Grade 1 de Paner	78
Figure 20 :Grade 2 de Paner.....	79
Figure 21 : Grade 3 de Paner.....	79
Figure 22 : Aspect macroscopique de la tumeur n°1, présentant un contingent de carcinome sarcomatoïde prépondérant, de couleur beige, et un contingent de carcinome bien différencié, de couleur rouge sombre.	87
Figure 23 : Mucine intracytoplasmique diffuse, x200.....	88
Figure 24 : Contingent de carcinome sarcomatoïde mêlé à du carcinome bien différencié, x200	89
Figure 25 : Plage de nécrose tumorale, x100	90
Figure 26 : Illustration d'embole tumoral, x200	90
Figure 27 : Figure de mitose (flèche), x500	92

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I - Critères du grade nucléaire de Führman	44
Tableau II : Les arguments théoriques pour ou contre la néphrectomie dans le cancer métastatique	65
Tableau III : Résultats du protocole CRECY	70
Tableau IV - Caractéristiques des CCCh métastatiques dans la littérature	97



Sommaire



INTRODUCTION	1
RAPPELS	3
I. HISTORIQUE	4
II. RAPPELS ANATOMIQUES	6
A. Organogenèse.....	6
B. Structure.....	7
1. Capsule propre du rein.....	7
2. Le sinus du rein	7
3. Le parenchyme rénal	7
C. Anatomie descriptive.....	8
D. Situation et rapports	9
1 .Situation	9
2. Les Principaux Rapports.....	11
2.1. Rein droit	11
2.2. Rein gauche.....	12
E. La vascularisation et l'innervation des reins	15
1. Artère rénale.....	15
2. Veines rénales	16
3. Les lymphatiques.....	17
4. Les nerfs.....	18
III. EPIDEMIOLOGIE	22
IV. FACTEURS DE RISQUES	24
A. Le tabagisme	24
B. L'obésité	25
C. L'activité physique	26
D. Les habitudes alimentaires.....	26

E. Les facteurs iatrogènes :	26
F. Profession :	28
G. Les Facteurs héréditaires :	29
V. PATHOGENIE	30
VI. CRITERES DIAGNOSTIQUE	31
A. Présentation clinique	31
1. Circonstances de découverte.....	31
1.1. Découverte fortuite.....	31
1.2. Manifestations urologiques	31
a- Hématurie	31
b- Douleur lombaire	32
c- Masse lombaire	32
d- Hématome spontané péri rénal	32
e- Varicocèle.....	32
1.3-signes généraux	33
1.4- syndromes paranéoplasiques	33
1.5- Métastases.....	35
2- Examen clinique.....	35
2.1. L'interrogatoire	35
2.2. L'examen physique	36
B. Données biologiques	36
C. Données radiologiques.....	38
D. Données histopathologiques	39
E. Données immunohistochimiques	45
F. Données de microscopie électronique	45
G. Données cytogénétiques	47
VII. DONNEES MOLECULAIRES	49
VIII. FACTEURS PRONOSTIQUES	50

IX. FORME FAMILIALE : LE SYNDROME DE BIRT-HOGG-DUBE	52
X. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	54
A. La néphrectomie totale élargie.....	54
1. Chirurgie à ciel ouvert	54
2. La laparoscopie	57
B. La chirurgie conservatrice	59
C. Les techniques mini-invasives	63
1. La cryothérapie.....	63
2. La radio fréquence.....	64
3. Les micro-ondes	64
D. Le traitement au stade métastatique	65
1. Place de la néphrectomie élargie.....	65
2. La chirurgie des métastases	66
3. Les thérapeutiques non chirurgicales	67
MATERIEL ET METHODES	75
I. RECUEIL DES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES ET HISTOPATHOLOGIQUES.....	76
II. ELECTION DES ECHANTILLONS DE TISSUS	76
III. EXAMEN HISTOPATHOLOGIQUE.....	77
IV-IMMUNOHISTOCHEMIE	80
RESULTATS	82
I. CARACTERISTIQUES DES CARCINOMES A CELLULES CHROMOPHOBES :	83
A. Epidémiologie	83
B. Données histopathologiques	84

II. ETUDE COMPARATIVE DES 2 TUMEURS METASTATIQUES VERSUS TUMEURS NON METASTATIQUES.....	86
A. Données épidémiologiques.....	86
B. Données histopathologiques.....	86
C. Étude immunohistochimique.....	92
DISCUSSION	94
CONCLUSION	109
RESUMES	111
BIBLIOGRAPHIE	115



Introduction

Le cancer du rein représente 3% des cancers. Il est classé au troisième rang des cancers urologiques après celui de la prostate et de la vessie [1]

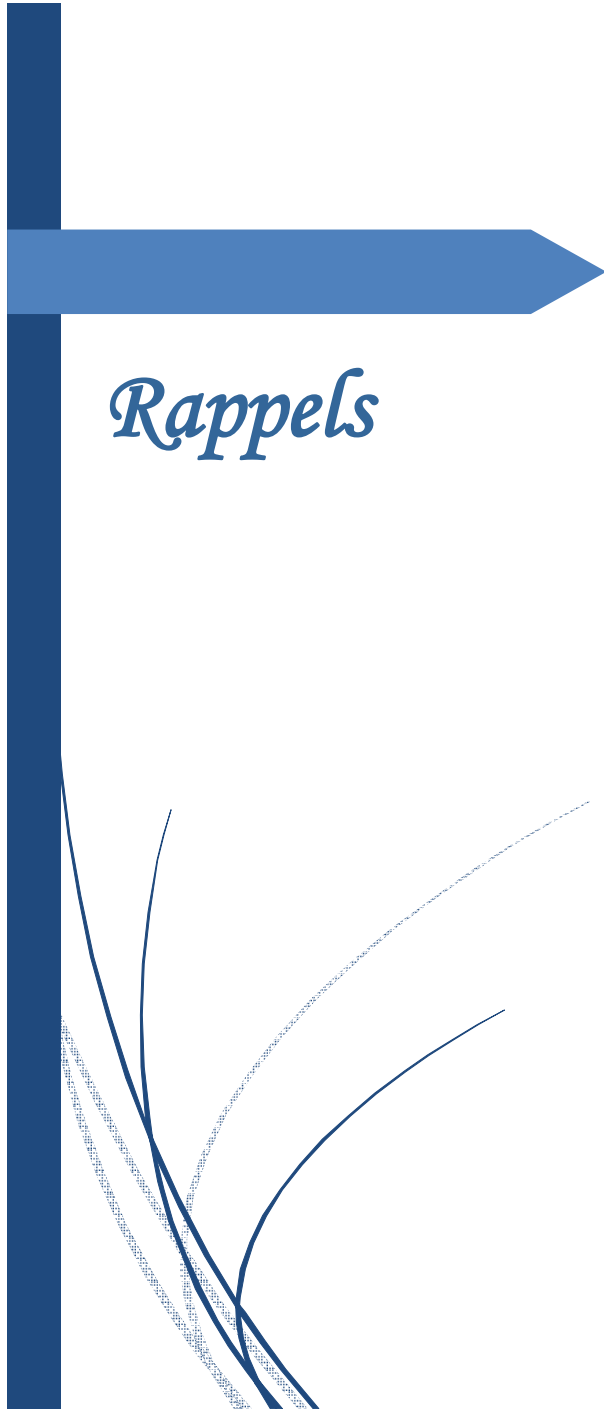
Il existe plusieurs types histologiques de cancers du rein, le plus fréquent étant le carcinome à cellules rénales (CCR) qui représente plus de 85% de tous les cancers du rein et est le neuvième cancer le plus fréquent dans les pays développés. [2]

Le cancer du rein est deux fois plus fréquent chez l'homme avec un pic de fréquence entre 60 et 70 ans. [3]

Les carcinomes à cellules chromophobes (CCCh) représentent 5 à 10% des tumeurs rénales et correspondent au troisième sous-type histologique en fréquence, après les carcinomes à cellules claires et les carcinomes papillaires. Ils sont décrits depuis une trentaine d'années et sont actuellement bien caractérisés sur le plan histopathologique, immunohistochimique, ultrastructurale et cytogénétique. [4]

Les carcinomes à cellules chromophobes métastatiques étant rares, peu d'études ont été menées sur le sujet. Notre objectif était de mieux caractériser les cas métastatiques de CCCh et de mettre en évidence de nouveaux facteurs pronostiques basés sur l'index mitotique, l'évaluation de la prolifération cellulaire, la ploïdie et le profil cytogénétique par CGH-Array.

Notre travail a porté sur l'ensemble des CCCh diagnostiqués et traités à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de rabat de 2003 à 2015, à partir desquels les cas métastatiques ont été extraits et comparés à des cas non métastatiques.



I.HISTORIQUE

C'est Thoenes *et al* qui a décrit pour la première fois les CCCh, en 1985 [4]. A cette date, les carcinomes rénaux étaient classés selon leurs caractéristiques cytoplasmiques, basées principalement sur leur morphologie et l'affinité tinctoriale du cytoplasme avec les colorations de l'Hématoxyline-Eosine (HE) et du bleu Alcian en microscopie optique. Ainsi, les tumeurs épithéliales étaient classées en adénome ou carcinome avec 4 types cellulaires décrits : les cellules claires, les cellules basophiles, les cellules éosinophiles et les cellules oncocytaires. Dans une série de plus de 500 tumeurs rénales épithéliales, 12 étaient restées inclassables selon les critères alors en vigueur. Ces 12 tumeurs ont alors été étudiées par Thoenes *et al* [4] en microscopie optique avec différentes colorations et en microscopie électronique afin de mieux caractériser cette population de tumeur dont les cellules ne se coloraient pas avec les colorations classiques. Ces cellules ont alors été dénommées «cellules chromophobes ». Les caractéristiques morphologiques de cette série de 12 tumeurs étaient les suivantes : architecture solide principalement et acineuse pour un des cas, cellules de grande taille, polygonales, aux cytoplasmes abondants, légèrement opaques ou finement réticulés mais pas clairs sur la coloration de l'HE et aux noyaux anisocaryotiques avec des contours irréguliers. Dans quelques cas, une proportion de cellules aux cytoplasmes éosinophiles, modérément abondants était décrite. L'ensemble des tumeurs présentait une coloration cytoplasmique diffuse et forte, de couleur bleue, avec la coloration au fer colloïdale de Hale. La coloration du Bleu Alcian n'était que faible. L'étude en microscopie électronique révélait la présence de nombreuses fines structures vésiculaires intra-cytoplasmiques, dispersées ou parfois regroupées entre elles,

mesurant de 150 à 300 nm. Ces vésicules comportaient elles-mêmes une vésicule internalisée formée à partir d'une invagination cytoplasmique de la membrane vésiculaire. Par la suite, d'autres études ultrastructurales [5,6,7] ont confirmé la présence de ces vésicules, ainsi que de mitochondries en quantité variable situées à proximité de la membrane cytoplasmique, comme étant assez spécifique de CCCh.

II. RAPPELS ANATOMIQUES [8]

A. Organogenèse :

Le rein se développe classiquement en trois parties selon une suite temporelle: pronéphros, mésonéphros et métanéphros.

Pronéphros : qui apparaît vers la 3^{ème} semaine, a un rôle rudimentaire et non fonctionnel, il disparaît vers la 4^{ème} semaine.

Mésonéphros ou rein transitoire : assure la fonction épuratrice de la 4^{ème} semaine vers la 8^{ème} semaine, puis dégénère.

Métanéphros ou rein définitif : se développe de 2 structures différentes, le diverticule métanéphrotique et le mésoblaste métanéphrotique, qui évoluent en 3 phases de la 5^{ème} vers la 32^{ème} semaine :

La phase d'induction : le diverticule métanéphrotique va donner l'uretère, le bassinnet et les tubes collecteurs. Le mésoblaste va donner les néphrons et la capsule rénale.

La phase d'ascension : au début le métanéphros en regard de la 28^{ème} somite, à terme, il siège en regard de L1 voire D12.

La phase de rotation : au cours de son ascension, le rein va subir une rotation de 90°. Ainsi, son bord qui était en dedans va se diriger en arrière puis en dehors. Il va subir aussi une double obliquité ramenant son pôle inférieur en arrière et en dehors.

B. Structure :

Sur une coupe suivant le grand axe du rein, le parenchyme rénal paraît entouré d'une capsule et creusé du sinus du rein.

1. Capsule propre du rein :

Elle est lisse et clivable du parenchyme, résistante et peu extensible, et se continue au niveau du sinus avec la tunique conjonctive des calices et des vaisseaux.

2. Le sinus du rein :

Ouvert au hile, profond de 3 cm environ et contient dans le tissu cellulo-graisseux les vaisseaux et les nerfs du rein, les calices et une grande partie du bassinet. La paroi du sinus rénal présente 6 à 8 saillies coniques dites papilles, au sommet desquelles s'ouvrent de petits orifices, en pomme d'arrosoir, formant « l'area cribrosa ».

3. Le parenchyme rénal :

Formé de deux parties bien distinctes :

La substance médullaire : centrale, elle forme 8 à 10 pyramides de Malpighi, simples ou composées, coniques et à sommet proéminent dans le sinus et formant les papilles.

La substance corticale : périphérique, entoure les pyramides de Malpighi.

Chaque pyramide de Malpighi et la corticale qui l'entoure forment un lobe rénal, mais les lobes ne sont généralement pas apparents extérieurement, sauf chez le jeune enfant.

C. Anatomie descriptive :

Le rein est de couleur rouge brunâtre, de consistance ferme, entouré d'une capsule lisse et résistante, ovoïdes, dits « en haricot » :

DIMENSIONS :

- 12 cm de hauteur
- 6 cm de largeur
- 3 cm d'épaisseur
- Poids : 150 gr chez l'homme, 130 gr chez la Femme

Le rein présente deux faces :

- Face antérieure (ventro-latérale)
- Face postérieure (dorso-médiale)

Deux bords :

- Bord latéral (convexe)
- Bord médial (concave) où se trouve le hile rénal Deux pôles :
- Pôle supérieur
- Pôle inférieur

Direction et orientation :

Le grand axe vertical est oblique de haut en bas et de dedans en dehors.

L'axe transversal n'est pas situé dans un plan frontal mais oblique en arrière et en dehors, si bien que le sinus du rein regarde en avant, la face antérieure étant orientée en avant et en dehors, la face postérieure en arrière et en dehors.

D. Situation et rapports :

1 .Situation :

Les reins sont situés dans l'espace rétro-péritonéal de chaque côté : (fig.1)

- Rein droit : Bord inférieur de T11 - Bord inf. du processus transverse de L3
- Rein gauche : Bord supérieur de T11 - Bord sup. du processus transverse de L3.

Ainsi Le rein droit est situé une $\frac{1}{2}$ vertèbre plus bas que le rein gauche, dû à la position du foie.

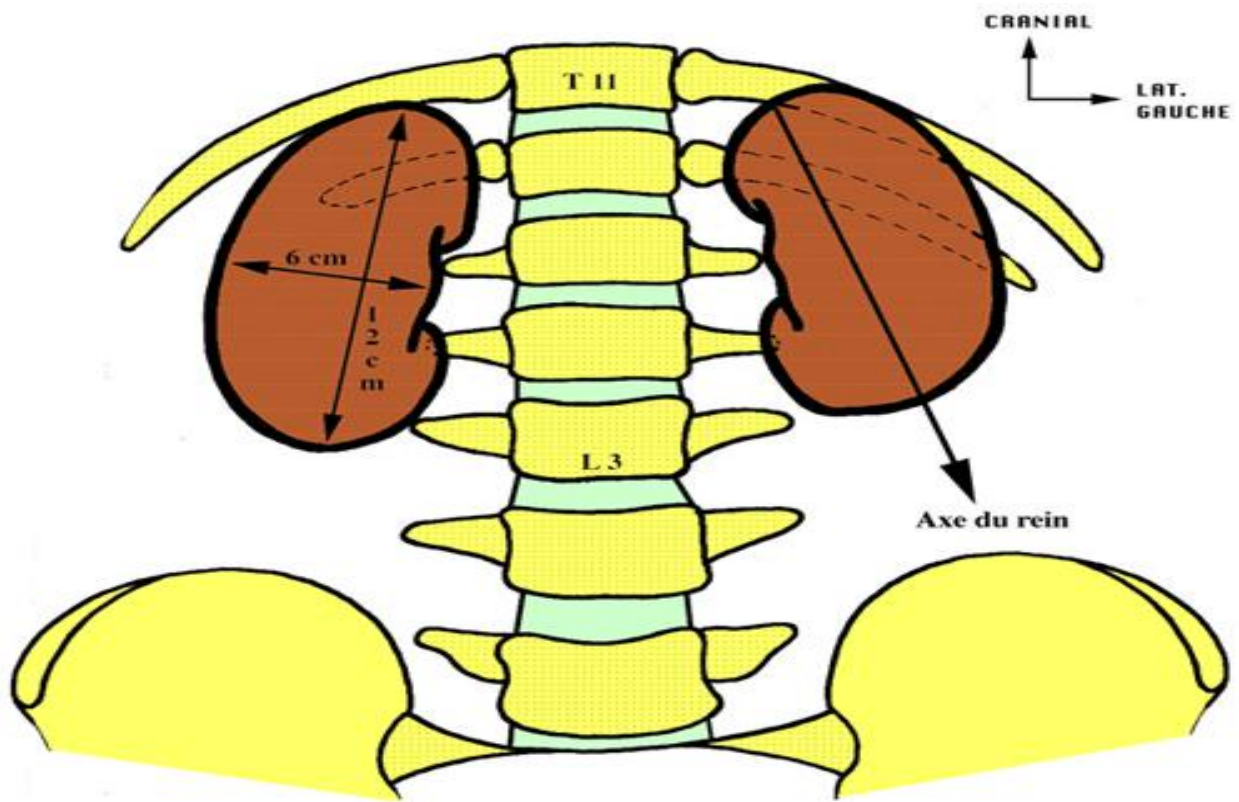


Figure 1 : situation et projection des reins

2. Les Principaux Rapports :

Le rein est contenu dans une loge fibreuse formée par le fascia sous péritonéal. Ce dernier forme en dehors du rein une lame fibreuse dense ; le fascia péri rénal qui se divise en deux feuillets : l'un antérieur, l'autre postérieur, plus épais, appelé fascia de Zuckerkandl et adhérent en haut au diaphragme.

2.1. Rein droit :

a. Face postérieure :

Essentiellement :

- La plèvre.
- La paroi lombaire.
- Les fibres verticales du diaphragme.
- Le cul de sac costo-diaphragmatique postérieur.
- la 12ème côte.
- Le psoas.
- Le muscle carré des lombes.

L'aponévrose postérieure du transverse renforcée par le ligament lombocostal de Henle qui sert de repère au cours de l'abord chirurgical du rein pour éviter d'ouvrir le cul de sac pleural.

b. Face antérieure :

En haut : la face inférieure du lobe droit du foie.

En bas : l'angle colique droit, accolé par le fascia de Toldt droit devant le pôle inférieur du rein.

En dedans : la partie externe du deuxième duodénum, accolée par le fascia de Treitz.

c. Le pôle supérieur :

Recouvert en dedans par la surrenale, il répond au diaphragme et au foie.

d. Le pôle inférieur :

Il répond à l'angle colique droit ou au colon ascendant.

e. le bord externe :

Répond en arrière au diaphragme et en avant au foie.

f. le bord interne :

Essentiellement la veine cave inférieure (VCI), unie au hile par la veine rénale (VR). Ainsi, au-dessus du hile, la VCI est plus proche du rein qu'en dessous.

2.2. Rein gauche :

a. Face postérieure :

Les rapports sont les mêmes qu'à droite, mais la partie thoracique du rein est plus grande (la moitié au minimum), puisque le rein gauche est plus haut situé.

b. Face antérieure :

La racine du mésocolon transverse permet de distinguer trois parties :

La partie supérieure : au-dessus du mésocolon transverse, elle répond au pancréas, à l'arrière cavité des épiploons et au pédicule splénique.

La partie moyenne : au niveau même de la racine et juste en dessous, elle répond au colon transverse et à son méso.

La partie inférieure : au-dessous du mésocolon, elle répond au mésocolon descendant accolé par le fascia de Toldt gauche et aux anses grêles parfois.

Il faut signaler que pour exposer la veine rénale gauche, l'angle colique gauche doit être décollé et il faudra refouler l'estomac en dedans, la rate et la queue du pancréas vers le haut.

c. Bord externe :

Le bord externe du rein revêtu par le péritoine pariétal postérieur, forme à gauche comme à droite la gouttière pariéto-colique .

De haut en bas il répond :

Au bord inféro-interne de la rate.

A l'angle colique gauche, fixé au diaphragme par le ligament phrénocolique gauche ou «sustentaculum lienis ».

Au colon descendant.

d. Bord interne :

Il répond essentiellement à l'aorte plus à distance que n'est la veine cave inférieure du rein droit, unie au hile par le pédicule rénal gauche. Au-dessus du hile, le rapport est représenté par la surrénale gauche dans la loge rénale. Au-dessous du hile, les rapports sont l'uretère gauche, les vaisseaux spermatiques, l'angle duodéno-jéjunal et le 4ème duodénum plus en dedans.

e. Le pôle supérieur :

Recouvert en dedans par la surrénale, il répond au sommet de la rate.

f. Le pôle inférieur :

Il est recouvert par le méso colon descendant.

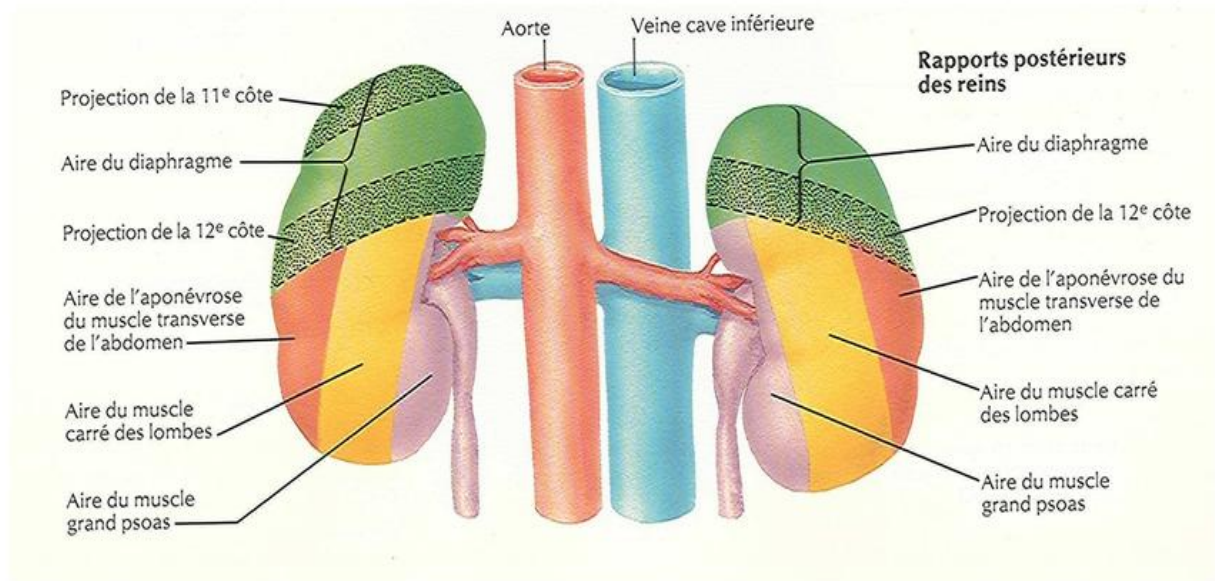


Figure 2 : rapports antérieurs des reins [9]

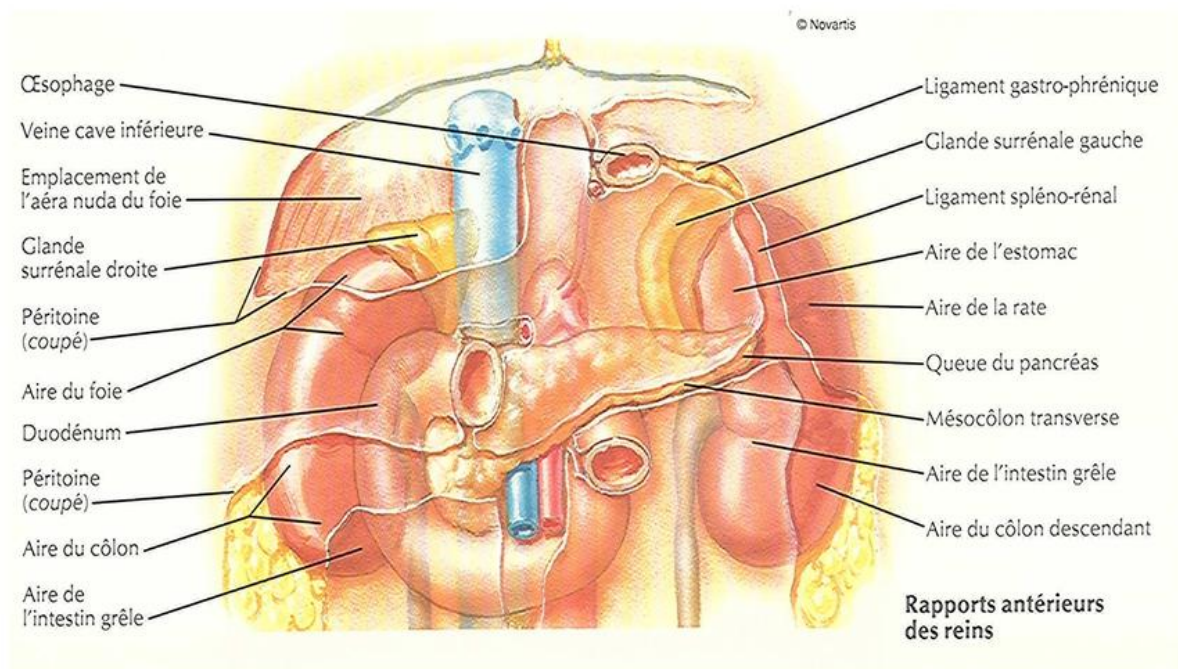


Figure 3 : rapports postérieurs des reins [9]

E. La vascularisation et l'innervation des reins :

1- Artère rénale :

Elle vascularise le rein mais aussi le segment initial de l'uretère et une partie de la glande surrénale.

❖ Origine :

Bord latéral de l'aorte, à la partie inférieure de L1 ou disque intervertébral L1-L2.

❖ Trajet :

A droite elle est d'une longueur de 7 cm et d'un diamètre de 7 mm, elle est oblique en latéral et en caudal, décrivant une courbe à concavité dorsale en se moulant sur la saillie du corps vertébral et du psoas et croise la face dorsale de la VCI.

A gauche : même diamètre (7mm) mais plus courte : 5 cm environ. Elle est masquée en avant par la veine rénale gauche.

❖ Terminaison :

Se fait des deux côtés, un peu avant d'atteindre le bord médial du bassinnet (ou pelvis rénal) par deux branches terminales :

Pré-pyélique : ventrale, volumineuse, qui se divise en 3 ou 4 branches qui vascularisent la partie ventrale du rein et qui donne une artère polaire inférieure (qui peut naître directement de l'aorte).

Rétro-pyélique : qui donne 3 à 5 branches qui vascularisent la partie dorsale du rein.

Elle donne aussi une artère polaire supérieure.

La distribution intra parenchymateuse : A l'intérieur du parenchyme rénal, les artères pré et rétro-pyéliques donnent des artères interpapillaires, des artères interpyramidales, des artères radiées et des artères glomérulaires.

La vascularisation rénale est de distribution radiaire et terminale, elle est responsable en cas de lésion vasculaire de l'ischémie du territoire intéressé.

❖ Collatérales :

- ✓ Surrénalienne inférieure
- ✓ Urétérique supérieure pour le bassinet et la portion initiale de l'uretère.

2- Veines rénales :

Veines volumineuses et avalvulées d'un diamètre de 8 à 10 mm

❖ Origine :

Par la réunion d'un tronc pré-pyélique et rétro-pyélique (qui sont formées par la conjonction des veines inter-papillaires) au niveau du bord médial du sinus rénal et en avant des artères.

❖ Trajet :

A droite: très courte, environ 3 cm de long, sensiblement horizontale.

A gauche : long trajet de 7 cm de long, elle rejoint la veine cave inférieure en passant entre la face ventrale de l'aorte en arrière et l'artère mésentérique supérieure en avant donc, à l'intérieur de la pince aortico-mésentérique (et parfois syndrome de la pince mésentérique).

❖ Terminaison :

Des 2 cotés, à hauteur des bords latéraux de L1, un peu plus haut à gauche qu'à droite.

❖ Collatérales :

A droite :

- Veines urétériques supérieures
- Veines surrenaliennes inférieures

A gauche :

- Veine surrenalienne moyenne
- Veine gonadique

La veine rénale gauche réalise une double anastomose:

Une anastomose porto-cave par la surrenale principale et la diaphragmatique inférieure qui draine en partie la face postérieure du cardia et de la grosse tubérosité de l'estomac.

Une anastomose cavo-cave par la racine interne de l'hémi-azygos inférieure qui naît de la veine rénale ou d'une anastomose entre la veine rénale et une veine lombaire sous-jacente.

Cet ensemble veineux forme **l'aire réno-lombaire de Lejars**.

3-Les lymphatiques :

Les lymphatiques du rein forment dans le sinus et le pédicule rénal trois réseaux : devant, entre et derrière les vaisseaux. Ils se terminent dans les ganglions latéro-aortiques droits et gauches situés entre les origines des artères rénales et mésentériques inférieures. Ces lymphatiques sont en connexion avec les lymphatiques surrenaliens et génitaux surtout à gauche et avec les lymphatiques du foie et du colon droit à droite.

4-Les nerfs :

Proviennent des nerfs petits splanchniques, du plexus cœliaque, du ganglion aorto-rénal et des ganglions mésentériques.

