

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD –LYON 1  
FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2015 - N° 248

**Carcinomes papillaires du rein :**  
**Analyse anatomo-clinique, immunohistochimique, et étude des**  
**mutations du gène MET dans une série de 100 cas**

THESE

Présentée

A l'Université Claude Bernard Lyon 1  
et soutenue publiquement le 14 octobre 2015  
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

**JAOUEN Alexandre**

Né le 4 octobre 1984 à Rennes (35)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD –LYON 1  
FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2015 - N° 248

**Carcinomes papillaires du rein :**  
**Analyse anatomo-clinique, immunohistochimique, et étude des**  
**mutations du gène MET dans une série de 100 cas**

THESE

Présentée

A l'Université Claude Bernard Lyon 1  
et soutenue publiquement le 14 octobre 2015  
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

**JAOUEN Alexandre**

Né le 4 octobre 1984 à Rennes (35)

## UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

---

|                                                               |                     |
|---------------------------------------------------------------|---------------------|
| . Président de l'Université                                   | François-Noël GILLY |
| . Président du Comité de Coordination<br>des Etudes Médicales | François-Noël GILLY |
| . Secrétaire Général                                          | Alain HELLEU        |

### **SECTEUR SANTE**

|                                                                        |                                   |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| UFR DE MEDECINE LYON EST                                               | Doyen : Jérôme ETIENNE            |
| UFR DE MEDECINE<br>LYON SUD – CHARLES MERIEUX                          | Doyen : Carole BURILLON           |
| INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES<br>ET BIOLOGIQUES (ISPB)         | Directrice: Christine VINCIGUERRA |
| UFR D'ODONTOLOGIE                                                      | Directeur : Denis BOURGEOIS       |
| INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE<br>READAPTATION                 | Directeur : Yves MATILLON         |
| DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE<br>DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE | Directeur : Pierre FARGE          |

### **SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES**

|                                                                               |                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES                                               | Directeur : Fabien de MARCHI          |
| UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES<br>ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS) | Directeur : Claude COLLIGNON          |
| POLYTECH LYON                                                                 | Directeur : Pascal FOURNIER           |
| I.U.T.                                                                        | Directeur : Christian COULET          |
| INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES<br>ET ASSURANCES (ISFA)                     | Directeur : Véronique MAUME-DESCHAMPS |
| I.U.F.M.                                                                      | Directeur : Régis BERNARD             |
| CPE                                                                           | Directeur : Gérard PIGNAULT           |

# Faculté de Médecine Lyon Est

## Liste des enseignants 2014/2015

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

|           |               |                                                                                                  |
|-----------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cochat    | Pierre        | Pédiatrie                                                                                        |
| Cordier   | Jean-François | Pneumologie ; addictologie                                                                       |
| Etienne   | Jérôme        | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière                                                   |
| Gouillat  | Christian     | Chirurgie digestive                                                                              |
| Guérin    | Jean-François | Biologie et médecine du développement<br>et de la reproduction ; gynécologie médicale            |
| Mauguière | François      | Neurologie                                                                                       |
| Ninet     | Jacques       | Médecine interne ; gériatrie et biologie du<br>vieillessement ; médecine générale ; addictologie |
| Peyramond | Dominique     | Maladie infectieuses ; maladies tropicales                                                       |
| Philip    | Thierry       | Cancérologie ; radiothérapie                                                                     |
| Raudrant  | Daniel        | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale                                                   |
| Rudigoz   | René-Charles  | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale                                                   |

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

|                |               |                                                                            |
|----------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Baverel        | Gabriel       | Physiologie                                                                |
| Blay           | Jean-Yves     | Cancérologie ; radiothérapie                                               |
| Borson-Chazot  | Françoise     | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ;<br>gynécologie médicale |
| Denis          | Philippe      | Ophtalmologie                                                              |
| Finet          | Gérard        | Cardiologie                                                                |
| Guérin         | Claude        | Réanimation ; médecine d'urgence                                           |
| Lehot          | Jean-Jacques  | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence                           |
| Lermusiaux     | Patrick       | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire                                   |
| Martin         | Xavier        | Urologie                                                                   |
| Mellier        | Georges       | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale                             |
| Michallet      | Mauricette    | Hématologie ; transfusion                                                  |
| Miossec        | Pierre        | Immunologie                                                                |
| Morel          | Yves          | Biochimie et biologie moléculaire                                          |
| Mornex         | Jean-François | Pneumologie ; addictologie                                                 |
| Neyret         | Philippe      | Chirurgie orthopédique et traumatologique                                  |
| Ninet          | Jean          | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire                                   |
| Ovize          | Michel        | Physiologie                                                                |
| Ponchon        | Thierry       | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie                             |
| Pugeat         | Michel        | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ;<br>gynécologie médicale |
| Revel          | Didier        | Radiologie et imagerie médicale                                            |
| Rivoire        | Michel        | Cancérologie ; radiothérapie                                               |
| Thivolet-Bejui | Françoise     | Anatomie et cytologie pathologiques                                        |
| Vandenesch     | François      | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière                             |
| Zoulim         | Fabien        | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie                             |

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers**  
**Première classe**

|               |                 |                                                                                               |
|---------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| André-Fouet   | Xavier          | Cardiologie                                                                                   |
| Barth         | Xavier          | Chirurgie générale                                                                            |
| Berthezene    | Yves            | Radiologie et imagerie médicale                                                               |
| Bertrand      | Yves            | Pédiatrie                                                                                     |
| Beziat        | Jean-Luc        | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie                                                     |
| Boillot       | Olivier         | Chirurgie digestive                                                                           |
| Braye         | Fabienne        | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie                               |
| Breton        | Pierre          | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie                                                     |
| Chassard      | Dominique       | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence                                              |
| Chevalier     | Philippe        | Cardiologie                                                                                   |
| Claris        | Olivier         | Pédiatrie                                                                                     |
| Colin         | Cyrille         | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                                             |
| Colombel      | Marc            | Urologie                                                                                      |
| Cottin        | Vincent         | Pneumologie ; addictologie                                                                    |
| D'Amato       | Thierry         | Psychiatrie d'adultes ; addictologie                                                          |
| Delahaye      | François        | Cardiologie                                                                                   |
| Di Fillipo    | Sylvie          | Cardiologie                                                                                   |
| Disant        | François        | Oto-rhino-laryngologie                                                                        |
| Douek         | Philippe        | Radiologie et imagerie médicale                                                               |
| Ducenf        | Christian       | Chirurgie digestive                                                                           |
| Dumontet      | Charles         | Hématologie ; transfusion                                                                     |
| Durieu        | Isabelle        | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie |
| Edery         | Charles Patrick | Génétique                                                                                     |
| Fauvel        | Jean-Pierre     | Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie                                             |
| Gaucherand    | Pascal          | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale                                                |
| Guenot        | Marc            | Neurochirurgie                                                                                |
| Gueyffier     | François        | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie                            |
| Guibaud       | Laurent         | Radiologie et imagerie médicale                                                               |
| Herzberg      | Guillaume       | Chirurgie orthopédique et traumatologique                                                     |
| Honnorat      | Jérôme          | Neurologie                                                                                    |
| Lachaux       | Alain           | Pédiatrie                                                                                     |
| Lina          | Bruno           | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière                                                |
| Lina          | Gérard          | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière                                                |
| Mabrut        | Jean-Yves       | Chirurgie générale                                                                            |
| Mertens       | Patrick         | Anatomie                                                                                      |
| Mion          | François        | Physiologie                                                                                   |
| Morelon       | Emmanuel        | Néphrologie                                                                                   |
| Moulin        | Philippe        | Nutrition                                                                                     |
| Négrier       | Claude          | Hématologie ; transfusion                                                                     |
| Négrier       | Marie-Sylvie    | Cancérologie ; radiothérapie                                                                  |
| Nicolino      | Marc            | Pédiatrie                                                                                     |
| Nighoghossian | Norbert         | Neurologie                                                                                    |
| Obadia        | Jean-François   | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire                                                      |
| Picot         | Stéphane        | Parasitologie et mycologie                                                                    |
| Rode          | Gilles          | Médecine physique et de réadaptation                                                          |
| Rousson       | Robert-Marc     | Biochimie et biologie moléculaire                                                             |
| Roy           | Pascal          | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication                       |
| Ruffion       | Alain           | Urologie                                                                                      |
| Ryvin         | Philippe        | Neurologie                                                                                    |
| Scheiber      | Christian       | Biophysique et médecine nucléaire                                                             |

|                 |            |                                                   |
|-----------------|------------|---------------------------------------------------|
| Schott-Pethelaz | Anne-Marie | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| Terra           | Jean-Louis | Psychiatrie d'adultes ; addictologie              |
| Tilikete        | Caroline   | Physiologie                                       |
| Touraine        | Jean-Louis | Néphrologie                                       |
| Truy            | Eric       | Oto-rhino-laryngologie                            |
| Turjman         | Francis    | Radiologie et imagerie médicale                   |
| Vallée          | Bernard    | Anatomie                                          |
| Vanhems         | Philippe   | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |

## Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

|                  |                |                                                                                               |
|------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Allaouchiche     | Bernard        | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence                                              |
| Argaud           | Laurent        | Réanimation ; médecine d'urgence                                                              |
| Aubrun           | Frédéric       | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence                                              |
| Badet            | Lionel         | Urologie                                                                                      |
| Bessereau        | Jean-Louis     | Biologie cellulaire                                                                           |
| Boussel          | Loïc Alain     | Radiologie et imagerie médicale                                                               |
| Calender         | Barbara        | Génétique                                                                                     |
| Charbotel        | Roland         | Médecine et santé au travail                                                                  |
| Chapurlat        | François       | Rhumatologie                                                                                  |
| Cotton           | Stéphane       | Radiologie et imagerie médicale                                                               |
| Dalle            | Yesim          | Dermato-vénéréologie                                                                          |
| Dargaud          | Mojgan         | Hématologie ; transfusion                                                                     |
| Devouassoux      | Gil            | Anatomie et cytologie pathologiques                                                           |
| Dubernard        | Jérôme         | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale                                                |
| Dumortier        | Laurent        | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie                                                |
| Fanton           | Michel         | Médecine légale                                                                               |
| Faure            | Jean-Luc       | Dermato-vénéréologie                                                                          |
| Fellahi          | Tristan        | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence                                              |
| Ferry            | Pierre         | Maladie infectieuses ; maladies tropicales                                                    |
| Fourneret        | Yves           | Pédopsychiatrie ; addictologie                                                                |
| Gillet           | Nicolas        | Pédiatrie                                                                                     |
| Girard           | Arnaud         | Pneumologie                                                                                   |
| Gleizal          | Olivier        | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie                                                     |
| Guyen            | Roland         | Chirurgie orthopédique et traumatologique                                                     |
| Henaine          | Arnaud         | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire                                                      |
| Hot              | Cyril          | Médecine interne                                                                              |
| Huissoud         |                | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale                                                |
| Jacquín-Courtois | Sophie         | Médecine physique et de réadaptation                                                          |
| Janier           | Marc           | Biophysique et médecine nucléaire                                                             |
| Javouhey         | Etienne        | Pédiatrie                                                                                     |
| Juillard         | Laurent        | Néphrologie                                                                                   |
| Jullien          | Denis          | Dermato-vénéréologie                                                                          |
| Kodjikian        | Laurent        | Ophtalmologie                                                                                 |
| Krolak Salmon    | Pierre         | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie |
| Lejeune          | Hervé          | Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale            |
| Merle            | Philippe       | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie                                                |
| Michel           | Philippe       | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                                             |
| Monneuse         | Olivier        | Chirurgie générale                                                                            |
| Mure             | Pierre-Yves    | Chirurgie infantile                                                                           |
| Nataf            | Serge          | Cytologie et histologie                                                                       |
| Pignat           | Jean-Christian | Oto-rhino-laryngologie                                                                        |
| Poncet           | Gilles         | Chirurgie générale                                                                            |

|             |                 |                                                                         |
|-------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Raverot     | Gérald          | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale |
| Ray-Coquard | Isabelle        | Cancérologie ; radiothérapie                                            |
| Richard     | Jean-Christophe | Réanimation ; médecine d'urgence                                        |
| Rossetti    | Yves            | Physiologie                                                             |
| Rouvière    | Olivier         | Radiologie et imagerie médicale                                         |
| Saoud       | Mohamed         | Psychiatrie d'adultes                                                   |
| Schaeffer   | Laurent         | Biologie cellulaire                                                     |
| Souquet     | Jean-Christophe | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie                          |
| Vukusic     | Sandra          | Neurologie                                                              |
| Wattel      | Eric            | Hématologie ; transfusion                                               |

### **Professeur des Universités - Médecine Générale**

|             |         |
|-------------|---------|
| Letrilliart | Laurent |
| Moreau      | Alain   |

### **Professeurs associés de Médecine Générale**

|        |        |
|--------|--------|
| Flori  | Marie  |
| Lainé  | Xavier |
| Zerbib | Yves   |

### **Professeurs émérites**

|            |             |                                                  |
|------------|-------------|--------------------------------------------------|
| Chatelain  | Pierre      | Pédiatrie                                        |
| Bérard     | Jérôme      | Chirurgie infantile                              |
| Boulanger  | Pierre      | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière   |
| Bozio      | André       | Cardiologie                                      |
| Chayvialle | Jean-Alain  | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie   |
| Daligand   | Liliane     | Médecine légale et droit de la santé             |
| Descotes   | Jacques     | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie       |
| Droz       | Jean-Pierre | Cancérologie ; radiothérapie                     |
| Floret     | Daniel      | Pédiatrie                                        |
| Gharib     | Claude      | Physiologie                                      |
| Itti       | Roland      | Biophysique et médecine nucléaire                |
| Kopp       | Nicolas     | Anatomie et cytologie pathologiques              |
| Neidhardt  | Jean-Pierre | Anatomie                                         |
| Petit      | Paul        | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| Rousset    | Bernard     | Biologie cellulaire                              |
| Sindou     | Marc        | Neurochirurgie                                   |
| Trepo      | Christian   | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie   |
| Trouillas  | Paul        | Neurologie                                       |
| Trouillas  | Jacqueline  | Cytologie et histologie                          |
| Viale      | Jean-Paul   | Réanimation ; médecine d'urgence                 |

### **Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe**

|         |       |                                                                                    |
|---------|-------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Benchab | Mehdi | Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale |
|---------|-------|------------------------------------------------------------------------------------|

|                 |             |                                                                    |
|-----------------|-------------|--------------------------------------------------------------------|
| Bringuier       | Pierre-Paul | Cytologie et histologie                                            |
| Davezies        | Philippe    | Médecine et santé au travail                                       |
| Germain         | Michèle     | Physiologie                                                        |
| Jarraud         | Sophie      | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière                     |
| Jouvet          | Anne        | Anatomie et cytologie pathologiques                                |
| Le Bars         | Didier      | Biophysique et médecine nucléaire                                  |
| Normand         | Jean-Claude | Médecine et santé au travail                                       |
| Persat          | Florence    | Parasitologie et mycologie                                         |
| Pharaboz-Joly   | Marie-Odile | Biochimie et biologie moléculaire                                  |
| Piaton          | Eric        | Cytologie et histologie                                            |
| Rigal           | Dominique   | Hématologie ; transfusion                                          |
| Sappey-Marinier | Dominique   | Biophysique et médecine nucléaire                                  |
| Streichenberger | Nathalie    | Anatomie et cytologie pathologiques                                |
| Timour-Chah     | Quadiri     | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie |
| Voiglio         | Eric        | Anatomie                                                           |
| Wallon          | Martine     | Parasitologie et mycologie                                         |

### Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe

|                    |                |                                                                         |
|--------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Ader               | Florence       | Maladies infectieuses ; maladies tropicales                             |
| Barnoud            | Raphaëlle      | Anatomie et cytologie pathologiques                                     |
| Bontemps           | Laurence       | Biophysique et médecine nucléaire                                       |
| Chalabreysse       | Lara           | Anatomie et cytologie pathologiques                                     |
| Charrière          | Sybil          | Nutrition                                                               |
| Collardeau Frachon | Sophie         | Anatomie et cytologie pathologiques                                     |
| Cozon              | Grégoire       | Immunologie                                                             |
| Dubourg            | Laurence       | Physiologie                                                             |
| Escuret            | Vanessa        | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière                          |
| Hervieu            | Valérie        | Anatomie et cytologie pathologiques                                     |
| Kolopp-Sarda       | Marie Nathalie | Immunologie                                                             |
| Laurent            | Frédéric       | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière                          |
| Lesca              | Gaëtan         | Génétique                                                               |
| Maucort Boulch     | Delphine       | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| Meyronet           | David          | Anatomie et cytologie pathologiques                                     |
| Peretti            | Noel           | Nutrition                                                               |
| Pina-Jomir         | Géraldine      | Biophysique et médecine nucléaire                                       |
| Plotton            | Ingrid         | Biochimie et biologie moléculaire                                       |
| Rabilloud          | Muriel         | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| Ritter             | Jacques        | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                       |
| Roman              | Sabine         | Physiologie                                                             |
| Tardy Guidollet    | Véronique      | Biochimie et biologie moléculaire                                       |
| Tristan            | Anne           | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière                          |
| Vlaeminck-Guillem  | Virginie       | Biochimie et biologie moléculaire                                       |

### Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers Seconde classe

|           |                |                                                |
|-----------|----------------|------------------------------------------------|
| Casalegno | Jean-Sébastien | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
|-----------|----------------|------------------------------------------------|

|                |           |                                                     |
|----------------|-----------|-----------------------------------------------------|
| Chêne          | Gautier   | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale      |
| Duclos         | Antoine   | Epidémiologie, économie de la santé et prévention   |
| Phan           | Alice     | Dermato-vénéréologie                                |
| Rheims         | Sylvain   | Neurologie                                          |
| Rimmele        | Thomas    | Anesthésiologie-réanimation ;<br>médecine d'urgence |
| Schluth-Bolard | Caroline  | Génétique                                           |
| Simonet        | Thomas    | Biologie cellulaire                                 |
| Thibault       | Hélène    | Physiologie                                         |
| Vasiljevic     | Alexandre | Anatomie et cytologie pathologiques                 |
| Venet          | Fabienne  | Immunologie                                         |

### **Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale**

|            |         |
|------------|---------|
| Chanelière | Marc    |
| Farge      | Thierry |
| Figon      | Sophie  |

## **Le Serment d'Hippocrate**

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

## **REMERCIEMENTS**

### **A notre Présidente du Jury**

#### **Madame le Professeur Alexandra TRAVERSE-GLEHEN**

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse. Nous vous admirons pour vos qualités pédagogiques et vos connaissances. Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

### **A nos juges**

#### **M. le Professeur Lionel BADET**

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail et sommes très honoré de votre expertise. Nous espérons pouvoir développer avec vous une collaboration stimulante en urologie lors de notre assistantat.

#### **M. le Professeur Philippe PAPAREL**

Nous sommes honoré de votre présence parmi notre jury. Votre expérience et votre travail font toute notre admiration. Nous espérons pouvoir par la suite développer avec vous une collaboration stimulante.

#### **Madame le Docteur Françoise DESCOTES**

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger cette thèse à laquelle vous avez participé. Nous admirons vos connaissances, votre rigueur dans le travail, et vos qualités pédagogiques que nous avons pu apprécier au cours du temps passé dans votre service.

### **A notre directrice de thèse**

#### **Madame le Docteur Myriam DECAUSSIN-PETRUCCI**

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez accordée en nous proposant cette étude. Nous admirons vos connaissances, votre sens diagnostique, et vos qualités pédagogiques. Nous vous sommes très reconnaissant pour votre enseignement et votre encadrement pour la réalisation de ce travail. Soyez assurée de notre respect et de notre profonde gratitude.

## **Aux services d'anatomie et de cytologie pathologique**

### **Au service d'Edouard Herriot**

A l'ensemble de l'équipe pour leur accueil chaleureux au sein du service et leur encadrement. A Madame le Docteur Valérie Hervieu, Madame le Docteur Florence Mège-Lechevallier, Madame le Docteur Maud Rabeyrin, Madame le Docteur Brigitte MacGrégor. C'est avec beaucoup de plaisir que je rejoindrais votre équipe.

### **Au Groupement Hospitalier Est**

A l'ensemble de l'équipe pour ces deux semestres passés en votre compagnie. A Madame le Professeur Françoise Thivolet-Bejui, Madame le docteur Lara Chalabreysse, Madame le Docteur Marie Brevet, Madame le Docteur Annie Buenerd, Madame le Docteur Frédérique Dijoud, Madame le Docteur Sophie Collardeau-Frachon, Madame le Docteur Anne Juvet, Monsieur le Docteur David Meyronet, Monsieur le Docteur Eric Piaton, Madame le Docteur Nathalie Streichenberger, Monsieur le Docteur Alexandre Vasiljevic, Madame le Docteur Laureline Lepais.

### **Au Groupement Hospitalier Sud**

A l'ensemble de l'équipe pour ces deux semestres passés en votre compagnie. A Madame le Docteur Brigitte Balme, Madame le Docteur Sylvie, Madame le Docteur Lauriane Depaepe, Madame le Docteur Catherine David, Madame le Docteur Delphine Rocas.

### **Au Centre Léon Bérard**

A l'ensemble de l'équipe leur accueil chaleureux. A Madame le Docteur Anne-Valérie Decouvelaere et Madame le Docteur Dominique Ranchere-Vince, Madame le Docteur Christine, Madame le docteur Caroline, Monsieur le Docteur Arnaud de la Fouchardière, Madame le Docteur Catherine Chassagne-Clément, Madame le Docteur Carole Crozes, Madame le docteur Marie-Eve Fondrevelle, Madame le Docteur Anne-Isabelle Lemaistre, Madame le Docteur Isabelle Treilleux, Madame le Docteur Blandine Mialhe-Morellon.

### **Au Groupement Hospitalier Nord**

A l'ensemble de l'équipe pour avoir accompagné mes premiers pas en anatomie pathologique. A Madame le Professeur Mojgan Devouassoux-Shisheboran, Monsieur le Docteur Watkin Emmanuel, Madame le Docteur Brigitte Bancel, Madame le Docteur Fabienne Allias, Madame le Docteur Frédérique Lebreton.

### **Au Centre Hospitalier de Valence**

A Madame le Docteur Beschet Isabelle, Madame le Docteur Le Hemon Anne, Madame le Docteur Augros Maryline, et à l'ensemble de l'équipe technicienne pour leur accueil, leur sympathie et leur patience au cours de notre formation lors de ce second semestre d'internat.

### **Au service d'oncologie moléculaire du Centre Hospitalier Lyon Sud**

A l'ensemble de l'équipe, particulièrement les deux Florence, pour m'avoir accueilli pendant un mois et aider à réaliser ce travail.

### **Au service de Radiologie de Romans-sur-Isère**

A Monsieur le Docteur Jean-Pascal Bauge et Madame le Docteur Soraya Larbi Messaoud, pour leur accueil au sein du service et leur sympathie. Merci de m'avoir fait découvrir la radiologie.

### **Au service d'hématobiologie du Centre Hospitalier de Lyon Sud**

A Madame le Docteur Lucile Baseggio, Madame le Docteur Dominique Morel, Madame le Docteur Ghislaine Goedert, Madame le Docteur Sandrine Girard, Madame le Docteur Adriana Plesa, Monsieur le Docteur Luc Gerland, Madame le Docteur Martine French, Monsieur le Docteur Denis Massignon, pour m'avoir accueilli au sein du service et enseigné l'hématobiologie.

### **Aux personnes m'ayant aidé à réaliser ce travail**

A Monsieur le Professeur René Ecochard, qui a réalisé les analyses statistiques.  
A toute l'équipe de techniciens du service d'anatomie pathologique du CHU de Lyon Sud, particulièrement Céline Michaux, pour son travail en biologie moléculaire.

### **A toutes les équipes de techniciens des services d'anapath de Lyon**

Particulièrement Céline, les deux Aurélie, Jacques, Valérie, Marion, Gwénaëlle, Sofiane, Hélène, Dominique.

### **A mes collègues et amis**

A Diane de Croze (ces deux semestres passés en ta compagnie étaient vraiment tops ! j'espère que ta nouvelle vie parisienne te plaira. Tu vas nous manquer ! N'oublie pas de revenir nous voir à Lyon !!), Julien Jacquemus (garde ton accent et la bonne humeur qui va avec. Poulpement), Alexandra Meurgey (Merci pour ton soutien pendant ces deux semestres. Courage pour la suite !), Estelle Dubruc (heureux que tu aies résisté au côté obscur, et choisi l'anapath!!), Clemence Delteil (merci pour ton aide précieuse pendant ce semestre. Je te souhaite tout plein de bonheur praliné !!), Delphine Rocas, Laureline Lepais, Adeline Markarian, Lucie Thibault, Emeline Durieux, Pierre Serra et Anne-Lise Legeay, Pierre-Marie Lavrut, Cécile Picard, Olivier Harou, Béatrice Nadaud, Tanguy Fenouil, Anne-Sophie Advenier, Anne Saintemarie, Caroline Duval, Lucie Ravella, Tatiana Franceschi. Passer ces années d'internat avec vous fut un réel plaisir.

A Kinda Fattouh (merci pour les très agréables pauses ciné/livres/échecs !), Antoine Sicard, Julien Perron, et Jamila Riromar. J'espère que l'anapath vous a plu.

A mes amis et collègues de l'internat de Valence, particulièrement Florent Col (toujours présent quelles que soit les circonstances! Les cocktails n'ont qu'à bien se tenir), Maël Heiblig (tes déguisements font toujours rêver ! Reviens vite sur Lyon !) et Maïa, Clémence Robert de Rancher (danseuse au top !!), Amélie Ferdinand (globe-trotteuse professionnelle), Jennifer Faubeau (mon arcade sourcilière gauche ne te remerciera jamais assez), Blandine Tamarelle (j'espère que la Dolce Vita te plaît !), Ygal Boujnah, Marine Delaroche.

A mes amis et collègues de l'internat de Romans-Sur-Isère, particulièrement Mélanie Prudent (Merci pour ces moments passés ensemble ! Les kiwis n'ont plus le même goût depuis...), Charlotte Maurel (aurais-je survécu à ces années d'internat sans toi ? Merci pour tout !!) et Alexis, Anthony Robin (à bientôt pour de nouvelles parties d'échecs et de basket !) et Mathilde Robineau (ces soirées romaines étaient mémorables !), Amélie Ramousse (garde ton si plaisant côté naturel), Claire de la Salle, Camille Charvolin.

A mes amis et collègues biologistes, particulièrement Yann Dumont (heureux que tu ne m'aies pas dévoré pendant ce semestre passé ensemble !), Michaël Degaud (merci pour ta si agréable compagnie ! De nombreux nanards nous attendent encore !), Roman Garin (ton humour me manquera toujours!), Delphine Manzoni (toujours élégante et souriante !), Mickaël Paris (des tatamis du dojo aux couloirs des services de biologie, merci pour ton amitié si précieuse qui m'a de nombreuses fois permis de décompresser au cours de ces années ! Plein de nouvelles aventures nous attendent !) et Sophie Yavordios (courage pour la suite ! Je suis sûr que tu réussiras brillamment !), Caroline Charre (ne change rien ! tu es parfaite !), Pierre-Alain Billy (j'espère que tu reviendras nous voir de temps en temps à Lyon !), Sabine Zaepfel (merci pour tes conseils rédactionnels. Par contre j'ai utilisé autre chose que du vin...), Adrien Buisson, Maxime Pichon.

A Osman El Kabbaj et Jean-Baptiste Morellon (présents depuis les toutes premières heures de nos études de médecine. Tant de chemin parcouru !), Stéphane Sanchez (merci pour tes conseils avisés !), Aymeric Curis (j'espère que tu plaideras pour mon foie le moment venu), Sara Elmrini, Lionel Scarponi.

A tous les membres du Dojo Olympic !

A Monsieur le Professeur Olivier Claris, Monsieur le Docteur Guy Mugnier, Madame le Docteur Annie Mugnier.

### **A ma famille**

A ma mère, à mon père. Merci pour tout. Ceci n'aurait pas été possible sans vous.

A mon grand-père. Merci pour ta gentillesse et tes conseils.

A Hubert. Je n'aurais pas pu rêver d'un meilleur frère. Merci d'être toujours présent malgré la distance. Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites !

A mon oncle Christian (merci pour les restos du jeudi soir, qui me permettent d'avoir de si agréables moments en famille) et mes cousins et cousines : Sabine (nos souvenirs d'enfance à St Max resteront gravés dans ma mémoire. Encore pleins d'autres restent à construire !), Laureen (merci pour ta bonne humeur et ton sourire ! ne change pas !), Romain et Carole (les vacances à st Max, au ski, et au Japon resteront inoubliables), Maxime (j'irai te voir à Londres !).

A toute ma famille en Bretagne !

# SOMMAIRE

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>A) INTRODUCTION</b>                                                          | 7  |
| <b>A.1. RAPPELS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE</b>                                  | 7  |
| <b>A.1.1. Anatomie et histologie normale</b>                                    | 7  |
| A.1.1.1. Anatomie                                                               | 7  |
| A.1.1.2. Histologie                                                             | 8  |
| <b>A.1.2. Epidémiologie du cancer du rein</b>                                   | 11 |
| A.1.2.1. Incidence                                                              | 11 |
| A.1.2.2. Facteurs de risque                                                     | 12 |
| <b>A.1.3. Classification des tumeurs du rein selon l'OMS 2004</b>               | 12 |
| A.1.3.1. Carcinome à cellules claires (tumeur de Grawitz)                       | 14 |
| A.1.3.2. Carcinome papillaire                                                   | 16 |
| A.1.3.3. Carcinome à cellules chromophobes                                      | 16 |
| A.1.3.4. Le carcinome des tubes collecteurs (Bellini)                           | 17 |
| A.1.3.5. Carcinome médullaire                                                   | 18 |
| A.1.3.6. Carcinomes à cellules rénales avec translocation de la famille MiT     | 18 |
| A.1.3.7. Carcinome tubulo-mucineux et à cellules fusiformes                     | 20 |
| A.1.3.8. Carcinome tubulo-kystique                                              | 20 |
| A.1.3.9. Carcinomes rénaux associés à une maladie rénale kystique acquise       | 21 |
| A.1.3.10. Tumeurs bénignes                                                      | 21 |
| A.1.3.11. Les tumeurs rénales multiples                                         | 23 |
| <b>A.1.4. Critères histo-pronostiques des carcinomes du rein</b>                | 23 |
| A.1.4.1. Grade tumoral                                                          | 23 |
| A.1.4.2. Contingent sarcomatoïde                                                | 25 |
| A.1.4.3. Différenciation rhabdoïde                                              | 26 |
| A.1.4.4. Nécrose                                                                | 27 |
| A.1.4.5. Invasion vasculaire microscopique                                      | 28 |
| A.1.4.6. Type histologique                                                      | 29 |
| <b>A.1.5. Stade TNM</b>                                                         | 29 |
| A.1.5.1. Extension locale (T)                                                   | 30 |
| A.1.5.2. Extension ganglionnaire régionale                                      | 31 |
| A.1.5.3. Extension métastatique                                                 | 31 |
| <b>A.1.6. Prise en charge clinique des carcinomes rénaux</b>                    | 31 |
| A.1.6.1. Diagnostic des cancers du rein                                         | 31 |
| A.1.6.2. Prise en charge thérapeutique                                          | 32 |
| A.1.6.3. Suivi                                                                  | 34 |
| <b>A.2. CARCINOMES PAPILLAIRES DU REIN</b>                                      | 34 |
| <b>A.2.1. Historique des classifications des carcinomes papillaires du rein</b> | 34 |
| <b>A.2.2. Clinique</b>                                                          | 35 |
| <b>A.2.3. Radiologie</b>                                                        | 35 |
| <b>A.2.4. Description macroscopique et microscopique</b>                        | 36 |
| A.2.4.1. Description générale                                                   | 36 |
| A.2.4.2. Type 1 et type 2                                                       | 38 |
| A.2.4.3. Tumeurs « hybrides »                                                   | 40 |
| A.2.4.4. Variantes morphologiques                                               | 42 |
| A.2.4.5. Altérations cytogénétiques dans les carcinomes papillaires du rein     | 46 |

|               |                                                                                                       |    |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| A.2.4.6.      | Formes familiales/multifocales .....                                                                  | 49 |
| <b>A.2.5.</b> | Facteurs histopronostiques .....                                                                      | 51 |
| A.2.5.1.      | <i>La nécrose</i> .....                                                                               | 51 |
| A.2.5.2.      | <i>Macrophages</i> .....                                                                              | 52 |
| A.2.5.3.      | <i>Comparaison du pronostic des carcinomes papillaires et des carcinomes à cellules claires</i> ..... | 53 |
| A.2.5.4.      | <i>Influence des sous-types 1 et 2 dans le pronostic des carcinomes papillaires</i> .....             | 54 |
| A.2.5.5.      | <i>Stade TNM</i> .....                                                                                | 54 |
| A.2.5.6.      | <i>Autres marqueurs</i> .....                                                                         | 55 |
| <b>A.3.</b>   | LE GENE MET .....                                                                                     | 56 |
| <b>A.3.1.</b> | Le rôle de MET .....                                                                                  | 56 |
| A.3.1.1.      | <i>Embryologie</i> .....                                                                              | 56 |
| A.3.1.2.      | <i>Physiologie</i> .....                                                                              | 56 |
| <b>A.3.2.</b> | Le gène et la protéine MET .....                                                                      | 56 |
| A.3.2.1.      | <i>Le gène MET</i> .....                                                                              | 56 |
| A.3.2.2.      | <i>La protéine MET</i> .....                                                                          | 57 |
| <b>A.3.3.</b> | Les voies de signalisation dépendantes du gène MET .....                                              | 59 |
| <b>A.3.4.</b> | Mutation du gène MET dans les carcinomes papillaires du rein .....                                    | 62 |
| A.3.4.1.      | <i>Sites mutationnels de la protéine MET</i> .....                                                    | 69 |
| A.3.4.2.      | <i>Mutations impliquées</i> .....                                                                     | 70 |
| A.3.4.3.      | <i>Potentiel pathogène des mutations de MET dans les carcinomes papillaires du rein</i> .....         | 74 |
| A.3.4.4.      | <i>Analyse histologique des carcinomes papillaires porteurs d'une mutation du gène MET</i> .....      | 76 |
| <b>A.3.5.</b> | MET dans les autres cancers .....                                                                     | 78 |
| A.3.5.1.      | <i>Surexpression de MET</i> .....                                                                     | 78 |
| A.3.5.2.      | <i>Mutation de MET</i> .....                                                                          | 79 |
| <b>A.3.6.</b> | Etude de MET en immunohistochimie .....                                                               | 80 |
| <b>A.4.</b>   | LES BIOTHERAPIES DANS LES CARCINOMES PAPILLAIRES DU REIN .....                                        | 82 |
| <b>A.4.1.</b> | Inhibiteurs de la voie du VEGF .....                                                                  | 83 |
| <b>A.4.2.</b> | Inhibiteurs de la rapamycine (m-TOR) .....                                                            | 84 |
| <b>A.4.3.</b> | Thérapies ciblant la voie MET .....                                                                   | 84 |
| <b>B)</b>     | <b>MATERIELS ET METHODES</b> .....                                                                    | 86 |
| <b>B.1.</b>   | METHODE DE L'ANALYSE CLINICO-PATHOLOGIQUE DE LA SERIE DE CAS DE CARCINOMES PAPILLAIRES DU REIN .....  | 86 |
| <b>B.1.1.</b> | Sélection des cas .....                                                                               | 86 |
| B.1.1.1.      | <i>Critères d'inclusion</i> .....                                                                     | 86 |
| B.1.1.2.      | <i>Critères d'exclusion</i> .....                                                                     | 86 |
| <b>B.1.2.</b> | Recueil des données cliniques .....                                                                   | 86 |
| <b>B.1.3.</b> | Relecture des cas .....                                                                               | 87 |
| B.1.3.1.      | <i>Critères analysés</i> .....                                                                        | 87 |
| <b>B.2.</b>   | RECHERCHE DES MUTATIONS DU GENE MET .....                                                             | 94 |
| <b>B.2.1.</b> | Principes de la technique de PCR HRM et de l'analyse des résultats .....                              | 94 |
| B.2.1.1.      | <i>Etape de PCR</i> .....                                                                             | 94 |
| B.2.1.2.      | <i>Etape post PCR : la courbe de fusion</i> .....                                                     | 95 |
| B.2.1.3.      | <i>Interprétation des résultats</i> .....                                                             | 96 |
| <b>B.2.2.</b> | Protocole des étapes techniques de la PCR HRM .....                                                   | 97 |

|           |                                                                  |     |
|-----------|------------------------------------------------------------------|-----|
| B.2.2.1.  | <i>Etapes pré-PCR</i> .....                                      | 97  |
| B.2.2.2.  | <i>Etape de PCR-HRM</i> .....                                    | 100 |
| B.2.2.3.  | <i>Séquençage</i> .....                                          | 101 |
| B.3.      | ANALYSES STATISTIQUES.....                                       | 101 |
| <b>C)</b> | <b>RESULTATS</b> .....                                           | 104 |
| C.1.      | DESCRIPTION DE LA POPULATION DE L'ETUDE .....                    | 104 |
| C.2.      | CARCINOMES PAPILLAIRES DE TYPE 1 .....                           | 107 |
| C.2.1.    | Caractéristiques cliniques.....                                  | 107 |
| C.2.2.    | Caractéristiques morphologiques .....                            | 109 |
| C.2.3.    | Caractéristiques immunohistochimiques.....                       | 112 |
| C.2.4.    | Facteurs pronostiques et évolution .....                         | 113 |
| C.2.5.    | Analyse moléculaire et cytogénétique .....                       | 115 |
| C.3.      | CARCINOMES PAPILLAIRES DE TYPE 2.....                            | 116 |
| C.3.1.    | Caractéristiques cliniques.....                                  | 116 |
| C.3.2.    | Caractéristiques morphologiques .....                            | 117 |
| C.3.3.    | Caractéristiques immunohistochimiques.....                       | 120 |
| C.3.4.    | Facteurs pronostiques et évolution .....                         | 121 |
| C.3.5.    | Analyse moléculaire et cytogénétique .....                       | 123 |
| C.4.      | CARCINOMES PAPILLAIRES HYBRIDES .....                            | 124 |
| C.4.1.    | Caractéristiques cliniques.....                                  | 124 |
| C.4.2.    | Caractéristiques morphologiques .....                            | 126 |
| C.4.3.    | Caractéristiques immunohistochimiques.....                       | 129 |
| C.4.4.    | Facteurs pronostiques et évolution .....                         | 131 |
| C.4.5.    | Analyse moléculaire et cytogénétique .....                       | 134 |
| C.5.      | CARCINOMES PAPILLAIRES A CELLULES CLAIRES .....                  | 135 |
| C.5.1.    | Caractéristiques cliniques.....                                  | 135 |
| C.5.2.    | Caractéristiques morphologiques .....                            | 135 |
| C.5.3.    | Caractéristiques immunohistochimiques.....                       | 136 |
| C.5.4.    | Facteurs pronostiques et évolution .....                         | 136 |
| C.5.5.    | Analyse moléculaire et cytogénétique .....                       | 136 |
| C.6.      | CARCINOMES PAPILLAIRES ONCOCYTAIRES.....                         | 136 |
| C.6.1.    | Caractéristiques cliniques.....                                  | 136 |
| C.6.2.    | Caractéristiques morphologiques .....                            | 137 |
| C.6.3.    | Caractéristiques immunohistochimiques.....                       | 138 |
| C.6.4.    | Facteurs pronostiques et évolution .....                         | 138 |
| C.6.5.    | Analyse moléculaire et cytogénétique .....                       | 138 |
| C.7.      | CARCINOMES PAPILLAIRES PORTEURS D'UNE MUTATION DU GENE MET ..... | 138 |
| C.7.1.    | Caractéristiques cliniques.....                                  | 138 |
| C.7.2.    | Caractéristiques morphologiques .....                            | 140 |
| C.7.3.    | Caractéristiques immunohistochimiques.....                       | 143 |
| C.7.4.    | Facteurs pronostiques et évolution .....                         | 145 |
| C.7.5.    | Analyse moléculaire et cytogénétique .....                       | 147 |
| C.8.      | ANALYSES STATISTIQUES.....                                       | 151 |
| C.8.1.    | Analyse de la survie globale .....                               | 151 |
| C.8.2.    | Analyse de la survie sans récurrence .....                       | 153 |
| C.8.2.1.  | <i>Analyses univariées</i> .....                                 | 153 |
| C.8.2.2.  | <i>Analyses multivariées</i> .....                               | 158 |

|           |                                                                                         |            |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>D)</b> | <b>DISCUSSION.....</b>                                                                  | <b>161</b> |
| D.1.      | ASPECTS CLINIQUES ET PATHOLOGIQUES DES CARCINOMES PAPILLAIRES DU REIN .....             | 161        |
| D.1.1.    | Population de l'étude .....                                                             | 161        |
| D.1.2.    | Carcinomes papillaires de type 1.....                                                   | 161        |
| D.1.3.    | Carcinomes papillaires de type 2.....                                                   | 163        |
| D.1.4.    | Carcinomes papillaires hybrides.....                                                    | 165        |
| D.1.5.    | Carcinomes papillaires à cellules claires .....                                         | 166        |
| D.1.6.    | Carcinomes papillaires oncocytaires .....                                               | 167        |
| D.2.      | ETUDE DU PRONOSTIC ET DE L'EVOLUTION DES CARCINOMES PAPILLAIRES DU REIN ..              | 168        |
| D.2.1.    | Facteurs pronostiques .....                                                             | 168        |
| D.2.2.    | Analyses de survie des carcinomes papillaires du rein .....                             | 171        |
| D.3.      | CONSEQUENCES SUR LA CLASSIFICATION DES CARCINOMES PAPILLAIRES DU REIN .....             | 172        |
| D.4.      | MUTATION DU GENE MET DANS LES CARCINOMES PAPILLAIRES DU REIN.....                       | 173        |
| D.4.1.    | PCR HRM et mutations de MET dans les carcinomes papillaires du rein.....                | 173        |
| D.4.2.    | Analyse clinico-pathologique des carcinomes papillaires porteurs d'une mutation de MET  | 174        |
| D.4.3.    | Pronostic et évolution des carcinomes papillaires porteurs d'une mutation du gène MET   | 176        |
| D.4.4.    | Pathogénicité des mutations du gène MET.....                                            | 177        |
| D.4.5.    | Intérêt thérapeutique des mutations du gène MET dans les carcinomes papillaires du rein | 180        |
| D.5.      | PERSPECTIVES .....                                                                      | 181        |
| <b>E)</b> | <b>CONCLUSION.....</b>                                                                  | <b>182</b> |
| <b>F)</b> | <b>ANNEXES.....</b>                                                                     | <b>185</b> |
| <b>G)</b> | <b>ICONOGRAPHIE .....</b>                                                               | <b>194</b> |
| <b>H)</b> | <b>INDEX DES FIGURES .....</b>                                                          | <b>201</b> |
| <b>I)</b> | <b>INDEX DES TABLEAUX .....</b>                                                         | <b>202</b> |
| <b>J)</b> | <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>                                                              | <b>204</b> |

## LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

**ADN:** Acide Désoxyribonucléique  
**ATP:** Adénosine Triphosphate  
**CFG:** Champ à Fort Grossissement  
**EGFR:** Epidermal Growth Factor Receptor  
**HGF:** Hepatocyte Growth Factor  
**HPRCC:** Hereditary Papillary Renal Cell Carcinoma  
**HRM:** High Resolution Melt  
**IHC:** Immunohistochimie  
**ISUP:** International Society of Urological Pathology  
**MET:** Mesenchymal Epithelial Transition Factor  
**NGS:** Next-Generation Sequencing  
**OMS:** Organisation Mondiale de la Santé  
**PAS :** Periodic Acid Schiff  
**Pb:** Paire de bases  
**PCR:** Polymerase Chain Reaction  
**UICC:** Union for International Cancer Control  
**VEGF:** Vascular Endothelial Growth Factor  
**VHL:** Von Hippel Lindau

# INTRODUCTION

## A) INTRODUCTION

Les carcinomes papillaires du rein sont le deuxième type histologique le plus fréquent des cancers du rein. Ces carcinomes habituellement de bon pronostic se subdivisent en plusieurs sous type histologiques : les carcinomes papillaires de type 1, les carcinomes papillaires de type 2, les carcinomes papillaires oncocytaires, et les carcinomes papillaires à cellules claires.

Le gène MET code pour une protéine de type récepteur tyrosine kinase impliquée dans plusieurs processus oncologiques. Elle pourrait constituer une cible pour de nouvelles biothérapies utilisables dans les carcinomes papillaires du rein.

Notre travail est une étude rétrospective portant sur une série de carcinomes papillaires du rein. Il a plusieurs buts : (1) réaliser une description des aspects cliniques, morphologiques, immunohistochimiques des carcinomes papillaires du rein, (2) Rechercher des facteurs pronostiques impliqués dans l'évolution de ces tumeurs, (3) étudier les mutations du gène MET survenant dans ces carcinomes.

### A.1. RAPPELS ET REVUE DE LA LITTERATURE

#### A.1.1. Anatomie et histologie normale

##### A.1.1.1. Anatomie

Les reins sont situés à la partie haute de la région rétro-péritonéale latérale (1). Ils se projettent un peu en dehors des apophyses transverses des 11<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> vertèbres dorsales ainsi que des deux premières vertèbres lombaires. Cette projection est un peu plus basse du côté droit. Chaque rein mesure environ 12 cm de long, 6 cm de large, et 3 cm d'épaisseur. Son poids est de 150 g chez l'homme et 130 g chez la femme. Le rein gauche est souvent un peu plus volumineux que le droit.

Le rein a une forme de haricot, allongé verticalement et aplati d'avant en arrière. Sa face antérieure est convexe, sa face postérieure plane, son bord interne concave, et son bord externe convexe. Il comprend deux pôles supérieur et inférieur. Le hile est situé à la partie moyenne du bord interne et est creusé d'une cavité : le sinus du rein. Les pédicules rénaux droits et gauches comportent, autour du segment initial de la voie excrétrice, l'artère rénale et ses branches, la veine rénale et ses troncs d'origine, ainsi que des lymphatiques et des nerfs.

Les voies excrétrices débutent par les petits et les grands calices qui se réunissent pour former le bassinet, qui se continue par l'uretère. Les petits calices mesurent 1 cm de long pour 3 à 5 mm de diamètre, et coiffent les sommets des papilles au fond du sinus rénal. Il en existe 10 à 15 qui se réunissent par groupes de 2 ou 3 pour former les grands calices. Les grands calices sont généralement au nombre de trois : un calice supérieur, un moyen, et un inférieur. Le bassinet a une forme

d'entonnoir. Il mesure environ 2 à 3 cm de haut et 2 cm de largeur. La capacité du bassin et des calices est d'environ 3 à 8 cm<sup>3</sup>.

Le rein est de consistance ferme, de coloration brun rougeâtre, et possède une surface extérieure lisse et régulière.

L'artère rénale droite naît de la face latérale de l'aorte à hauteur du disque L1-L2. Elle mesure 7 cm de long pour un diamètre de 7 mm. A gauche, l'artère rénale prend sa naissance un peu plus haut que l'artère rénale droite, et mesure environ 5 cm de longueur pour un diamètre de 7 mm.