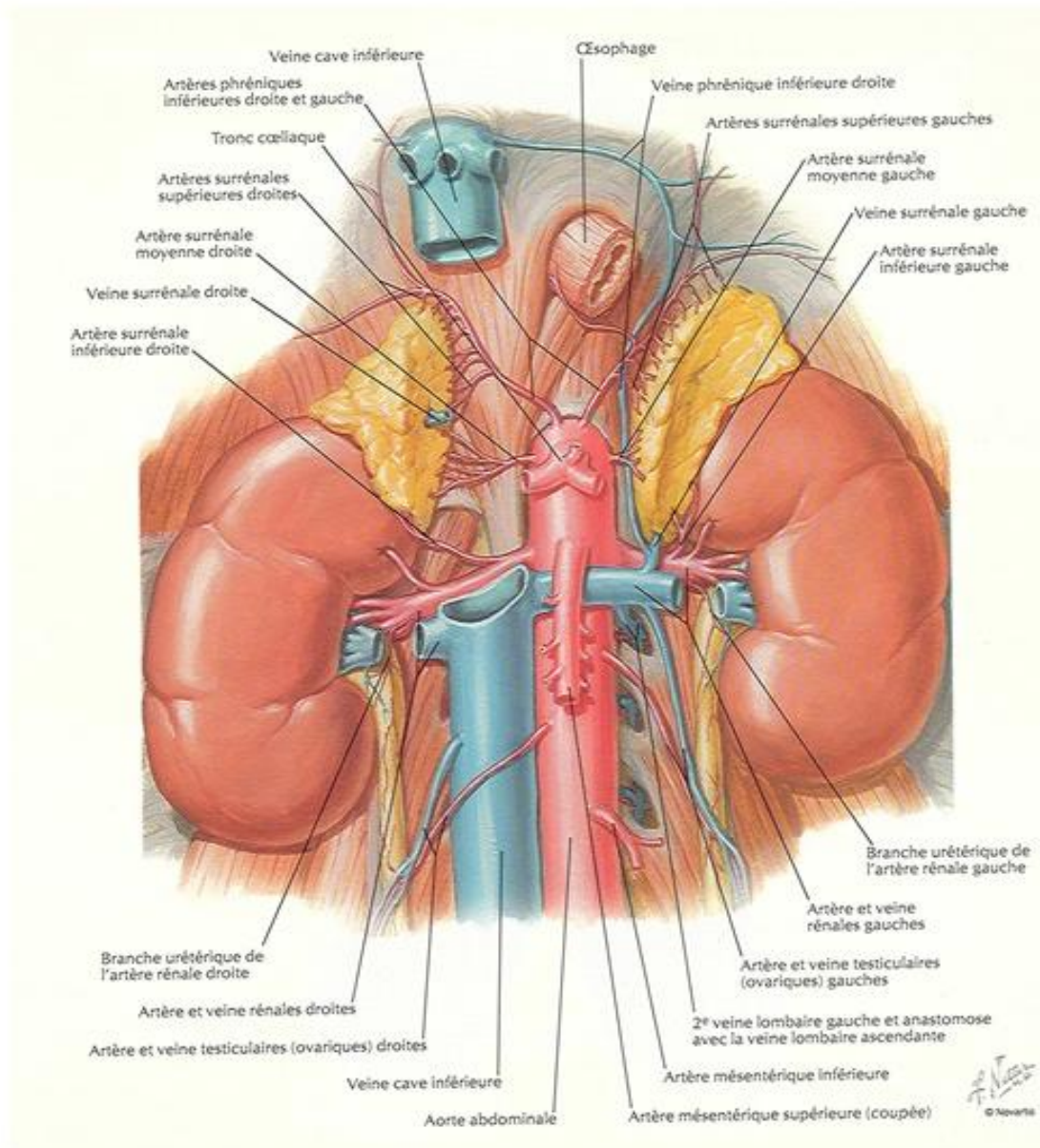


Figure 4 : la vascularisation des reins [9]

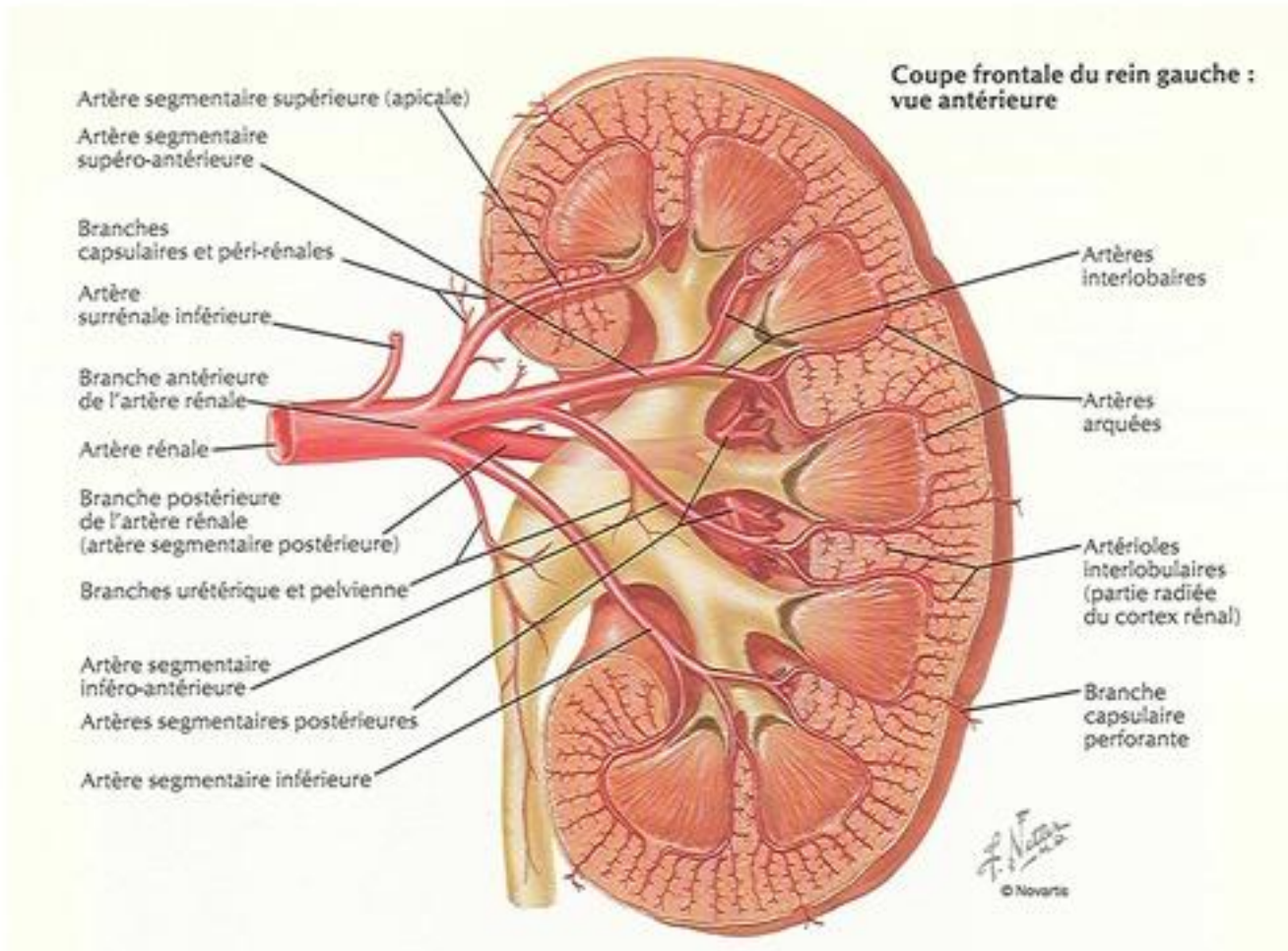


Figure 5 : artères intra-rénales [9]

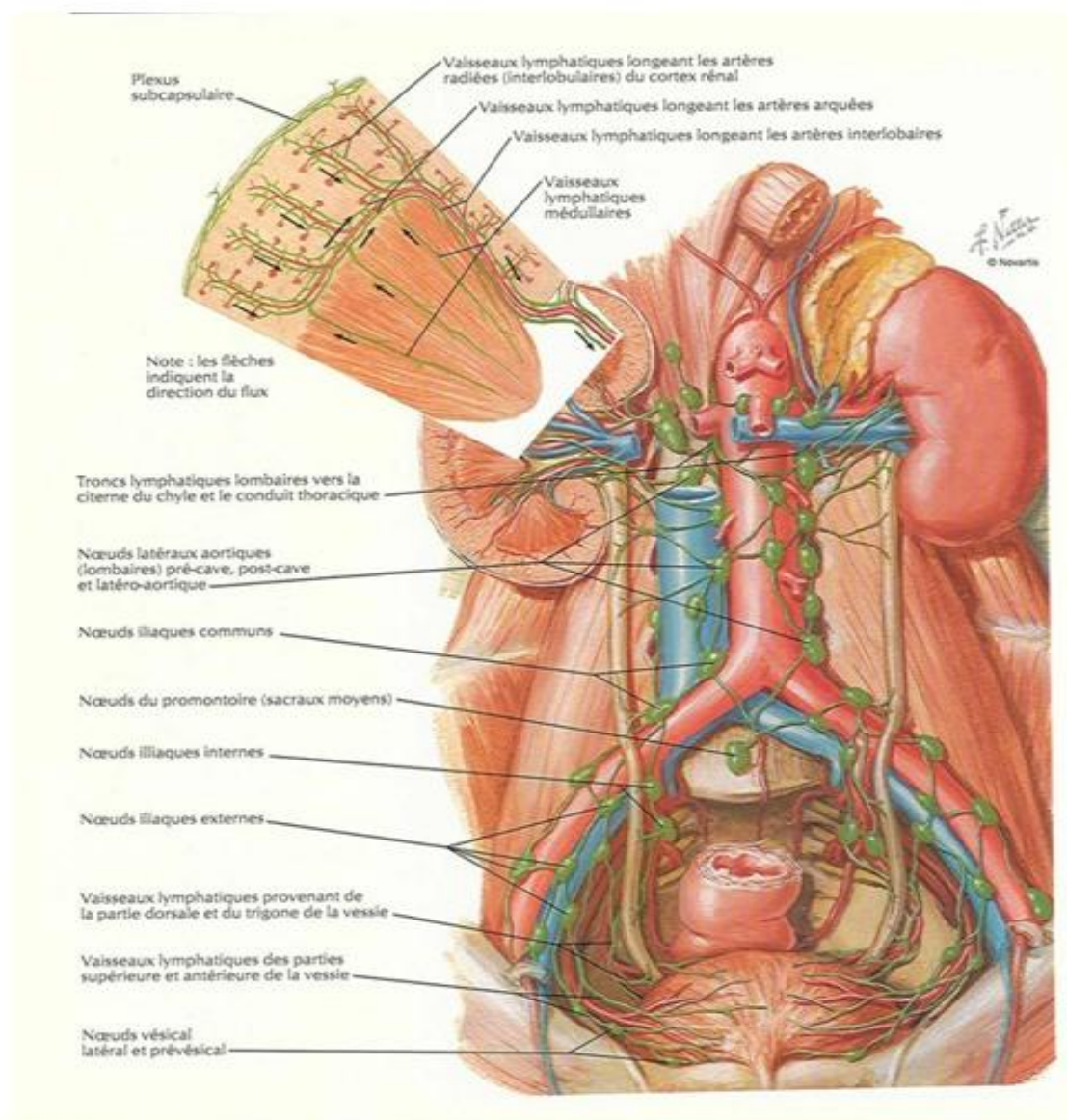


Figure 6 : les vaisseaux lymphatiques des reins [9]

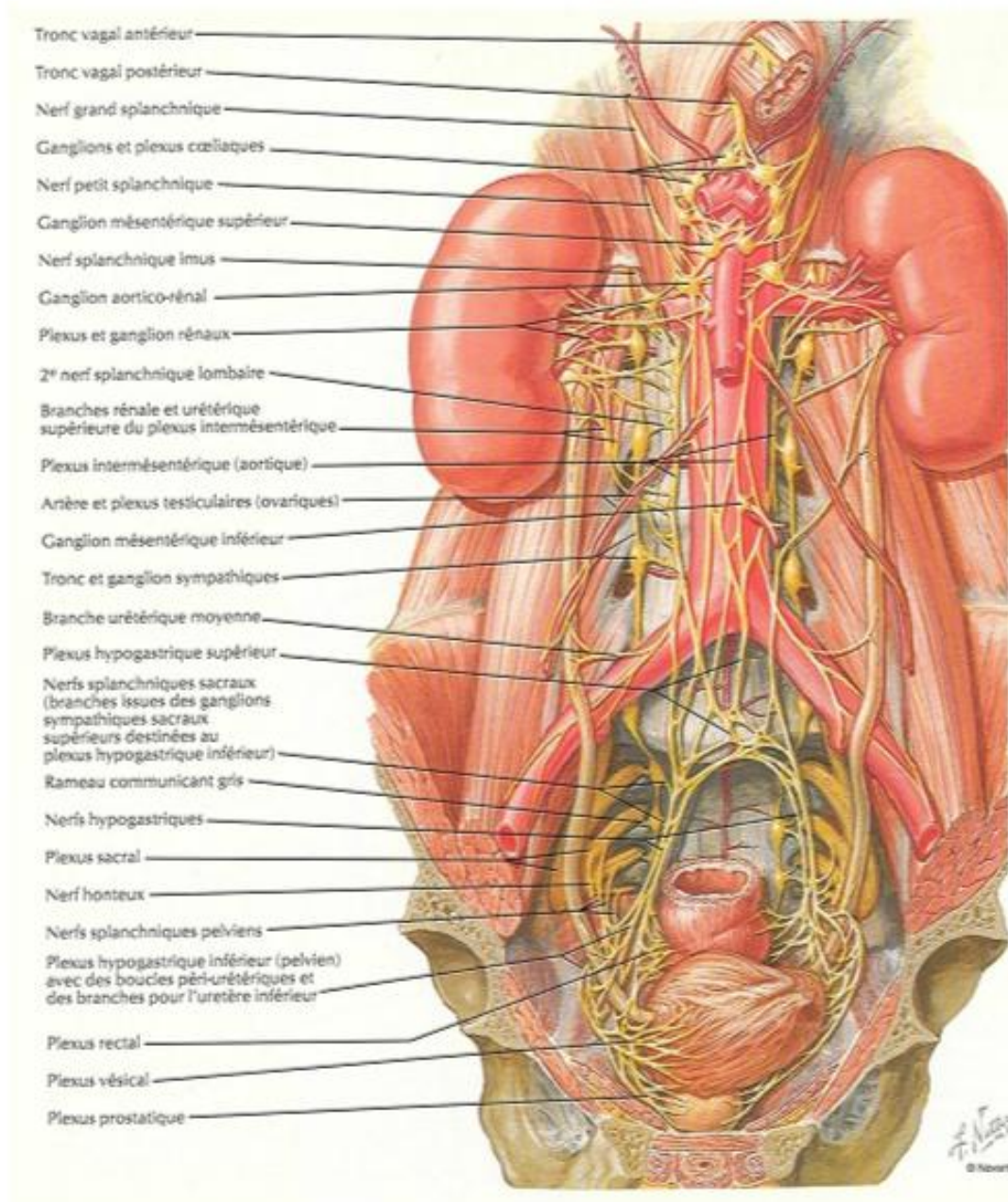


Figure 7: innervation des reins[9]

III. EPIDEMIOLOGIE

Le cancer du rein représente 3% des cancers. Il est classé au troisième rang des cancers urologiques après celui de la prostate et de la vessie [10]

L'incidence du cancer du rein est estimée en 2012 à 213924 nouveaux cas, soit 2,9% des tumeurs [11].

Elle est en France d'environ 11 573 nouveaux cas en 2012 soit 3,9% des tumeurs de l'adulte en France par rapport à 11080 nouveaux cas (soit 3% des tumeurs de l'adulte) en 2011, selon l'institut national de veille sanitaire [12,13]

Le taux de mortalité en 2012 est estimé en France à 3 957 décès soit 3,3 % en contribution à l'ensemble des cancers [12].

Le cancer du rein a un pic d'incidence chez les personnes entre 60 et 70 ans, mais il n'est pas rare de le rencontrer avant 40 ans. Il touche majoritairement les hommes avec un sexe ratio homme/femme évalué entre 1,5 et 3 [14].

Le Carcinome à cellules rénales (RCC) représente environ 85% de toutes les tumeurs malignes du rein.

Malgré les progrès réalisés en matière de diagnostic, et en particulier avec l'amélioration des techniques d'imagerie, environ 20 à 30% de tous les patients sont diagnostiqués avec un envahissement métastatique [15].

Selon les séries, les CCCh représentent 5 à 10% des tumeurs rénales. Ils sont généralement diagnostiqués durant la cinquième décade. Contrairement au carcinome à cellules claires, les carcinomes à cellules chromophobes sont d'excellent pronostic. Une récente série de 203 CCCh [16] rapporte que la

survie sans progression est de 96,3% et 93,6% à respectivement 5 et 10 ans de suivi. Les cas de récurrence après traitement chirurgical, de récurrence ou d'évolution métastatique sont rares. Ces dernières décennies, plusieurs équipes ont fait part de leur expérience en publiant des séries de CCCh et deux récentes revues de la littérature [17,18] ont repris l'ensemble des données liées aux formes

évolutives : 6 à 7% des patients présentent une récurrence de la maladie ou une évolution métastatique et 6% des patients meurent de leur maladie.

La plupart de ces cancers sont diagnostiqués au stade I et II de la maladie [17,19,20], c'est-à-dire à un stade localisé, sans extension aux ganglions lymphatiques ou aux organes à distance.

IV.FACTEURS DE RISQUES

A. Le tabagisme :

Depuis 1986, l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer (CIRC) a démontré de façon convaincante, à la suite des études épidémiologiques, qu'il existe des preuves suffisantes que le tabagisme est une cause de carcinomes rénaux.

La relation dose-effet avec le nombre de cigarettes fumées a été notée dans la plupart des études, quelques-unes ont également noté une réduction du risque après sevrage [21,22]. Les deux études cas-témoins [21,23] et les études de cohorte [24,25] ont démontré un lien entre le CCR et tabagisme.

Une méta-analyse [26], comportant 19 études cas-témoins et 5 études de cohorte, a conclu à la même constatation.

La plupart des constituants de la fumée de cigarette sont métabolisés ou excrétés par les voies urinaires. On ignore exactement quels en sont les constituants responsables, mais les nitroso-composés en particulier N-nitrosodiméthylamine, présents dans la fumée du tabac, ont été incriminés chez plusieurs espèces animales [21].

En outre, une interaction gène-environnement dans le développement du CCR chez les fumeurs a été récemment décrite, les individus avec le génotype acétyleur lent pour la N-acétyltransférase2 (NAT2) avaient un risque plus élevé pour le CCR que chez les acétyleurs rapides (27). Ceci suggère que NAT2 est un marqueur de susceptibilité sous-jacente pour le CCR qui peut exacerber le risque de CCR dans la combinaison des facteurs de risque.

La proportion de CCR qui pourrait être attribuée au tabagisme se situe entre 21% et 30% chez les hommes et 9% et 24% chez les femmes [28] en fonction de la prévalence du tabagisme dans la population étudiée.

B.L'obésité :

L'excès de poids a été classé comme un facteur de risque pour le CCR dans plusieurs études cas-témoins et cohortes [28,29].

Une méta-analyse d'études prospectives [30], fournit la preuve d'une association entre l'indice de masse corporelle (IMC) élevée et le risque de CCR avec un risque estimé de l'ordre de 1,24 chez les hommes et de 1,34 chez les femmes.

Les mécanismes par lesquels l'obésité peut accroître le risque de CCR ne sont pas bien comprises.

Une exposition aux hormones sexuelles stéroïdiennes peut affecter la prolifération et la croissance des cellules rénales soit par effet direct sur les récepteurs endocrines par la régulation de leurs concentrations, ou par des facteurs de croissance paracrines [31].

Des études épidémiologiques indiquent que les patients diabétiques obèses ont un risque accru de développer un cancer du rein [32].

Les preuves cumulatives des études de l'épidémiologie analytiques ont pu conclure que l'obésité est un facteur de risque de CCR chez les deux sexes. Le risque attribuable a été estimée à 13% en Australie [33], 21% aux États-Unis et au Canada [34], et à environ 25% dans l'Union européenne [35].

C. L'activité physique :

L'impact de l'activité physique sur le risque de CCR a été signalé dans des études cas-témoins et des études de cohorte [36,37]. Ces études ont montré une association inverse avec l'activité physique et au travail chez les hommes [38], Bergström et Al. [39] ont constaté une augmentation du risque chez les hommes, avec un niveau diminué de travail et d'activité physique.

D. Les habitudes alimentaires :

La plupart des études cas-témoins suggèrent que le régime alimentaire peut jouer un rôle dans le développement du carcinome à cellules rénales, mais pour l'instant aucun lien entre un aliment spécifique ou des éléments nutritifs et le risque de CCR n'a encore été établi [29].

Plusieurs études épidémiologiques analytiques ont montré une association positive avec la viande, le lait et la margarine, les huiles et le beurre. La plupart des études cas-témoins et des études de cohorte ont trouvé un effet protecteur des légumes et/ou des fruits, particulièrement forte pour les légumes verts foncés et les légumes crucifères [29,44]

E. Les facteurs iatrogènes :

1. L'hypertension artérielle et l'utilisation des médicaments antihypertenseurs :

L'hypertension ou son traitement ont été associée avec le risque de carcinome à cellules rénales dans plusieurs grandes études prospectives de cohortes [45,46].

Deux études ont mesuré la pression sanguine et ont constaté une augmentation du risque de CCR avec une pression artérielle élevée avec une relation dose-réponse claire [45,46]

Des données prospectives limitées indiquent que la pression artérielle élevée, plutôt que l'utilisation de médicaments antihypertenseurs, augmente le risque CCR

2. La maladie rénale kystique acquise :

La maladie rénale kystique acquise développée chez les patients atteints de maladie rénale terminale (ESRD) et dans la plupart du temps chez les patients sous hémodialyse à long terme [48], se produit avec le développement progressif de kystes dans les reins peu ou non fonctionnels, et elle est étroitement associée au développement du CCR. Sa prévalence augmente avec les années de dialyse. En effet, quel que soit le type de dialyse, la proportion augmente à 90 % après 10 ans de dialyse [49,50].

L'incidence de CCR chez les patients atteints de maladie rénale au stade terminal a été rapportée pour être à 40-100 fois plus élevée que dans la population générale [49,51], Un risque accru a également été observé dans les reins natifs après transplantation rénale [52].

3. Le Diabète :

Le diabète sucré de type 2 est connu étant associé à un risque accru de plusieurs cancers. Une étude épidémiologique récente réalisée en Italie n'a pas trouvé de relation significative entre diabète sucré et CCR [53].

4. Les infections urinaires :

Des études de cohorte concernant l'histoire de l'infection urinaire comme un facteur de risque de RCC sont extrêmement limitées. Chowet al. [54] ont étudié le risque de CCR dans une cohorte basée sur une population de 61144 patients hospitalisés pour lithiases urinaires en Suède de 1965 à 1983. Après 25ans de suivi, aucune augmentation du risque de CCR n'a été observée pour le sous-groupe de patients qui avait des antécédents d'infection urinaire. En revanche, une étude cas témoins en population générale des États-Unis a signalé une association positive de l'histoire d'infections urinaire avec le RCC [55]. Compte tenu des incohérences des résultats des études, il reste controversé de savoir si une histoire d'infection urinaire est un facteur de risque de tumeur rénale.

5. Le cancer sur rein natif chez le transplanté :

Le risque de développer une tumeur maligne est 11 fois plus élevé que dans la population générale. Cependant, aucun élément favorisant n'a été retrouvé que ce soit la durée de prise en charge en dialyse, la date de transplantation rénale ou le type d'immunosuppression. ce qui justifie la pratique d'un dépistage régulier soit par une échographie ou un scanner, en particulier spiralé [56].

F. Profession :

Le carcinome à cellules rénale n'est pas une maladie professionnelle typique, mais certaines expositions peuvent augmenter le risque de CCR.

Le Trichloréthylène (TCE) est un solvant qui a été largement utilisé comme dégraissant de métal et additif chimique, il est classé comme un cancérogène probable pour l'homme par le Centre international de recherche sur le cancer (IARC).

Les études épidémiologiques sur l'exposition au TCE comme un facteur de risque de CCR ont été contradictoires, mais dans l'ensemble ils suggèrent une faible association (57).

Un autre solvant, le perchloroéthylène (PCE), ayant été utilisé dans l'industrie du nettoyage à sec, a également été classé comme probablement cancérigène pour l'homme. L'étude de l'association entre exposition professionnelle au PCE et cancer du rein n'a pas trouvé de relation significative [58].

Dans l'étude cas-témoins du CCR en Europe centrale et orientale, le risque d'exposition professionnelle aux métaux cancérigènes (arsenic, le cadmium, le chrome, le plomb et le nickel) a également été évalué. Une association statistiquement significative n'a été observée que pour le plomb (OR : 1,6), et doit être encore approfondie [59].

L'exposition à l'amiante ne semble pas être un facteur de risque [60], comme ça a été conclu dans une méta-analyse [61], même chose pour l'exposition professionnelle aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (PAHs) ou matières plastiques [62,63]

G. Les Facteurs héréditaires :

Globalement, environ 2-3% des carcinomes à cellules rénales sont familiaux (64,65). Le risque de CCR pour un parent de premier degré d'un patient avec le RCC est environ deux fois plus important, ce qui suggère une composante héréditaire. Une preuve supplémentaire que les facteurs génétiques peuvent influencer la sensibilité au CCR a été récemment fournie par une grande étude d'association pan-génomique menée par un consortium dirigé par l'institut national des cancers aux États-Unis [66]].

Chacun des sous-types histologiques communs de Carcinome rénal, a un syndrome familial correspondant, et chaque sous-type correspond à une litération génétique distincte [35]. Tous ces syndromes sont relativement rares. Les mutations du gène Von Hippel Lindau (VHL) sont les plus fréquentes, mais elles ne sont trouvés qu'une fois sur 36000 naissances. Ces syndromes sont tous transmis de façon autosomique dominante. Le conseil génétique doit être envisagé et un dépistage approprié pour les autres manifestations des syndromes doit être effectué [67]. La plupart de ces syndromes peuvent être gérés de façon conservatrice, au moins jusqu'à ce que la taille de la tumeur atteint 3,0 cm, car le risque de métastases reste relativement faible jusqu'à ce que cette taille soit atteinte [68]. Une exception est la léiomyomatose familiale, dans laquelle les tumeurs sont souvent très agressives ; une approche plus active est indiquée dans ce cas.

V.PATHOGENIE

Les cellules à l'origine des CCCh pourraient être les cellules intercalaires des tubes collecteurs corticaux. C'est Störkel *et al* qui fait cette hypothèse en 1989, suite à l'analyse ultrastructurale et immunohistochimique d'une série de 10 CCCh et de parenchyme rénal non tumoral [6]. Ils montraient que les cellules intercalaires des tubes collecteurs comportaient des vésicules intracytoplasmiques, en position apicale, identiques à celles observées dans les CCCh. De plus, ces cellules possédaient globalement le même profil immunohistochimique, à savoir un marquage membranaire avec renfort apical pour l'anticorps anti-EMA.

VI.CRITERES DIAGNOSTIQUE

A. Présentation clinique

1. Circonstances de découverte :

Les circonstances de diagnostic du cancer du rein ont considérablement évolués depuis ces dernières années. Actuellement, un cancer sur deux est découvert à l'occasion de signes urologiques, du fait d'une utilisation plus répandue de l'imagerie. De ce fait, le diagnostic du cancer du rein à un stade pré symptomatique a augmenté. [69]

1.1. Découverte fortuite :

Elle représente actuellement 40 à 50% des circonstances de découvertes des tumeurs rénales. L'amélioration et la diffusion des techniques d'imagerie en particulier l'échographie expliquent en partie l'augmentation des cancers du rein de découverte fortuite [70,71].

Cette usage répandu permet la découverte de tumeurs à un stade précoce : tumeurs de petites tailles, et asymptomatiques. De plus la découverte fortuite explique l'augmentation de l'incidence du cancer du rein.

1.2. Manifestations urologiques :

a- Hématurie :

Il s'agit du symptôme urologique révélateur le plus fréquent. [70,73]

Elle est classiquement macroscopique totale, spontanée, indolore, capricieuse, et isolée.

b- Douleur lombaire :

Ce sont des lombalgies sourdes et permanentes liées à une hémorragie intra tumorale, à une distension de la capsule par la tumeur, à des compressions de voisinage ou à des envahissements nerveux.

Parfois la douleur prend l'allure de colique néphrétique secondaire à l'obstruction de la voie excrétrice par un caillot.

La douleur est un facteur de mauvais pronostic. [73]

c- Masse lombaire :

Il s'agit d'un mode de découverte de plus en plus rare.

Une masse palpable au niveau de la fosse lombaire donne un contact lombaire à la palpation bi-manuelle. Ce symptôme témoigne d'une tumeur déjà évoluée. [74]

d- Hématome spontané péri rénal :

C'est un signe clinique classiquement évocateur du cancer du rein mais rare. Le CCR est une des principales causes des hématomes spontanés péri rénaux. [74]

e- Varicocèle :

Il s'agit d'une circonstance de découverte exceptionnelle. La varicocèle peut être à droite ou à gauche .Elle est liée à un défaut de vidange de la veine spermatique dans la veine cave inférieure ou dans la veine rénale gauche. [74]

1.3-signes généraux :

Associant à des degrés divers : asthénie, amaigrissement, anorexie ou fébricule. Ils constituent un mode de découverte de moins en moins révélateur. Ce mode de découverte témoigne d'une tumeur évoluée, et constitue ainsi un facteur pronostique péjoratif classique.

1.4- syndromes paranéoplasiques : [75]

Leurs connaissance est importante car ils peuvent être la circonstance de découverte du cancer du rein. Tous ces syndromes paranéoplasiques sont réversibles et disparaissent après néphrectomie en l'absence de métastases.

Ces syndromes sont dus à la sécrétion par les cellules tumorales de substances hormonales ou pseudo-hormonale ou encore à une réponse immune à la tumeur. Certaines hormones sont bien déterminées c'est le cas de la pseudo-parathormone, la calcitonine, l'hormone antidiurétique, l'érythropoïétine, l'interleukine-6, le tumor necrosis factor(TNF).