Les veines rénales droites et gauches sont des veines volumineuses, avalvulées, de 8 à 10 mm de diamètre. Elles naissent de la confluence au bord interne du sinus du rein de veines péri-calicielles drainant elles-mêmes les veines inter-papillaires provenant de la réunion des veines péri-pyramidales du parenchyme rénal. Dans le sinus rénal, ces veines se réunissent en trois plans : pré-pyélique, rétro-pyélique, et entre les deux rangées antérieures et postérieures des calices. Les veines rénales se jettent dans la veine cave. Le trajet de la veine rénale droite (en moyenne 3 cm) est plus court que celui de la veine rénale gauche (en moyenne 7 cm).

#### *A.1.1.2. Histologie*

Le parenchyme rénal est constitué d'une zone médullaire et d'une zone corticale (1,2). La zone médullaire est représentée par les pyramides de Malpighi, des structures triangulaires à base externe, de couleur plus foncée que le parenchyme adjacent. Le sommet de chaque pyramide forme en dedans au niveau du sinus rénal une série de saillies arrondies : les papilles. La zone corticale est formée des colonnes de Bertin entre les pyramides de Malpighi, des pyramides de Ferrein qui prolongent les pyramides de Malpighi jusqu'à la surface, et des corpuscules de Malpighi, tissu granuleux séparant les unes des autres les pyramides de Ferrein et contenant les glomérules. Un corpuscule de Malpighi est ainsi constitué de la capsule de Bowman qui revêt un glomérule. On compte environ 8 à 10 papilles par rein et 10 à 20 orifices par papilles.

La capsule rénale tapisse la face superficielle de l'organe. Au niveau du hile, elle se réfléchit pour tapisser les parois des sinus et se continuer avec l'adventice des cavités excrétrices et des vaisseaux.

Les artères rénales donnent naissance aux artères interlobaires qui cheminent dans la médullaire à travers les colonnes rénales, le long des faces latérales des pyramides. A la jonction cortico-médullaire, les artères interlobaires se divisent à angle droit en plusieurs branches pour former les artères arciformes qui cheminent le long de la jonction cortico-médullaire. Les artères interlobulaires proviennent des artères arciformes, et pénètrent dans le cortex en se ramifiant pour créer les artérioles glomérulaires afférentes. Ces dernières forment à leur tour le réseau capillaire glomérulaire, puis se continuent par l'artériole efférente du glomérule.

Une pyramide médullaire rénale est une structure médullaire latéralement limitée par les artères interlobaires. La jonction cortico-médullaire en constitue la base, et la papille, le sommet.

Un lobule rénal est une structure corticale limitée par deux artères interlobulaires ascendantes adjacentes. Il est constitué d'un seul canal collecteur (de Bellini), et des néphrons environnants qui se drainent dans ce canal.

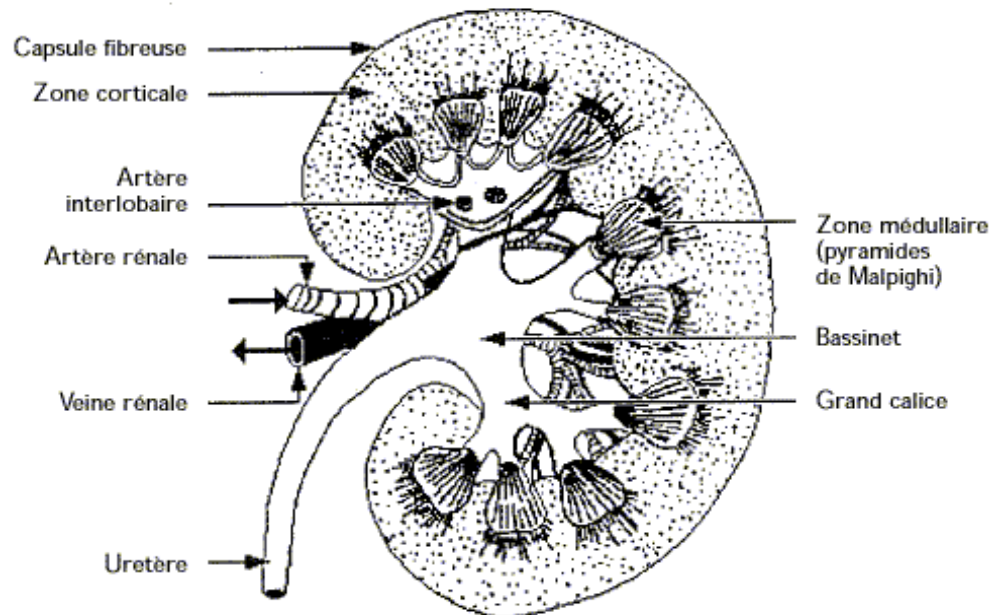


Fig 1. Coupe frontale du rein (1)

Les reins contiennent 1,3 millions de tubules urinifères (2). Chacun d'entre eux est formé d'un néphron, qui constitue l'unité fonctionnelle du rein, et d'un canal collecteur. Le néphron comprend le corpuscule rénal, qui se continue par le tube contourné proximal, puis l'anse de Henlé (formée d'une branche descendante et d'une branche ascendante, chacune d'entre elle étant constituée d'un segment large et d'un segment grêle), puis le tube contourné distal, qui se jette dans le tube collecteur.

Le tube contourné proximal est revêtu de cellules épithéliales cubiques hautes (15 à 20  $\mu\text{m}$ ) avec un noyau ovalaire en position basale. Le domaine apical est doté d'une bordure en brosse composée de microvillosités constituées de glycocalix PAS +. Cette bordure en brosse contient un riche équipement enzymatique, comme l'endopeptidase neutre (CD 10), des phosphatases alcalines, et des lipases. La région inter-villaire est tapissée de clathrine, et exprime également la mégaline et la cubuline, qui jouent un rôle important dans la réabsorption de nombreuses molécules. Le caractère éosinophile du cytoplasme est dû à la présence de nombreux organites, notamment des mitochondries, situées à la partie basale de la cellule dans des replis de la membrane cellulaire. Le cytoplasme du pôle basal s'invagine pour former des replis qui s'entremêlent avec ceux des cellules voisines. De même, les faces latérales sont caractérisées par des expansions cytoplasmiques qui s'entrelacent avec celles de la cellule voisine, ce qui explique que les membranes cellulaires soient mal visibles en microscopie optique.

Les cellules de la portion droite du tube proximal ont une morphologie proche, avec une diminution des invaginations cellulaires basolatérales, une bordure en brosse et un appareil d'endocytose moins développés, et des mitochondries de plus petite taille, arrondies et non allongées.

Les segments larges de l'anse de Henlé sont revêtus d'un épithélium cubique bas permettant une transition avec le revêtement des tubes contournés proximaux. Les cellules de la portion descendante ont des limites cellulaires simples, sans indentation, alors que celles de la portion ascendante sont très sinueuses du fait de nombreuses interdigitations. Ces cellules sont CK 7 +. Les segments grêles sont revêtus d'un épithélium pavimenteux simple de 1 à 2 µm d'épaisseur, peu visible en microscopie optique, donnant un aspect de veinule.

Le tube distal est revêtu de cellules plus cubiques, plus claires, et moins éosinophiles que les cellules du tube proximal, et n'ont pas de bordure en brosse. Leurs noyaux sont ronds, en position apicale. La macula densa du tube distal est composée d'une vingtaine de cellules dont la polarité est inversée par rapport aux autres cellules tubulaires.

Le tube collecteur est difficile à distinguer chez l'Homme : il est constitué d'un mélange de cellules distales et de cellules du tube collecteur.

Le canal collecteur est aussi revêtu d'un épithélium cubique composé de deux types cellulaires : les cellules principales, pauvres en mitochondries, et les cellules intercalaires, riches en mitochondries. Les cellules principales sont les plus nombreuses. Elles sont AE1/AE3 +, CK 7 +, et CK 19 +. Elles ont un aspect clair, car leur cytoplasme est pauvre en organites, notamment en mitochondries. Leur membrane cytoplasmique basale forme de nombreux replis, alors que leurs faces latérales sont dépourvues d'indentation, si bien que les membranes cellulaires sont nettement visibles en microscopie optique, contrairement aux segments proximaux et distaux. Les cellules intercalaires, ou cellules sombres, apparaissent plus sombres que les autres cellules sur les coupes colorées au bleu de Toluidine. Elles n'expriment ni l'AE1/AE3, ni la CK 19. Certaines cellules intercalaires expriment l'EGF.

Près de la papille, plusieurs tubes collecteurs s'unissent pour former les canaux de Bellini, qui s'ouvrent au sommet de la papille. Leur épithélium se continue par l'urothélium qui tapisse les calices.

|             | Tube proximal      |                | Anse de Henlé | Tube distal    |              |                    | Canal collecteur |
|-------------|--------------------|----------------|---------------|----------------|--------------|--------------------|------------------|
|             | Portion contournée | Portion droite |               | Portion droite | Macula densa | Portion contournée |                  |
| CK AE1/AE3  | -                  | -              | +             | +              | -            | -                  | +                |
| CK 7        | -                  | -              | +             | +              | -            | +                  | +/-              |
| CK 8        | +                  | +              | +             | +              | +            | +                  | +                |
| CK 34βE12   | -                  | -              | -             | -              | -            | -                  | +                |
| EMA         | -                  | -              | +             | +              | +            | +                  | +/-              |
| E-cadhérine | -                  | -              | +             | +              | +            | +                  | +                |
| CD 10       | +                  | +              | -             | -              | -            | -                  | -                |
| CD 138      | +                  | -              | -             | -              | -            | -                  | -                |

Tab 1. Profil immunohistochimique des structures normales du rein (2)

## A.1.2. Epidémiologie du cancer du rein

### A.1.2.1. Incidence

Le rein est le 12<sup>ème</sup> site le plus fréquemment atteint par la pathologie cancéreuse chez l'homme, et le 17<sup>ème</sup> chez la femme (3). Les cancers primitifs des cellules rénales représentent 90% de tous les cancers survenant sur cet organe. Actuellement, l'incidence du cancer du rein est en augmentation dans les deux sexes depuis le milieu des années 1980. La zone géographique d'où le patient provient influe sur la fréquence relative du cancer du rein par rapport aux autres cancers. Dans les régions industrialisées, cette fréquence est plus élevée que dans les régions moins industrialisées. Cependant, la mortalité due au cancer est en baisse dans les pays riches. L'incidence est basse en Afrique et en Asie, et élevée en Amérique latine. Le taux le plus élevé ayant été enregistré a été observé en république Tchèque, et était de 10 à 20 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants. Selon certaines études réalisées aux États-Unis, il existe des différences de prévalence et d'incidence des différents types histologiques de cancer du rein en fonction de l'origine ethnique du patient (4) : les carcinomes à cellules claires sont plus fréquents chez les blancs que chez les noirs (50% contre 31%), tandis que les carcinomes tubulo-papillaires sont plus fréquents chez les noirs (23% contre 9%). Comparés aux blancs, les noirs ont 4 fois plus de risques d'avoir un carcinome papillaire et deux fois plus de risques d'avoir un carcinome chromophile qu'un carcinome à cellules claires. De plus, dans cette même population, le taux d'incidence des carcinomes papillaires augmente plus vite que celui des carcinomes à cellules claires. Ces observations pourraient être expliquées par des causes environnementales ou par des mécanismes moléculaires différents selon l'ethnie du patient.

Il existe deux pics d'incidence du cancer du rein : chez les enfants (correspondant au néphroblastome), et chez les adultes pour les autres types histologiques, vers 40 ans. Le risque décline après 75 ans dans les deux sexes. Il est deux à trois fois plus élevé chez les hommes par rapport aux femmes.

#### A.1.2.2. Facteurs de risque

Le tabac est l'un des plus importants facteurs de risque de cancer du rein, et est impliqué dans 39% des cas chez les hommes (3). Ce risque décroît en cas d'arrêt. L'exposition aux composés à base d'arsenic augmente le risque de 30%. D'autres composés à risque ont été identifiés, mais sans preuve formelle de leur pathogénicité : l'amiante, le cadmium, certains solvants organiques, pesticides, et toxines fongiques. L'impact de ces facteurs pourrait varier en fonction des caractéristiques génétiques de l'individu.

L'œstrogène pourrait être impliqué dans le mécanisme à l'origine du développement des cancers rénaux chez les individus en surpoids. En effet, le risque de cancer du rein est corrélé au Body Mass Index (BMI) : par rapport à un BMI normal, le risque est doublé chez les obèses ( $BMI > 29 \text{ kg/m}^2$ ) et augmenté de 50% pour un BMI compris entre 25 et 30  $\text{kg/m}^2$ . En Europe, 25% des cancers seraient dus au surpoids, surtout chez les femmes. Le risque est également augmenté en cas d'hypertension artérielle, indépendamment du tabac et du poids, et en cas d'antécédents familiaux de cancer du rein.

D'autres facteurs de risque, dont la preuve scientifique n'est pas établie, sont l'insuffisance rénale terminale (5), le diabète, le poids de naissance, une faible consommation de fruits et légumes, et l'utilisation de traitements antihypertenseurs autres que les diurétiques.

#### A.1.3. Classification des tumeurs du rein selon l'OMS 2004

Historiquement, les tumeurs du rein étaient classées selon des critères cytologiques et architecturaux.

En 1986, Thoenes et al. propose la classification de Mainz (6). Les caractéristiques cytologiques et architecturales des tumeurs permettent de définir plusieurs entités. Les caractéristiques cytoplasmiques notamment, permettent de séparer les lésions en tumeurs dérivant du tube proximal (à cellules claires ou chromophile), ou du tube collecteur (oncocyttaire ou chromophobe). L'architecture (compacte, acinaire, tubulo-papillaire, ou kystique) intervient également dans le classement. Le grade tumoral était défini par les atypies cytonucléaires.

Des études cytogénétiques ultérieures (7,8) permettront de retrouver des anomalies caractéristiques de chaque groupe tumoral, aboutissant en 1996 à la classification de Heidelberg, qui prend en compte les données cytologiques, architecturales, et génétiques, tout en intégrant de nouvelles entités (9). Cette classification sépare les tumeurs bénignes (adénome métanéphrique, adénome papillaire, et oncocytome) des tumeurs malignes (carcinome à cellules rénales conventionnel, carcinome papillaire, carcinome chromophobe, carcinome des tubes collecteurs, et carcinome inclassable).

Dans la classification de l'OMS 2004 actuellement utilisée, les tumeurs du rein sont classées en fonction de leur type histologique, de leur profil immunohistochimique, et des éventuelles anomalies

moléculaires retrouvées (3). Les 3 tumeurs malignes les plus fréquentes sont par ordre décroissant : le carcinome à cellules claires du rein, le carcinome papillaire du rein (aussi appelé carcinome tubulo-papillaire), et le carcinome chromophobe.