Cependant le mécanisme exact de la plupart des syndromes paranéoplasiques n'est pas encore élucidé.

a- Hypercalcémie :

L'hypercalcémie est liée à une hyperproduction de la PTHrP par la tumeur primitive, ou éventuellement par un des sites métastatiques. En dehors du syndrome paranéoplasique, l'hypercalcémie peut être la conséquence de l'activité ostéolytique de métastases osseuses.

b- L'hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle est expliquée par une augmentation du taux de rénine plasmatique. Elle est résistante aux traitements hypertenseurs habituels et la néphrectomie permet le plus souvent son contrôle.

c- La polyglobulie :

La polyglobulie est liée à une hypersécrétion d'érythropoïétine soit par la tumeur soit par le parenchyme rénal sain en réponse à l'hypoxie causée par la tumeur. L'existence d'une polyglobulie isolée sans hypoxie, sans leucocytose, sans splénomégalie doit faire évoquer en priorité le diagnostic de tumeur rénale.

d- Fièvre au long cours :

Il s'agit d'une manifestation non spécifique. Les mécanismes incriminés sont nombreux ; il s'agit notamment de la synthèse de toxines, de la sécrétion de substances pyrogènes par la tumeur ou encore liés à la nécrose tumorale.

e- Le syndrome de Stauffer :

Le syndrome de Stauffer est un dysfonctionnement hépatique non métastatique.

Le tableau clinique associe un amaigrissement, une fièvre, une altération de l'état général, et rarement un ictère et une hépatomégalie homogène et indolore.

Sur le plan biologique ; il existe une élévation des phosphatases alcalines et des gammas GT, une leucopénie, un syndrome inflammatoire.

L'échographie et la tomодensitométrie mettent en évidence des plages de nécroses intra hépatiques.

Sa présence est associée à un pronostic péjoratif. D'autres syndromes paranéoplasiques ont été décrits ; un syndrome inflammatoire, une amylose, un syndrome de Cushing (sécrétion d'une substance adrénocorticotrophique hormone [ACTH]-like), une galactorrhée.

1.5- Métastases :

Il existe des sites de prédilections de métastases du rein (poumons, os, foie, et le cerveau), cependant le cancer du rein peut métastaser à l'ensemble de l'organisme. [76]

2- Examen clinique :

2.1. L'interrogatoire :

L'interrogatoire s'attachera à rechercher :

- Les antécédents familiaux de cancer du rein.
- La notion de formes héréditaires comme la maladie de Von Hippel-Lindau.
- Les facteurs de risque, notamment : le tabagisme, l'HTA, ou l'exposition professionnelle.
- Les signes fonctionnels tels que : l'hématurie, la douleur lombaire.
- Les signes généraux : l'asthénie, l'anorexie, l'amaigrissement permettant d'évaluer l'état général du patient et l'ancienneté des signes cliniques.
- La notion de douleur osseuse orientant vers une localisation secondaire.

2.2. L'examen physique :

L'examen physique est peu contributif au diagnostic du cancer du rein. Il recherchera par ailleurs :

- Un contact lombaire difficilement appréciable chez les sujets obèses.
- Une varicocèle.
- Des signes de compression veineuse : œdèmes des membres inférieurs, une circulation veineuse collatérale
- Des signes de métastases : des adénopathies, une hépatomégalie métastatique, des douleurs osseuses.
- Des signes en rapport avec le syndrome paranéoplasique : une hépatomégalie de Stauffer.

B. Données biologiques

Il n'existe pas de marqueurs sériques du carcinome à cellules rénales.

Cependant certains paramètres sont intéressants à doser.

1- VS :

Il existe une accélération de la VS dans 40 à 50% des cas [74]. La VS se normalise après néphrectomie radicale.

2- NFS :

La NFS permet d'évaluer deux éléments souvent associé au cancer du rein qui sont l'anémie et la polyglobulie.

➤ L'Anémie :

L'anémie est l'anomalie hématologique la plus fréquemment associée au carcinome à cellules rénales. Il s'agit d'une anémie ferriprive secondaire à une sidération médullaire liée à la sécrétion d'une substance toxique par la tumeur (74).

➤ La polyglobulie :

Cette association est rare, elle serait en rapport avec une sécrétion importante d'érythropoïétine par la cellule tumorale ou par la cellule rénale normale en réponse à l'hypoxie. Elle est isolée sans splénomégalie et disparaît après traitement. [77]

3- La calcémie :

L'hypercalcémie est due à la production par la tumeur de la parathormon-like ou de prostaglandine. Il s'agit d'un facteur pronostic significatif du cancer du rein métastatique. [74]

4- Bilan hépatique :

➤ Les phosphatases alcalines :

Les phosphatases alcalines sont parfois élevées (>100 UI/l) sans autre anomalie biologique hépatique, elles sont surtout élevées dans les formes métastatiques et est considérée comme un facteur pronostic significatif. [74]

➤ Gamma-glutamyl-transpeptidase (gamma-GT) :

Il s'agit d'un paramètre intéressant à doser dans la mesure où toute augmentation doit faire suspecter une métastase hépatique.

e- autres paramètres biologiques :

D'autres paramètres biologiques sont essentiels à doser, c'est le cas de la LDH qui est un paramètre pronostic significatif au stade métastatique et de la créatinine qui est le plus souvent normale en absence de néphropathie.

C- Données radiologiques

Les tumeurs rénales sont bien souvent de découverte fortuite sur une imagerie abdominale. **En échographie**, les CCCh sont hypoéchogènes de manière uniforme, comme la majorité des tumeurs rénales. Depuis une quinzaine d'année, les progrès de l'imagerie ont surtout eu lieu dans l'amélioration des techniques de tomodensitométrie et de l'imagerie par résonance magnétique.

En tomodensitométrie, les CCCh montrent une prise de contraste homogène alors que les carcinomes à cellules claires, les carcinomes papillaires et les carcinomes des tubes collecteurs présentent une prise de contraste périphérique hétérogène.

De plus, les CCCh seraient assez fréquemment le siège de calcifications, contrairement aux carcinomes à cellules claires [78].

L'imagerie par résonance magnétique retrouve globalement les mêmes caractéristiques que les carcinomes à cellules claires, à savoir une lésion en hyposignal T1. Cependant, les CCCh, même de grande taille, ne présentent que très rarement des remaniements nécrotiques [79].

Plus récemment, les données de **l'imagerie par résonance magnétique dynamique** montrent que les CCCh ont un index de rehaussement intermédiaire aux phases corticomédullaire et néphrographique, alors que les carcinomes à cellules claires ont un index élevé et les carcinomes papillaires ont un index bas [80].

D- Données histopathologiques :

Depuis la première observation de Thoenes *et al*, les critères de diagnostic anatomopathologique se sont précisés.

Sur le plan macroscopique, il s'agit de tumeur uni focale, bien limitée mais non encapsulée, charnue, parfois lobulée, de couleur grise, beige à brune ou jaune [17-18]. Les remaniements hémorragiques ou nécrotiques sont observés dans environ 15% des cas [19]. Il n'y a habituellement pas de fibrose centrale stellaire comme dans les oncocytomes (Figure 8).

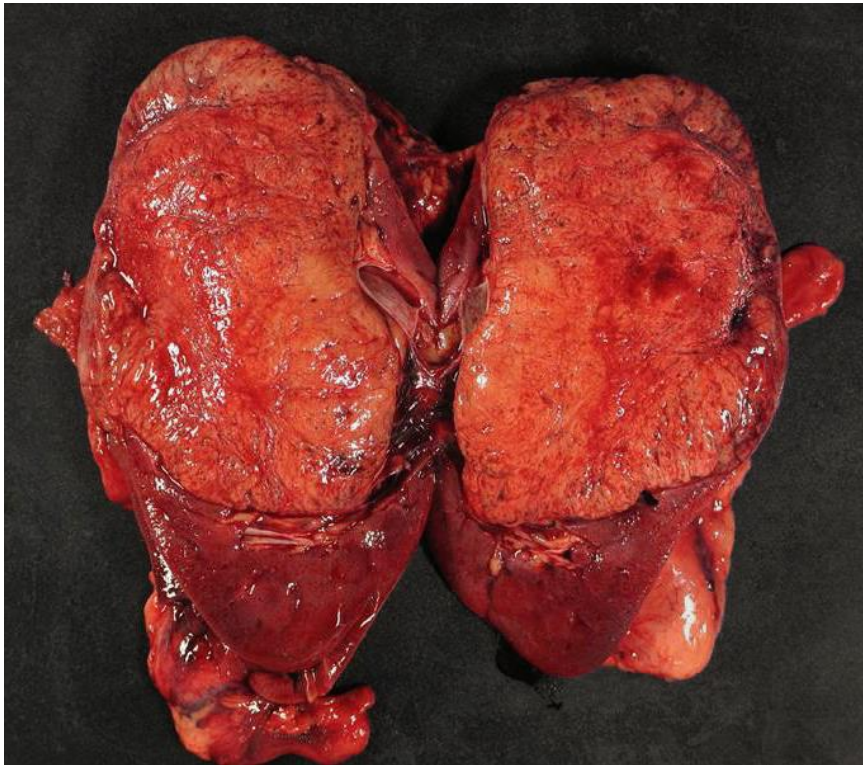


Figure 8- Aspect macroscopique d'un CCCh: lésion bien limitée, de couleur brun-beige, lobulée

Sur le plan microscopique, l'architecture tumorale est le plus souvent faite de larges alvéoles de cellules séparées par de fines cloisons fibrovasculaires, mais aussi de nids de cellules, de travées, de nappes solides, de tubules ou de papilles [4,16-18,81].

Dans les CCCh, 2 types de cellules tumorales sont décrites : les cellules d'aspect « **classique** » et les cellules d'aspect « **éosinophile** ». Les secteurs dits classiques » sont constitués de cellules de grande taille, aux contours quadrangulaires, avec une membrane cytoplasmique bien dessinée. Leur cytoplasme est clarifié, microbuleux, réticulé. Leurs noyaux possèdent des contours irréguliers, parfois très anguleux ou avec un aspect chiffonné, incisuré, sans nucléole proéminent. Un halo clair péri-nucléaire est fréquemment observé, ainsi que des bi-nucléations. Les secteurs dits « éosinophiles » sont constitués de cellules de plus petite taille avec des contours membranaires plus arrondis, un cytoplasme éosinophile, modérément abondant et un noyau plus régulier que dans la forme classique. Ainsi, trois variants de CCCh sont décrits :

- le variant classique, possédant plus de 80% de cellules classiques (Figure 9)
- le variant éosinophile, possédant plus de 80% de cellules éosinophiles (Figure 10)
- le variant mixte, possédant plus de 20% des deux types de cellules (Figure 11)

Plus récemment, une équipe japonaise a proposé un nouveau variant de CCCh appelé variant « oncocytique » qui présente une cytologie d'oncocytome, avec de grandes cellules éosinophiles et des noyaux de petite taille, arrondis, mais des caractéristiques immunohistochimiques et cytogénétiques de CCCh [82,83]. Ce variant n'est cependant pas en encore reconnu par les sociétés internationales d'uropathologie.

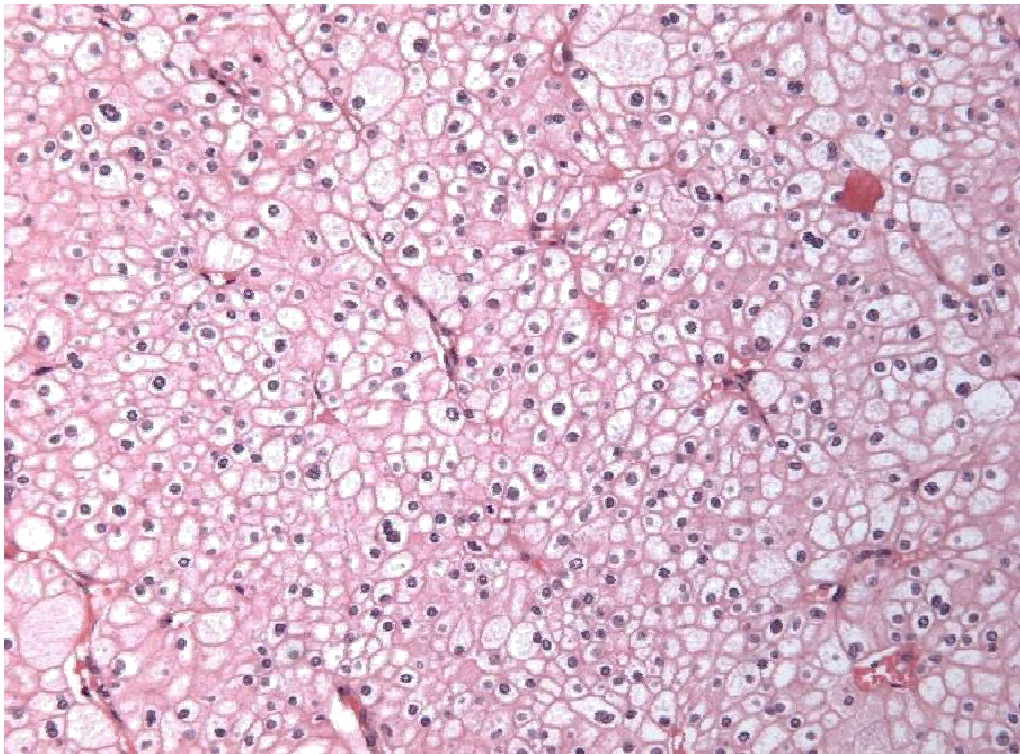


Figure 9- Variant classique de CCCh

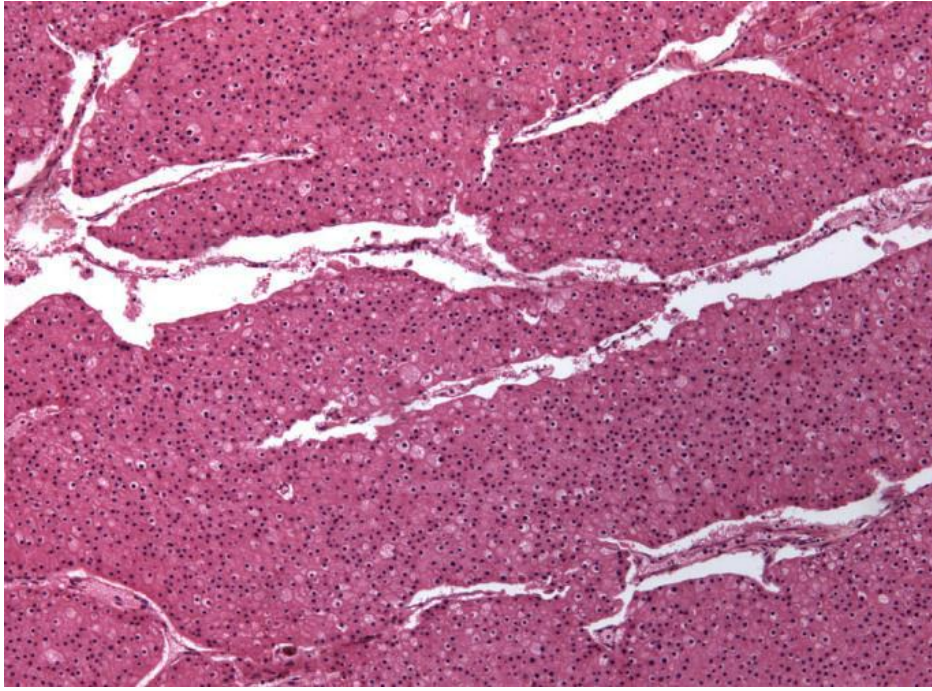


Figure 10- Variant éosinophile de CCCh

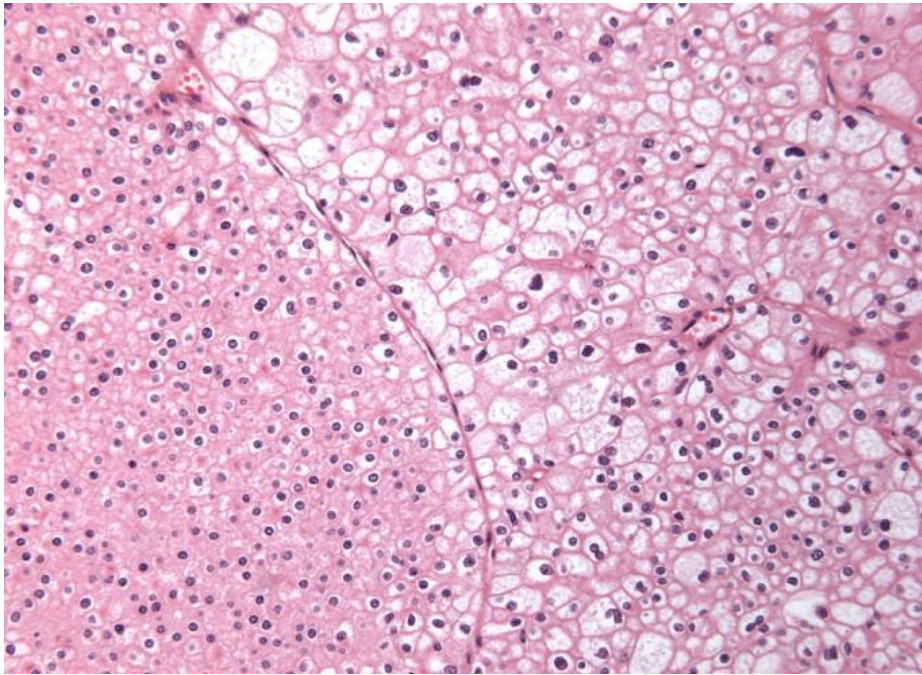


Figure 11- Variant mixte de CCCh associant un secteur dit "classique" (à droite) et un secteur dit "éosinophile" (à gauche).

Comme pour tous les carcinomes rénaux, les CCCh peuvent présenter un contingent sarcomatoïde. Comme son nom l'indique, ce contingent ressemble à une prolifération sarcomateuse et est défini par une augmentation de la densité cellulaire, des cellules fusiformes et atypiques agencées en faisceaux. Tous carcinomes rénaux confondus, sa prévalence serait d'environ 5% [84] et sa présence est associée à un mauvais pronostic avec une médiane de survie de 4 à 9 mois après que le diagnostic ait été posé [84,85]. Selon certains auteurs, les CCCh seraient les carcinomes rénaux les plus fréquemment associés à un contingent sarcomatoïde avec une prévalence d'environ 8% [17,86–88]. Cependant, d'autres séries, dont les deux plus grandes séries de CCCh (291 et 203 cas) ne retrouvent qu'environ 2% de tumeurs avec un contingent sarcomatoïde [16,19,20,89].

Jusqu'à la fin de l'année 2013, le grade nucléaire de Führman était appliqué aux CCCh, mais la conférence de consensus de l'International Society of Urological Pathology (ISUP) de Vancouver de 2013 a recommandé de ne plus l'utiliser pour ce type de carcinome [90]. Le grade nucléaire de Führman, décrit en 1982, soit avant même la reconnaissance des CCCh, s'établit sur la taille nucléaire, la forme nucléaire et la proéminence du nucléole [91] (Tableau I). Plusieurs études ont montré que ce grade n'était pas lié à la survie des patients atteints de CCCh [92,93], contrairement aux carcinomes à cellules claires. En effet, les CCCh présentant volontiers des noyaux aux contours irréguliers, ce grade n'est pas adapté.

	Taille du noyau	Contours du noyau	Nucléoles	Cellules monstrueuses
Grade 1	10 mm	Réguliers	Absents ou imperceptibles	0
Grade 2	15 mm	Discrètes irrégularités	Visibles au grossissement x 400	0
Grade 3	20 mm	Nettement irréguliers	Visibles au grossissement x 100	0
Grade 4	Idem grade 3	Idem grade 3	Idem grade 3	Cellules monstrueuses multilobées

Tableau I - Critères du grade nucléaire de Führman

Plusieurs équipes ont proposé d'autres systèmes de grade tumoral. Le grade nucléolaire, basé uniquement sur la taille nucléolaire, selon les critères de Führman, est montré comme un facteur indépendant de survie [94,95], mais uniquement pour les carcinomes à cellules claires et les carcinomes papillaires. En 2010, Paner *et al* proposent un grade basé sur la densité nucléaire et l'anaplasie, en 3 catégories [96]. Przybycin *et al* proposent en 2011 un grade nucléaire modifié en 4 catégories qui ne tient pas compte des foyers de cellules avec un noyau hyperchromatique, polylobé, sans nucléole, ainsi que des zones où les noyaux se chevauchent [16]. Cependant ces grades n'ont pas été validés par les sociétés internationales d'urothologie comme étant significativement indépendant du stade tumoral.

Les cellules tumorales des CCCh sont classiquement colorées par la préparation au fer colloïdal de Hale : les cytoplasmes sont colorés de manière diffuse d'une couleur bleue, contrairement aux cellules des oncocytomes pour lesquelles la coloration de Hale montre un marquage de la région apicale de la cellule. Cette coloration met en évidence des muco-polysaccharides acides sulfatés, mais le mécanisme chimique exact est encore imprécis.

E- Données immunohistochimiques

Les CCCh expriment la Cytokératine-7 (CK7), avec un marquage cytoplasmique et un renforcement membranaire du cadre cytoplasmique, de l'ensemble ou d'une partie des cellules tumorales. La CK7 est le meilleur marqueur pour différencier les CCCh des oncocytomes dont la morphologie peut être proche des variants éosinophiles. Dans les oncocytomes, la CK7 est exprimée de manière très focale. Récemment, l'équipe de Jain *et al* (97) décrit un nouveau marqueur immunohistochimique, l'Amylase α -1A (AMY1A), qui est positive dans 100% des oncocytomes de leur étude et négative dans 96% des CCCh. D'autres marqueurs ont également été testés ces dernières années pour distinguer ces 2 entités, comme LMP2, parvalbumine, MOC-31, caveolin-1, S100A1, claudin-7 et 8, MAGE-A3/4 et NYES0-1, utilisé seuls ou en combinaisons, mais aucun ne semble totalement spécifique à l'un ou à l'autre diagnostic [98–104].

Les CCCh expriment également le CD117, l'EMA et l'E-Cadhérine de manière diffuse. Le CD10 et la vimentine ne sont généralement pas exprimés, contrairement aux carcinomes à cellules claires [90, 105,106].

F- Données de microscopie électronique

Thoenes *et al* ont fait la première description ultrastructurale des CCCh en 1985, en caractérisant ces tumeurs par la présence de multiples vésicules intracytoplasmiques de 150 à 300 nm, contenant elles-mêmes une vésicule internalisée secondairement à une invagination de la membrane vésiculaire [4]. Ces vésicules ont ensuite été décrites par d'autres auteurs, dans plusieurs autres sous types tumoraux, mais jamais en quantité aussi importante que dans les CCCh (Figure 12).

De plus, dans les CCCh, elles sont associées à des mitochondries en nombres variables et en position périphérique dans le cytoplasme, au sein desquelles des cristaux tubulo-vésiculeux étaient observés [107–109].

Les variants éosinophiles de CCCh comportent des mitochondries en plus grand nombre par rapport aux variants classiques [110].

La nature exacte de ces vésicules n'est pas connue, cependant une composante mucopolysaccharidique intra-vésiculaire ou extra-vésiculaire est supposée par certains auteurs, ainsi qu'une origine mitochondriale [111,112].

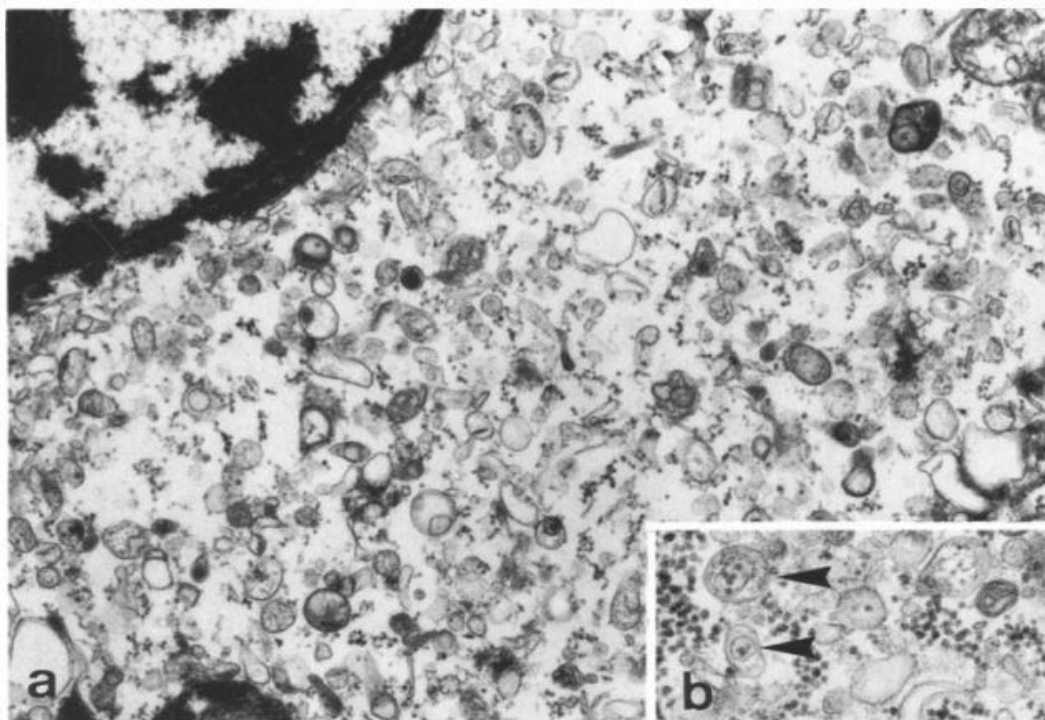


Figure 12- a) Vésicules intracytoplasmiques périnucléaires d'un CCCh.
b) vésicules internalisées bien visibles.

Source: Stöker et al [6]

G-Données cytogénétiques

Des pertes chromosomiques non aléatoires et récurrentes ont été décrites dans les CCCh [113–117]. Ces anomalies chromosomiques ont d'abord été démontrées par la cytogénétique conventionnelle (caryotype conventionnel) (Figure 13), puis dans les années 90 par le développement de la cytogénétique moléculaire (hybridation in situ par fluorescence, analyse de microsatellite, hybridation génomique comparative sur métaphase, puis sur puce à ADN et SNP-Array). Ces anomalies récurrentes concernent la perte des chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17 et 21. Aujourd'hui, ces anomalies sont considérées comme étant spécifiques du diagnostic de carcinome à cellules chromophobes et leur mise en évidence peut s'avérer utile dans les cas de diagnostic histopathologique incertain. Ces anomalies sont également retrouvées dans les formes pédiatriques de CCCh [118].

Ces pertes chromosomiques jouent probablement un rôle dans la tumorigénèse et dans l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur, mais cela n'est pas encore clairement défini.

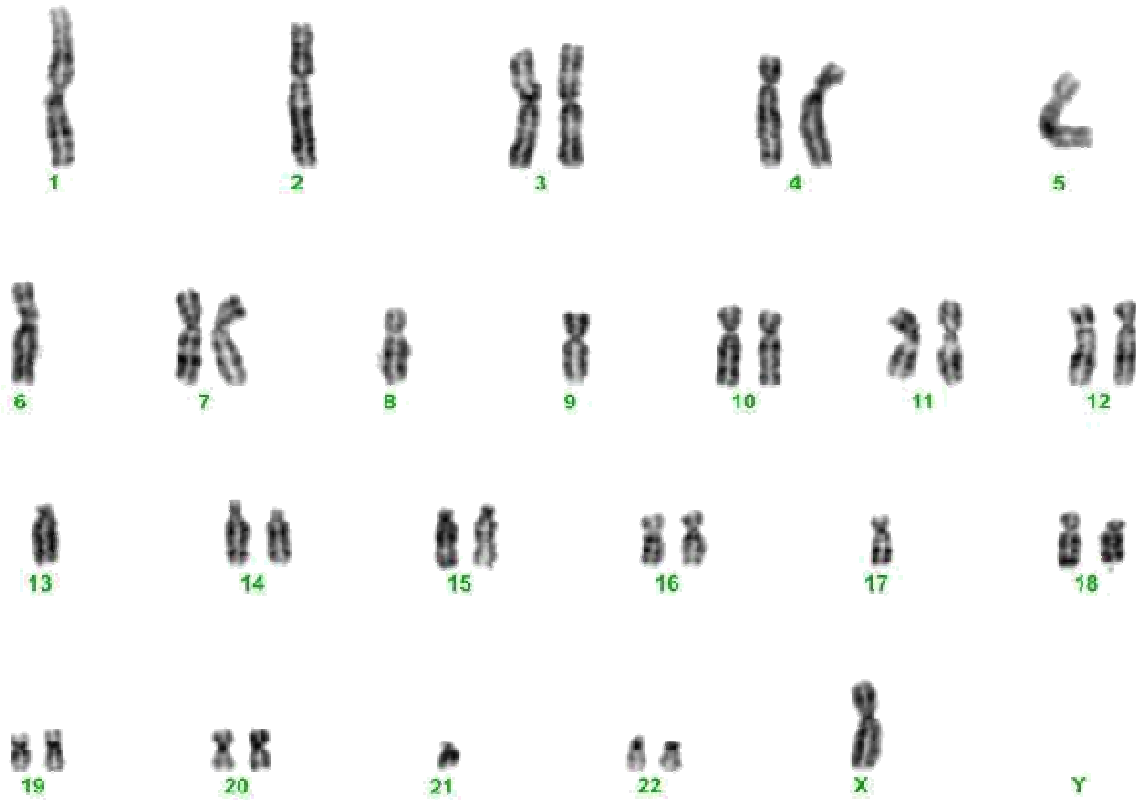


Figure 13- Caryotype conventionnel d'un CCCh d'une adolescente de 17 ans. Caryotype hypodiploïde avec perte des chromosomes 1, 2, 5, 6, 8, 9, 13, 17, 21 et X. Source: Soller *et al* [104]

VII. DONNEES MOLECULAIRES

Les mécanismes cellulaires et moléculaires de la tumorigenèse des CCCh ne sont pas entièrement connus à l'heure actuelle.

Récemment, Chaux *et al* [119] ont étudié l'implication de **la voie de signalisation de mTOR (mammalian target of rapamycin)** dans les CCCh. mTOR est une enzyme qui intervient dans la prolifération cellulaire, la croissance cellulaire, la mobilité cellulaire, la survie cellulaire, la synthèse protéique et la transcription. Lorsqu'elle est anormalement activée, elle prend alors un rôle d'oncogène [120]. Chaux *et al* démontrent que, dans les CCCh, l'expression immunohistochimique de la molécule PTEN, en amont de mTOR, est diminuée dans les cellules tumorales et que l'expression des molécules en aval, phospho-S6 et 4EBP1 sont au contraire augmentées. Cela impliquerait donc une activation de la voie de signalisation de mTOR. Contrairement aux carcinomes à cellules claires et aux carcinomes papillaires du rein, l'expression de la molécule HIF-1 α n'était pas significativement augmentée par rapport au tissu sain dans cette étude.

Ces données sont confortées par la bonne réponse thérapeutique de patients atteints de CCCh métastatiques sous inhibiteur de mTOR (temsirolimus).

VIII.FACTEURS PRONOSTIQUES

Différents facteurs pronostiques indépendants liés à la survie sans progression ou lié à survie spécifique de la maladie ont été rapportés par de nombreux auteurs. Il s'agit du stade tumoral (figure 14), d'une taille tumorale >7cm, de la présence de nécrose tumorale et la présence d'un contingent sarcomatoïde [16,17,19,20,121]. Pour Przybycin *et al*, les embolies tumorales seraient un facteur de moins bon pronostic [16]. Pour Paner *et al*, le grade nucléaire qu'ils proposent serait également un facteur pronostique de qualité [96].

En cas de maladie métastatique, les CCCh ont un meilleur pronostic que les carcinomes papillaires métastatiques et un pronostic globalement similaire aux carcinomes à cellules claires métastatiques, avec une médiane de survie d'environ 29 mois [122].

T – TUMEUR PRIMITIVE

TX – Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive

T0 – Pas de signe de tumeur primitive

T1 – Tumeur intrarénale ≤ 7 cm dans son plus grand diamètre

T1a – tumeur ≤ 4 cm

T1b – tumeur > 4 cm et ≤ 7 cm

T2 – Tumeur intrarénale > 7 cm dans son plus grand diamètre, limitée au rein

T2a – tumeur > 7 cm et ≤ 10 cm

T2b – tumeur > 10 cm, limitée au rein

T3 – Tumeur étendue aux veines majeures ou aux tissus périrénaux mais sans envahissement de la glande surrénale ipsilatérale ni dépassement du fascia de Gérota

T3a – Tumeur macroscopiquement étendue à la veine rénale ou à ses branches segmentaires (contenant des muscles) ou tumeur envahissant la graisse péri rénale et/ou le tissu adipeux du sinus rénal (hile rénal) mais sans dépassement du fascia de Gérota

T3b – Tumeur macroscopiquement étendue à la veine cave au-dessous du diaphragme

T3c – Tumeur macroscopiquement étendue à la veine cave au-dessus du diaphragme ou envahissant la paroi de la veine cave

T4 – Tumeur étendue au-delà du fascia de Gérota (y compris l'extension par contiguïté à la glande surrénale ipsilatérale)

N – ADÉNOPATHIES RÉGIONALES

NX – Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques

N0 – Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux

N1 – Atteinte d'un seul ganglion lymphatique régional

N2 – Atteinte de plus d'un ganglion lymphatique régional

M – MÉTASTASES À DISTANCE

M0 – Pas de métastases à distance

M1 – Métastases à distance

Figure 14- Classification TNM des carcinomes rénaux, 2009 (UICC).

Source: HAS, INCA

IX. FORME FAMILIALE : LE SYNDROME DE BIRT-HOGG-DUBE

Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) est rare et touche environ 200 familles dans le monde [123,124]. Cette maladie est une génodermatose autosomique dominante, secondaire à une mutation du gène FLCN, situé sur le chromosome 17 en position 17p11.2, codant pour la folliculine [125]. Le rôle de la folliculine n'est pas encore parfaitement connu, mais cette protéine aurait un rôle suppresseur de tumeur (126) et interviendrait dans la voie de signalisation mTOR-AMPK [127,128].

Cliniquement, ce syndrome se manifeste par des tumeurs cutanées bénignes (fibrofolliculome, trichodiscome), des kystes pulmonaires associés à des pneumothorax récidivants et des tumeurs rénales, souvent bilatérales et multiples [129]. La prévalence des tumeurs rénales chez les patients porteurs d'une mutation sur le gène FLCN est assez large d'une étude à l'autre et s'étend de 6,5 à 34% [123,130,131]:

- 50% de ces tumeurs sont représentées par des tumeurs hybrides, tumeur associant un contingent de cellules possédant les caractéristiques morphologiques des CCCh et un second contingent de cellules typiques d'oncocytome. Ces 2 contingents cellulaires sont alors très étroitement mêlés (Figure 15).

- 30% des tumeurs sont des CCCh
- 10% sont des carcinomes à cellules claires
- Description de rares carcinomes papillaires

Les tumeurs hybrides auraient un pronostic qui se rapproche plus de celui des oncocytomes que des CCCh [132].

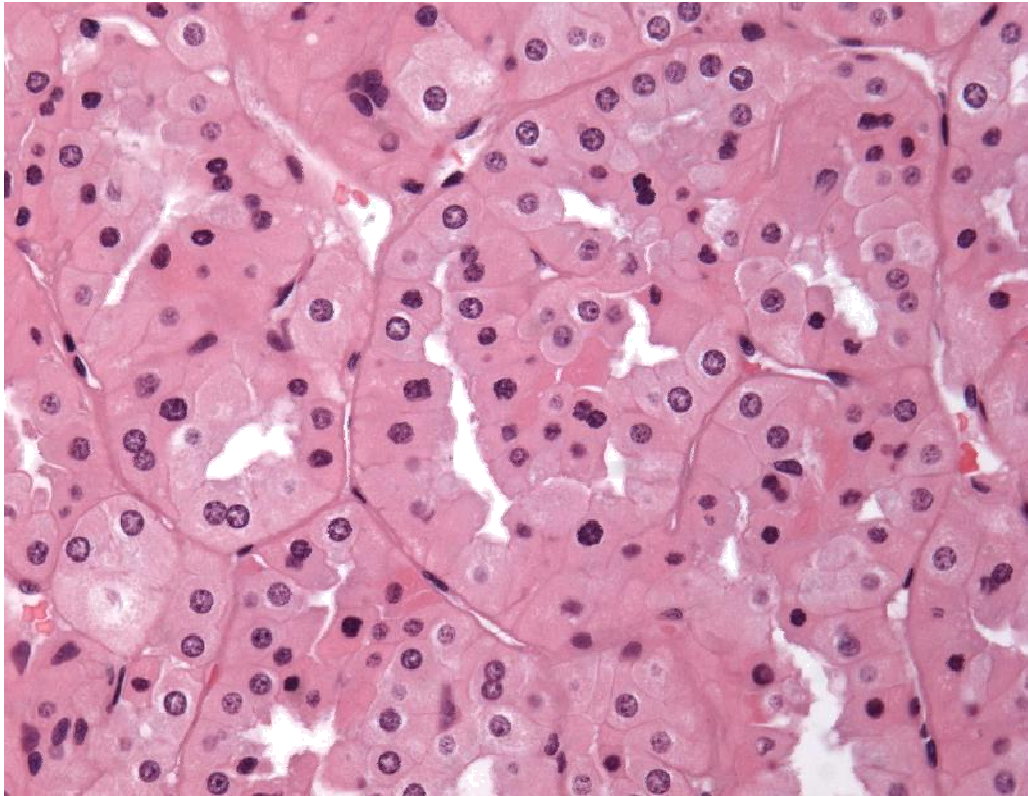


Figure 15- Aspect morphologique d'une tumeur hybride, associant des aspects de CCCh et d'oncocytome

X. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

L'objectif de toute chirurgie oncologique est d'exciser toute tumeur avec une marge de sécurité suffisante.

A. La néphrectomie totale élargie :

Deux types de techniques peuvent être discutés, la néphrectomie élargie à ciel ouvert et la néphrectomie laparoscopique. Elle se définit par une ligature première du pédicule rénal, exérèse en bloc du fascia de Gérota avec le rein et la surrénale, et un curage ganglionnaire s'étendant des piliers du diaphragme jusqu'à la bifurcation aortique [133-134]. La néphrectomie totale élargie reste actuellement le traitement de référence pour les carcinomes à cellules rénales non métastatiques, classiquement confinés à l'organe ou localement avancés. Les études randomisées récentes, montrent un gain de survie, bien que modeste, en cas de néphrectomie en préalable à l'immunothérapie, ce qui a permis d'élargir les indications aux formes métastatiques [133].

1. Chirurgie à ciel ouvert :

Les techniques de néphrectomie pour cancer diffèrent selon le mode d'exposition des lésions et sont également fonction des différentes voies d'abord. Pour la voie d'abord deux choix s'offrent le plus souvent : la lombotomie et la voie transpéritonéale.

❖ La lombotomie : (figure16)

Raisonnablement, la lombotomie ne peut s'adresser qu'à des tumeurs périphériques et de petite taille, et chez le sujet obèse. Le malade est installé en décubitus latéral, et l'incision est centrée sur la 11^{ème} côte [133-135].

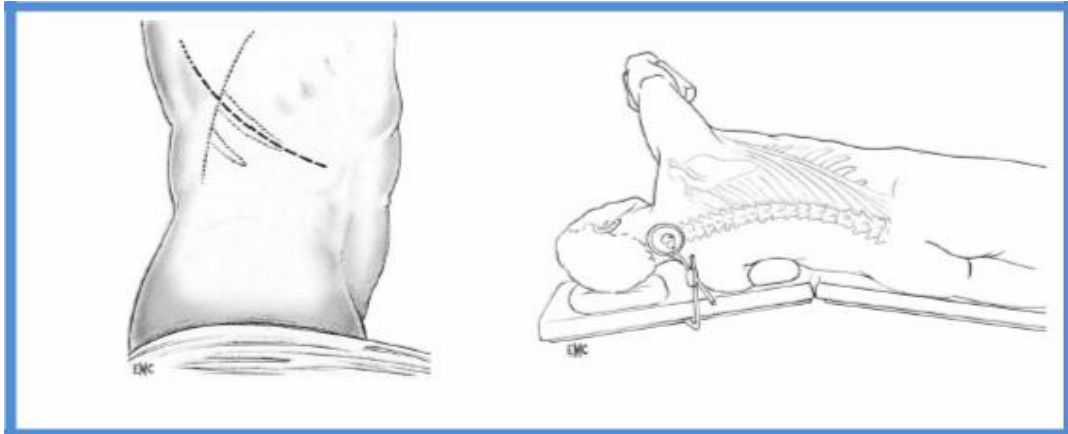


Figure16 : incision sur la onzième cote et installation du malade en lombotomie[135]

❖ **La voie transpéritonéale :(figure17)**

Elle peut être transversale ou médiane. L'incision transversale donne un excellent jour pour les néphrectomies de cancers [135]. Aucune différence en termes de survie à 5 ans, n'a été trouvée entre les deux voies. Mais l'étude de Battaglia et coll. S'est par ailleurs montrée en faveur de la lombotomie : une durée significativement moindre (59 vs 84 min), des pertes significativement plus faibles (502 vs 648 ml), durée d'hospitalisation plus courte (6.8 vs 8.2 jours), et un taux de complications périopératoires plus faible (6 vs 13.6%) [136].

❖ **La thoraco-phréno-laparotomie :**

Est rarement utilisée, essentiellement dans le cas des volumineuses tumeurs du pôle supérieur et devant des problèmes très exceptionnels d'envahissements pariétaux [133-135].

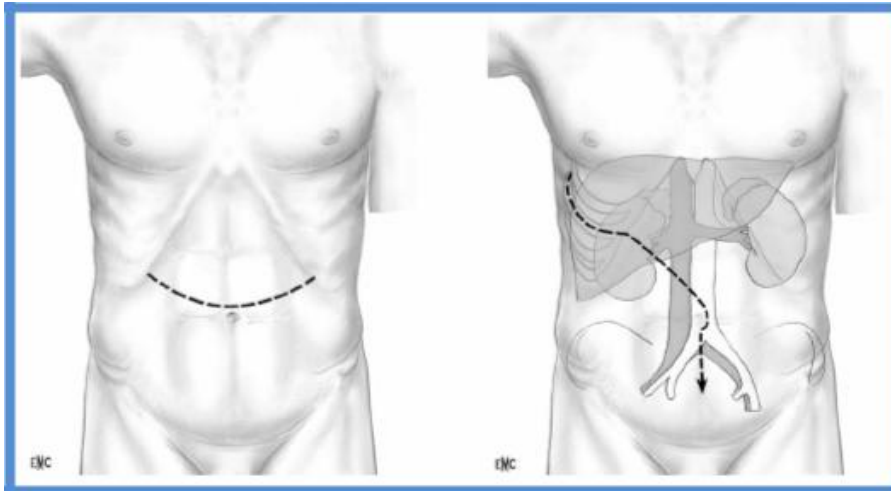


Figure17 : A gauche tracé de l'incision transversale d'une dixième côte à l'autre, et à droite incision thoraco-phréno-laparotomie. [135]

❖ **La lymphadénéctomie :**

La fréquence de l'envahissement ganglionnaire est d'environ 15 à 20%. Les patients au stade localisé de cancer ont une incidence basse de 2 à 9% contre 45% en cas de tumeurs localement avancées ou en cas de métastases [134]. Actuellement, aucune méthode d'imagerie ne permet d'identifier avec précision l'atteinte ganglionnaire avant la chirurgie, et ceci confirme l'intérêt de la lymphadénéctomie pour la classification et l'évaluation du pronostic [134]. Dans les anciennes études rétrospectives, la fréquence des récives locales est plus faible si une lymphadenectomie est associée à la NTE, cependant dans des séries plus récentes les récives locales sont rares même si elle n'est pas réalisée [137]. En terme de survie, l'étude prospective randomisée réalisée par l'European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC), ne montrait pas de prolongation en terme de survie à 5 ans qu'un curage soit réalisé ou non [133,134].

❖ **Les complications :**

Le taux de complications est acceptable, et la principale complication est l'effraction splénique dans le cas des tumeurs du pôle supérieur du rein gauche [138]

Les autres complications sont représentées par les hématomes et les lymphocèles.

2. La laparoscopie :

La voie d'abord laparoscopique représente une alternative à la chirurgie conventionnelle pour le traitement des tumeurs malignes du rein. Le premier cas de néphrectomie élargie laparoscopique, a été rapporté en 1991 par Clayman, et depuis le temps elle a connu un important essor.

❖ **Indications [138]**

Il semble exister un consensus pour une limitation de l'abord laparoscopique aux tumeurs de stade T1, T2 N0 M0. La taille de 5 cm avait été initialement proposée comme limite à l'abord laparoscopique. Toutefois, cette taille limite a été fixée de façon empirique, et avec l'expérience croissante des opérateurs, la taille de la tumeur ne semble plus représenter une limite catégorique à elle seule. La taille maximale constatée a été de 12 cm à 13 cm. Plusieurs cas de tumeurs de stade T3 traitées par voie laparoscopique ont été rapportés et certifiés en marges d'exérèse saines.

Les critères d'extension tumorale semblent plus importants pour contre indiquer l'approche laparoscopique : dépassement des limites du fascia de Gérota, extension veineuse jusqu'à l'axe cave, adénopathies pédiculaires.

Toutefois, l'approche laparoscopique peut être indiquée pour pratiquer une néphrectomie élargie de réduction dans le cadre d'une tumeur rénale métastatique et permettre une immunothérapie seconde précoce. Le délai avant l'immunothérapie serait réduit grâce à l'approche laparoscopique mais les conditions techniques de la néphrectomie par cette voie peuvent être difficiles en raison de la taille de la tumeur et du niveau de l'extension locale.

❖ **Technique :** [138]

Les patients sont installés en décubitus latéral, après badigeonnage et drapage, l'intervention débute par une mini laparotomie de 2 cm en para ombilical, suivie de l'introduction d'un premier trocart de 10mm ; après insufflation de CO₂, les autres trocars sont introduits sous contrôle de la vue (un trocart de 10 mm dans l'hypochondre homolatéral, un trocart de 5mm dans la fosse iliaque et un trocart de 5 mm dans le flanc à hauteur de l'ombilic). Décollement du colon homolatéral, puis abord du rétro péritoine. Elle est réalisable par deux voies d'abord différentes, et permettent toutes les deux de respecter les principes de cette chirurgie.

❖ **Voie rétropéritonéale ou lomboscopie**

Utilise l'espace para rénal et permet un accès plus rapide au pédicule rénal, mais elle peut représenter en revanche une limite à la dissection des tumeurs volumineuses et principalement si le développement est polaire supérieur et antérieur [138].

❖ **Voie transpéritonéale ou la coelioscopie :**

L'espace de travail est créé par insufflation de CO₂, et offre un espace de travail plus large pour la libération de la tumeur surtout si elle est volumineuse,

elle permet aussi l'inspection des organes abdominaux et la recherche de métastases.

- Les complications majeures sont essentiellement de type vasculaire lors de la dissection pédiculaire, obligeant le chirurgien à faire une conversion.
- Clippage d'une mauvaise artère, principalement à gauche.
- Lésions traumatiques du colon et du grêle.
- Chez les patients obèses, il existe une relation durée opératoire – complications peropératoires, et leur indice de masse corporelle [139], sans retentissement sur les résultats.

Mais pour certains auteurs, l'obésité est une contre-indication à la voie laparoscopique .

B. La chirurgie conservatrice :

La chirurgie conservatrice pour tumeur du rein a été décrite en 1887 par Czerny, et était responsable d'une mortalité importante. Depuis l'an 2000 les très bons résultats publiés en terme technique et carcinologique ont permis à la chirurgie conservatrice de faire partie de l'arsenal thérapeutique.

1. Indications :

Les indications peuvent être divisées en 2 groupes : indications impératives et les indications électives.

❖ **Les indications impératives :**

A leur tour peuvent être divisées en indications absolues et relatives.

- **Les Indications absolues :** [140-141]

- Tumeur sur rein unique anatomique ou fonctionnel secondaire à une agénésie rénale unilatérale, une néphrectomie controlatérale antérieure ou dans le cas d'une altération de la fonction rénale par une pathologie bénigne,
- Insuffisance rénale sévère,
- Atteinte tumorale bilatérale.

- **Les Indications relatives :** [140,141]

- Patients porteurs d'une maladie qui peut compromettre la fonction du rein restant:
- Maladie lithiasique,
- Pyélonéphrite chronique,
- Sténose de l'artère rénale, reflux vésico-urétral,
- Pathologie systémique.

❖ **Les indications électives :**

Il s'agit de petites tumeurs de moins de 4cm souvent de découverte fortuite, unilatérale, localisées avec un rein controlatéral sain [140, 142,143].

2. Techniques

Avant la pratique d'une chirurgie conservatrice, la réalisation d'un examen d'imagerie de grande qualité est indispensable : tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique avec étude des vaisseaux et des rapports entre plan profond et tumeur.

❖ Néphrectomie partielle par voie conventionnelle :

Les techniques opératoires adoptées dépendent du siège de la tumeur. Elles varient de la néphrectomie polaire (supérieure ou inférieure) réglée, pour les tumeurs polaires à la résection cunéiforme pour les tumeurs localisées à la partie médiane du rein. La distance minimale de la marge parenchymateuse est controversée.

Dans une étude rétrospective récente, les auteurs ont étudié la corrélation entre la distance séparant la capsule de la tumeur et le risque de récurrence locale. Les résultats montrent que le risque est effectivement corrélé, nul dans le groupe des marges de moins de 5 mm et de 15 % lorsque la marge est de moins de 2mm [144]

❖ La néphrectomie partielle par voie laparoscopique (NPL) :

Les indications de la néphrectomie partielle laparoscopique sont : tumeur de moins de 4cm, unilatéral, unique et loin du hile [140-145]. Récemment, la néphrectomie partielle laparoscopique a pris une place très importante dans le traitement des patients ayant des petites masses rénales, avec des résultats oncologiques et fonctionnelles à moyen terme qui sont excellent. Depuis septembre 1999, GILL et coll. [146] ont réalisés 557 (NPL) pour des masses rénales suspectes. Parmi ces malades, 58 patients ont complétés 5 ans depuis la

chirurgie, avec des résultats très intéressants : une survie globale et spécifique à 5 ans, respectivement de 86% et 100%, un taux de récurrence locale à 2,7%, et un taux de récurrence à distance de 0%.

❖ **Simple énucléation pour les tumeurs de stade T1a [147].**

L'énucléation avec une marge de sécurité de 5mm autour de la pseudocapsule est une technique tout à fait sûre, notamment pour les tumeurs de moins de 3cm.

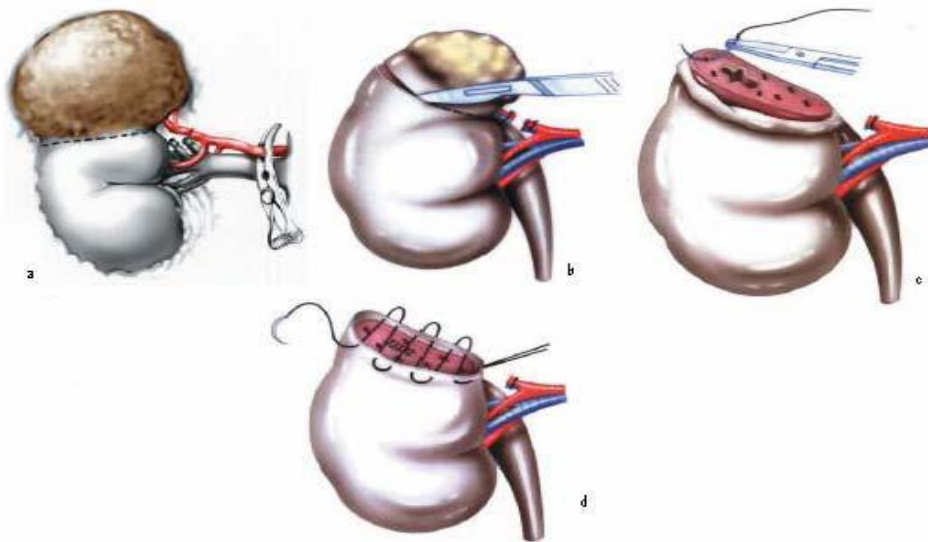


Figure 18 : schémas des différentes étapes de la néphrectomie partielle
a- clippage des vaisseaux / b- section parenchymateuse /
c- suture de la tige calicelle /
d-suture de la capsule [148]

❖ **Les complications :**

Les principales complications postopératoires de la néphrectomie partielle sont la fistule urinaire, l'insuffisance rénale aiguë, l'infection et l'hémorragie.

C. Les techniques mini-invasives :

L'incidence croissante des diagnostics de tumeurs rénales de petite taille, asymptomatiques, a relancé le débat sur la justification et l'intérêt de la chirurgie conservatrice. Alors même que ce type de chirurgie a montré des résultats pour les tumeurs de moins de 40mm, en terme de survie, superposables à ceux de la chirurgie radicale, se sont développées des techniques mini invasives qui visaient deux objectifs :

Plus d'épargne parenchymateuse et faible morbidité.

Différentes voies utilisant la cryothérapie, la radio fréquence, ou les micro-ondes sont en cours d'exploration. Les résultats cliniques préliminaires semblent prometteurs, mais les critères d'évaluation de l'efficacité de ces traitements restent à évaluer, ainsi que les résultats eux même en terme de survie, qui nécessitent des études plus longues.

1. La cryothérapie :

Durant la cryothérapie, les tissus sont détruits par l'introduction d'une sonde congelée dans les tissus cibles [149]. L'ensemble des études publiées dans la littérature confirment la faisabilité technique, la parfaite tolérance au traitement, l'absence de mortalité et sa faible morbidité [150]. Mais la limite de ces études était le nombre de patients étudiés et la durée du suivi [149]. La plus récente des études, publiée en 2006 par Hegarty, réalisée sur 60 patients traités par cryothérapie et suivi par une IRM en post opératoire, le 3ème, 6ème, et 12ème mois puis une fois par an pendant 5 ans, avait de très bons résultats ; la survie globale et spécifique à 5 ans était 82% et 100% respectivement [151]. Pour les patients porteurs d'un cancer du rein, et chez qui la néphrectomie partielle ne peut être réalisée pour raison de co-morbidité importante, la cryothérapie reste une très bonne alternative.

2. La radio fréquence :

Le principe de la radio fréquence repose sur la création au sein du tissu d'une agitation ionique produisant une température supérieure à 45°C à l'aide d'une sonde, et parallèlement à l'augmentation de la chaleur, il se produit un phénomène de dessiccation qui conduit à la mort cellulaire [149]. Elle peut être réalisée par voie percutanée ou laparoscopique en fonction de la taille tumorale, comme elle peut être réalisée seule ou associée à une néphrectomie partielle. Les avantages de la voie laparoscopique, sont la précision de la mise en place de la sonde, la réduction du risque de lésion des organes de voisinage, et en plus la possibilité de réaliser une biopsie de la lésion ou même une exérèse complète de la tumeur [152]. Dans la plupart des cas, l'ablation par radio fréquence est réalisée pour des tumeurs de moins de 4cm, chez des patients ayant une fonction rénale altérée, des patients avec un risque de développement d'autres tumeurs (maladie de VON HIPPEL LINDAU) et chez les patients qui ont une comorbidité importante [149,150]. Une étude récente portant sur 78 malades porteurs d'un cancer du rein traité par radio fréquence, a montré une survie spécifique à 25 mois de 98.5% et une survie globale à 92.3% [153]. Il a été conclu la faisabilité et la reproductibilité de la technique, mais il est indispensable d'interpréter avec une grande prudence ces résultats et d'essayer de les confirmer par des études portant sur un grand nombre de malades et un suivi plus long [149].

3. Les micro-ondes :

Le principe de coagulation des tissus par utilisation de micro-ondes a été initialement décrit, en urologie clinique, au Japon, dans le cadre de la chirurgie rénale conservatrice. Les micro-ondes, dont la fréquence est de 2450 MHz, sont générées par un magnétron et transmises par un câble à l'électrode de traitement implantée dans la tumeur. Ceci permet d'élever la température des tissus et d'entraîner la mort cellulaire [150].

D. Le traitement au stade métastatique :

1. Place de la néphrectomie élargie :

Sa justification tient dans un bénéfice potentiel sur la survie et sur une amélioration de la qualité de vie, les arguments théoriques pour ou contre la néphrectomie sont résumés dans le tableau (II) [154,155].

POUR	CONTRE
Traitement ou prévention des complications liées à la tumeur primitive	Existence de traitements alternatifs
Régression spontanée des métastases	Inutilité, perte de temps
Suppression de la source de nouvelles Métastases	Morbidité et mortalité de la néphrectomie
Réduction de la masse tumorale	Pas de preuve sur le bénéfice de survie
Suppression de piège à lymphocytes	Peut altérer le système immunitaire
Aspect psychologique/qualité de vie	Aucune étude connue

Tableau II : les arguments théoriques pour ou contre la néphrectomie dans le cancer métastatique [155]

La réponse à la question de la place de la chirurgie rénale première est venue de deux essais prospectifs randomisés publiés en 2001, et ils ont été regroupés et analysés de façon globale en 2004. Ils ont étudiés tous les deux la place de la néphrectomie chez des patients devant recevoir une immunothérapie. La première de l'EORTC 30947, a comparé deux groupes de patients : le premier de 41 patients traités par néphrectomie élargie + INF α à dose de 5 millions/m², 3 jours par semaine, le deuxième groupe de 42 patients traités par immunothérapie seule. La deuxième étude est celle du South West Oncology

Group (SWOG) 8949, ou deux groupes de 120 et 121 patients ont été comparés selon les mêmes modalités. Chaque essai a abouti aux mêmes conclusions globales. L'analyse en intention de traitement montre que la survie médiane des deux populations est très différente : 13,6 mois contre 7,8 mois, représentant un bénéfice de 31 % en faveur de la chirurgie. Ce bénéfice existe quel que soit l'état général, mais il est supérieur pour les patients dont l'état général est excellent par rapport aux patients ECOG 1 (28 % contre 22 %). En revanche, dans l'essai du SWOG, le siège des métastases (uniquement pulmonaire ou non) avait un impact direct sur la médiane de survie avec respectivement 14,3 et 10,2 mois. Ces deux essais apportent une réponse précise sur la place de la néphrectomie avant l'immunothérapie, mais ils ont négligé l'impact de la lymphadénéctomie sur les résultats puisque le curage était optionnel. Dans une analyse rétrospective, l'équipe d'UCLA observe que la médiane de survie des patients métastatiques opérés traités par immunothérapie est de 28 mois en absence d'envahissement ganglionnaire, alors qu'elle n'est que de 10,8 mois en cas d'envahissement [156].

2. La chirurgie des métastases :

En cas de métastase unique quelle que soit sa localisation même cérébrale, il est recommandé de toujours discuter une exérèse chirurgicale avec les équipes concernées.

La notion de métastasectomie reste donc essentielle en cas de métastase unique dans les cancers du rein. Après exérèse en zone saine les séries publiées rapportent des taux de survie à 5 ans jusqu'à 78 % pour des métastases isolées du pancréas. Les facteurs pronostiques favorables sont :

- bon état général ;
- une première métastase ;

- l'atteinte d'un seul organe (un seul site) ;
- une résection chirurgicale complète ;
- un long délai d'apparition de la métastase (> 12 mois) ; et enfin le caractère asynchrone de la métastase.

Un critère défavorable en revanche est la présence d'un grade plus élevé de la métastase par rapport à la tumeur primaire.

3. Les thérapeutiques non chirurgicales :

➤ Hormonothérapie :

Les bases de l'hormonothérapie dans le cancer du rein remontent à 1949 où Kirkman a démontré l'efficacité de ce traitement contre les tumeurs du rein induites par les œstrogènes chez les hamsters. Ces bases expérimentales ont été suivies par de nombreuses études cliniques utilisant les progestatifs tels que l'acétate de medroxy progestérone, des antiœstrogènes tels que le tamoxifène ou les antiandrogènes tels que le flutamide, et n'ont donné que des résultats anecdotiques avec un taux de réponse qui se situe entre 2 et 3% [138,154].