## WHO histological classification of tumours of the kidney

|                                                |                     |                                                 |        |
|------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------|--------|
| <b>Renal cell tumours</b>                      |                     |                                                 |        |
| Clear cell renal cell carcinoma                | 8310/3 <sup>1</sup> | Haemangiopericytoma                             | 9150/1 |
| Multilocular clear cell renal cell carcinoma   | 8310/3              | Osteosarcoma                                    | 9180/3 |
| Papillary renal cell carcinoma                 | 8260/3              | Angiomyolipoma                                  | 8860/0 |
| Chromophobe renal cell carcinoma               | 8317/3              | Epithelioid angiomyolipoma                      |        |
| Carcinoma of the collecting ducts of Bellini   | 8319/3              | Leiomyoma                                       | 8890/0 |
| Renal medullary carcinoma                      | 8319/3              | Haemangioma                                     | 9120/0 |
| Xp11 translocation carcinomas                  |                     | Lymphangioma                                    | 9170/0 |
| Carcinoma associated with neuroblastoma        |                     | Juxtaglomerular cell tumour                     | 8361/0 |
| Mucinous tubular and spindle cell carcinoma    |                     | Renomedullary interstitial cell tumour          | 8966/0 |
| Renal cell carcinoma, unclassified             | 8312/3              | Schwannoma                                      | 9560/0 |
| Papillary adenoma                              | 8260/0              | Solitary fibrous tumour                         | 8815/0 |
| Oncocytoma                                     | 8290/0              |                                                 |        |
| <b>Metanephric tumours</b>                     |                     | <b>Mixed mesenchymal and epithelial tumours</b> |        |
| Metanephric adenoma                            | 8325/0              | Cystic nephroma                                 | 8959/0 |
| Metanephric adenofibroma                       | 9013/0              | Mixed epithelial and stromal tumour             |        |
| Metanephric stromal tumour                     | 8935/1              | Synovial sarcoma                                | 9040/3 |
| <b>Nephroblastic tumours</b>                   |                     | <b>Neuroendocrine tumours</b>                   |        |
| Nephrogenic rests                              |                     | Carcinoid                                       | 8240/3 |
| Nephroblastoma                                 | 8960/3              | Neuroendocrine carcinoma                        | 8246/3 |
| Cystic partially differentiated nephroblastoma | 8959/1              | Primitive neuroectodermal tumour                | 9364/3 |
|                                                |                     | Neuroblastoma                                   | 9500/3 |
|                                                |                     | Phaeochromocytoma                               | 8700/0 |
| <b>Mesenchymal tumours</b>                     |                     | <b>Haematopoietic and lymphoid tumours</b>      |        |
| Occurring Mainly in Children                   |                     | Lymphoma                                        |        |
| Clear cell sarcoma                             | 9044/3              | Leukaemia                                       |        |
| Rhabdoid tumour                                | 8963/3              | Plasmacytoma                                    | 9731/3 |
| Congenital mesoblastic nephroma                | 8960/1              |                                                 |        |
| Ossifying renal tumour of infants              | 8967/0              | <b>Germ cell tumours</b>                        |        |
| Occurring Mainly in Adults                     |                     | Teratoma                                        | 9080/1 |
| Leiomyosarcoma (including renal vein)          | 8890/3              | Choriocarcinoma                                 | 9100/3 |
| Angiosarcoma                                   | 9120/3              |                                                 |        |
| Rhabdomyosarcoma                               | 8900/3              | <b>Metastatic tumours</b>                       |        |
| Malignant fibrous histiocytoma                 | 8830/3              |                                                 |        |

<sup>1</sup> Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) {808} and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /3 for malignant tumours, and /1 for borderline or uncertain behaviour.

Fig 2. Classification des tumeurs du rein selon l'OMS (3).

Le profil immunohistochimique des tumeurs rénales dépend de la portion du néphron qui est à leur origine :

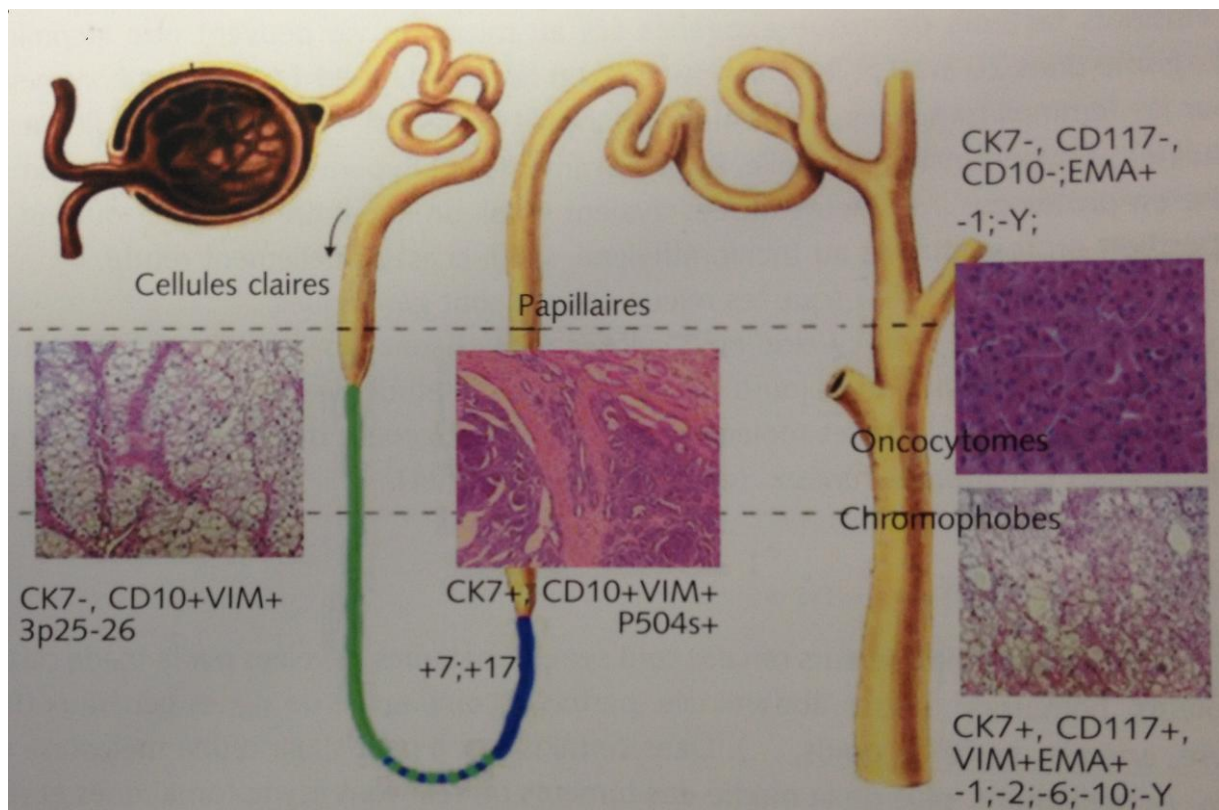


Fig 3. Immunohistochimie des carcinomes rénaux en fonction de leur origine (2)

#### A.1.3.1. Carcinome à cellules claires (tumeur de Grawitz)

Il représente 70% des tumeurs du rein, et prend son origine au niveau du tube contourné proximal. Il existe des formes sporadiques ou associées au syndrome de Von Hippel Lindau (VHL). La mutation du gène VHL est cependant retrouvée dans 34 à 56% des formes sporadiques. Des délétions du chromosome 3p peuvent aussi être retrouvées (3,10).

La tumeur est habituellement unique, corticale, bien limitée par une pseudo-capsule, jaune-safran, siège de remaniements hémorragiques, kystiques, calciques, ou fibreux. La moitié des tumeurs sont classées T1 ou T2 au diagnostic, 45% sont T3, et 5% T4.

Histologiquement, l'architecture est solide, alvéolaire, ou acineuse, plus rarement tubulaire ou tubulo-papillaire. La vascularisation est abondante. Quelquefois, les remaniements kystiques sont prédominants. Les cellules sont optiquement vides (claires), parfois éosinophiles, et le cytoplasme est bien visible. Le noyau est arrondi, ovalaire, avec une chromatine finement granuleuse. Le grade de Fährman, d'intérêt pronostique, est établi en fonction de la taille du nucléole.

En immunohistochimie (3,11), la tumeur est CD 10 +, CK 7 +/-, vimentine +, RCC +, PAX 8 +, PAX 2 +, racémase +/-, cKit +/-, CA IX ++, E-cadhérine -, EMA +. Les pan-cytokératines de haut poids moléculaire sont négatives.

La délétion 3p est une anomalie cytogénétique qui survient précocement dans l'oncogenèse de ces carcinomes, et qui est donc retrouvée dans environ 70% des cas. Elle a pour conséquence une inactivation du gène VHL. Cette altération est associée à une meilleure survie. D'autres altérations cytogénétiques liées à un meilleur pronostic ont aussi été identifiées. Le gain de la région 5q31-qter est par exemple associé à une meilleure survie chez les patients ayant un carcinome à cellules claires de haut grade de malignité. Des anomalies cytogénétiques entraînant un mauvais pronostic peuvent être identifiées, telles que la perte d'un chromosome 4 ou de son bras court (4p), la perte du chromosome 14 ou une délétion de son bras long (14q), et la perte du bras court du chromosome 9 (9p). Cette dernière perte 9p est la seule anomalie considérée comme facteur pronostic indépendant. Les pertes du chromosome Y et la trisomie 7 sont également fréquemment présentes dans les carcinomes à cellules claires du rein.

Une variante de ce carcinome récemment décrite est le carcinome kystique multiloculaire à cellules claires. Il représente 1 à 4% des carcinomes à cellules claires du rein, et est souvent de découverte fortuite en imagerie, sous la forme d'un kyste ayant des critères de malignité. Sa taille varie entre 3 et 15 cm. Macroscopiquement, la lésion est bien séparée du parenchyme adjacent par une capsule fibreuse. Les kystes contiennent un liquide clair, séreux, ou hémorragique. La tumeur est constituée de nombreux kystes dont les fins septas contiennent des groupes de cellules claires similaires à celles du carcinome à cellules claires de grade 1 de Führman. On peut également visualiser des calcifications ou des îlots de métaplasie osseuse. Il n'y a habituellement pas ou peu de résidus de tubes rénaux. Ce type histologique est de bon pronostic, sans risque de récurrence ou de métastase. Le principal diagnostic différentiel est le carcinome à cellules claires avec des remaniements kystiques. Dans ce dernier cas, on trouve toujours des nodules d'architecture solide entre les septas. Le carcinome papillaire à cellules claires peut également ressembler à cette entité, mais on ne retrouve aucune vraie papille, et il n'y a pas de marquage apical des cellules avec le CA-IX.

En immunohistochimie, les cellules tumorales sont CA IX +, PAX 2 +, CD 10 +, EMA +, CK 7 +, racémase -.

Les anomalies moléculaires retrouvées sont des inactivations du gène VHL, et des pertes d'hétérozygotie du chromosome 3p. Ces altérations correspondent à celles trouvées dans les carcinomes à cellules claires, mais à une fréquence moins importante.

La maladie de Von Hippel Lindau (VHL) est une maladie autosomique dominante causée par une mutation germinale du gène VHL. La survie des patients est d'environ 50 ans, et l'une des principales

causes de mortalité et de morbidité est le carcinome à cellules claires du rein. Il atteint 45% des cas, se développe vers 37 ans, et est généralement multiple et bilatéral. Les tumeurs peuvent être solides ou kystiques. VHL est un gène suppresseur de tumeur situé sur le bras court du chromosome 3. La délétion en 3p26-25 est observée dans quasiment 100% des cas. Le gène est impliqué dans de nombreuses fonctions du métabolisme, dont la prolifération cellulaire, la dégradation des protéines, la régulation de la matrice extracellulaire, la formation des cils cellulaires, la régulation des microtubules, et les mécanismes de réparation de l'ADN (12). Dans les cancers à cellules claires dont le gène VHL est muté, un environnement pseudo hypoxique similaire à celui créé par une mutation du gène de la FH est créé (13). HIF $\alpha$  n'est plus ubiquitiné par VHL, et n'est donc plus reconnu par le protéasome (un complexe de dégradation). Il est ainsi retrouvé à des taux élevés dans la cellule. HIF $\alpha$  est un facteur de transcription qui a de nombreuses cibles (GLUT1, PKG, LDHA, EPO, TGF $\alpha$ ...), certaines étant impliquées dans l'angiogenèse (VEGF, PDGF), la croissance cellulaire (TGF- $\beta$ ), ou la survie cellulaire (CA IX). Des taux augmentés de HIF-2 $\alpha$  sont aussi actuellement considérés comme essentiels pour la tumorigénèse.

#### A.1.3.2. *Carcinome papillaire*

Ce type histologique sera traité dans un chapitre à part (cf. Chapitre A.2)

#### A.1.3.3. *Carcinome à cellules chromophobes*

Ce cancer représente 5 à 10% des tumeurs malignes du rein et prend son origine au niveau des cellules intercalaires du tube contourné distal. Il touche autant les hommes que les femmes. La moyenne d'âge est de 60 ans. Il existe des formes sporadiques et des formes héréditaires (3,10).

Le stade au diagnostic est T1 ou T2 dans 85% des cas. Les métastases ganglionnaires ou à distance sont rares. Le pronostic est habituellement bon. Les facteurs de mauvais pronostic sont la présence d'un secteur sarcomatoïde, une taille supérieure à 8 cm, et la présence de nécrose.

Macroscopiquement, la tumeur est compacte, arrondie, homogène, beige – rosée, sans nécrose, bien limitée.

Histologiquement, l'architecture est compacte, avec des nappes et des travées de cellules séparées par un stroma bien vascularisé contenant des vaisseaux à paroi propre. Les cellules sont pâles ou éosinophiles, de grande taille. La membrane cytoplasmique est nettement visible, renforcée par la condensation cytoplasmique sous-jacente, très apparente. Les noyaux sont irréguliers, chiffonnés, avec un halo clair périnucléaire, prenant un aspect de pseudo koilocyte. Des inclusions intranucléaires et des bi-nucléations sont parfois présentes. La coloration de Hale est positive (positivité cytoplasmique diffuse), mais peut être négative dans les variantes éosinophiles.

La tumeur est CK 7 ++ (positivité cytoplasmique intense avec accentuation périphérique), ckit ++ (positivité cytoplasmique avec accentuation périphérique), EMA +, CD 82 +, MOC31 +, palvalbumine + (positivité nucléaire et cytoplasmique intense), E-cadhérine +, RCC -, CD 10 +/-, vimentine +/-, PAX 8 ++, racémase +/-, PAX 2 +/, CA IX - (3,11). Les carcinomes chromophobes CD 10 + auraient un pronostic plus grave (14).

Les anomalies cytogénétiques retrouvées sont des hypodiploïdies et des pertes chromosomiques combinées portant surtout sur les chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17, et 21 (3,13).

Ultrastructurellement, les cellules tumorales contiennent de nombreuses microvésicules et mitochondries à crêtes tubulo-vésiculaires.

#### *A.1.3.4. Le carcinome des tubes collecteurs (Bellini)*

Cette tumeur rare (moins de 1% des cancers du rein) prend son origine au niveau des tubes collecteurs de Bellini. Les patients sont pour la moitié d'entre eux symptomatiques (masse douloureuse, hématurie) (3,10).

Au scanner, la lésion est visible au niveau de la médullaire du rein. Une composante kystique est fréquemment visualisée. Le rehaussement après injection de produit de contraste est faible et hétérogène. Les contours du rein sont généralement préservés, mais la tumeur paraît infiltrante et envahit le sinus du rein.

Le pronostic est mauvais (la survie à 5 ans est de 45,3% à 58%). 33% à 50% des cas sont métastatiques au diagnostic. Les sites les plus fréquemment atteints sont les ganglions lymphatiques (44%) et les viscères abdominaux ou thoraciques (32%), surtout les poumons (12%).

Macroscopiquement, la tumeur mesure en moyenne 7 cm et prend son origine au niveau de la médullaire du rein. Elle est ferme, de coloration grise-blanche, mal définie, irrégulière, et envahit fréquemment le sinus rénal. Des remaniements nécrotiques sont souvent visibles (15).

Le diagnostic repose sur 6 critères : la tumeur doit être localisée dans la médullaire du rein, et être principalement composée de tubes. L'architecture est diffuse, infiltrante. Les cellules sont de haut grade, et le stroma est desmoplasique et inflammatoire. Aucun autre contingent histologiquement différent ne doit être retrouvé, en particulier urothélial. Le carcinome urothélial est en effet le principal diagnostic différentiel.

Cette tumeur est PAX 8 + (20% des carcinomes urothéliaux localisés dans le rein sont aussi positifs), PAX 2 +, kératine (de haut poids moléculaires) +, CK 7 +, p 63 -, CAIX -, ulex +, vimentine +, CK 5/6 -, CD 10 -, RCC -, CD 117 -, CK 19 +, thrombomoduline -, uroplakine III -, CK 20 - (3,11).

Les anomalies cytogénétiques (3,10,13) des carcinomes des tubes collecteurs, même si elles sont généralement variables d'une tumeur à une autre, sont différentes de celles trouvées dans les carcinomes à cellules claires et les carcinomes papillaires. Des pertes d'un chromosome 1, 6, 14, 15, 22, ainsi que du bras court du chromosome 8, ou du bras long d'un chromosome 13 ou 21 ont été identifiées. La région 1q32.1-32.2 est délétée dans 57% à 69% des carcinomes des tubes collecteurs (13). Cette région est donc susceptible de comprendre un gène important dans la carcinogenèse de cette entité.