➤ Chimiothérapie :

Le cancer du rein est hautement résistant à la chimiothérapie (CTH) systémique, et aucun agent ne peut être considéré comme standard.

Aucune étude randomisée n'a montré de bénéfice en terme de survie suite à la chimiothérapie ; toutefois, quelques réponses significatives à la vinblastine ont incités à utiliser cet agent [138]. Une étude réalisée par Stadler et coll, a montré que l'association gemcitabine-fluorouracil a donné de bons résultats avec un taux de réponse à 17% et survie globale à 12.5 mois. La résistance à la chimiothérapie pourrait être expliquée par l'expression du gène MDR1 (multi drug resistant 1) par les cellules tumorales [138,154].

➤ **La radiothérapie :**

La place de la RTH dans le traitement du cancer rénal est très discutée, elle n'est en aucun cas un traitement curatif. Elle n'est envisagée que dans l'hypothèse d'un geste chirurgical [157].

- En préopératoire, la RTH peut réduire le volume tumoral et éviter l'essaimage peropératoire, mais elle n'améliorera pas la survie.
- En postopératoire, elle a pour but d'éviter les récurrences locales ou d'éradiquer une tumeur non complètement réséquée ou des ganglions laissés en place.

La place de la RTH postopératoire est très discutée dans les cancers du rein puisque des études récentes ne retrouvent aucun avantage à l'irradiation en postopératoire [157,158]. Les métastases du cancer du rein sont généralement radio résistantes, La RTH garde quelques indications essentiellement dans le cadre d'un traitement palliatif symptomatique. En cas de métastases osseuses algiques, une réponse sur la symptomatologie douloureuse est obtenue dans 50 à 70% des cas [158]. Chez l'adulte jeune, la RTH dans les tumeurs de Wilms reste controversée en raison d'une moindre efficacité, mais il paraît nécessaire de la combiner à une CTH car le pronostic de ces tumeurs est plus sévère que celui de l'adénocarcinome [158].

La radiothérapie peut également être maintenant ciblée (le cyberknife), qui permet de faire des irradiations très focalisées en une ou deux séances pour détruire des lésions.

➤ **Immunothérapie :**

• **Les interférons (INF) :**

Les interférons sont des cytokines présents dans l'organisme, dans les circonstances physiologiques normales, quoique à des taux faibles. Ils sont secrétés à des taux élevés suite à l'exposition à différents types de stimuli (ex : virus). Les caractéristiques principales de ces molécules sont l'inhibition de la réplication de nombreux virus, une activité antiproliférative sur les lignées des cellules cancéreuses et une action immuno-modulatrice.

L'interféron α a été retenu en Europe comme traitement du cancer du rein, avec des taux de réponse moyen de 11 à 15% [159]. Deux études randomisées ont rapporté des bénéfices modestes mais significatifs en terme de survie chez les patients traités par $\text{INF}\alpha$. La première compare $\text{INF}\alpha$ au medroxy progestérone, et a montré un gain de survie de 3 mois pour l' $\text{INF}\alpha$, la deuxième a comparé l'association $\text{INF}\alpha$ +vinblastine à la vinblastine seule; un gain de survie de 6 mois a été rapporté en cas d'association [138,159].

• **L'interleukine 2 (IL2) :**

L'IL2 est une glycoprotéine sécrétée principalement par les cellules T CD4, mais aussi par les cellules T CD8, et les grands lymphocytes granulaires ayant comme action la stimulation des cellules tueuses, qui secrètent différentes cytokines comme l' $\text{INF}\alpha$, facteur de nécrose tumoral ($\text{TNF}\alpha$) et le granulocyte macrophage colony stimulating factor. L'administration de dose élevée d'IL2

(600000-720000 UI/Kg/8h en bolus pendant 5 jours) est le seul traitement approuvé par l'USA Food and Drug Administration (FDA), pour le traitement du cancer du rein [159,160].

Par contre, il n'a pas été démontré un avantage en terme de survie par l'utilisation de l'IL2, parce que aucune étude jusqu'ici n'a analysé l'impact de l'IL2 seule par rapport à un groupe contrôle [159,160]. Les effets secondaires de l'IL2 sont plus lourds que ceux de l'INF α . Ils sont dose dépendant, et se manifestent par une hypotension avec rétention hydrique, des troubles du rythme cardiaque, avec parfois une ischémie myocardique, nausées, vomissements, thrombopénie, dyspnée, syndrome grippal, anémie, voir une insuffisance rénale, et une mortalité liée au traitement supérieure à 4% [138,160].

➤ Associations interférons + interleukine :

Plusieurs essais se sont intéressés aux traitements combinés. La combinaison la plus intéressante est l'association d'IL2 et l'INF α . L'étude qui fait référence dans ce domaine est l'étude française CRECY [156], qui a comparé IL2+INF α versus IL2 seule versus INF α seule. Les résultats sont représentés dans le tableau(III).

	IL2	INF	IL2+INF
Taux de réponse en %	6,5	7,5	18,6
Survie à 1 an sans événement	15	12	20
Survie globale	12	13	17

Tableau III : Résultats du protocole CRECY [161]

L'essai CRESY a permis de conclure que :

- Les traitements par IL2 et/ou IFN α permettent une régression tumorale significative chez une petite minorité des malades traités,
- Ces régressions sont généralement provoquées par l'association des deux cytokines plutôt que par les traitements utilisant une seule cytokine,
- L'association confère un taux de réponse de 18.6%, et une survie à 1an de 20%. Mais, elle n'a pas démontré de bénéfice en terme de survie globale par rapport à chaque cytokine utilisée seule [138,161].

Enfin, très récemment, une étude a démontré un avantage en terme de survie en faveur d'une association complexe d'IL2, IFN α , 5 FLUORO URACILE plus ou moins ACIDE RETINOIQUE par rapport à un groupe traité par IFN α et VINBLASTINE [138].

➤ **Les nouvelles molécules :**

Actuellement, de nouvelles molécules issues de biotechnologie sont en développement cliniques avec des résultats qui semblent encourageant pour plusieurs d'entre elles.

❖ **Sunitinib :**

C'est une molécule inhibitrice de la tyrosine kinase, qui a une action anti VEGF (vascular endothelial growth factor), anti PDGFR (platelet-derived growth factor receptor), anti c-KIT, et Flt-3 (fms like tyrosine kinase). Une étude portant sur 750 cas a montré que les patients traités par Sunitinib (sutent*) ont eu un gain de survie de 11 mois, et un taux de réponse à 31%, alors que ceux traités par IFN α ont eu un gain de survie de 5mois et un taux de réponse à 6%. [162]

Dans une autre étude, les taux de réponse étaient à 31% en cas de traitement par sunitinib contre 9% en cas de traitement par INF α [138]. Les effets secondaires liés au traitement sont à type de : neutropénie, leucopénie, diarrhée, nausées, vomissements, hypertension, syndrome main pied. Ils étaient plus fréquents dans le groupe du Sunitinib que le groupe INF α [138,154,162]. Actuellement, le (sutent*) est approuvé aux états unis et en Europe pour le traitement du cancer du rein métastatique [161].

❖ **Sorafenib ou le Bay 43-9006 :**

A une action anti VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR, Flt-3, c KIT. L'étude TARGET (Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial), a montré un gain de survie de 5.5 mois chez les patients qui ont reçu Sorafenib par rapport à un placebo [163]. Les effets secondaires décrits sont : réaction allergique cutanée, diarrhée, fatigue, et hypertension ; mais tous ces effets étaient facilement maniables [159-163].

Le Sorafenib (Nexavar*) a aussi été approuvé aux états unis pour le traitement du cancer du rein et en Europe chez les patients ayant eu un échec du traitement par INF α ou IL2 [161]. Plusieurs autres molécules sont en cours d'études :

❖ **Axitinib (AG 013736) :**

Inhibiteur de la tyrosine kinase, a une action anti VEGF et anti PDGFR ; qui a donné des résultats meilleurs que le Sorafenib comme traitement de second ligne [164].

❖ **Temsirolimus (CCI-779) :**

Inhibiteur de mTOR (mammalian target of rapamycin), une étude récente comparant Temsirolimus avec $\text{INF}\alpha$, a montré un gain de survie de 10.9 mois contre 7.3 mois pour $\text{INF}\alpha$ [138].

❖ **ABX-EGF :**

Anticorps monoclonal humanise EGFR spécifique [138-159].

➤ **Les greffes de cellules souches allogéniques :**

Child [165] a présenté une série de 19 patients néphrectomisés, prétraités pour la plupart par cytokines. Les patients après avoir reçu un conditionnement par endoxan+fludarabine+/- globuline anti lymphocytaire, ont reçu une greffe de moelle. La moelle provenait d'un donneur HLA identique pour 17 patients, alors que pour les autres patients, il existait une incompatibilité sur un locus HLA. Tous les patients ont reçu de la ciclosporine pour éviter une réaction du greffon contre l'hôte.

Elle a été arrêtée dès que possible en post greffe en l'absence de rejet de la moelle. En terme d'efficacité thérapeutique, 10 patients (53%) ont obtenu une réponse objective dont 3 remissions complètes et 7 partielles (presque de moitié) sur des sites pulmonaires, médiastinaux, osseux, surrenaliens et sous cutanés. La rémission complète a persisté pendant 27, 25 et 16 mois. La rémission était tardive, avec un délai moyen de 4 mois (1-8 mois) après la greffe.

Le seul facteur prédictif de réponse était la survenue d'une réaction du greffon contre l'hôte de grade 2, 3 ou 4 après l'arrêt de la ciclosporine. Deux patients sont décédés de complications de la greffe de moelle allogénique. Ce traitement est très intéressant mais, il n'est faisable que pour une minorité de

patients dont la maladie est lentement évolutive en raison des délais d'apparition des remissions et qui ont dans leur fratrie un membre compatible, ce qui ne représente qu'une personne sur quatre environ [159,166].

➤ **Les cellules dendritiques :**

Sont considérées comme les cellules sentinelles du système immunitaire ; ce sont des cellules présentatrices d'antigène capable d'activer des cellules T et d'induire une activité anti tumorale. Kugler a eu recours à une stratégie de vaccination par fusion de cellules dendritiques hétérogènes et de cellules tumorales autologues pour traiter 17 patients ayant un cancer du rein métastatique. Après une médiane de suivi de 13 mois, six patients ont présenté une réponse objective dont 2 réponses partielles et 4 complètes [159,165].

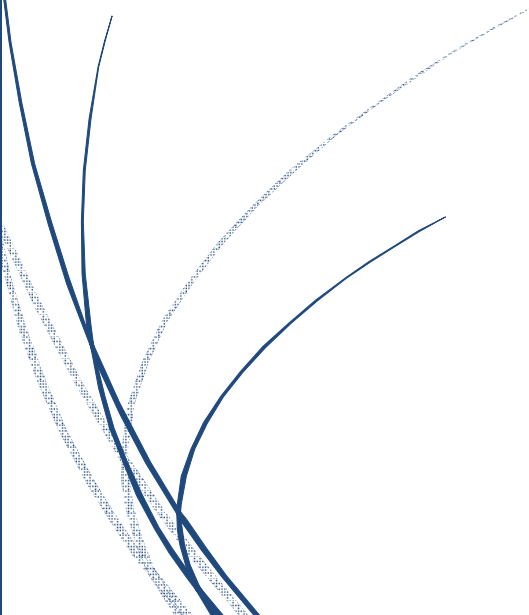
➤ **La thérapie génique :**

Les protocoles de thérapie génique, ont montré leur faisabilité, mais ils sont toujours en cours d'études pour améliorer les résultats [159]. En conclusion la prise en charge des cancers du rein métastatiques a été transformée par l'arrivée des thérapies ciblées. Les recommandations actuelles sont d'utiliser les cytokines en première ligne métastatique chez les patients de bon pronostic. Chez les autres patients, une thérapeutique ciblée est recommandée en première intention. Le sunitinib est le traitement de référence dans les formes de pronostic bon et intermédiaire, le temsirolimus celui des formes de mauvais pronostic.

De nombreuses questions demeurent, telles l'efficacité en adjuvant, l'intérêt des associations de médicaments, le bénéfice réel des traitements séquentiels, nécessitant de proposer le plus possible dans ces situations où le niveau de preuve n'est pas élevé, l'inclusion dans des essais thérapeutiques.



Matériel et méthodes



I. RECUEIL DES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES ET HISTOPATHOLOGIQUES

C'est à l'aide des dossiers médicaux et de la base de données anatomopathologiques des patients du service d'urologie de l'hôpital militaire de rabat, que l'ensemble des données épidémiologiques et histopathologiques ont été extraites. Nous avons recensé l'ensemble des CCCh diagnostiqués sur pièce opératoire entre 2003 et 2015, pour lesquels les patients ont été opérés dans notre service. Nous avons recueilli les données concernant l'âge, le sexe, la latéralité, le caractère unifocal ou multifocal, la taille tumorale, la présence de nécrose tumorale, d'embolies tumorales, d'un contingent de carcinome sarcomatoïde, de métastases ganglionnaires ou à distance et enfin du stade pTNM.

II. SELECTION DES ECHANTILLONS DE TISSUS

Dans un second temps, après interrogation de la base de données des cancers du rein de l'hôpital militaire de rabat, nous avons extrait de cette série les patients métastatiques (au nombre de 2) et sélectionné 3 autres patients sans évolution métastatique, choisis en fonction de la disponibilité et de la qualité du matériel congelé.

Les 5 cas de CCCh, provenant de 5 patients différents, ont tous été fixés par le formaldéhyde puis inclus en paraffine.

III. EXAMEN HISTOPATHOLOGIQUE

Les lames colorées par l'Hématoxyline-Eosine-Safran (HES) des 5 tumeurs sélectionnées ont permis un examen précis de l'architecture tumorale, de la morphologie nucléaire, et ainsi de l'établissement du grade nucléaire de Führman et du grade nucléaire de Paner. La présence d'un contingent de carcinome sarcomatoïde, de nécrose tumorale et d'embolies tumorales a été évaluée.

Un compte mitotique sur 10 champs au grossissement x400, soit sur 3 mm², a été effectué dans les zones les plus riches en mitoses.

Le grade nucléaire de Paner a été évalué selon les critères établis par Paner *et al* (96):

- **Grade 1**: CCCh avec irrégularités nucléaires classiquement décrites, sans les critères d'augmentation de la densité nucléaire et d'anaplasie correspondant aux grades 2 et 3 (Figure 19).
- **Grade 2** : augmentation de la densité nucléaire, définie par des secteurs où les cellules présentent une augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique visible à l'objectif x10 et avec des noyaux en contact direct les uns avec les autres à l'objectif x40. Il doit s'y associer un pléomorphisme nucléaire défini par une variation de taille de noyau du simple au triple et des irrégularités chromatiniennes (Figure 20).
- **Grade 3** : Présence d'une anaplasie franche (noyaux polylobés, cellules géantes) (Figure 21) ou d'un contingent sarcomatoïde.

Pour établir ce grade, les critères nucléaires doivent être présents dans au moins 2 aires distinctes d'une même tumeur. Le grade le plus important doit être retenu.

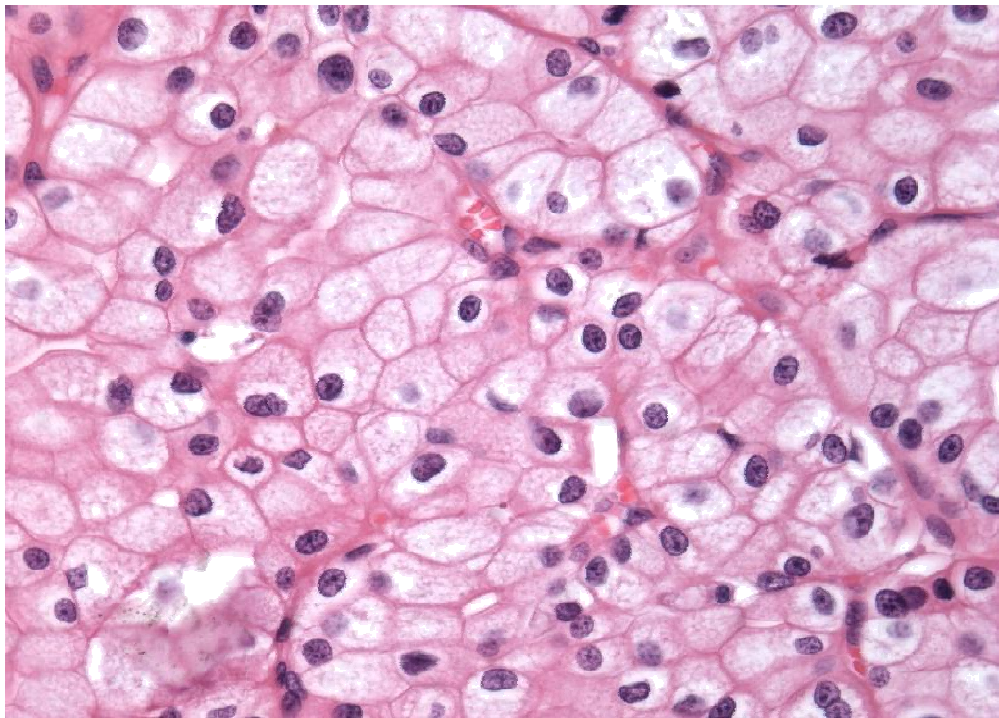


Figure 19- Grade 1 de Paner

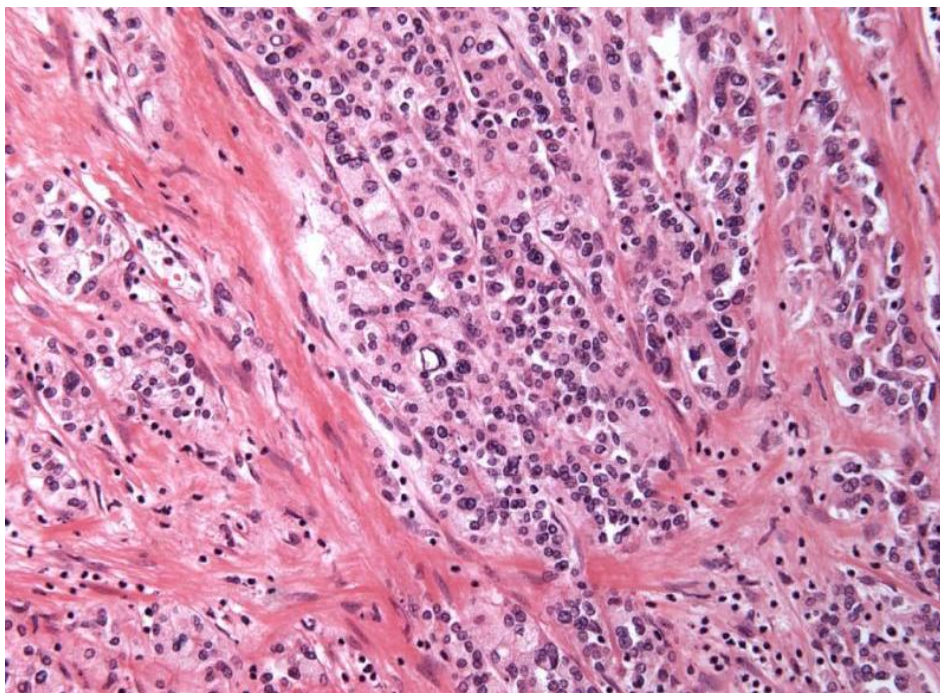


Figure 20- Grade 2 de Paner

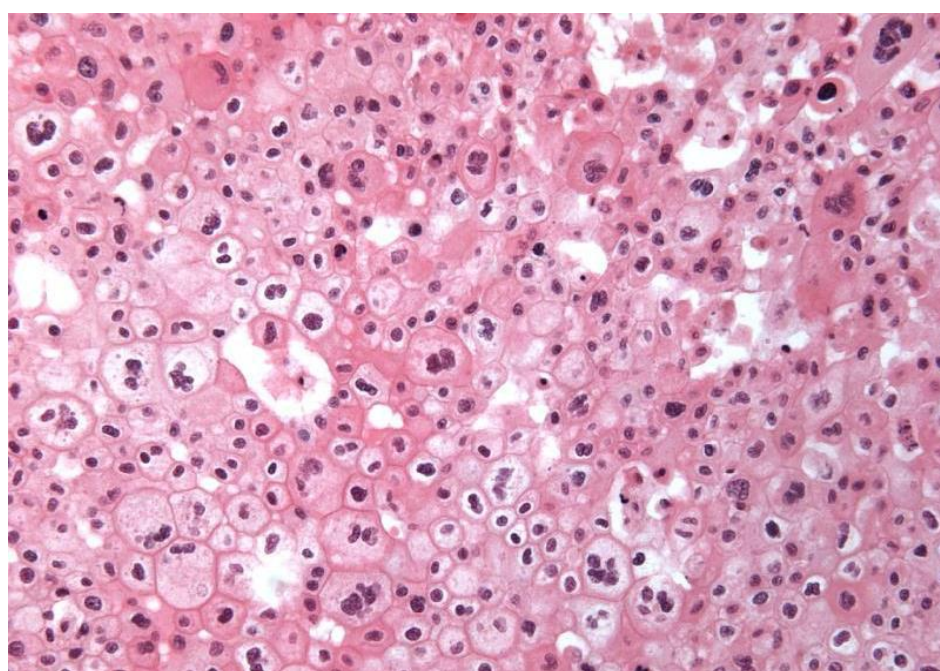


Figure 21- Grade 3 de Paner

IV- IMMUNOHISTOCHEMIE

❖ Technique

Des coupes tissulaires de 4 µm étaient réalisées à partir des blocs de tissus inclus en paraffine des 5 tumeurs sélectionnées. Elles ont été étalées sur lames silanées (DakoFlex) et séchées à l'étuve à 56°C pendant 12 heures. Les étapes de déparaffinage, de prétraitement, de blocage de l'activité peroxydase endogène, d'incubation, d'amplification et de révélation étaient automatisées (automate Ventana Benchmark XT et ultra), assurant ainsi des résultats homogènes.

L'utilisation des anticorps anti-Ki67 (clone Mib-1, Dako) et **anti-c-MET** (clone SP44, Ventana) nécessitait un prétraitement des coupes tissulaires dans un tampon EDTA légèrement basique (CC1) afin d'hydrolyser les liaisons covalentes formées par le formaldéhyde dans les tissus.

Le blocage de la peroxydase endogène était réalisé à l'aide d'eau oxygénée, mise directement en contact avec les coupes tissulaires durant 8 minutes. Les lames sont ensuite incubées avec l'anticorps primaire. Puis des anticorps secondaires biotinylés détectaient la présence ou non de l'anticorps primaire. La révélation de la réaction des anticorps primaires et secondaires se fait par le biais d'un chromogène, le diaminobenzidine tétrahydrochloride (DAB + H₂O₂), appliqué durant 8 minutes sur la lame. Le DAB produit un précipité de couleur brune.

Pour mieux apprécier la morphologie du tissu examiné, les coupes tissulaires étaient ensuite contre-colorées par de l'hématoxyline associée à du Bluing Reagent (solution de carbonate de lithium et de carbonate de sodium), permettant d'obtenir ainsi une légère coloration bleu clair. Puis les coupes étaient deshydratées et passaient dans le xylène. Pour finir, les lamelles étaient montées à l'Eukitt (Labonord©).

❖ **Interprétation**

Pour l'évaluation de l'**index de prolifération**, nous avons compté les noyaux marqués par l'anticorps anti-Ki67 dans les foyers de « hot spot » sur 2000 cellules et nous avons évalué au faible grossissement la moyenne des noyaux marqués sur l'ensemble de la lame.

L'**anticorps anti-c-MET** est utilisé à la recherche d'une amplification du gène *c-MET*. Il s'interprète en fonction de l'intensité et du pourcentage de cellules marquées :

- **Score 0** : absence de marquage ou marquage douteux ou <50% de cellules marquées.
- **Score 1+** : $\geq 50\%$ de cellules marquées avec une intensité faible ou marquage cytoplasmique et/ou membranaire d'intensité modérée ou forte mais représentant <50% des cellules tumorales
- **Score 2+** : $\geq 50\%$ de cellules marquées avec une intensité modérée ou marquage cytoplasmique et/ ou membranaire d'intensité forte mais représentant <50% des cellules tumorales
- **Score 3+** : $\geq 50\%$ de cellules marquées avec une intensité forte, membranaire et/ou cytoplasmique.

Les scores 0 et 1+ sont considérés comme négatifs et les scores 2+ et 3+ comme positifs. Les cas positifs doivent faire l'objet d'une étude par FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) afin de rechercher une amplification du gène *MET*.



Résultats

I. CARACTERISTIQUES DES CARCINOMES A CELLULES CHROMOPHOBES :

A. Epidémiologie

De janvier 2003 à décembre 2015, 359 néphrectomies pour lésion tumorale ont été effectuées par le service d'Urologie de l'hôpital militaire de rabat, parmi lesquelles 22 CCCh. Ainsi, les CCCh représentent 6,1% des néphrectomies pour tumeur, élargies ou partielles, à l'hôpital militaire de rabat. Il y avait une prédominance masculine : 56% des patients étaient des hommes. La moyenne d'âge au diagnostic était de 57,5 ans, avec des extrêmes de 23 à 86 ans. Il s'agissait de néphrectomie élargie dans 49% des cas et de néphrectomie partielle dans 51% des cas. 58% des tumeurs étaient localisées dans le rein gauche.

83% des patients présentaient une tumeur de stade pT1 ou pT2, réparti comme suit : 49,3% des tumeurs en stade pT1a, 14,3% en pT1b, 9% en pT2a et 10,4% en pT2b. Ainsi, 15,7% des patients présentaient des tumeurs avec envahissement extra-rénal (stade pT3a) et 1,3% (1 seule tumeur) s'étendait au-delà du fascia de Gerota (stade pT4). Aucune des tumeurs n'était associée à un thrombus tumoral de la veine rénale.

Au diagnostic, seuls 2 patients présentaient d'emblée des métastases à distance de localisation hépatique, pulmonaire, osseuse et ovarienne.

B. Données histopathologiques

L'ensemble des CCCh de cette série étaient unifocaux. La taille tumorale moyenne était de 5,7cm alors que la médiane de taille était de 3,8 cm, comprenant des tumeurs allant de 0,15 à 26cm.

L'examen macroscopique décrivait des lésions bien limitées, charnues, polylobées, de couleur beige, brune ou jaune, parfois blanchâtre. Un aspect lobulé ou partiellement kystique était parfois rapporté. Des remaniements hémorragiques étaient souvent observés.

Le diagnostic microscopique était relativement aisé pour la majorité des cas. Le diagnostic s'est appuyé dans 35% des cas sur une étude en immunohistochimie avec l'anticorps anti-CK7 et dans 17% des cas sur une coloration de Hale.

5 des 22 CCCh présentaient de la nécrose tumorale, soit approximativement 23% des cas, Pour seulement une des tumeurs, la surface de nécrose représentait plus de 50% de la surface totale, et il s'agissait d'une tumeur métastatique.

Ces 5 tumeurs étaient réparties en 1 tumeur de stade pT1a, 1 en pT1b, 1 en pT2b, 1 en pT3a et 1 en pT4.

Seuls 2 CCCh avaient un contingent de carcinome sarcomatoïde soit 9 % de la population étudiée. Ils étaient tous 2 métastatiques au diagnostic. L'un présentait un contingent sarcomatoïde très focal et pour l'autre, ce contingent représenté près de 40% du volume tumoral total.

Des embolies tumorales intravasculaires étaient observés dans 1 des 2 tumeurs métastatiques et dans aucune autre tumeur.

Le grade nucléaire de Führman a été évalué dans toutes les tumeurs, au moment du diagnostic, c'est-à-dire avant la recommandation de l'ISUP 2013 de ne plus en tenir compte pour ce sous-type tumoral. Aucune des lésions n'a été classée en grade 1, 61% été classées en grade 2, 31% en grade 3 et 8% en grade 4.

Les sous-types histologiques (variant classique, mixte ou éosinophile) n'étaient précisés que dans 38% des cas.

II. ETUDE COMPARATIVE DES 2 TUMEURS METASTATIQUES VERSUS TUMEURS NON METASTATIQUES

A. Données épidémiologiques

2 hommes et 3 femmes ont été inclus dans cette seconde partie de l'étude, avec une moyenne d'âge au diagnostic de 59,6 ans. Dans le groupe des tumeurs métastatiques, la moyenne d'âge était de 56,2 ans.

Au diagnostic, les tumeurs métastatiques présentaient pour l'une d'entre elles un stade pT3a et l'autre un stade pT4.

Les 2 patients métastatiques sont actuellement en vie ont un suivi régulier depuis 25 mois et 56 mois. Les 3 patients sans évolution métastatiques sont tous en vie avec un suivi régulier annuel (depuis 7 à 82 mois).

B. Données histopathologiques

Macroscopiquement, les tumeurs métastatiques avaient quelques particularités.

La taille tumorale dans le groupe métastatique allait de 7 à 22cm avec une moyenne de 13,5cm. La taille des tumeurs métastatiques était significativement différente ($p=0,0056$) de celle des tumeurs non métastatiques qui était de 5,45cm (variation de 2 à 9cm). Le seuil de 10cm, établi à l'aide d'une courbe ROC (AUC = 0,9330), avait les meilleures sensibilités ($=0,833$) et spécificité ($=1$) pour discriminer les tumeurs métastatiques.

La tumeur n°1 présentait une large plage blanchâtre, indurée, qui occupait 40% du volume tumoral, et qui correspondait à un contingent sarcomatoïde prédominant (Figure 22). La tumeur n°2 présentait un centre nécrotique.



Figure 22- aspect macroscopique de la tumeur n°1, présentant un contingent de carcinome sarcomatoïde prépondérant, de couleur beige, et un contingent de carcinome bien différencié, de couleur rouge sombre.

La majorité des 5 CCCh inclus dans cette étude, présentait une architecture tumorale faite de larges alvéoles de cellules séparées par de fines cloisons fibrovasculaires, mais aussi de nids de cellules, de travées, de nappes solides, de tubules ou de papilles. 3 des 5 tumeurs ont été classées en variant mixte, comportant à la fois des secteurs de cellules dites classiques et des secteurs de cellules éosinophiles.

Les tumeurs métastatiques présentaient de la mucine intra-cytoplasmique, focale pour l'une, diffuse et associée à une architecture tubuleuse pour l'autre (Figure 23). La présence de mucine a été confirmée par la coloration spéciale par le Bleu Alcian.

Comme décrit dans le paragraphe précédent, les tumeurs du groupe métastatique présentaient un contingent sarcomatoïde. Pour une des tumeurs, on identifiait 40% de contingent sarcomatoïde (Figure 24), alors que dans la seconde, ce contingent n'était que très focal.

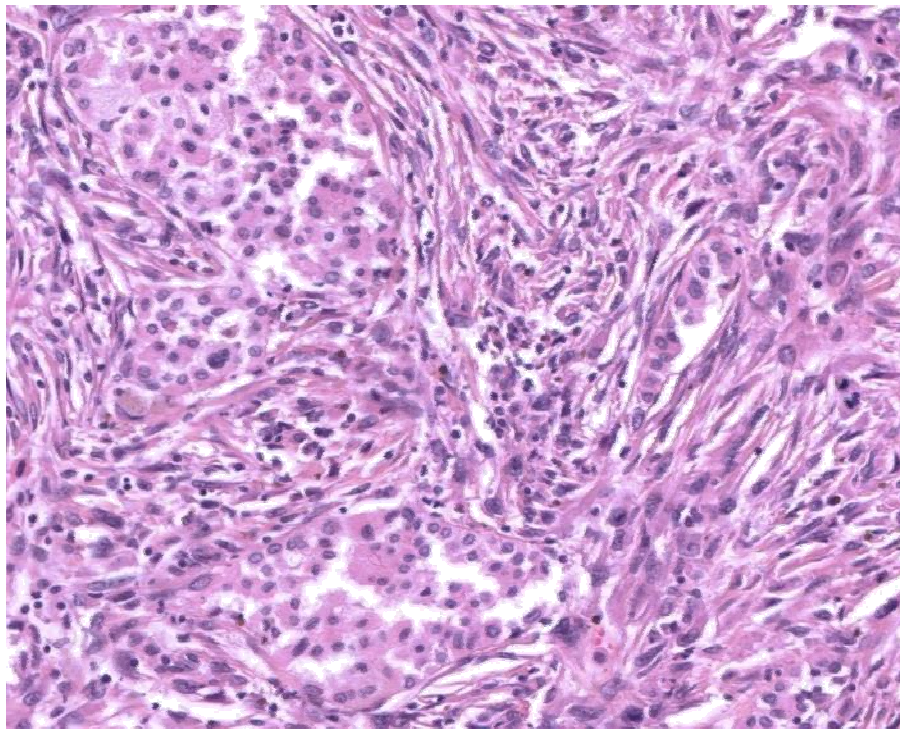


Figure 23- Mucine intracytoplasmique diffuse, x200

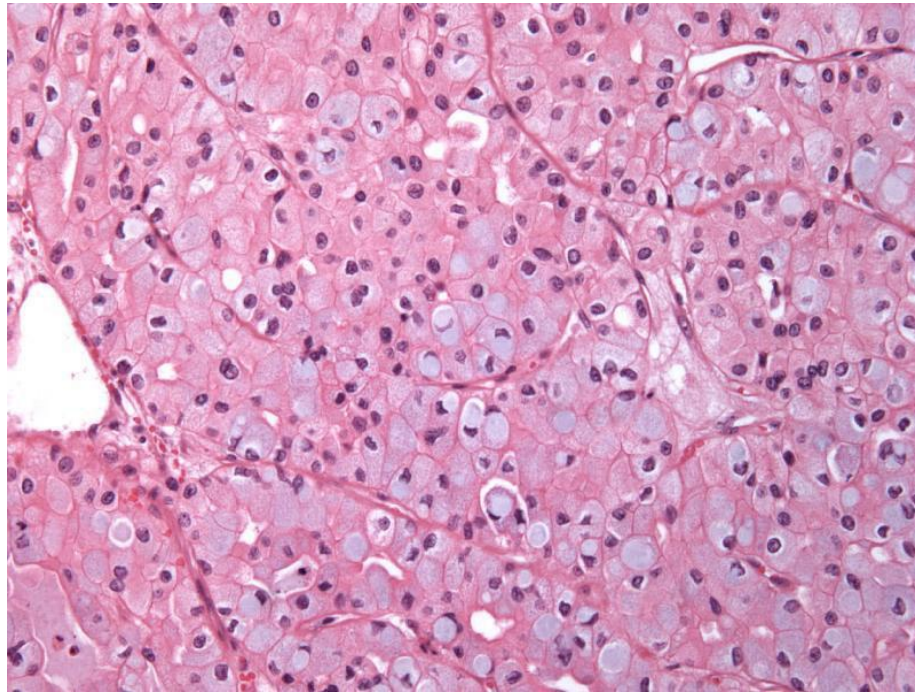


Figure 24- Contingent de carcinome sarcomatoïde mêlé à du carcinome bien différencié, x200

Une des 2 CCCh métastatiques possédait un secteur plus ou moins important de **nécrose tumorale** (Figure 25). Seule 1 des 3 tumeurs non métastatiques présentait de la nécrose tumorale qui restait focale.

Une des tumeurs métastatiques était associée à la présence **d'emboles tumoraux** (Figure 26). Aucun embole tumoral n'a été observé dans les CCCh non métastatiques.

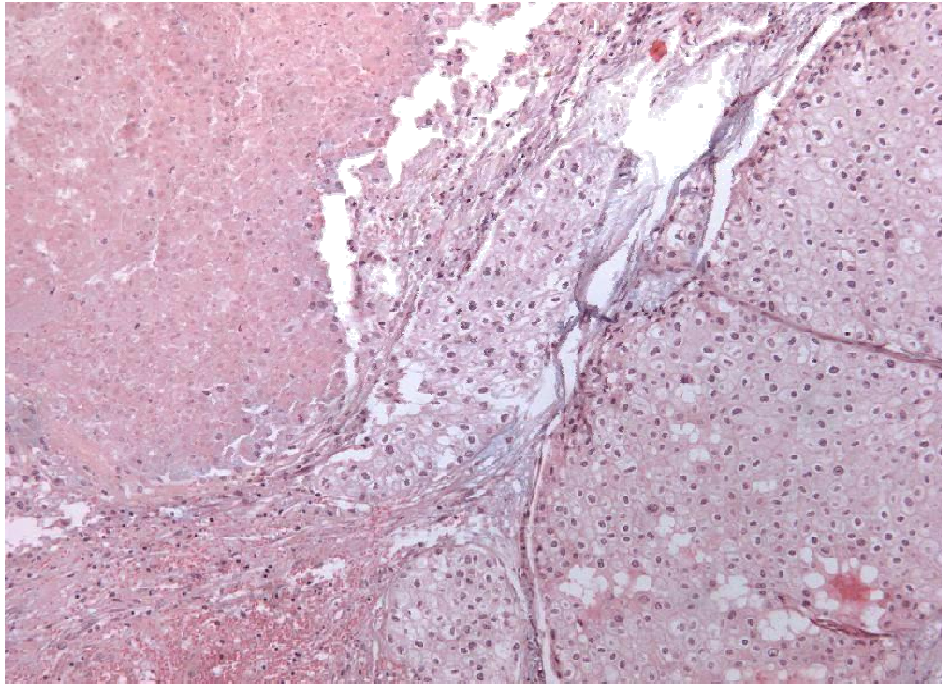


Figure 25- Plage de nécrose tumorale, x100

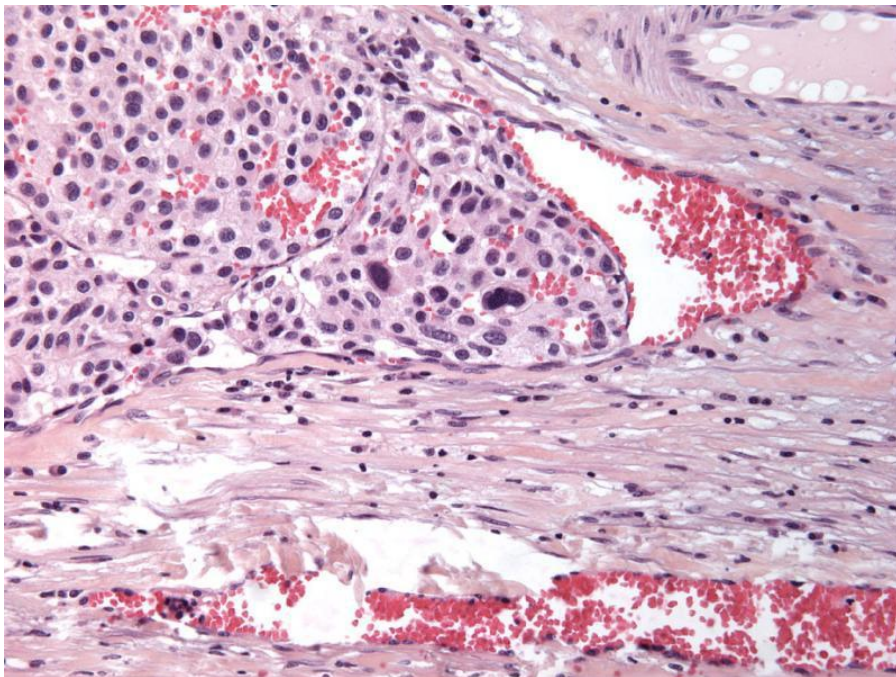


Figure 26- Illustration d'embolie tumorale, x200

Les tumeurs métastatiques possédant un contingent important de carcinome sarcomatoïde ont été classées en grade nucléaire de Führman 4 (Figure 24). Dans le groupe non métastatique, 2 tumeurs avaient un grade 2 de Führman et 1 était classées en grade 3.

Le grade nucléaire de Paner a également été évalué : dans le groupe métastatique, les tumeurs présentaient un grade 3. Dans le groupe non métastatique, 2/3 avaient un grade 1 et 1/3 un grade 2.

Le compte mitotique réalisé dans le groupe des tumeurs métastatiques était de 3 à 9 mitoses pour 10 champs au fort grossissement, soit sur une surface de 3 mm² (Figure 27). Le nombre moyen de mitoses dans ce groupe était de 5,17 mitoses. Dans le groupe non métastatique, dans 2 cas sur 3, on comptait au maximum 1 mitose pour 10 champs au fort grossissement, soit une valeur moyenne de 0,66 mitoses par tumeur. Le test statistique de U de Mann-Whitney a mis en évidence une différence significative entre les 2 groupes pour le compte mitotique avec un $p=0,0037$. Nous avons établi une valeur seuil ≥ 3 mitoses (AUC = 0,942), qui avait une sensibilité de 1 et une spécificité de 0,9, en faveur du risque métastatique.



Figure 27- Figure de mitose (flèche), x500

C. Étude immunohistochimique

Dans le groupe de tumeurs métastatiques, la moyenne de l'index de prolifération évalué par marquage avec l'anticorps anti-Ki67 dans les foyers de « hot spot » était de 13,3%. La moyenne de cet index évalué sur l'ensemble de la lame était de 5,3% avec des valeurs allant de 1% à 10%.

Dans le groupe non métastatique, la valeur moyenne de l'index de prolifération dans les foyers de « hot spot » était de 2,4%. L'index de prolifération moyen évalué sur lame entière était de 1,5%, comprenant des valeurs allant de 0 à 3%.

Les valeurs de l'index de prolifération obtenues dans les foyers de « hot spot » étaient significativement différentes dans les 2 groupes ($p=0,0104$). De plus une valeur seuil à 13% (AUC = 0,90) dans les foyers de « hot spot » permettait d'obtenir une sensibilité de 0,67 et une spécificité de 1 pour évaluer le risque métastatique.

Les valeurs de l'index Ki67 obtenues sur la lecture au faible grossissement de la lame n'étaient pas significativement différentes dans les 2 groupes ($p=0,1824$).

Pour l'ensemble des tumeurs, le marquage avec l'anticorps anti-MET n'était pas significatif (score 0 ou 1+), ce qui équivaut à une absence d'amplification du gène *MET*. L'un des CCCh métastatiques de score 1+ a fait l'objet d'une étude par FISH avec la sonde c-MET qui confirmait l'absence d'amplification du gène. De plus, aucune amplification de la région 7q21-31, correspondant à ce gène de 100kb, n'était observée en CGH-Array.



Discussion

Sur le plan épidémiologique, notre série est comparable au plus grandes séries de la littérature, notamment en ce qui concerne l'âge moyen au diagnostic (57,5 ans dans la présente étude) qui varie de 50,2 à 61,1 ans dans les différentes études publiées [16,17,19,20,89,121]. Nous observons une discrète prédominance masculine (56%) mais qui n'est pas retrouvée d'une série à l'autre.

L'ensemble des carcinomes à cellules chromophobes que nous avons étudiés présentait une architecture tumorale classique et une hétérogénéité architecturale entre les différentes tumeurs, comparables aux données de la littérature [16–18,81,167]. Dans notre étude, la proportion de tumeurs présentant une cytologie mixte était prédominante (63%). Seule 1/5 tumeur (20%) était un variant classique. Dans l'étude d'Amin *et al* [17], sur 145 CCCh analysés, 47% étaient des variants mixtes, 41% des variants éosinophiles et seuls 12% des tumeurs étaient des variants classiques. Les variants mixtes sont bien les plus représentés des 3 variants de CCCh. Les foyers de cellules éosinophiles au sein de cellules d'aspect classique sont donc fréquemment observés. Cependant, en pratique quotidienne, différencier ces variants n'a aucune conséquence pronostique ou clinique.

Dans notre étude, **9 % des CCCh étaient d'emblée métastatique** au diagnostic. Ce chiffre correspond à ceux retrouvés dans la littérature qui varient de 1,4% à 14% [16,17,20,87,121,168].

Au cours des 30 dernières années, les séries de CCCh rapportent des chiffres hétérogènes de récurrence locale ou à distance qui varient de 2% à 35% [16,17,19,87,169–171]. Dans l'étude d'Onishi *et al* , 2 patients ont présenté une récurrence de leur CCCh sous forme de métastase à 10,6 ans et 17 ans de la néphrectomie initiale [87]. Ainsi les récurrences tardives de CCCh sont possibles, mais restent rares, et ne présentent habituellement pas de contingent sarcomatoïde, ni dans la tumeur primitive, ni dans la métastase.

Klatte *et al* [121] publiaient en 2008 la série comportant le plus grand nombre de tumeurs à évolution métastatique : 14% des 124 CCCh étaient métastatiques au diagnostic. Les métastases étaient principalement de localisation pulmonaire, osseuse et hépatique. La localisation métastatique hépatique semble être plus fréquente pour les CCCh que pour les carcinomes à cellules claires [121,170].

Les CCCh métastatiques sont généralement de plus grande taille que les tumeurs non métastatiques, comme l'atteste les séries de Renshaw *et al* [170] et de Przybycin *et al* [16] dans laquelle la taille tumorale moyenne de la population était de 7,6 et 4,6 cm respectivement alors que dans le groupe métastatique, la taille tumorale moyenne était de 13,8 et 11,5 cm. Dans notre étude, nous mettons également en évidence ce critère de taille comme significativement différent ($p=0,0056$) entre les tumeurs non métastatiques et les tumeurs métastatiques (5,7 cm versus 13,5 cm en moyenne). Ainsi, peu de CCCh à évolution métastatique sont classés en stade pT1 (tumeur localisée au rein de moins de 7 cm). Trois séries détaillent la répartition du stade pTNM de leurs tumeurs métastatiques (tableau IV) : environ 40% des cas sont en stade pT3. Dans notre travail, une des deux tumeurs métastatiques a été également classée en stade pT3 et l'autre pT4, alors que la population non métastatique est classée majoritairement en stade pT1 ou pT2.

	Renshaw (1996)	Amin (2008)	Przybycin (2011)	Etude actuelle
Effectif de la série	25	145	203	22
Nombre de tumeurs métastatiques	5 (20%)	15 (10,3%)	11 (5,4%)	2 (9%)
Taille tumorale moyenne	13,8 cm	NE	11,5 cm	13,5 cm
Contingent sarcomatoïde	NE	7 (47%)	2 (18%)	2 (100%)
Nécrose tumorale	1 (20%)	9 (60%)	8 (72%)	1 (50%)
Embole tumoral	NE	NE	5 (45%)	1 (50%)
Stade				
pT1	0	2 (15%)	2 (18%)	0
pT2	3 (60%)	3 (23%)	4 (36%)	0
pT3	2 (40%)	5 (38%)	5 (45%)	1 (50%)
pT4	0	3 (23%)	0	1 (50%)

Tableau IV - Caractéristiques des CCCh métastatiques dans la littérature

(NE= Non évalué)

Parmi les 22 CCCh de notre service, seules 2 tumeurs métastatiques, soit 9%, des cas présentaient **un contingent sarcomatoïde**. Ceci s'accorde avec les données des plus grandes séries de CCCh de la littérature qui observent ce contingent sarcomatoïde dans 1,8% à 13,1% des cas [16,17,19,20,89,171] . La présence de ce type de contingent est considérée comme le facteur le plus péjoratif [17,20,88,171] . Les CCCh métastatiques sont fréquemment associés à ce contingent de mauvais pronostic, comme le souligne l'étude de Klatte *et al* [121], dans laquelle 59% des CCCh métastatiques présentaient un contingent sarcomatoïde.

La nécrose tumorale est également un très bon facteur pronostique selon les recommandations de l'ISUP 2013 [90]. Sa présence est relevée dans 12% à 26,4% des séries de CCCh [16,17,19,89,170,172]. Dans notre étude,

approximativement 23% des tumeurs étaient composées d'une partie plus ou moins étendue de nécrose tumorale et les tumeurs métastatiques avaient de la nécrose dans 50% des cas.

Dans l'étude de Przybycin *et al*, une proportion équivalente de CCCh métastatiques présentait également de la nécrose (72%) [16]. Dans cette même étude, dans 45% de ces tumeurs métastatiques été observés **des embolies tumorales**, alors que nous en avons observé dans une des deux tumeurs métastatiques 50% et dans aucune autre tumeur non métastatique de notre série. La fréquence rapportée des embolies tumorales pour les CCCh, quel que soit leur statut métastatique, varie de 5 à 24% et leur présence a été associée à un mauvais pronostic par certains auteurs [16,17,89,172].

Le grade nucléaire de Paner est un grade spécifique aux CCCh proposé par Paner *et al* en 2010 [96], afin de pallier au grade nucléaire de Führman qui n'est pas adapté à ce type de carcinome [93]. Dans son étude Paner *et al* montraient que les tumeurs classées en grade 3 étaient associées à un risque de récurrence, d'évolution métastatique ou de décès. En 2011, Finley *et al* [171] comparaient le grade de Paner à celui de Führman. Les 2 grades se révélaient associés à une différence significative pour la survie sans progression et pour la survie globale mais le grade de Paner semblait plus sensible. Cependant, après exclusion des tumeurs avec un contingent sarcomatoïde (grade 4 de Führman ou grade 3 de Paner) qui représentaient 13,1% de leur effectif, aucuns des 2 grades n'étaient retenus comme facteur pronostique indépendant dans leur analyse multivariée. De même, en 2012, Cheville *et al* [88] montrait dans une série de 184 CCCh qu'une fois les cas porteurs d'un contingent sarcomatoïde retiré des analyses, le grade nucléaire de Paner, tout comme le grade nucléolaire, perdaient leur valeur significative.

L'index mitotique a été très peu étudié dans les différentes séries de CCCh. Dans une série de 34 CCCh sans évolution défavorable, Abrahams *et al* [109] montraient qu'aucune mitose n'était observée dans 47% des cas, 1 mitose pour 10 champs était présente dans 40% des cas et 2 mitoses pour 10 champs dans 13% des cas. La récente étude de Przybycin *et al.* [16] a évalué l'index mitotique de 200 tumeurs : 98% des tumeurs, dont 5 avaient eu une évolution métastatique, possédaient un compte mitotique inférieur ou égal à 1 mitose pour 10 champs au fort grossissement. Seules 4 tumeurs, soit 2%, présentaient plus de 1 mitose pour 10 champs, et aucune de ces lésions n'avaient eu d'évolution métastatique. Dans notre série les tumeurs métastatiques présentaient toutes un index mitotique ≥ 3 mitoses pour 10 champs au fort grossissement, et cet index (moyenne à 5,17) était significativement différent ($p=0,0037$) de celui du groupe non métastatique (moyenne à 0,66). Dans le groupe de tumeur non métastatique, toutes les tumeurs avaient un index mitotique ≤ 1 .

Les carcinomes à cellules chromophobes sont donc bien des tumeurs à faible index mitotique (≤ 1). L'observation d'au moins 3 mitoses pour 10 champs au x400 doit alerter sur le potentiel agressif de la tumeur.

L'évaluation de l'index de prolifération à l'aide de l'anticorps anti-Ki67 permet de montrer la proportion de cellules entrées dans le cycle cellulaire. Ainsi, plus l'index de prolifération est élevé, plus la tumeur est considérée comme agressive et associée à un mauvais pronostic ; cela a notamment été montré pour les carcinomes à cellules claires du rein [173]. Cependant, selon Kramer *et al* [174], l'index de prolifération ne serait pas un facteur indépendant lié à la survie sans progression en analyse univariée, mais il le devient en analyse multivariée, avec d'autres paramètres comme la ploïdie et l'expression

de la P53. Concernant les CCCh, ce paramètre n'a été que très peu étudié. Tickoo *et al* [175] ont évalué cet index sur 20 tumeurs rénales à « cellules granuleuses », dont 12 CCCh.

L'index de prolifération moyen des CCCh était de 0,8%, ce qui est comparable aux valeurs que nous avons observées dans notre étude dans le groupe non métastatique. D'autres séries comportant un plus petit effectif de CCCh, montre un index de prolifération allant de 0,6, jusqu'à 5,54% [176,177]. Le statut métastatique de ces tumeurs n'était pas toujours mentionné. Il n'existe pas dans la littérature d'étude ayant comparé l'index de prolifération de CCCh métastatique à celui de CCCh non métastatique. Dans notre étude, l'index de prolifération évalué sur l'ensemble de la lame et celui réalisé dans les foyers de « hot spot » semble bien supérieur au sein des tumeurs métastatiques que dans les tumeurs non métastatiques.

Les valeurs évaluées dans les foyers de « hot spot » sont même significativement différentes entre les 2 groupes ($p=0,0104$).

La ploïdie des cellules tumorales est un paramètre qui a souvent été étudié dans le domaine de la biologie des cancers. Pour cela, la cytométrie en flux et la cytométrie en analyse d'image sont les outils les plus fréquemment utilisés. Un profil aneuploïde a été associé à un moins bon pronostic dans les cancers de la prostate et du sein [178,179]. Dans les carcinomes rénaux, la ploïdie a peu été comparée à la survie ou au stade tumoral et un profil aneuploïde ne semble pas associé à un mauvais pronostic [180]. Les CCCh étant caractérisés par des pertes chromosomiques, leur ADN est bien souvent aneuploïde. A ce jour, c'est Crotty *et al* qui ont analysé la plus grande série de CCCh par cytométrie en flux qui comportait 50 tumeurs [181] : 77% des CCCh

étaient aneuploïdes et les 23% restants étaient soit diploïde, soit tétraploïde, soit polyploïde, sans autres précisions. Dans de plus petites séries, Renshaw *et al* [170] retrouvaient 5 tumeurs au profil diploïde et 5 tumeurs au profil aneuploïde et Bonsib *et al* [182] avaient 3 tumeurs aneuploïdes sur 5 CCCh étudiés. En 2003, Akhtar *et al* [183] analysaient 31 CCCh en cytométrie en analyse d'image : la morphologie de chaque noyau était visualisée avant détermination de la quantité d'ADN qu'il contenait. Pour chaque tumeur il était établi la proportion de cellule diploïde, hypodiploïde, hyperdiploïde et tétraploïde. 93% des profils d'ADN de ces tumeurs étaient majoritairement hypodiploïdes. En moyenne, 68,1% des noyaux d'une tumeur étaient hypodiploïdes, 8% des noyaux étaient diploïdes, 18,6% étaient hyperdiploïdes et 5,3% étaient tétraploïdes ou hypertétraploïdes. Seules 2 tumeurs avaient une proportion prédominante de cellules hyperdiploïdes Ceci souligne l'hétérogénéité intratumorale de la ploïdie au sein d'une même tumeur et ainsi les possibles difficultés d'interprétation des profils de cytométrie de flux.

D'autre part, les auteurs ont déterminé la proportion de cellules binucléées au sein de chaque CCCh qui allait de 1,4 à 23,6%. Ils montraient également que les cellules binucléées avaient un index d'ADN hyperdiploïde qui était d'une valeur égale à deux fois l'index des cellules « uni-nucléées » hypodiploïdes, au sein d'une même tumeur. Ainsi les auteurs suggèrent que ces cellules binucléées seraient le résultat de la fusion de deux cellules hypodiploïdes. Des profils triploïdes ou tétraploïdes ont également été mis en évidence dans les CCCh en cytométrie en flux [184,185] , mais aussi en cytogénétique conventionnelle [186,187]. Il est à noter qu'avec la technique de CGH-Array, les profils tétraploïdes ou triploïdes ne sont généralement pas détectés en raison de difficulté de paramétrage.

En cytogénétique conventionnelle, au début des années 90, différents auteurs montraient des caryotypes de CCCh avec pertes chromosomiques multiples, sans gains chromosomiques [113,118,186]. Cependant, peu d'études avec caryotype conventionnel ont été publiés en raison de la difficulté à obtenir des métaphases avec les CCCh en culture [188]. C'est Speicher *et al* [115] en 1994 qui évaluent pour la première fois une série de 19 CCCh en CGH sur métaphase : l'ensemble des CCCh présentaient les pertes chromosomiques classiques, sans gains chromosomiques associés. A la fin des années 90, **les techniques de cytogénétiques moléculaires se sont développées et ont remplacé le caryotype conventionnel**. En 2003, Kallio *et al* [177] étudiaient 20 carcinomes rénaux en CGH sur métaphases. Le seul CCCh de leur série ne présentait pas les pertes chromosomiques classiques mais 3 pertes chromosomiques partielles (1p31-pter, 3p et 19q) et 7 gains chromosomiques partiels ou entiers (12p12-cen-qter, 4, 7, 11, 14, 15, 18). Il s'agissait d'une tumeur de stade pT1bN0M0, sans évolution défavorable, diagnostiquée entre 1993 et 1995. Les anomalies du bras court du chromosome 3 (3p) sont plutôt caractéristiques des carcinomes à cellules claires. Tan *et al* [189] ont comparé, en 2010, par analyse par SNP-array 15 CCCh versus 15 oncocytomes. Les CCCh présentaient les pertes chromosomiques classiques, ainsi que des gains chromosomiques (4, 7, 11, 12, 14q et 18q). Le détail des anomalies cytogénétiques n'était pas précisé pour chaque tumeur, et il n'y avait aucune donnée histopathologique des CCCh analysés. En 2013, Sperga *et al* [190] ont analysé en FISH et plus ou moins en CGH-Array 37 CCCh, et ont étudié la relation entre les anomalies chromosomiques et le grade nucléaire de Paner. Dans cette série, 69% des tumeurs présentaient les pertes chromosomiques classiques et 73% des cas possédaient au moins 1 gain chromosomique. Il paraît

cependant curieux que tant de gains chromosomiques soient décrits dans les CCCh depuis l'ère de la bioinformatique alors qu'ils n'avaient été que rarement observés dans les caryotypes conventionnels. Dans l'étude de Sperga *et al*, 15 des tumeurs ont été étudiées uniquement par technique FISH, à l'aide de 22 sondes centromériques différentes reconnaissant les chromosomes non sexuels: 2 avaient un caryotype normal, 2 présentaient les pertes chromosomiques classiques, 4 présentaient les pertes chromosomiques classiques associées à quelques gains, 4 présentaient les pertes chromosomiques classiques associées à systématiquement un gain des chromosomes non perdus, 2 ne présentaient pas de pertes mais un gain pour tous les chromosomes non classiquement perdus et 1 tumeur ne montrait que des gains, pour l'ensemble de ses chromosomes. La ploïdie avait été étudiée au préalable en évaluant le nombre de spot fluorescent sur 100 noyaux tumoraux pris au hasard. Cependant, il a été montré qu'il existait une importante hétérogénéité intra-tumorale de la ploïdie, et que les CCCh possédaient de nombreuses cellules binucléées. Il semble donc difficile d'évaluer le caryotype tumoral sur analyse par FISH. Par ailleurs, 21 autres CCCh ont été analysés, dans cette même étude, à la fois en FISH et en CGH-Array : 2 avaient un caryotype normal, 8 présentaient les pertes chromosomiques classiques, 2 présentaient les pertes chromosomiques classiques associées à la duplication du chromosome 19, 7 présentaient les pertes chromosomiques classiques associées au gain systématique de tous les autres chromosomes et 2 ne présentaient pas de pertes mais un gain pour tous les chromosomes non classiquement perdus. Ainsi, 9 des tumeurs avaient un profil caryotypique assez surprenant, avec de nombreux gains chromosomiques

Dans l'étude de Sperga *et al*, le paramétrage du logiciel utilisé n'était pas entièrement détaillé et notamment leur méthode de centralisation des rapports de fluorescence. Les gains chromosomiques dans les CCCh ne seraient donc probablement pas aussi fréquents que décrits dans cette étude. Toutefois, 6 des tumeurs analysées par Sperga *et al* possédaient les pertes chromosomiques classiques et quelques gains chromosomiques, soit 16% de leur échantillon. Il n'existe donc pas que des pertes chromosomiques dans les CCCh, quelques gains de chromosomes peuvent être associés aux pertes classiques, mais semble limité à 1 ou 2 chromosomes, rarement plus. Il est à noter également qu'en cytogénétique conventionnelle, il peut exister un biais de culture cellulaire : certains sous-clones tumoraux ont une capacité mitotique moindre par rapport au clone majoritaire, ce qui pourrait expliquer que les sous-clones portant des gains chromosomiques aient été peu observés.