#### *A.1.3.5. Carcinome médullaire*

Cette tumeur est retrouvée chez le jeune adulte et l'enfant, dans un contexte de drépanocytose. Le pronostic est mauvais et les patients sont souvent à un stade métastatique au diagnostic (3,10).

Macroscopiquement, elle est localisée au niveau de la médullaire du rein, et a un aspect ferme, gris-blanc, mal limité, avec des foyers de nécrose.

Microscopiquement, la tumeur apparaît peu différenciée, composée d'îlots de tubules et de cordons anastomosés entre eux, formant des espaces micro-kystiques irréguliers, et conférant ainsi à la tumeur une architecture réticulaire rappelant les tumeurs du sac vitellin (15). D'autres types architecturaux peuvent focalement être vus, comme des aspects cribriformes, trabéculaires, ou papillaires. Les cellules tumorales possèdent un cytoplasme éosinophile d'abondance moyenne à importante et comportent un noyau volumineux, hyperchromatique, avec un gros nucléole. Des vacuoles de mucines intracytoplasmiques ou intraluminales peuvent être aperçues. Le stroma est hypocellulaire, myxoïde, et oedémateux, parfois desmoplastique.

Le profil immunohistochimique ressemble à celui des carcinomes des tubes collecteurs (3,11). Les deux tumeurs sont vimentine +. La positivité de CK 7 et PAX 2 est variable.

#### *A.1.3.6. Carcinomes à cellules rénales avec translocation de la famille MiT*

Ces tumeurs sont caractérisées par des translocations spécifiques qui peuvent être recherchées par des techniques cytogénétiques. Elles incluent les tumeurs rénales associées à la translocation t(6;11) (3,10,11,16).

##### *A.1.3.6.1. Carcinome rénal avec translocation Xp11.2/gène de fusion TFE3*

Cette tumeur, également appelée carcinome papillaire juvénile, présente une translocation impliquant la région Xp11.2 du gène TFE3. Le deuxième partenaire impliqué dans la translocation (ASPL, PRCC, PSF, CLTL) est variable. Elle touche les enfants et les jeunes adultes vers 25 ans, de préférence les femmes. Il existe un deuxième pic vers 65 ans, touchant donc des personnes plus âgées chez qui il existe parfois des antécédents de chimiothérapie pour une pathologie tumorale autre. Elle semble être

de bon pronostic chez les enfants, et plus agressive chez les adultes, même si l'évolution à long terme est difficilement prévisible, compte tenu de la découverte relativement récente de cette entité.

La tumeur est mal limitée, de couleur jaune et blanc/gris, avec des remaniements hémorragiques et nécrotiques.

L'aspect microscopique est varié (17) : L'architecture peut être papillaire ou alvéolaire, et les cellules peuvent être de type claires, éosinophiles, ou granuleuses. Elles ont généralement des bords bien définis. Des psammomes sont également présents, ainsi que des structures en rosette constituées de cellules de petite taille entourant des nodules hyalins. L'aspect morphologique pourrait donner des indications sur les gènes impliqués dans la translocation avec TFE3 : la translocation ASPL-TFE3 (t(X ; 17) (p11.2 ; q25)) est caractérisée par des cellules au cytoplasme plus abondant, bien limité, avec un noyau à la chromatine vésiculaire comportant un volumineux nucléole, associé à la présence de nombreux psammomes et nodules hyalins. La translocation PRCC-TFE3 (t(X ; 1) (p11.2 ; q21)) est caractérisée par une architecture plus solide et compacte, avec des cellules comportant moins de cytoplasme, au nucléole moins volumineux, et dont le stroma comporte moins de psammomes et de nodules hyalins.

En immunohistochimie, la tumeur est CD 10 +, RCC +, vimentine +, PAX 8 +, PAX 2 +, HMB45 et MelanA +, racémase +, CK 7 +/- . L'AE1/AE3 est faiblement exprimé. La Cathepsine-K est souvent positive, mis à part les tumeurs avec translocation t(X ; 17), dans lesquelles elle est négative. La TFE3 est positive (marquage intense, nucléaire, diffus). L'intensité de l'expression de TFE3 en immunohistochimie pourrait être un facteur pronostique. TFE3 étant une protéine trouvée de façon ubiquitaire dans l'organisme, le risque de faux positifs est important et dépend fortement des conditions dans lesquelles la technique immunohistochimique est réalisée.

Des surexpressions de c-MET ont été décrites (16).

#### *A.1.3.6.2. Carcinomes avec translocation t (6 ; 11)*

Cette tumeur est plus fréquente chez les enfants et les jeunes adultes (17,18). Elle provient d'une translocation impliquant le gène TFEB localisé en 6p21 et le gène alpha localisé en 11q12. Le pronostic n'est pas connu. Des métastases sont décrites dans 10% des cas.

Histologiquement, la tumeur est organisée en nids de cellules au cytoplasme clair plus ou moins granuleux. Deux types cellulaires coexistent, à grandes cellules et à petites cellules. Cette dernière forme est composée de cellules encerclant des matériaux de la membrane basale, dessinant des structures de type pseudo-rosette.

La positivité de TFE3B est spécifique du carcinome rénal avec translocation t (6 ; 11), et permet de différencier cette tumeur d'un angiomyolipome épithélioïde, qui peut morphologiquement et immunohistochimiquement en être proche. Comme avec l'anticorps anti-TFE3, le risque de faux positifs n'est pas négligeable en cas de technique immunohistochimique non maîtrisée. La tumeur est également fréquemment positive avec les marqueurs mélanocytaires tels que HMB-45 et Melan-A. La cathepsine-K est aussi positive. Les pan-cytokératines et l'EMA sont souvent négatifs.

#### A.1.3.7. *Carcinome tubulo-mucineux et à cellules fusiformes*

Cette tumeur touche 4 fois plus de femmes que d'hommes, sans tranche d'âge particulière spécifique. Elle est souvent découverte fortuitement à l'imagerie. En cytogénétique, on retrouve des pertes et des gains de chromosomes variés. La tumeur est considérée comme un carcinome de bas grade. Elle pourrait être une variante du carcinome papillaire. Elle n'a cependant pas les mêmes anomalies moléculaires que ces derniers (3,10).

Macroscopiquement, la tumeur est située au niveau de la corticale, et prend la forme d'une masse nodulaire compacte bien limitée, blanchâtre, peu remaniée. Microscopiquement, elle est constituée de tubes tassés et allongés, souvent fusionnés, sans papilles. Les cellules sont cuboïdes au cytoplasme éosinophile ou clarifié, centré par un noyau ovalaire ou allongé sans nucléole proéminent. Les mitoses sont rares. Des histiocytes sont présents, ainsi que des cellules fusiformes peu atypiques. Ces cellules fusiformes semblent provenir de la compression des secteurs tubulaires qui sont observés surtout en périphérie. Le stroma est myxoïde et mucineux, bleu alcian +.

En immunohistochimie (3,11), le profil est proche de celui des carcinomes papillaires : la CK 7, la racémase, et l'EMA sont positifs. Le CD 10 et le RCC sont variables, généralement négatifs. La CK 18, la CK 19, l'ulex europaeus et la 34βE12 sont aussi positifs.

Les anomalies moléculaires trouvées sont des pertes de chromosomes 1, 4, 6, 8, 9, 13, 14, 15, 22.

#### A.1.3.8. *Carcinome tubulo-kystique*

Cette tumeur survient principalement chez les hommes de 60 ans (sexe ratio de 7 :1). Le pronostic est bon (3,10). En imagerie, elle se présente sous la forme d'une structure kystique présentant des critères de malignité. Macroscopiquement, elle est blanche nacréée, arrondie, bien limitée, spongieuse. Au microscope, la tumeur est formée de tubes réguliers parfois kystisés, entrappés dans un stroma fibreux, et constitués d'une seule assise de cellules au cytoplasme éosinophile abondant, qui prennent un aspect en clou de tapissier. Les noyaux sont souvent de grade 3 de Führman. En immunohistochimie (3,11), la tumeur est CK 7 +/-, CK 8 +, CK 19 +, CD 10 +, racémase +. En cytogénétique, des trisomies 7 et 17 sont présentes. De plus, des cas de carcinomes tubulo-kystiques associés à des carcinomes papillaires ont été identifiés, indiquant que ces deux entités pourraient être liées l'une à l'autre.

#### *A.1.3.9. Carcinomes rénaux associés à une maladie rénale kystique acquise*

Des remaniements kystiques des tubes rénaux peuvent survenir au décours d'une insuffisance rénale chronique au stade terminale (dialysée ou non), ou au décours d'une transplantation rénale. La présence d'au moins trois kystes définit la maladie rénale kystique acquise (19). Des carcinomes rénaux peuvent survenir sur ce terrain : 3 à 7% des patients développent une tumeur. Ce sont surtout des carcinomes papillaires qui représentent 40% des cas (dont l'adénome papillaire pourrait être une lésion pré cancéreuse), des carcinomes à cellules claires, et des carcinomes chromophobes (5). Deux autres entités sont décrites : le carcinome papillaire à cellules claires (qui sera abordé dans le chapitre A.2 portant sur les carcinomes papillaires), et le carcinome rénal associé à la maladie rénale kystique acquise (3,10,19).

Ce dernier affecte des patients dialysés depuis plus de 10 ans. Il est généralement multifocal et bilatéral, bien limité, kystique. Il est parfois découvert de manière fortuite. Les tumeurs de grande taille peuvent être limitées par une capsule fibreuse épaisse, et être le siège de remaniements nécrotiques et hémorragiques. Microscopiquement, la tumeur est d'architecture cribiforme, acinaire, alvéolaire, solide, kystique, ou papillaire. Les cellules sont éosinophiles, parfois abondamment granulaire, avec un gros noyau nucléolé. Des cristaux d'oxalate de calcium intra tumoraux sont souvent aperçus. Ils sont relativement spécifiques de ce type tumoral. Le parenchyme rénal non tumoral contient également des kystes revêtus de cellules éosinophiles de même profil immunohistochimique que les cellules tumorales (AMACR +, CK 7 -, CD 10 +, RCC +) (3,11). On ne retrouve pas les anomalies moléculaires typiques du carcinome papillaire ou du carcinome à cellules claires, mais certains gains de chromosome 3, 7, 16, 17, ou de chromosomes sexuels sont tout de même décrits. Le pronostic de ces tumeurs est grave.

#### *A.1.3.10. Tumeurs bénignes*

##### *A.1.3.10.1. Oncocytome*

Cette tumeur représente 3 à 5% des tumeurs du rein, survient surtout chez les hommes de 60 ans, et est principalement de découverte fortuite (3,10). Le principal diagnostic différentiel est le carcinome chromophobe.

La taille varie de 0,5 cm à 20 cm. La tumeur est unique, ronde, bien limitée, compacte, brun-acajou, avec une cicatrice centrale. Il n'y a habituellement pas de nécrose et pas de remaniements hémorragiques.

Microscopiquement, l'architecture de la tumeur est en nappes, en massifs, et en îlots. Les cellules sont éosinophiles avec un grand cytoplasme. Les noyaux sont ronds, réguliers, à la chromatine finement répartie, centrés par un nucléole. On ne retrouve pas d'inclusions intranucléaires, ni d'aspect chiffonné

des noyaux. Les cadres cellulaires ne sont pas accentués. De nombreuses variantes cytologiques et architecturales sont décrites. Le fond est fibro-myxoïde, quelquefois inexistant et d'autres fois abondant et contenant des tubes rénaux résiduels.

La tumeur peut se retrouver en contact avec le tissu adipeux péri-rénal sans que cela constitue un signe d'infiltration. De même, l'invasion capsulaire, la nécrose, ou les atypies cellulaires sont possibles et ne constituent pas des signes de malignité.

La tumeur est CK 7 +/-, C kit ++, vimentine +/-, RCC -, CD 10 +/-, PAX 2 +/-, PAX 8 ++, CA IX -, E-cadhérine +, S100A1 +, racémase +/-, parvalbumine + (focal), AE1/AE3 +/- . La coloration de Hale est négative (positivité luminale). L'EMA est positif, avec un marquage cytoplasmique granulaire au pôle apical. L'interprétation des techniques immunohistochimiques est parfois gênée par des marquages aberrants dus à la richesse des cellules en mitochondries (3,11).

Les analyses cytogénétiques sont le plus souvent normales. Cependant, des pertes de chromosomes 1, X, ou Y, des délétions du chromosome 14, et des altérations 11q13 incluant des translocations sont possibles. Des anomalies de l'ADN mitochondrial ont également été décrites.

Ultrastructuralement, les cellules contiennent des mitochondries à crêtes lamellaires.

Des formes hybrides entre le carcinome chromophile et l'oncocytome existent. Elles peuvent être sporadiques, associées à une oncocytose ou une oncocytomatose, ou bien associées au syndrome de Bird-Hogg-Dubé. L'évolution de ces formes hybrides est indolente.

#### *A.1.3.10.2. Adénome papillaire*

L'adénome papillaire est similaire au carcinome papillaire, mais sa taille est inférieure ou égale à 5 mm (3,10). Les femmes d'âge moyen sont préférentiellement touchées. Il est de localisation corticale, bien limité mais non encapsulé, d'architecture papillaire, tubulaire, ou acinaire. Des structures gloméruloïdes sont possibles. Les cellules possèdent un cytoplasme basophile peu abondant, et sont de bas grade nucléaire. L'adénome papillaire est essentiellement visualisé dans les reins atteints de néphrite chronique et est souvent multifocal.

En immunohistochimie, les cellules tumorales sont CD 57 +, WT1 +, PAX 2 +, PAX 8 +, CK 7-, racémase -. Contrairement au néphroblastome, il n'y a pas de contingent tumoral CD 56 + (3,11).

#### *A.1.3.10.3. Néphrome kystique*

Cette tumeur bénigne survient principalement chez la femme. C'est une lésion kystique multiloculaire à parois épaissies, sans végétations. Les kystes sont de petite taille, bordés d'une couche de cellules éosinophiles cubiques, en clous de tapissier, sans atypies. Les kystes sont séparés les uns des autres par des parois fibreuses sans cellules tumorales.

La tumeur est PAX 8 +. Le stroma est RE +, RP+.

#### A.1.3.11. Les tumeurs rénales multiples

La présence de plusieurs tumeurs dans un rein est en règle générale liée à un contexte particulier : la maladie de Von Hippel Lindau (12,13), les carcinomes papillaires héréditaires (20), le syndrome de Birt-Hogg-Dubé (21), les syndromes héréditaires de tumeurs rénales associées à une léiomyomatose (22–25), la sclérose tubéreuse de Bourneville, certaines maladies kystiques acquises, l'oncocytose rénale. Les altérations génétiques rencontrées dans ces syndromes touchent souvent des gènes impliqués dans les grandes voies métaboliques de la cellule (métabolisme du fer, du glucose, de l'oxygène...). Ces maladies affectent en général des individus plus jeunes que les cancers rénaux sporadiques. Certains de ces syndromes seront ultérieurement décrits.

Une consultation oncogénétique est nécessaire en présence d'une tumeur survenant avant 50 ans, bilatérale ou multifocale. Une forme héréditaire de cancer du rein est suspectée en présence de tumeurs rénales survenant chez au moins deux apparentés du 1<sup>er</sup> degré (26).

Les tumeurs rénales multifocales sporadiques représentent 4,3% à 5,4% des tumeurs multiples.

### A.1.4. Critères histo-pronostiques des carcinomes du rein

#### A.1.4.1. Grade tumoral

##### A.1.4.1.1. Grade de Führman

Les premières descriptions d'une association entre le degré de différenciation tumorale et le pronostic d'une tumeur ont été effectuées en 1932 par Hand et Broders et en 1949 par Griffiths et Thackray. Vingt ans plus tard, Skinner et al établirent une méthode de grading tumoral basée sur les seules caractéristiques nucléaires qui permit de former 4 groupes de pronostic différents.