Des études comparant les nombres d'anomalies chromosomiques à la survie, n'ont pas mis en évidence relation particulière entre ces 2 facteurs [177,191]. En revanche, pour Moch *et al*, le nombre de chromosomes perdus étaient associées de manière linéaire au risque de récurrence tumorale et la perte du bras long du chromosome 9 (9q) étaient associés de manière significative à la survie sans récurrence [191]. Ces observations ne sont cependant pas superposables aux CCCh car ces séries étaient constituées quasi exclusivement de carcinomes à cellules claires (n=58) et de seulement 1 CCCh et 2 carcinomes papillaires.

Peu d'études se sont intéressées à **la cytogénétique des métastases de CCCh**. En 1998, Dijkhuizen *et al* ont obtenu le caryotype d'une métastase splénique de CCCh à partir de tissu frais, par technique conventionnelle [192] .

Des pertes chromosomiques étaient retrouvées (-1,-2, del(5)(q22),-6,-10,-13,-15,-17,-18,-21,-22), ainsi que des remaniements de type translocation (der(1)t(1;15)(q44;q13) et der(12)t(5;12)(q13;q22)) ou des additions de matériel chromosomique (add(15)(p11) et add(18)(q22)). Le nombre d'anomalies chromosomiques semble plus élevé que dans un CCCh non métastatique. Cependant, il n'a pas été réalisé d'analyse cytogénétique sur la tumeur primitive, afin de comparer si les mêmes altérations chromosomiques étaient présentes. Des analyses cytogénétiques par CGH ont été réalisées sur des séries de carcinomes rénaux à cellules claires, sur la tumeur primitive et ses métastases [193,194] : aucunes lésions secondaires n'étaient strictement identiques sur le plan génétique à sa tumeur primitive. 70% des métastases présentaient des similitudes avec le primitif et 30% possédaient des anomalies additionnelles. Dans l'étude de Bissig *et al* [194], 32% des métastases présentaient des anomalies chromosomiques complètement différentes de celles du primitif. L'hypothèse de l'hétérogénéité génétique intra-tumorale est de nouveau posée, avec possibilité de l'évolution métastatique d'un sous-clone tumoral minoritaire mais plus agressif. Ainsi, ces auteurs n'ont pas mis en évidence de relation significative entre les anomalies cytogénétiques des tumeurs primitives et les paramètres cliniques de progression de la maladie. Face à ces données, il semble donc difficile de pouvoir établir un profil cytogénétique type de tumeur à potentiel métastatique. Toutefois, les données manquent dans le domaine des carcinomes à cellules chromophobes.

Dans l'étude d'Amin *et al* [17] , 18 tumeurs parmi les 60 classées en variant éosinophile pur présentaient une cytologie proche de celle des tumeurs hybrides, c'est-à-dire associant des cellules de CCCh et des cellules d'oncocytome. Comme l'a montré récemment 2 études s'intéressant à la cytogénétique des tumeurs hybrides [195,196], leurs caryotypes sont généralement très peu modifiés voir tout à fait normal. Décrites par l'OMS depuis 2004, les tumeurs hybrides restent de diagnostic difficile et sont facilement prises pour des CCCh de forme éosinophile. La CGH-Array est un outil intéressant pour les distinguer au vu de leur différence cytogénétique. Cependant, les CCCh à caryotype diploïde ont été décrits mais reste rares [115,117,186,187,190,197].

Le gène *c-MET* est un proto-oncogène codant pour le récepteur à domaine tyrosine kinase de l'hépatocyte growth factor. Il est amplifié dans les carcinomes papillaires rénaux de forme familiale mais également dans 13% des formes sporadiques [198] . Ce gène a été peu étudié dans les CCCh. Des séries étudiant l'expression du récepteur à domaine tyrosine kinase issu du gène *c-MET* en immunohistochimie ont inclus quelques CCCh, dont de rares cas métastatiques, qui n'exprimaient pas ce récepteur de façon anormale [198,199] .

Monsieur Yongpeng xie a trouvé dans son étude publiée en 2017 intitulé **Valeur pronostique des caractéristiques cliniques et pathologiques chez les patients chinois atteints d'un carcinome rénale à cellules chromophobes** : à-propos de 209 patients atteints de CCCh qu'il n'y a eu que 13 événements spécifiques au cancer, dont 7 récurrences locales et 6 métastases. Les taux estimés de survie sans récurrence à 5 et 10 ans étaient de 92,4% et de 83,1%, respectivement. L'analyse univariée a indiqué que la taille de la tumeur, le stade

TNM de l'AJCC en 2010 (American joint committee on cancer), le grade, la différenciation des sarcomatoïdes et l'invasion du système de collecte urinaire étaient corrélés avec un faible taux de survie sans récurrence . L'analyse multivariée a révélé que la taille de la tumeur, le stade TNM et le grade de l'AJCC 2010 étaient des prédicteurs indépendants de la survie sans récurrence.

Ainsi, le carcinome rénal à cellules chromophobes était associé à un très faible taux d'événements spécifiques au cancer (6,2%) et avait un meilleur pronostic que le carcinome rénal à cellule claire. La taille de la tumeur, le stade TNM et le grade 2010 de l'AJCC étaient des facteurs pronostiques indépendants chez les patients chinois atteints de CCchromophobe. La présence de ces caractéristiques dans un échantillon de néphrectomie d'un carcinome rénal à cellules chromophobes justifie une surveillance plus active [200].

D'autres résultats ont été relatés par Monsieur Yang Y dans son travail publié en 2017 intitulé **Caractérisation génomique et métabolique de carcinome rénal à cellule chromophobe (UOK276)** : Cette étude caractérise un nouveau modèle de lignées cellulaires dérivé de CCCh, UOK276. Une grande tumeur CCCh avec des régions de différenciation sarcomatoïde a été utilisée pour établir une lignée cellulaire spontanément immortelle, UOK276. UOK276 a été évalué pour les aberrations chromosomiques, mutationnelles et métaboliques. La lignée cellulaire UOK276 est hyperdiploïde avec un nombre modal de 49 chromosomes par cellule, et la preuve d'une perte d'hétérozygotie neutre vis-à-vis de la copie, par opposition au schéma classique des pertes chromosomiques de CCCh. UOK276 a démontré une mutation faux-sens TP53, a exprimé la protéine TP53 mutante, et a répondu au traitement avec un agent thérapeutique de petite molécule, NSC319726, conçu pour réactiver TP53 muté.

Les tumeurs à xénogreffe se sont développées chez des souris nues et ont fourni un modèle animal *in vivo* pour l'étude de régimes thérapeutiques potentiels. La pathologie xénogreffe et l'analyse génétique ont suggéré que UOK276 était dérivé de la région sarcomatoïde de la tumeur originale. Ainsi, UOK276 représente un nouveau modèle de lignées cellulaires *in vitro* et *in vivo* pour CCCh à TP53 mutant, différencié sarcomatoïde agressif. Ce système de modèle préclinique pourrait être utilisé pour étudier la nouvelle biologie des CCCh sarcomatoïdes agressifs et d'évaluer les nouveaux régimes thérapeutiques [201].

En 2018, Monsieur Cioca A, a retrouvé dans son étude sous le thème de : **L'expression et la distribution de la galectine-3 dans les carcinomes chromophobes et papillaires à propos de 34 cas consécutifs de carcinome rénale**, dont 19 carcinomes papillaires et 15 carcinomes chromophobes que L'analyse immunohistochimique de Gal-3 dans les cellules tumorales a montré 3 modes d'expression: coloration membraneuse, cytoplasmique et nucléaire. La plupart des tumeurs incluses dans notre étude ont montré une expression cytoplasmique et il était presque également réparti entre les sous-types histologiques. Cependant, seule la coloration nucléaire de Gal-3 était associée à la fois au grade de Fuhrman et au stade tumoral ($p = 0,016$ et $p = 0,032$, respectivement) dans le sous-type chromophobe. Ainsi l'expression nucléaire de Gal-3 a un rôle essentiel dans le développement du carcinome chromophobe. L'association avec le stade tumoral avancé et la qualité nucléaire suggère que cette protéine est un indicateur d'agressivité dans le sous-type chromophobe . Ainsi cibler le transport anti-nucléaire peut s'avérer une thérapie efficace pour ce groupe particulier de patients [202].



Conclusion

Notre série est comparable à celles de la littérature : Les carcinomes à cellules chromophobes opérés à l'hôpital militaire de rabat sur la période 2003-2015 représentent 6,1% de l'ensemble des tumeurs du rein. Ils surviennent principalement durant la 5ème décennie

L'évolution péjorative métastatique est rarement observée (9% des cas).

Notre travail confirme que certaines caractéristiques comme la nécrose tumorale, un contingent sarcomatoïde, des embolies tumorales, un envahissement de la graisse péri-rénale et un envahissement ganglionnaire sont plus fréquemment observés dans les formes d'évolution défavorable.

De plus nous avons identifié quatre critères significativement associés au risque métastatique : une grande taille tumorale ($> 10\text{cm}$), un compte mitotique $\geq 3/10\text{HPF}$, un index de prolifération Ki67 élevé dans les foyers de « hot spot » ($\geq 13\%$) et un grand nombre de chromosomes perdus en CGH. Cependant, en raison des effectifs limités de notre étude, ces critères devront être validés sur de plus larges séries.



Résumés

RESUME

Titre : Carcinome rénal à cellules chromophobes (CCCh) : analyse clinique et histopathologique de 22 cas.

AUTEUR : Rostoum Soufiane

Mots-clés : Carcinome rénal chromophobe, histopathologie, génotype, pronostic.

Matériel et méthodes : Nous avons évalué rétrospectivement les critères épidémiologiques et histopathologiques des 22 cas de CCCh diagnostiqués à l'hôpital militaire de rabat de 2003 à 2015. Les 2 cas métastatiques extraits de cette série ont été comparés à 3 cas non métastatiques. Les critères d'analyse étaient les suivants : la taille, la nécrose tumorale, un contingent sarcomatoïde, l'index mitotique, de prolifération Ki67, la présence d'embolies tumorales, le stade, le grade nucléaire de Paner, la ploïdie et le caryotype.

Résultats : Dans la série de 22 cas, l'âge moyen au diagnostic était de 57,5 ans et la taille tumorale moyenne était de 5,7cm. 83% des tumeurs étaient de stade pT1 ou pT2. Un contingent sarcomatoïde et des embolies tumorales n'étaient observés que dans les tumeurs métastatiques. Les cas métastatiques représentaient 9% de la série. 1/2 de ces tumeurs présentaient de la nécrose tumorale, des embolies tumorales. Les tumeurs non métastatiques étaient classées en grade 1 ou 2 de Paner, alors que les tumeurs métastatiques étaient de grade 3. Le compte de mitoses était significativement différent dans les 2 groupes. L'évaluation de l'index de prolifération Ki67 sur l'ensemble de la lame et celui réalisé dans les foyers de hotspot semble bien supérieur dans les tumeurs métastatiques que les non métastatiques.

Conclusion : Les CCCh représentent 6,1% des tumeurs rénales opérées à l'hôpital militaire de rabat et 9% des cas sont métastatiques. Nous avons montré que les cas métastatiques sont significativement caractérisés par leur taille (≥ 10 cm), un compte mitotique $\geq 3/10$ HPF, un index de prolifération $\geq 13\%$ dans les foyers de hotspot, et par un grand nombre de chromosomes perdus que les non métastatiques.

ABSTRACT

Title: Chronic renal cell carcinoma (CCCh): clinical and histopathological analysis of 22 cases.

AUTHOR: Rostoum Soufiane

Keywords: Chromophobic renal cell carcinoma, histopathology, genotype, prognosis.

MATERIAL AND METHODS: We retrospectively evaluated the epidemiological and histopathological criteria of the 22 cases of CCCh diagnosed at the military rabat hospital from 2003 to 2015. The 2 metastatic cases extracted from this series were compared to 3 non-metastatic cases. The criteria for analysis were: tumor size, tumor necrosis, sarcomatoid contingent, mitotic index , proliferation index Ki67, presence of tumor emboli, stage, grade Paner nuclear , ploidy and karyotype .

Results: In the 22-case series, the mean age at diagnosis was 57.5 years and the average tumor size was 5.7 cm. 83% of the tumors were pT1 or pT2. A sarcomatoid contingent and tumor emboli were observed only in metastatic tumors. Metastatic cases accounted for 9% of the series. 1/2 of these tumors had tumor necrosis and tumor emboli. Non-metastatic tumors were classified as grade 1 or 2 of Paner, while metastatic tumors were grade 3. The mitosis count was significantly different in both groups. The evaluation of the proliferation index Ki67 on the whole of the blade and that carried out in the hotspot foci seems to be much higher in the metastatic tumors than the non-metastatic ones.

Conclusion: CCCh represent 6.1% of renal tumors operated at the military hospital of Rabat and 9% of cases are metastatic. We have shown that metastatic cases are significantly characterized by their size (≥ 10 cm), a mitotic count $\geq 3 / 10$ HPF, a proliferation index $\geq 13\%$ in hotspot foci, and by a large number of lost chromosomes than non-metastatic cases.

ملخص

العنوان: سرطان الخلايا كروموفوب الكلوية المزمنة: التحليل السريري والتشخيص للانسجة من سلسلة 22 حالة.

المؤلف: رستوم سفيان

الكلمات الرئيسية: كروموفوبيك سرطان الخلايا الكلوية، أستوباتولوجيا، النمط الوراثي، والتشخيص،

المواد والطرق: قمنا بتقييم بأثر رجعي للمعايير الباثية والنسجية في 22 حالة التي تم تشخيصها في مستشفى الرباط العسكري في الفترة من 2003 إلى 2015.

تمت مقارنة حالتين نقليتين مستخرجتين من هذه السلسلة ب 3 حالات غير نقيلية. وكانت معايير التحليل: الحجم، ونخر الورم، الحصاة سركوماتويد ، ومؤشر الانقسامية وانتشار كي 67، وجود الصمات الورم، ومرحلة، الصف النووية لبانير، الصيغة الصبغية والنمط النووي .

النتائج: في السلسلة 22 حالة، كان متوسط العمر عند التشخيص 57.5 سنة وكان متوسط حجم الورم 5.7 سم. 83% من الأورام كانت PT1 أو pT2. لوحظ وجود الحصاة ساركوماتويد والورم صمة فقط في الأورام النقيلي. وشكلت حالات النقيلي 9% من هذه السلسلة. وكان 2/1 من هذه الأورام نخر الورم وصمة الورم. تم تصنيف الأورام غير المنتشرة في الصف الأول أو الثاني من البانير، في حين كانت الأورام النقيلي هي الصف 3. وكان عدد الانقسام يختلف اختلافا كبيرا في كلتا المجموعتين. ويبدو أن تقييم مؤشر الانتشار كي 67 على كامل النصل والذي نفذ في بؤر النقاط الساخنة أعلى بكثير في أورام النقيلي من الأورام غير المنتشرة.

الخاتمة: تمثل كروموفوبيك سرطان الخلايا الكلوية 6.1% من الأورام الكلوية التي تعمل في المستشفى العسكري بالرباط و 9% من الحالات منتشرة. وقد أظهرنا أن الحالات النقيلي تتميز بشكل كبير من حجمها (≤ 10 سم)، عد الانقسامية ≤ 3 / HPF10، ومؤشر انتشار ≤ 13 % في بؤر النقاط الساخنة، وعدد كبير من الكروموسومات المفقودة من تلك غير ميتاستاتيك.



Bibliographie

- [1] **A. Qarro, A. Ammani, K.Bazine, M.Asseban, M.Najoui, S.Jamaledine, A.Beddouch, M. Lezrek, M. Alami** Chirurgie conservatrice dans le cancer du rein Department African Journal Of Urology (2013) 19, 205-210
- [2] **ALMA DEMIROVIC, DAVOR TOMAS, KARLA TOMIC, BORISLAV SPAJIC, AMIR** Correlation of vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible factor-1a expression with pathological renal artery changes in patients with renal cell carcinoma Scandinavian Journal of Urology, 2014 ; 48: 34 40
- [3] **M.Peycelon, R.Renard-Penna, M. Rouprêt** Tumeurs du rein, 2017 Elsevier Masson SAS, 5-0620 (EMC)
- [4] **Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ.** Human chromophobe cell renal carcinoma. Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol. 1985;48(3):207-217.
- [5] **Thoenes W, Baum HP, Störkel S, Müller M.** Cytoplasmic microvesicles in chromophobe cell renal carcinoma demonstrated by freeze fracture. Virchows Arch B. 1 déc 1987;54(1):127-130.
- [6] **Störkel S, Steart PV, Drenckhahn D, Thoenes W.** The human chromophobe cell renal carcinoma: Its probable relation to intercalated cells of the collecting duct. Virchows Arch B. 1 déc 1988;56(1):237-245.
- [7] **Hes O, Vanecek T, Perez-Montiel DM, Alvarado Cabrero I, Hora M, Suster S, et al.** Chromophobe renal cell carcinoma with microcystic and adenomatous arrangement and pigmentation--a diagnostic pitfall. Morphological, immunohistochemical, ultrastructural and molecular genetic report of 20 cases. Virchows Arch Int J Pathol. avr 2005;446(4):383-393.

- [8] **ROUVIER H, DELMAS A.** Anatomie humaine, descriptive, topographique et fonctionnelle. Tome 2, tronc, Masson, 1977
- [9] **FRANK H, NETTER M. D.**Atlas d'anatomie humaine. Maloine. Novartis, 1997.
- [10] **A. Qarro, A. Ammani, K.Bazine, M.Asseban, M.Najoui, S.Jamaledine, A.Beddouch, M. Lezrek, M. Alami** Chirurgie conservatrice dans le cancer du rein Département d'urologie Hopital militaire MoulayIsmail Meknés Maroc African Journal Of Urology (2013) 19, 205-210
- [11] <http://www-dep.iarc.fr/CancerMondial.htm>
- [12] <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/29-incidence-mortalite/38-ensemble-des-cancers/22-epidemiologie-des-cancers-en-france-metropolitaine-incidence-et-mortalite.html#ind2>
- [13] **Borje Ljungberg, Steven C. Campbell, Han Yong Cho,** Didier Jacqmin, Jung Eun Lee, Steffen Weikert, Lambertus A. Kiemeney The épidemiology of renal cell carcinoma. European Urology 60, 2011. 615-621.
- [14] **Valentin ARNOUX** Création et exploitation d'une base de données sur les tumeurs du rein.2012 UNIVERSITE JOSEPH FOURIER FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE
- [15] **Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C.** Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): A literature review. cancer treat Rev 2008;34:193 205
- [16] **Przybycin CG, Cronin AM, Darvishian F, Gopalan A, Al-Ahmadie HA, Fine SW, et al.** Chromophobe renal cell carcinoma: a clinicopathologic study of 203 tumors in 200 patients with primary resection at a single institution. Am J Surg Pathol. juill 2017;35(7):962-970.

- [17] **Amin MB, Paner GP, Alvarado-Cabrero I, Young AN, Stricker HJ, Lyles RH, et al.** Chromophobe renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 145 cases. *Am J Surg Pathol.* déc 2008;32(12):1822-1834.
- [18] **Vera-Badillo FE, Conde E, Duran I.** Chromophobe renal cell carcinoma: a review of an uncommon entity. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* oct 2012;19(10):894-900.
- [19] **Cindolo L, de la Taille A, Schips L, Zigeuner RE, Ficarra V, Tostain J, et al.** Chromophobe renal cell carcinoma: comprehensive analysis of 104 cases from multicenter European database. *Urology.* avr 2005;65(4):681-686.
- [20] **Volpe A, Novara G, Antonelli A, Bertini R, Billia M, Carmignani G, et al.** Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series. *BJU Int.* juill 2012;110(1):76-83.
- [21] **McLaughlin JK, Lindblad P, Mellempgaard A, McCredie M, Mandel JS, Schlehofer B, Pommer W, Adami HO:** International renal-cell cancer study. I. Tobacco use. *Int J Cancer* 1995 ; 60:194-198.
- [22] **Parker AS, Cerhan JR, Janney CA, Lynch CF, Cantor KP.** Smoking cessation and renal cell carcinoma. *Ann Epidemiol* 2013 ; 13:245-51
- [23] **Chiu BC, Lynch CF, Cerhan JR, Cantor KP :** Cigarette smoking and risk of bladder, pancreas, kidney, and colorectal cancers in Iowa. *Ann Epidemiol* 2017 ; 11(1) :28-37
- [24] **Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Järholm B :** Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000 ; 343(18) :1305-1311

- [25] **Mc Laughlin JK, Hrubec Z, Heineman EF, Blot WJ, Fraumeni Jr JF:** Renal cancer and cigarette smoking in a 26-year follow up of U.S. veterans. *Public Health Rep* 1990 ; 105:535 537
- [26] **Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P.** Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking : meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer* 2005 ; 114:101 8.
- [27] **Semenza JC, Ziogas A, Largent J, Peel D, Anton-Culver H :** Gene-environment interactions in renal cell carcinoma. *Am J Epidemiol* 2001 ; 153(9) :851 859
- [28] **Lindblad P, Adami HO : Kidney Cancer.In :** Textbook of cancer epidemiology. Eds H-O Adami, D Hunter, D Trichopoulos. Oxford University Press, New York, 2002, pp. 467 485
- [29] **Wolk A, Lindblad P, Adami HO :** Nutrition and renal cell cancer. *Cancer Causes Control* 1996 ; 7:5 18
- [30] **Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M.** Body-mass index and incidence of cancer : a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008 ; 371:569 78.
- [31] **Khadija AGOUZAL.**Cancer du rein de l'adulte (à propos de 141 cas). UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT- ANNEE : 2009.
- [32] **LindbladP, ChowWH, ChanJ, Bergstrom A, Wolk A, GridleyG, McLaughlin JK, Nyren O, Adami HO :** The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer. *Diabetologia* 1999 ; 42 (1) : 107 112
- [33] **Mc Credie M, Stewart JH :** Risk factors for kidney cancer in New South Wales, Australia. II. Urologic disease, hypertension, obesity, and hormonal factors. *Cancer Causes Control* 1992 ; 3:323 331

- [34] **Benichou J, Chow WH, McLaughlin JK, Mandel JS, Fraumeni Jr JF** : Population attributable risk of renal cell cancer in Minnesota. *Am J Epidemiol* 2008 ; 148:424 430
- [35] **Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO** : Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* ; 91(3) :421 430
- [36] **International Agency for Research on Cancer** : In : *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. IARCPress, Lyon, 2014, Vol 83.
- [37] **Menezes RJ, Tomlinson G, Kreiger N** : Physical activity and risk of renal cell carcinoma. *Int J Cancer* ; 107(4) :642 646
- [38] **Mahabir S, Leitzmann MF, Pietinen P, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR**: **Physical activity and renal cell cancer risk in a cohort of male smokers**. *Int J Cancer* 2014 ; 108(4) :600 6005
- [39] **Bergström A, Moradi T, Lindblad P, Nyrén O, Adami HO, Wolk A** : Occupational physical activity and renal cell cancer ; a nationwide cohort study in Sweden. *Int J Cancer* 2009 ; 83:186 191
- [40] **Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, et al**. Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. *Am J Epidemiol* 2018 ; 168:268 77.
- [41] **Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al**. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006 ; 118:728 38
- [42] **Yuan JM, Gago-Dominguez M, Castela JE, Hankin JH, Ross RK, Yu MC** : Cruciferous vegetables in relation to renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 1998 ; 77:211 216

- [43] **Dragsted LO, Strube M, Larsen JC** : Cancer-protective factors in fruits and vegetables : biochemical and biological background .Pharmacol Toxicol 1993 ; 72 Suppl 1:116-135
- [44] **Hu J, Mao Y, White K** : Diet and vitamin or mineral supplements and risk of renal cell carcinoma in Canada. Cancer Causes Control 2013 ; 14(8) :705 714 58
- [45] **Chow WH, Gridley G, Fraumeni Jr JF, Jarvholm B**. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. N Engl J Med 2016 ; 343:1305 11
- [46] **Weikert S, Boeing H, Pischon T, et al**. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. Am J Epidemiol 2008 ; 167:438 46.
- [47] **Grossman E, Messerli FH, Boyko V, Goldbourt U** : Is there an association between hypertension and cancer mortality ? Am J Med 2002 ; 112(6) : 479-486 .
- [48] **Miller LR, Soffer O, Nasser VH, Kutner MH**. Acquired renal cystic disease in end stage renal disease : an autopsy study of 155 cases. Am J Nephrol 1989 ; 9:322 8.
- [49] **Ishikawa I** : Uremic acquired renal cystic disease. Natural history and complications. Nephron 1991 ; 58:257 267
- [50] **Marple JT, Mac Dougall M, Chonko AM** : Renal cancer complicating acquired cystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 1994 ; 4:1951 1956
- [51] **Denton MD, Magee CC, Ovuworie C, Mauiyyedi S, PascualM, Colvin RB, Cosimi AB, Tolckoff-Rubin N** : Prevalence of renal cell carcinoma in patients with ESRD pre-transplantation : a pathologic analysis. Kidney Int.2002 ; 61(6) :2201 2209.

- [52] **Kliem V, Kolditz M, Behrend M, Ehlerding G, Pichlmayr R, Koch KM, Brunkhorst R** : Risk of renal cell carcinoma after kidney transplantation. *Clin Transplant* 1997 ; 11:255 258
- [53] **Zucchetto1 A, Dal Maso L, Tavani A, et al.**History of treated hypertension and diabetes mellitus and risk of renal cell cancer. *Ann Oncology* 2007 ; 18:596 600.
- [54] **Chow WH, Lindblad P, Gridley G, et al.** Risk of urinary tract cancers following kidney or ureter stones. *J Natl Cancer Inst* 1997 ; 89 :1453 7.
- [55] **Parker AS, Cerhan JR, Lynch CF, Leibovich BC, Cantor KP.** History of urinary tract infection and risk of renal cell carcinoma. *Am J Epidemiol* 2004 ; 159:42 8.
- [56] **DOUBLET J.D.** :Les indications de la surrénalectomie au cours de la néphrectomie élargie pour cancer.*Progrès en Urologie* (2015), 15 1049-1050.
- [57] **Kelsh MA, Alexander DD, Mink PJ, Mandel JH.** Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer : a meta-analysis. *Epidemiology* 2016 ; 21:95 102.
- [58] **Mundt KA, Birk T, Burch MT.** Critical review of the epidemiological literature on occupational exposure to perchloroethylene and cancer. *Int Arch Occup Environ Health* 2013 ; 76:473 91.
- [59] **Boffetta P, Fontana L, Stewart P, et al.** Occupational exposure to arsenic, cadmium, chromium, lead and nickel, and renal cell carcinoma : a case-control study from Central and Eastern Europe. *Occup Environ Med.* In press. doi:10.1136/oem.2010.056341.
- [60] **Karami S, Boffetta P, Stewart PS, et al.** Occupational exposure to dusts and risk of renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2017 ; 104: 1797 803.

- [61] **Sali D, Boffetta P.** Kidney cancer and occupational exposure to asbestos : a meta-analysis of occupational cohort studies. *Cancer Causes Control* 2000 ; 11:37 47.
- [62] **Karami S, Boffetta P, Brennan P, et al.** Renal cancer risk and occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and plastics. *J Occup Environ Med* 2017 ; 53:218 23.
- [63] **Sim MR, Del Monaco A, Hoving JL, et al.** Mortality and cancer incidence in workers in two Australian prebake aluminium smelters. *Occup Environ Med* 2009 ; 66:464 70.
- [64] **Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK.** The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006 ; 176:2353 8
- [65] **Coleman JA.** Familial and hereditary renal cancer syndromes. *Urol Clin North Am* 2008 ; 35:563 72.
- [66] **Purdue MP, Johansson M, Zelenika D, et al.** Genome-wide association study of renal cell carcinoma identifies two susceptibility loci on 2p21 and 11q13.3. *Nat Genet* 2011 ; 43: 60 5.
- [67] **Hansel DE, Rini BI.** Molecular genetics of hereditary renal cancer: new genes and diagnostic and therapeutic opportunities. *Expert Rev Anti cancer Ther* 2008 ; 8:895 905.
- [68] **Nathanson KL, Stephenson AJ.** Diagnosis and management of inherited renal cancer. In : Rini BI, Campbell SC, eds. *Renal cell cancer*. Shelton, CT : People's Medical Publishing House ; p.25-40.
- [69] **Rodriguez R., Fishman E.K., Marshall F.F.** Differential diagnosis and evaluation of the incidentally discovered renal mass. *Semin. Urol. Oncol.*, 2015, 13, 246-253.

- [70] **Satoh S, Tsuchiya N, Habuchi T, Ishiyama T, Seimo K, Katot.** Renal cell and transitional cell carcinoma in a Japanese population undergoing maintenance dialysis. *J Urol*, 2015, 174 : 1749
- [71] **Mejean A, Correas J-M, Escudier B, De Fromont M, Lang H, Long J-A et al.** Tumeurs du Rein Progrès en Urologie (2007), 17 1101-1144
- [72] **Neuzillet Y, Lay F, Luccioni A, Daniel L, Berland Y, Coulange C.** De novo renal cell carcinoma of native kidney in renal transplant recipients. *Cancer*, 2015,103: 251
- [73] **Moudouni S.**Cancer du rein de l'adulte. *Ann Urol* 2009;33:395–9.
- [74] **Coulange C, Rambeau J.**Cancer du rein de l'adulte : clinique.Rapport du 97e Congrès de l'Association Française d'Urologie. *Prog Urol* 1997;7:807–12.
- [75] **Prin Et J.M., Chauveau E., Duva L D.**Dysfonction hépatique avec dilatation sinusoidale, anémie et thrombocytémie réversibles associées à un adénocarcinome rénal non métastatique (syndrome de Stauffer) *Sem. Hop. Paris*. 2014 ; 70 : 26 -30 .
- [76] **Coulange C.** Enquête épidémiologique sur les tumeurs du rein, Synthèse et recommandations en onco urologie, monographie.*Prog Urol*. 2013; 3:200–2.
- [77] **Domez T., Kale M.,Ozyurek Y.,Atalay H.** Erythrocyte sedimentation rates in patients with renal cell carcinoma. *Eur.Urol*. 1992, 21(suppl 1):51-52.
- [78] **Kim JK, Kim TK, Ahn HJ, Kim CS, Kim K-R, Cho K-S.** Differentiation of subtypes of renal cell carcinoma on helical CT scans. *AJR Am J Roentgenol*. juin 2002;178(6):1499-1506.