Le grade de Führman a été décrit en 1982 par Susan Führman à partir de celui décrit par Skinner. Initialement appliqué aux carcinomes à cellules claires, il est aussi utilisé pour les carcinomes papillaires du rein. Il existe 4 grades, séparés les uns des autres en fonction du pléomorphisme nucléaire et surtout de la taille du nucléole :

|         | <i>Nuclear diameter</i>                                             | <i>Nuclear shape</i>      | <i>Nucleoli</i>       |
|---------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------|
| Grade 1 | Small (~ 10 µm)                                                     | Round, uniform            | Absent, inconspicuous |
| Grade 2 | Larger (~ 15 µm)                                                    | Irregularities in outline | Visible at × 400      |
| Grade 3 | Even larger (~ 20 µm)                                               | Obvious irregular outline | Prominent at × 100    |
| Grade 4 | As for grade 3 with bizarre often multilobed nuclei ± spindle cells |                           |                       |

Tab 2. Critères du grade de Führman (27)

- Le grade 1 correspond à un noyau rond, uniforme, de moins de 10  $\mu\text{m}$ , avec un nucléole absent ou peu visible.
- Le grade 2 correspond à un noyau aux contours légèrement irréguliers, d'environ 15  $\mu\text{m}$ , avec un nucléole visible au grossissement x400.
- Le grade 3 correspond à un noyau aux contours franchement irréguliers, de 20  $\mu\text{m}$ , avec un nucléole visible au grossissement x100.
- Le grade 4 est similaire au grade 3, mais avec des cellules bizarres au noyau multilobé, et +/- des cellules fusiformes.

Si la tumeur est composée de zones de grades différents, on ne retient au final que le grade le plus élevé, même si il est minoritaire. Trois groupes de pronostic différents ont été trouvés : le grade 1, les grades 2 et 3, qui représentent 75% des cas de l'étude de F hrman, et le grade 4.

Bien que le grade de F hrman soit un système qui ait actuellement été largement adopté, il comporte quelques limites (18,28–31). En particulier, la validité et la reproductibilité de cette méthode sont en questionnement. L'application pratique des critères du grade de F hrman est en effet très subjective. Cette variabilité dans la mesure des critères d'évaluation est mise en évidence par la grande variation des proportions de grade 1, 2, ou 3 retrouvée dans les différentes études portant sur ce sujet.

D'après la conférence de consensus (16), le principal facteur discriminant du grade de F hrman est la pr ominence nucléolaire. Le plus haut grade doit être reporté quel que soit le pourcentage qui le représente au sein de la tumeur. La présence d'une composante rhabdo ide ou sarcomato ide doit toujours être indiquée dans le compte rendu. Les cellules géantes avec un pléomorphisme nucléaire et une chromatine hétérogène, même si elles ne répondent pas strictement à la définition d'un contingent rhabdo ide ou sarcomato ide, doivent être considérées comme étant de grade 4.

#### A.1.4.1.2. *L'ISUP grading system*

Le système de grading de l'ISUP (31) a été récemment établi à partir du questionnaire ayant servi à l'établissement des recommandations durant la conférence de consensus de 2013. Il reprend le critère correspondant à la taille du nucléole du grade de F hrman, qui a souvent montré un intérêt pronostique dans les différentes études analysées, et élimine les critères de taille et forme du noyau (qui n'ont montré aucune valeur pronostique dans les différentes études) :

- Le grade 1 correspond à un nucléole peu (environ 10  $\mu\text{m}$ ) ou pas visible au grossissement x400.
- Le grade 2 correspond à un nucléole visible au grossissement 400, mais pas au grossissement x100 (environ 15  $\mu\text{m}$ ).
- Le grade 3 est défini par   un nucléole visible au grossissement x100 (environ 20  $\mu\text{m}$ ).

- Le grade 4 est caractérisé par un important pléomorphisme nucléaire, la présence de cellules tumorales géantes ou d'un contingent tumoral rhabdoïde ou sarcomatoïde.

D'après les recommandations de l'ISUP, cette méthode de grading devrait être appliquée aux carcinomes à cellules claires et aux carcinomes papillaires. Elle ne doit pas être utilisée pour les carcinomes chromophobes. Des différences pronostiques entre les différents grades de ce système ont été retrouvées. La nécrose pourrait également être introduite comme nouveau critère. Mais bien que prometteur, ce système doit encore être validé par d'autres études (notamment multicentriques puisque ce type d'étude n'a que rarement été utilisé pour évaluer ces méthodes de grading), et comparé aux autres systèmes déjà existants.

#### A.1.4.2. *Contingent sarcomatoïde*

La dédifférenciation d'un carcinome, quel que soit son type histologique, en carcinome sarcomatoïde est un facteur de mauvais pronostic, toujours considéré comme un carcinome de grade 4 de Fühman : chez ces patients, la médiane de survie est de 4 à 9 mois, et la survie à 5 ans de 15 à 22% (17,18,32).

Les carcinomes sarcomatoïdes purs sont rares (4% des tumeurs sarcomatoïdes). Ils doivent être considérés comme des carcinomes non classés de grade 4 avec composante sarcomatoïde.

Les patients atteints ont un âge moyen compris entre 56 et 61 ans, et 90% sont symptomatiques au diagnostic (douleur, hématurie...). Le stade au diagnostic est souvent avancé, avec 45% à 77% de patients métastatiques. Les sites les plus fréquents sont les poumons et les os.

Cette dédifférenciation survient chez 1 à 8% des carcinomes rénaux (5,2 à 8% des carcinomes à cellules claires, 1,9 à 5,4% des carcinomes papillaires, 2 à 9% des carcinomes chromophobes, 25 à 29% des carcinomes des tubes collecteurs). Le diagnostic d'un contingent sarcomatoïde peut avoir des implications thérapeutiques.

Macroscopiquement, les tumeurs sont grosses (9 à 11 cm en moyenne). Les secteurs sarcomatoïdes sont mal limités, fermes, blanchâtres, et nécrotiques. Les contingents sarcomatoïdes et carcinomateux peuvent être mélangés ou séparés. De manière générale, Les secteurs sarcomatoïdes peuvent histologiquement être « fibrosarcome-like » (forme la plus fréquente, caractérisée par des faisceaux entrecroisés de cellules fusiformes atypiques), pléomorphes (ressemblant à un histiocytome malin), ou inclassés. Ils contiennent rarement une composante hétérologue à type de chondrosarcome, d'ostéosarcome, ou de rhabdomyosarcome.

Le diagnostic ne requiert pas un pourcentage minimum de secteur sarcomatoïde pour être retenu. Ce pourcentage ne doit pas obligatoirement figurer dans le compte rendu, même si il semblerait que la

réponse à certaines biothérapies pourrait être dépendante de la quantité de secteur dédifférencié au sein de la tumeur.

Même si le type histologique d'origine du contingent sarcomatoïde n'a pas d'impact sur le pronostic, sa connaissance peut avoir une certaine importance. En effet, les métastases d'un carcinome sarcomatoïde peuvent n'être représentées que par le contingent carcinomateux. De plus, certaines thérapies ciblées comme les inhibiteurs des tyrosines kinases pourraient avoir un meilleur effet sur les tumeurs sarcomatoïdes issues d'un carcinome à cellules claires en comparaison avec les autres types histologiques.

En immunohistochimie, les carcinomes avec différenciation sarcomatoïde expriment souvent la vimentine, quel que soit le type histologique d'origine. La positivité membranaire de la CAIX, à distance des zones de nécrose, serait plus en faveur d'une origine à partir d'un carcinome à cellules claires (33). Dans les zones sarcomatoïdes, PAX 8 est positif dans 44% à 71% des cas. Dans le cadre du diagnostic de l'origine rénale d'une composante sarcomatoïde d'un carcinome, la sensibilité de PAX 8 est évaluée à 69%, et la spécificité est supérieure à 90% (34).

En cytogénétique, plusieurs anomalies complexes à type de gains ou de pertes chromosomiques ont été identifiées, tel que des pertes sur les régions 13q (75%) et 4q (50%).

#### *A.1.4.3. Différenciation rhabdoïde*

Une différenciation rhabdoïde correspond au développement de cellules néoplasiques qui ressemblent morphologiquement aux rhabdomyoblastes, mais dont l'immunophénotype et l'ultrastructure diffèrent. Comme pour les carcinomes sarcomatoïdes, le développement d'une composante rhabdomyoblastique représente une voie de dédifférenciation commune à tous les types histologiques vers une tumeur de mauvais pronostic. La médiane de survie est de 8 à 31 mois.

Les tumeurs avec différenciation rhabdoïde sont souvent de stade élevé, avec extension extra rénale au diagnostic (70% des cas métastatiques au diagnostic). Elles surviennent chez des hommes de 52 à 63 ans dans 3% à 7% des carcinomes rénaux. Les sites métastatiques les plus fréquents sont le poumon, les os, le foie, les glandes surrénales, et le diaphragme. Le type histologique originel est fréquemment un carcinome à cellules claires, mais il peut aussi être un carcinome de type papillaire, chromophile, des tubes collecteurs, médullaire associé à une maladie kystique chronique, ou une tumeur mixte épithéliale et stromale.

Morphologiquement, les cellules rhabdoïdes sont de grande taille, partiellement cohésives, avec inclusion intracytoplasmique éosinophile centrale. Le noyau est augmenté de volume, excentré, irrégulier, avec un volumineux nucléole. Ces cellules s'organisent selon une architecture solide

d'aspect organoïde (78%) ou en aspect de feuille (30%). D'autres aspects architecturaux sont possibles : pseudoglandulaire (9%), lymphomatoïde (9%), à cellules fusiformes (5%).

Les zones de secteur rhabdoïde ne sont pas des zones de métaplasie musculaire. En effet, plusieurs données indiquent leur origine carcinomateuse : elles ont le même immunophénotype que les zones non rhabdoïde (Cytokératine +, EMA +, vimentine +), il existe des zones de transition entre les secteurs carcinomateux et rhabdoïdes, et il existe des mutations retrouvées à la fois dans les cellules rhabdoïdes et carcinomateuses. Ces zones ne doivent également pas être confondues avec des tumeurs pédiatriques rhabdoïdes : on ne retrouve pas d'inactivation bi-allélique du gène hSNF5/INI1 dans les secteurs rhabdoïdes des carcinomes rénaux, où l'expression de INI1 est conservée (sauf dans les carcinomes médullaires).

D'après la conférence de consensus de l'ISUP (17,18), la présence d'une différenciation rhabdoïde est à signaler dans le compte rendu, ainsi que le type histologique du carcinome d'origine. Si la tumeur est entièrement rhabdoïde, elle est considérée comme étant un carcinome non classé avec composante rhabdoïde. La présence d'un contingent rhabdoïde fait passer la tumeur à un grade 4 de Führman.

#### *A.1.4.4. Nécrose*

La nécrose est fréquemment retrouvée dans les carcinomes rénaux (27 à 31% des cas). Sa fréquence de survenue dépend du type morphologique : 27% à 32% dans les carcinomes à cellules claires, 32% à 40% dans les carcinomes papillaires, et 3% à 14% dans les carcinomes chromophobes.

La présence ou l'absence de nécrose est un critère dont la définition n'est pas consensuelle : pour certains, seule la présence de nécrose macroscopiquement visible est retenue. Pour d'autre, seule la présence de nécrose à l'examen microscopique est valable. Enfin, certains ne retiennent ce critère que si la nécrose est visible à l'étape macroscopique et microscopique. Cependant, la plupart des études qui retrouvent une corrélation entre la nécrose tumorale et le pronostic d'une tumeur ne retiennent la présence de nécrose qu'en cas de diagnostic microscopique de nécrose de coagulation en excluant les foyers de fibrose, de hyalinisation, ou d'hémorragie. Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'une nécrose massive aurait une physiopathologie différente, et serait par exemple la conséquence d'un infarctus produit par l'obstruction d'un vaisseau.

La conférence de consensus de l'ISUP (17,18) indique que la nécrose de coagulation est un facteur de mauvais pronostic dans les cancers du rein. Elle doit être estimée lors des examens macroscopique et microscopique, et être consignée dans le compte rendu. Le pourcentage de nécrose doit également être évalué, ainsi que son aspect focal ou extensif.

Le mécanisme physiopathologique du processus nécrotique est encore incertain. L'hypothèse selon laquelle la nécrose serait due à une croissance tumorale au-delà des capacités de vascularisation de la

tumeur est mise en défaut par le fait que la nécrose peut aussi être présente dans les tumeurs de petite taille. D'autres pensent que la nécrose serait causée par une hypoxie, conséquence de l'immaturité des vaisseaux, ou par des processus immuns. Une étiologie plus plausible serait que la nécrose est la conséquence du remodelage vasculaire, de plus en plus important au fur et à mesure que la tumeur augmente de volume.

Dans les carcinomes papillaires, la nécrose est plus fréquemment retrouvée, mais ne semble avoir aucun impact pronostique. Ceci pourrait s'expliquer par des mécanismes nécrotiques différents des autres tumeurs, dues à la forte croissance cellulaire, au type d'architecture, ou à une plus grande susceptibilité aux traumatismes.

Dans les carcinomes à cellules claires, la présence de nécrose de coagulation est un facteur de mauvais pronostic. La nécrose pourrait également être l'un des éléments d'une nouvelle méthode de grading, et doit donc être mentionnée dans le compte rendu sous la forme d'un pourcentage de nécrose par rapport à la quantité de tumeur vivace. Puisque les mécanismes exacts du processus nécrotique ne sont pas encore élucidés, il est nécessaire de mentionner dans le compte rendu la présence de nécrose aussi bien microscopique que macroscopique.

#### *A.1.4.5. Invasion vasculaire microscopique*

L'invasion vasculaire microscopique est définie comme étant la présence de cordons ou petites travées de cellules tumorales dans des vaisseaux microscopiques comportant une paroi musculaire (17,18). Ces embolus vasculaires microscopiques sont retrouvés dans le parenchyme sain en périphérie de la tumeur, ou dans la pseudo-capsule tumorale.

L'invasion vasculaire microscopique est fréquemment retrouvée dans les carcinomes rénaux. En effet, ces tumeurs sont habituellement très vascularisées. Les vaisseaux possèdent des parois fines, sont ramifiés, et se disposent entre les nids et cordons tumoraux. Des embolus vasculaires microscopiques sont ainsi présents dans 5,6% à 45% des cas. Ces taux aussi variables sont expliqués par des biais d'inclusions dans certaines études. Le taux le plus bas (5,6%) provient d'une étude dans laquelle les lames n'étaient pas relues. Ceci semble indiquer que l'affirmation d'une invasion vasculaire microscopique est très dépendante de la façon dont elle est recherchée, et de l'attention qui lui est portée. L'utilisation de techniques immunohistochimiques permet d'améliorer la détection des invasions vasculaires.

Les embolus vasculaires microscopiques sont potentiellement de mauvais pronostic. D'après la conférence de consensus de l'ISUP, les preuves ne sont toutefois pas assez solides pour que ce critère soit retenu comme étant de mauvais pronostic et consigné dans le compte rendu. Seul un embolus tumoral dans la veine rénale modifie le pTNM en pT3a.

#### A.1.4.6. *Type histologique*

Le type histologique des carcinomes rénaux est un facteur pronostic indépendant, même si son importance est moindre que d'autres critères tels que le TNM, le grade, ou l'âge du patient (31).

Actuellement, l'importance pronostique des principaux types histologiques de cancers rénaux est reconnue par la conférence de consensus de l'ISUP (17,18) :

- Les carcinomes tubulo-papillaires à cellules claires sont de très bon pronostic.
- Les carcinomes à cellules claires du rein sont de moins bon pronostic (à stade égaux) que les carcinomes papillaires ou chromophobes.
- Les carcinomes développés à partir des tubes collecteurs ont un pronostic extrêmement défavorable.
- La division des carcinomes tubulopapillaires en type 1 et 2 a une importance pronostique. Cette affirmation a également été démontrée par des études moléculaires : les types 2 sont généralement de grade et stade plus élevés que les types 1.