- [79] **Pedrosa I, Sun MR, Spencer M, Genega EM, Olumi AF, Dewolf WC, et al.** MR imaging of renal masses: correlation with findings at surgery and pathologic analysis. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* août 2008;28(4):985-1003.
- [80] **Sun MRM, Ngo L, Genega EM, Atkins MB, Finn ME, Rofsky NM, et al.** Renal cell carcinoma: dynamic contrast-enhanced MR imaging for differentiation of tumor subtypes--correlation with pathologic findings. *Radiology.* mars 2016;250(3):793-802.
- [81] **Kuroda N, Toi M, Hiroi M, Enzan H.** Review of chromophobe renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol.* janv 2013;18(1):165-171.
- [82] **Yamaguchi T, Kuroda N, Imamura Y, Hes O, Michal M, Sima R, et al.** Imprint cytologic features of chromophobe renal cell carcinoma morphologically resembling renal oncocytoma: is this an oncocytic variant of chromophobe renal cell carcinoma? *Diagn Cytopathol.* juill 2016;38(7):509-513.
- [83] **Kuroda N, Tanaka A, Yamaguchi T, Kasahara K, Naruse K, Yamada Y, et al.** Chromophobe renal cell carcinoma, oncocytic variant: a proposal of a new variant giving a critical diagnostic pitfall in diagnosing renal oncocytic tumors. *Med Mol Morphol.* mars 2013;46(1):49-55.
- [84] **Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Leibovich BC, Frank I, et al.** Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *Am J Surg Pathol.* avr 2014;28(4):435-441.

- [85] **Shuch B, Bratslavsky G, Linehan WM, Srinivasan R.** Sarcomatoid renal cell carcinoma: a comprehensive review of the biology and current treatment strategies. *The oncologist.* 2012;17(1):46-54.
- [86] **De Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, Tamboli P, Hailemariam S, Mihatsch M, et al.** Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol.* mars 2017;25(3):275-284.
- [87] **Onishi T, Oishi Y, Yanada S, Abe K, Hasegawa T, Maeda S.** Prognostic implications of histological features in patients with chromophobe cell renal carcinoma. *BJU Int.* oct 2016;90(6):529-532.
- [88] **Cheville JC, Lohse CM, Sukov WR, Thompson RH, Leibovich BC.** Chromophobe renal cell carcinoma: the impact of tumor grade on outcome. *Am J Surg Pathol.* juin 2012;36(6):851-856.
- [89] **Zhao P-J, Chen X-P, Li X-S, Yao L, Zhang C-J, Yu W, et al.** Chromophobe renal cell carcinoma: analysis of 53 cases. *J Cancer Res Clin Oncol.* mars 2012;138(3):451-454.
- [90] **Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, et al.** The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol.* oct 2013;37(10):1490-1504.
- [91] **Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C.** Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* oct 2012;6(7):655-663.
- [92] **Medeiros LJ, Jones EC, Aizawa S, Aldape HC, Cheville JC, Goldstein NS, et al.** Grading of renal cell carcinoma: Workgroup No. 2. Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer.* 1 sept 2017;80(5):990-991.

- [93] **Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MRE, Martignoni G, Eble JN, et al.** Fuhrman grading is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* juin 2017;31(6):957-960.
- [94] **Helpap B, Knüpfner J, Essmann S.** Nucleolar grading of renal cancer. Correlation of frequency and localization of nucleoli to histologic and cytologic grading and stage of renal cell carcinomas. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* nov 2016;3(6):671-678.
- [95] **Delahunt B, Becker RL, Bethwaite PB, Ribas JL.** Computerized nuclear morphometry and survival in renal cell carcinoma: comparison with other prognostic indicators. *Pathology (Phila).* oct 1994;26(4):353-358.
- [96] **Paner GP, Amin MB, Alvarado-Cabrero I, Young AN, Stricker HJ, Moch H, et al.** A novel tumor grading scheme for chromophobe renal cell carcinoma: prognostic utility and comparison with Fuhrman nuclear grade. *Am J Surg Pathol.* sept 2010;34(9):1233-1240.
- [97] **Jain S, Roy S, Amin M, Acquafondata M, Yin M, Laframboise W, et al.** Amylase α -1A (AMY1A): a novel immunohistochemical marker to differentiate chromophobe renal cell carcinoma from benign oncocytoma. *Am J Surg Pathol.* déc 2013;37(12):1824-1830.
- [98] **Zheng G, Chaux A, Sharma R, Netto G, Caturegli P.** LMP2, a novel immunohistochemical marker to distinguish renal oncocytoma from the eosinophilic variant of chromophobe renal cell carcinoma. *Exp Mol Pathol.* févr 2013;94(1):29-32.
- [99] **Martignoni G, Pea M, Chilosi M, Brunelli M, Scarpa A, Colato C, et al.** Parvalbumin is constantly expressed in chromophobe renal carcinoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* août 2001;14(8):760-767.

- [100] **Pan C-C, Chen PC-H, Ho DM-T.** The diagnostic utility of MOC31, BerEP4, RCC marker and CD10 in the classification of renal cell carcinoma and renal oncocytoma: an immunohistochemical analysis of 328 cases. *Histopathology*. nov 2004;45(5):452-459.
- [101] **Garcia E, Li M.** Caveolin-1 immunohistochemical analysis in differentiating chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocytoma. *Am J Clin Pathol*. mars 2006;125(3):392-398.
- [102] **Carvalho JC, Wasco MJ, Kunju LP, Thomas DG, Shah RB.** Cluster analysis of immunohistochemical profiles delineates CK7, vimentin, S100A1 and C-kit (CD117) as an optimal panel in the differential diagnosis of renal oncocytoma from its mimics. *Histopathology*. janv 2011;58(2):169-179.
- [103] **Osunkoya AO, Cohen C, Lawson D, Picken MM, Amin MB, Young AN.** Claudin-7 and claudin-8: immunohistochemical markers for the differential diagnosis of chromophobe renal cell carcinoma and renal oncocytoma. *Hum Pathol*. févr 2009;40(2):206-210.
- [104] **Demirović A, Džombeta T, Tomas D, Spajić B, Pavić I, Hudolin T, et al.** Immunohistochemical expression of tumor antigens MAGE-A3/4 and NY-ESO-1 in renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. *Pathol Res Pract*. 15 oct 2010;206(10):695-699.
- [105] **Moch H, Srigley J, Delahunt B, Montironi R, Egevad L, Tan PH.** Biomarkers in renal cancer. *Virchows Arch*. 1-7.
- [106] **Walter B, Hartmann A, Hofstädter F, Junker K, Moch H, Bertz S, et al.** Immunohistochemical marker panel differentiates between the three most common subtypes of renal cell carcinoma independent from histomorphologic criteria. *Virchows Arch*. 1 mars 2012;460(3):343-352.

- [107] **Erlandson RA, Shek TW, Reuter VE.** Diagnostic significance of mitochondria in four types of renal epithelial neoplasms: an ultrastructural study of 60 tumors. *Ultrastruct Pathol.* oct 1997;21(5):409-417.
- [108] **Tickoo SK, Lee MW, Eble JN, Amin M, Christopherson T, Zarbo RJ, et al.** Ultrastructural observations on mitochondria and microvesicles in renal oncocytoma, chromophobe renal cell carcinoma, and eosinophilic variant of conventional (clear cell) renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* sept 2000;24(9):1247-1256.
- [109] **Abrahams NA, MacLennan GT, Khoury JD, Ormsby AH, Tamboli P, Doglioni C, et al.** Chromophobe renal cell carcinoma: a comparative study of histological, immunohistochemical and ultrastructural features using high throughput tissue microarray. *Histopathology.* déc 2004;45(6):593-602.
- [110] **Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ, Moll R, Baum HP, Werner S.** Chromophobe cell renal carcinoma and its variants--a report on 32 cases. *J Pathol.* août 2008;155(4):277-287.
- [111] **Bonsib SM, Bray C, Timmerman TG.** Renal chromophobe cell carcinoma: limitations of paraffin-embedded tissue. *Ultrastruct Pathol.* oct 2013;17(5):529-536.
- [112] **Billis A, Carvalho RB, Magrini E, Mattos AC, Negretti F, Niero VR, et al.** Chromophobe renal cell carcinoma: clinicopathological study of 7 cases. *Ultrastruct Pathol.* févr 2009;22(1):19-26.
- [113] **Kovacs G, Soudah B, Hoene E.** Binucleated cells in a human renal cell carcinoma with 34 chromosomes. *Cancer Genet Cytogenet.* avr 2008;31(2):211-215.

- [114] **Kovacs A, Kovacs G.** Low chromosome number in chromophobe renal cell carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer.* avr 1992;4(3):267-268.
- [115] **Speicher MR, Schoell B, du Manoir S, Schrock E, Ried T, Cremer T, et al.** Specific loss of chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17, and 21 in chromophobe renal cell carcinomas revealed by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol.* août 1994;145(2):356-364.
- [116] **Bugert P, Kovacs G.** Molecular differential diagnosis of renal cell carcinomas by microsatellite analysis. *Am J Pathol.* déc 2016;149(6):2081-2088.
- [117] **Bugert P, Gaul C, Weber K, Herbers J, Akhtar M, Ljungberg B, et al.** Specific genetic changes of diagnostic importance in chromophobe renal cell carcinomas. *Lab Investig J Tech Methods Pathol.* févr 2017;76(2):203-208.
- [118] **Soller MJ, Kullendorff C-M, Békássy AN, Alumets J, Mertens F.** Cytogenetic findings in pediatric renal cell carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet.* févr 2017;173(1):75-80.
- [119] **Chaux A, Albadine R, Schultz L, Hicks J, Carducci MA, Argani P, et al.** Dysregulation of the mammalian target of rapamycin pathway in chromophobe renal cell carcinomas. *Hum Pathol.* oct 2013;44(10):2323-2330.
- [120] **Guertin DA, Sabatini DM.** Defining the Role of mTOR in Cancer. *Cancer Cell.* 10 juill 2007;12(1):9-22.
- [121] **Klatte T, Han K, Said JW, Böhm M, Allhoff EP, Kabbinavar FF, et al.** Pathobiology and prognosis of chromophobe renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* déc 2008;26(6):604-609.

- [122] **Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, Russo P, Mazumdar M, Reuter V.** Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mai 2012;20(9):2376-2381.
- [123] **Toro JR, Wei M-H, Glenn GM, Weinreich M, Toure O, Vocke C, et al.** BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dubé syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *J Med Genet.* juin 2008;45(6):321-331.
- [124] **Klomp JA, Petillo D, Niemi NM, Dykema KJ, Chen J, Yang XJ, et al.** Birt-Hogg-Dubé renal tumors are genetically distinct from other renal neoplasias and are associated with up-regulation of mitochondrial gene expression. *BMC Med Genomics.* 1 déc 2010;3(1):1-12.
- [125] **Schmidt LS, Warren MB, Nickerson ML, Weirich G, Matrosova V, Toro JR, et al.** Birt-Hogg-Dubé syndrome, a genodermatosis associated with spontaneous pneumothorax and kidney neoplasia, maps to chromosome 17p11.2. *Am J Hum Genet.* oct 2017;69(4):876-882.
- [126] **Togashi Y, Kobayashi T, Momose S, Ueda M, Okimoto K, Hino O.** Transgenic rescue from embryonic lethality and renal carcinogenesis in the Nihon rat model by introduction of a wild-type Bhd gene. *Oncogene.* 11 mai 2006;25(20):2885-2889.
- [127] **Hartman TR, Nicolas E, Klein-Szanto A, Al-Saleem T, Cash TP, Simon MC, et al.** The role of the Birt-Hogg-Dubé protein in mTOR activation and renal tumorigenesis. *Oncogene.* 2 avr 2009;28(13):1594-1604.

- [128] **Baba M, Keller JR, Sun H-W, Resch W, Kuchen S, Suh HC, et al.** The folliculin-FNIP1 pathway deleted in human Birt-Hogg-Dubé syndrome is required for murine B-cell development. *Blood*. 9 août 2012;120(6):1254-1261.
- [129] **Toro JR. Birt-Hogg-Dubé Syndrome.** In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong C-T, Smith RJ, et al., éditeurs. GeneReviews(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 15mars2014] Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1522/>
- [130] **Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, Hewitt SM, Zbar B, Linehan WM, et al.** Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol*. déc 2002;26(12):1542-1552.
- [131] **Houweling AC, Gijzen LM, Jonker MA, van Doorn MBA, Oldenburg RA, van Spaendonck-Zwarts KY, et al.** Renal cancer and pneumothorax risk in Birt-Hogg-Dubé syndrome; an analysis of 115 FLCN mutation carriers from 35 BHD families. *Br J Cancer*. 6 déc 2011;105(12):1912-1919.
- [132] **Waldert M, Klatter T, Haitel A, Ozsoy M, Schmidbauer J, Marberger M, et al.** Hybrid renal cell carcinomas containing histopathologic features of chromophobe renal cell carcinomas and oncocytomas have excellent oncologic outcomes. *Eur Urol*. avr 2010;57(4):661-665.
- [133] **VALERI A** Apport de la néphrectomie élargie dans le cancer du rein. *Progrès en Urologie* (2005), 15 1043-1044.
- [134] **Dave D, Lam J-S, Leppert J-T, Beldegrun A-S.** Open surgical management of renal cell carcinoma in the era of minimally invasive kidney surgery. *BJU INTERNATIONAL* 2005;96, 1268-1274.

- [135] **DUCLOS J-M.** Néphrectomies difficiles. *Annales d'urologie* 38 (2004) 112–136.
- [136] **Battaglia M, Ditunno P, Martino P, Palazzo S, Annunziata G, Selvaggi F-P.** Prospective randomized trial comparing high lumbotomic with laparotomic access in renal cell carcinoma surgery. *Scand J Arol Nephrol* 2004; 38(4): 306-1.
- [137] **Rassweiler J, Tsivian A, Kumar A-V, Lympberakis C, Schulze M, Seeman O, et al.** Oncological safety of laparoscopic surgery for urological malignancy : experience with more than 1000 operations. *J Urol* 2003 ; 169 : 2072-2075.
- [138] **Mejean A, Correas J-M, Escudier B, De Fromont M, Lang H, Long J-A et al.** Tumeurs du Rein *Progrès en Urologie* (2007), 17 1101-1144
- [139] **Gong E-M, Orvieto M-A, Lyon O-B, Lucioni A, Gerber G-S, Shalhav A-L.** Analysis of Impact of Body Mass Index on Outcomes of Laparoscopic Renal Surgery. *UROLOGY* 69: 38–43, 2007.
- [140] **Ueda T, Ito H, Guermazi A.** Imaging of Kidney Cancer :Preoperative Navigation of Nephron-Sparing Surgery. Ali Guermazi (Ed.)p 397-415. Springer Verlag Berlin Heidelberg 2006.
- [141] **Jeffery W, Saranchuk A, Touijer K, Hakimian P, Mark E, Snyder et al .** Partial nephrectomy for patients with a solitary Kidney : the memorial Sloan-Kettering experience. *BJU INTERNATIONAL* 2004 94, 1323-1328.
- [142] **Mejean A.** Apport de la chirurgie conservatrice dans le cancer du rein. *Progrès en Urologie* (2005), 15 1045-1047.

- [143] **Fontaine E, Chretien Y** Et Les Membres Du Groupe Necker. Chirurgie conservatrice de principe pour cancer du rein inférieur à 4 cm: étude multicentrique. Progrès en Urologie (2001), 11, 621-624.
- [144] **Colombel M, Timsit M, Badet L.**
Chirurgie conservatrice et hypothermie rénale : bases physiologiques et technique opératoire. Annales d'urologie 41 (2007) 12–22.
- [145] **Abo-Kamil R et El-Galley R.**
Imaging of Kidney Cancer : Laparoscopic Partial Nephrectomy. Ali Guermazi (Ed.)p 416-426. Springer Verlag Berlin Heidelberg 2006.
- [146] **S. Gill, Brian R. Lane and Inderbir**
5-Year Outcomes of Laparoscopic Partial Nephrectomy THE JOURNAL OF UROLOGY. Vol. 177, 70-74, January 2007
- [147] **Carini M, Minervini A, Masieri L, Lapini A, Serni S.**
Simple Enucleation for the Treatment of PT1a Renal Cell Carcinoma: Our 20-Year Experience. European urology 50 (2006) 1263–1271.
- [148] **A Blum, T Ludig, D Coll, P Gimel, X Zhu et J Hubert.**
Bilan préopératoire des cancers du rein en scanner volumique Radiol 2002; 83:431-50.
- [149] **Patard J-J, Lechevallier E, Congregado Ruiz B, Montorsi F.**
New Research on Kidney Cancer: Highlights from Urologic and Oncologic Congresses in 2006. European urology supplements 6 (2007) 396–403.

[150] Murat f.J, Lezrek M, Martin X.

Techniques mini invasives dans les tumeurs localisées du rein de l'adulte de moins de 40mm : aspect techniques et résultats. Prog. Urol, 2004, 14, 237-242.

[151] Hegarty NJ, Gill IS, Kaouk JH.

Renal cryoablation: 5 year outcomes. J Urol 2006; 175:351 (abstract no. 1091).

[152] Jacomides L, Ogan K, Watumull L, Cadeddu A J.

Laparoscopic application of radio frequency energy enables in situ renal tumor ablation and partial nephrectomy. The journal of urology vol 169, 49-53,2003.

[153] Park S, Anderson JK, Matsumoto ED, et al.

Radio Frequency ablation of renal tumors: intermediate-term results. J Endourol 2006; 20:569–73.

[154] Méjean, Lebret T.

Prise en charge du cancer rénal métastatique. Progrès en urologie 2008, suppl. 7, S298-S308

[155] Fendler J-F.

Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique. Progrès en Urologie (2005), 15 1053-1055.

[156] Mottet N.Place de la néphrectomie dans la prise en charge des cancers du rein métastatiques. Annales d'urologie 40 (2006) 273–279.

[157] Benchekroun A, Lachkar A, Bensliman L, Soumana A, Farih M, Belhnech M et al.Le cancer du rein de l'adulte, a propos de 60cas . Ann Urol, 1998, 32 : 119 – 127

- [158] **Chadad M, Bennani S** Tumeurs du rein chez l'adulte jeune. A propos de 16 CAS Thèse de médecine, 2002 , CASABLANCA ,MAROC
- [159] **Andrea Mancuso and Cora N. Sternberg.**What's new in the treatment of metastatic kidney cancer? BJU INTERNATIONAL 200595, 1171–1180.
- [160] **Patard J-J, Baumert H, Corréas J-M, Escudier B, Lang H, Long J-A et al.**Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer du rein Progrès en Urologie (2010), 20 ,4, S319–S339
- [161] **Negrier S, Douillard J-Y, Gomez F, Lasset C, Chevreau C, Escudier B.**Interleukine2 et interféron dans le cancer du rein métastatique : l'expérience du groupe français d'immunothérapie. Progrès en urologie 2002, 12, 213-218.
- [162] **Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al.**Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115-24
- [163] **Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al TARGET Study Group.**Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:125-34.
- [164] **Robert J Motzer, Bernard Escudier, Piotr Tomczak, Thomas E Hutson, M Dror Michaelson, Sylvie Negrier et al** Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial Lancet Oncol 2013; 14: 552–621
- [165] **Negrier S, Mejean A, Oudard S, Escudier B.**Cancer du rein métastatique : vers de nouvelles approches thérapeutiques. Prog Urol (2002), 12, 703-708.
- [166] **Childs R, Chernoff A, Contentin N. Bahceci E, Schrupp D, Leitman Set al.**Regression of metastatic renal cell carcinoma after non myeloablative allogenic peripheral-blood stem-cell transplantation. N engl J of MED. 343-11 (2000) ; 750-758.

- [167] **Stec R, Grala B, Maczewski M, Bodnar L, Szczylik C.** Chromophobe renal cell cancer-- review of the literature and potential methods of treating metastatic disease. *J Exp Clin Cancer Res CR.* 2009;28:134.
- [168] **Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML.** Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* mai 2003;27(5):612-624.
- [169] **Crotty TB, Farrow GM, Lieber MM.** Chromophobe cell renal carcinoma: clinicopathological features of 50 cases. *J Urol.* sept 1995;154(3):964-967.
- [170] **Renshaw AA, Henske EP, Loughlin KR, Shapiro C, Weinberg DS.** Aggressive variants of chromophobe renal cell carcinoma. *Cancer.* 15 oct 1996;78(8):1756-1761.
- [171] **Finley DS, Shuch B, Said JW, Galliano G, Jeffries RA, Afifi AA, et al.** The chromophobe tumor grading system is the preferred grading scheme for chromophobe renal cell carcinoma. *J Urol.* déc 2011;186(6):2168-2174.
- [172] **Pardo P, Rodríguez-Faba O, Palou J, Algaba F, Breda A, Esquena S, et al.** [Relevance of the clinical-pathological predictive factors in force in chromophobe renal cell cancer]. *Actas Urol Esp.* oct 2012;36(9):527-531.
- [173] **Jochum W, Schröder S, al-Taha R, August C, Gross AJ, Berger J, et al.** Prognostic significance of nuclear DNA content and proliferative activity in renal cell carcinomas. A clinicopathologic study of 58 patients using mitotic count, MIB-1 staining, and DNA cytophotometry. *Cancer.* 1 févr 1996;77(3):514-521.
- [174] **Kramer BA, Gao X, Davis M, Hall M, Holzbeierlein J, Tawfik O.** Prognostic significance of ploidy, MIB-1 proliferation marker, and p53 in renal cell carcinoma. *J Am Coll Surg.* oct 2005;201(4):565-570.

- [175] **Tickoo SK, Amin MB, Linden MD, Zarbo RJ.** The MIB-1 tumor proliferation index in adult renal epithelial tumors with granular cytoplasm: biologic implications and differential diagnostic potential. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* nov 1998;11(11):1115-1121.
- [176] **Dudderidge TJ, Stoeber K, Loddo M, Atkinson G, Fanshawe T, Griffiths DF, et al.** Mcm2, Geminin, and KI67 Define Proliferative State and are Prognostic Markers in Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 4 janv 2005;11(7):2510-2517.
- [177] **Kallio JP, Mahlamäki EH, Helin H, Karhu R, Kellokumpu-Lehtinen P, Tammela TLJ.** Chromosomal gains and losses detected by comparative genomic hybridization and proliferation activity in renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol.* 2004;38(3):225-230.
- [178] **Amling CL, Lerner SE, Martin SK, Slezak JM, Blute ML, Zincke H.** Deoxyribonucleic acid ploidy and serum prostate specific antigen predict outcome following salvage prostatectomy for radiation refractory prostate cancer. *J Urol.* mars 1999;161(3):857-862; discussion 862-863.
- [179] **Panousis D, Xepapadakis G, Lagoudianakis E, Karavitis G, Salemis N, Koronakis N, et al.** Prognostic value of EZH2, paxillin expression and DNA ploidy of breast adenocarcinoma: correlation to pathologic predictors. *J BUON Off J Balk Union Oncol.* déc 2013;18(4):879-885.
- [180] **Van Brussel JP, Mickisch GH.** Prognostic factors in renal cell and bladder cancer. *BJU Int.* mai 1999;83(8):902-908; quiz 908-909.
- [181] **Crotty TB, Farrow GM, Lieber MM.** Chromophobe Cell Renal Carcinoma: Clinicopathological Features of 50 Cases. *J Urol.* sept 1995;154(3):964-967.

- [182] **Bonsib SM, Lager DJ.** Chromophobe cell carcinoma: analysis of five cases. *Am J Surg Pathol.* mars 1990;14(3):260-267.
- [183] **Akhtar M, Chantziantoniou N.** Flow cytometric and quantitative image cell analysis of dna ploidy in renal chromophobe cell carcinoma. *Hum Pathol.* nov 1998;29(11):1181-1188.
- [184] **Morell-Quadreny L, Gregori-Romero M, Llombart-Bosch A.** Chromophobe renal cell carcinoma. Pathologic, ultrastructural, immunohistochemical, cytofluorometric and cytogenetic findings. *Pathol Res Pract.* déc 1996;192(12):1275-1281; discussion 1282.
- [185] **Gómez-Román JJ, Fernández F, Buelta-Carrillo L, Val-Bernal JF.** Chromophobe cell renal carcinoma: DNA flow cytometry and proliferation status in 9 cases. *Urol Int.* 1997;58(4):203-207.
- [186] **Iqbal MA, Akhtar M, Ali MA.** Cytogenetic findings in renal cell carcinoma. *Hum Pathol.* sept 1996;27(9):949-954.
- [187] **Verdorfer I, Hobisch A, Hittmair A, Duba H-C, Bartsch G, Utermann G, et al.** Cytogenetic Characterization of 22 Human Renal Cell Tumors in Relation to a Histopathological Classification. *Cancer Genet Cytogenet.* mai 1999;111(1):61-70.
- [188] **Brunelli M, Delahunt B, Gobbo S, Tardanico R, Eccher A, Bersani S, et al.** Diagnostic usefulness of fluorescent cytogenetics in differentiating chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocytoma: a validation study combining metaphase and interphase analyses. *Am J Clin Pathol.* janv 2010;133(1):116-126.

- [189] **Tan M-H, Wong CF, Tan HL, Yang XJ, Ditlev J, Matsuda D, et al.** Genomic expression and single-nucleotide polymorphism profiling discriminates chromophobe renal cell carcinoma and oncocytoma. *BMC Cancer*. 2010;10:196.
- [190] **Sperga M, Martinek P, Vanecek T, Grossmann P, Bauleth K, Perez-Montiel D, et al.** Chromophobe renal cell carcinoma--chromosomal aberration variability and its relation to Paner grading system: an array CGH and FISH analysis of 37 cases. *Virchows Arch Int J Pathol*. oct 2013;463(4):563-573.
- [191] **Moch H, Presti JC Jr, Sauter G, Buchholz N, Jordan P, Mihatsch MJ, et al.** Genetic aberrations detected by comparative genomic hybridization are associated with clinical outcome in renal cell carcinoma. *Cancer Res*. 1 janv 1996;56(1):27-30.
- [192] **Dijkhuizen T, van den Berg E, Störkel S, de Jong B.** Chromosome changes in a metastasis of a chromophobe renal cell tumor. *Cancer Genet Cytogenet*. août 1998;105(1):86-89.
- [193] **Junker K, Moravek P, Podhola M, Weirich G, Hindermann W, Janitzky V, et al.** Genetic alterations in metastatic renal cell carcinoma detected by comparative genomic hybridization: correlation with clinical and histological data. *Int J Oncol*. nov 2000;17(5):903-908.
- [194] **Bissig H, Richter J, Desper R, Meier V, Schraml P, Schäffer AA, et al.** Evaluation of the Clonal Relationship between Primary and Metastatic Renal Cell Carcinoma by Comparative Genomic Hybridization. *Am J Pathol*. juill 1999;155(1):267-274.

- [195] **Petersson F, Gatalica Z, Grossmann P, Perez Montiel MD, Alvarado Cabrero I, Bulimbasic S, et al.** Sporadic hybrid oncocytic/chromophobe tumor of the kidney: a clinicopathologic, histomorphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular cytogenetic study of 14 cases. *Virchows Arch Int J Pathol.* avr 2010;456(4):355 -365.
- [196] **Poté N, Vieillefond A, Couturier J, Arrufat S, Metzger I, Delongchamps NB, et al.** Hybrid oncocytic/chromophobe renal cell tumours do not display genomic features of chromophobe renal cell carcinomas. *Virchows Arch Int J Pathol.* juin 2013;462(6):633-638.
- [197] **Brunelli M, Eble JN, Zhang S, Martignoni G, Delahunt B, Cheng L.** Eosinophilic and classic chromophobe renal cell carcinomas have similar frequent losses of multiple chromosomes from among chromosomes 1, 2, 6, 10, and 17, and this pattern of genetic abnormality is not present in renal oncocytoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* févr 2005;18(2):161-169.
- [198] **Choi JS, Kim M-K, Seo JW, Choi Y-L, Kim DH, Chun YK, et al.** MET expression in sporadic renal cell carcinomas. *J Korean Med Sci.* août 2006;21(4):672-677.
- [199] **Nagi FM, Omar A-AM, Mostafa MG, Mohammed EA, Abd-Elwahed Hussein MR.** The expression pattern of Von Hippel-Lindau tumor suppressor protein, MET proto-oncogene, and TFE3 transcription factor oncoprotein in renal cell carcinoma in Upper Egypt. *Ultrastruct Pathol.* avr 2011;35(2):79-86.
- [200] **Yongpeng Xie, Xin Ma, Hongzhao Li, Yu Gao, Liangyou Gu, Luyao Chen, and Xu Zhang .** Prognostic Value of Clinical and Pathological Features in Chinese Patients with Chromophobe Renal Cell Carcinoma: A 10-Year Single-Center Study. *J Cancer.* 2017; 8(17): 3474–3479.

- [201] **Yang Y, Vocke CD, Ricketts CJ, Wei D, Padilla-Nash HM, Lang M, Sourbier C, Killian JK, Boyle SL, Worrell R, Meltzer PS, Ried T, Merino MJ, Metwalli AR, Linehan WM.** Genomic and metabolic characterization of a chromophobe renal cell carcinoma cell line model (UOK276). *Genes Chromosomes Cancer*. 2017 Oct;56(10):719-729.
- [202] **Cioca A, Muntean D, Bungardean C, Raica M, Cimpean AM.** Expression and Distribution of Galectin-3 in Chromophobe and Papillary Carcinomas. *Anticancer Res*. 2018 Jan;38(1):259-263.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله .
- والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 119

سنة : 2018

سرطان الخلايا كروموفوب الكلوية المزمنة:

التحليل السريري والتشخيصي للأنسجة

من سلسلة 22 حالة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد: سفيان رستوم

المزوداد في: 25 يوليوز 1992 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: كروموفوبيك سرطان الخلايا الكلوية - استوباتولوجيا - النمط الوراثي -
التشخيص.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

مشرف

السيد: عبد اللطيف جنان

أستاذ في جراحة المسالك البولية

السيد: خالد حدادي

أستاذ في العلاج بالأشعة

أعضاء

السيد: الطيب كبداني

أستاذ في العلاج بالأشعة

السيدة: نجاة لمعلمي

أستاذة في علم التشريح الدقيق