Même si plusieurs preuves de l'importance de cette division en type 1 et 2 des carcinomes papillaires existent, c'est un point qui reste controversé pour certains. En effet, certaines études n'ont retrouvé aucune association entre le type 1 ou 2 et le pronostic des carcinomes papillaires. Ceci pourrait être expliqué par le fait que la classification correcte de ces sous-types histologiques est difficile : plusieurs tumeurs peuvent avoir une architecture papillaire ou pseudo-papillaire et être confondues avec un sous type 2, comme les carcinomes des tubes collecteurs, les carcinomes associés à une translocation de la famille MiTF-TFE/TFE, les carcinomes rénaux associés à une léiomyomatose héréditaire, ou les carcinomes rénaux associés à une maladie rénale kystique acquise.

#### A.1.5. Stade TNM

La classification pTNM de 2009 est utilisée pour classer les tumeurs rénales en différents stades de pronostic différents. Le stade est actuellement considéré comme l'élément pronostique le plus important (35).

| TNM staging of renal cell carcinoma |                                                                                                                              |                                                                                                                  |                                         |       |       |    |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------|-------|----|
| Primary tumor (T)                   |                                                                                                                              | Regional lymph nodes (N)                                                                                         |                                         |       |       |    |
| TX                                  | Primary tumor cannot be assessed                                                                                             | NX                                                                                                               | Regional lymph nodes cannot be assessed |       |       |    |
| T0                                  | No evidence of primary tumor in the kidneys                                                                                  | N0                                                                                                               | No regional lymph node metastasis       |       |       |    |
| T1                                  | Tumor ≤ 7 cm in greatest dimension, limited to the kidneys                                                                   | N1                                                                                                               | Metastasis to regional nodes            |       |       |    |
| T1a                                 | Tumor ≤ 4 cm in greatest dimension, limited to the kidneys                                                                   | Distant metastasis (M)                                                                                           |                                         |       |       |    |
| T1b                                 | Tumor > 4 cm but not > 7 cm in greatest dimension, limited to the kidneys                                                    |                                                                                                                  |                                         |       |       |    |
| T2                                  | Tumor > 7 cm in greatest dimension, limited to the kidneys                                                                   | M0                                                                                                               | No distant metastasis                   |       |       |    |
| T2a                                 | Tumor > 7 cm but not > 10 cm in greatest dimension, limited to the kidneys                                                   | M1                                                                                                               | Distant metastasis                      |       |       |    |
| T2b                                 | Tumor > 10 cm in greatest dimension, limited to the kidneys                                                                  | Stage grouping                                                                                                   |                                         |       |       |    |
| T3                                  | Tumor extends into major veins or perinephric issues, but does not invade the adrenal gland or spread beyond Gerota's fascia | Stage I                                                                                                          | T1                                      | N0    | M0    |    |
|                                     | T3a                                                                                                                          | Tumor spreads into renal vein or its muscles or perirenal and/or renal sinus fat, but not beyond Gerota's fascia | Stage II                                | T2    | N0    | M0 |
|                                     |                                                                                                                              |                                                                                                                  | Stage III                               | T1    | N1    | M0 |
|                                     |                                                                                                                              |                                                                                                                  |                                         | T2    | N1    | M0 |
|                                     | T3b                                                                                                                          | Tumor grossly extends into vena cava below the diaphragm                                                         | Stage IV                                | T3a   | N0–N1 | M0 |
| T3c                                 | Tumor grossly extends into the vena cava above the diaphragm or invades the wall of the vena cava                            | T4                                                                                                               |                                         | Any N | M0    |    |
| T4                                  | Tumor invades beyond Gerota's fascia and extends into the contiguous adrenal gland                                           |                                                                                                                  | Any T                                   | Any N | M0    |    |
|                                     |                                                                                                                              |                                                                                                                  | Any T                                   | Any N | M1    |    |

Fig 4. Classification TNM 2009 et stades UICC correspondants (35)

#### A.1.5.1. Extension locale (T)

Plusieurs facteurs interviennent :

- La taille de la tumeur. La mesure de la taille tumorale ne doit pas tenir compte d'une éventuelle extension à la veine rénale ou à la veine cave. Si des nodules satellites sont présents, ils n'interviennent pas dans cette mesure. La tumeur est classée T1a si elle fait moins de 4 cm, T1b entre 4 et 7 cm, T2a si elle fait plus de 7 cm, mais moins de 10cm, et reste limitée au rein. La tumeur est classée T2b si elle fait plus de 10 cm, tout en restant limitée au rein.
- L'extension extra rénale au niveau de la graisse péri rénale (T3a). Cette extension est histologiquement affirmée par la présence de tumeur au contact d'adipocytes, ou d'un mode d'invasion desmoplasique de la graisse caractérisé par des bandes irrégulières s'infiltrant dans le tissu adipeux. La constatation macroscopique d'une tumeur bombant dans la graisse péri rénale n'est pas suffisante pour retenir ce critère.
- L'extension au niveau de la graisse du hile (également classée T3a) est l'un des facteurs pronostiques les plus importants. Ce site est une des principales étapes dans la voie d'extension extra rénale d'une tumeur rénale, surtout pour les carcinomes à cellules claires, les carcinomes papillaires, et les carcinomes chromophobes. L'impact pronostique est plus important que celui de l'invasion de la graisse péri rénale. L'invasion du sinus rénal est affirmée par la présence de tumeur en contact direct avec le tissu adipeux ou le tissu de soutien lâche du sinus, ou bien par l'envahissement de n'importe quel espace bordé de cellules endothéliales dans le sinus.

- Extension à la veine rénale et ses branches (T3a). L'invasion vasculaire est histologiquement affirmée quand la tumeur est adhérente à la paroi du vaisseau ou quand la tumeur remplit et distend la lumière vasculaire.
- Extension à la veine cave (paroi comprise) sus (T3c) ou sous (T3b) diaphragmatique.
- Extension au-delà du fascia de Gerota (T4)
- Extension à la surrénale ipsilatérale. L'invasion directe par contiguïté de la surrénale est classée T4, car le pronostic est significativement plus mauvais qu'en cas d'extension à la graisse péri rénale, tandis qu'une invasion indirecte est considérée comme une métastase à distance et est classée M1.

#### *A.1.5.2. Extension ganglionnaire régionale*

Des ganglions ne sont retrouvés que dans un faible nombre de cas (<10%). Ils sont généralement retrouvés dans la graisse du hile rénal. Lorsqu'ils ne sont pas macroscopiquement visibles, il y a très peu de risque qu'ils soient envahis par la tumeur. A l'inverse, un gros ganglion hilair visible à l'étape macroscopique est envahi dans 80% des cas. 12 à 13 ganglions doivent être retrouvés pour pouvoir établir le stade d'extension ganglionnaire de manière fiable.

#### *A.1.5.3. Extension métastatique*

L'extension métastatique d'un cancer du rein est un facteur de mauvais pronostic.

L'identification de l'origine rénale d'une métastase peut parfois être difficile. Ce diagnostic peut être facilité par l'utilisation de techniques immunohistochimiques, dont PAX 8 (33). Cet anticorps est positif dans 95% des carcinomes rénaux, et dans les lésions d'origines thyroïdiennes et dérivantes des canaux de Müller. Un sous ensemble constitué de tumeurs thymiques et de carcinomes urothéliaux pelviens (20%) est également parfois marqué par PAX 8. Le CD 10 n'est pas assez spécifique. Il permet par contre d'éliminer le diagnostic de métastase d'un carcinome rénal à cellules claires s'il est négatif. Le RCC n'est également pas assez spécifique pour affirmer l'origine rénale d'une métastase. Il peut cependant être utilisé pour différencier un carcinome à cellules claires d'origine rénale (positif) ou ovarienne (négatif).

### **A.1.6. Prise en charge clinique des carcinomes rénaux**

#### *A.1.6.1. Diagnostic des cancers du rein*

Les cancers du rein sont le plus souvent asymptomatiques, et découverts fortuitement lors d'examen d'imagerie médicale telle que l'échographie. Le scanner avec et sans injection de produits de contraste est l'examen de référence pour le diagnostic et l'évaluation de l'extension locale, régionale, et à distance du cancer. L'IRM peut constituer une alternative au scanner. Elle est aussi utilisée en cas de suspicion d'extension à la veine cave inférieure.

Le diagnostic est en général confirmé sur la pièce opératoire. Une biopsie percutanée réalisée sous échographie ou scanner avec injection est effectuée dans certains cas particuliers : suspicion d'un autre diagnostic ayant un impact sur l'attitude thérapeutique (métastase, lymphome, néphroblastome, tumeur bénigne...), cancer non extirpable, patient à haut risque chirurgical, possibilité de traitement mini-invasif, volonté de préserver la fonction rénale, patient jeune (26,36).

Le bilan d'extension comporte un scanner thoracique. La scintigraphie osseuse et le scanner cérébral ne sont effectués qu'en cas de point d'appel clinique.

La créatininémie permet d'évaluer la fonction rénale avant la chirurgie.

#### *A.1.6.2. Prise en charge thérapeutique*

Les possibilités thérapeutiques sont la chirurgie, les thérapies ablatives, la radiothérapie, les traitements médicaux, et la surveillance active. Le choix du traitement dépend du stade localisé ou métastatique du cancer, et est discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (36).

- Formes localisées
  - Tumeurs de moins de 4 cm

Le traitement de référence est la néphrectomie partielle par voie ouverte ou laparoscopique. Par rapport à la néphrectomie totale, cette technique permet en effet de conserver le capital néphronique du patient tout en ayant les mêmes résultats carcinologiques (26,36).

Une marge minimale de tissu sain est suffisante pour ne pas aggraver le taux de récurrence locale. L'énucléation de la tumeur ne semble pas accroître ce taux non plus. Une marge chirurgicale positive n'a qu'un impact oncologique à moyen terme, justifiant une surveillance initiale accrue.

Pour les tumeurs de moins de 4 cm, la néphrectomie partielle est préférée, sauf en cas de tumeur à développement hilair.

Les traitements ablatifs (radiofréquence, cryothérapie, ultrasons focalisés, thérapie micro-onde, ou ablation laser) ont les avantages d'être mini-invasifs, d'épargner le capital néphronique, et d'avoir peu de risque de complications post-opératoires. Le risque de récurrence locale peut être contrôlé par des traitements de rattrapage en cas de récurrence. Une preuve histologique de la malignité de la tumeur est impérative avant tout traitement ablatif. Actuellement, les deux méthodes les plus fréquemment employées sont la radiofréquence et la cryothérapie. Les indications sont les petites tumeurs corticales chez les patients âgés, les patients avec comorbidités et risque chirurgical élevés mais conservant une bonne espérance de vie, les patients à risque génétique de tumeurs multiples, les tumeurs bilatérales, et les tumeurs sur rein unique. Les contre-indications sont peu nombreuses : troubles de coagulation, espérance de vie courte, tumeurs de plus de 4 cm, tumeurs hilaires ou proches des cavités (26,36).

La surveillance active (par scanner à intervalles de temps réguliers) est discutée chez les patients de plus de 75 ans avec des comorbidités élevées, et ayant une tumeur solide du rein de moins de 4 cm. Une biopsie est indispensable avant toute surveillance active afin d'éviter un protocole contraignant en

cas de tumeur bénigne. Les critères de traitement sont un volume tumoral calculé doublé sur une période de 1 an, une taille tumorale de plus de 4 cm, et l'apparition de symptômes liés au cancer (26).

- Tumeurs de plus de 4 cm (T1b, T2)

La néphrectomie partielle a des résultats carcinologiques similaires à ceux de la néphrectomie élargie, sous réserve d'obtention de marges saines. En raison d'un taux de complications supérieur à la néphrectomie totale, cette chirurgie n'est cependant pas indiquée chez des patients en mauvais état général, à espérance de vie faible, ou lorsque la localisation de la tumeur rend le geste impossible à effectuer (26). Dans ces derniers cas, une néphrectomie totale par voie laparoscopique est effectuée.

En l'absence de facteurs de risques d'atteinte surrénalienne (tumeur au pôle supérieur du rein, de grande taille) et en présence d'une imagerie surrénalienne normale par scanner, la surrénalectomie n'est pas effectuée.

Si le scanner préopératoire ne montre pas d'adénopathie suspecte, le curage ganglionnaire n'est pas recommandé.

- Formes localement avancées

Les tumeurs du rein localement avancées sont définies par les tumeurs qui ne sont ni intra-capsulaires (pT1, pT2), ni métastatiques (M1). Le traitement chirurgical est réalisé en intention de traitement curatif. La néphrectomie totale élargie par voie ouverte est le traitement de référence (26).

En cas de thrombus cave, une néphrectomie élargie avec thrombectomie cave avec ou sans cavectomie (+/- reconstruction) est recommandée en fonction de l'envahissement local. Cette chirurgie doit être effectuée par une équipe chirurgicale pluridisciplinaire ayant accès à un plateau technique adapté (possibilité de circulation extracorporelle et de cardioplégie).

La surrénalectomie en bloc avec la néphrectomie est recommandée en cas d'atteinte surrénalienne homolatérale découverte lors de la chirurgie ou sur le scanner préopératoire.

Le curage ganglionnaire est réalisé en cas de suspicion d'atteinte ganglionnaire radiologique ou peropératoire. Il permet de préciser le stade de la maladie. L'utilité oncologique et l'étendue du curage sont discutées.

- Formes métastatiques

Les patients métastatiques sont séparés en différents groupes pronostiques grâce à la classification de Heng. La biopsie de la métastase est indispensable en cas de difficultés diagnostiques, et avant tout traitement médical ou ablatif pour rattacher histologiquement la métastase à la tumeur rénale primitive (26).

La néphrectomie est actuellement recommandée dans les cancers du rein d'emblée métastatiques chez les patients en bon état général, avec une masse tumorale rénale représentant plus de 80% de la masse tumorale globale. Elle n'est pas réalisée chez les patients en mauvais état général.

La place des traitements ablatifs étant encore incertaine, ces techniques ne sont pas recommandées dans le traitement des métastases du cancer du rein. La chirurgie est à discuter en fonction de critères

pronostiques en cas de métastase unique. En cas de métastases multiples, peu de données sont disponibles, mais la chirurgie est une option envisageable.

Les traitements médicaux sont représentés par l'immunothérapie (cytokines comme l'interféron alpha et l'interleukine 2) et les thérapies ciblées. Ces dernières contiennent les anticorps monoclonaux à visée anti-angiogénique ciblant le VEGF (bevacizumab) qui sont associés à l'interféron, les inhibiteurs de tyrosine kinase (sunitinib, sorafenib, pazopanib, et axitinib), et les inhibiteurs de sérine/thréonine kinase (mTOR) (temsirolimus, everolimus) (26,36). Ces traitements ont surtout été évalués dans les carcinomes à cellules claires. Dans les autres types histologiques, même si plusieurs études suggèrent que l'utilisation des inhibiteurs de mTOR est possible, aucun standard n'existe, et les anti-VEGF restent donc le traitement de référence.

La radiothérapie est envisagée à titre palliatif en cas de métastases cérébrales ou osseuses.

#### A.1.6.3. *Suivi*

Le suivi des patients vise à détecter les récurrences (locales, sur le rein controlatéral, ou métastatique) et les effets secondaires des traitements (26,36). Il repose sur l'examen clinique, l'évaluation de la fonction rénale (créatininémie), et l'imagerie (TDM ou IRM abdomino-thoracique). Le rythme de surveillance varie en fonction du stade tumoral : tous les ans pendant 5 ans en cas de forme localisée, tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans pendant 5 ans en cas de forme localement avancée, et tous les 2 à 3 mois en cas de forme métastatique.

## A.2. CARCINOMES PAPILLAIRES DU REIN

### A.2.1. Historique des classifications des carcinomes papillaires du rein

Les carcinomes papillaires du rein ont été identifiés pour la première fois en 1976 par Mancilla-Jimenez à partir d'un groupe de 34 tumeurs rénales (37). Ces tumeurs présentent une architecture papillaire, sont souvent nécrotiques, infiltrées par des macrophages, et présentent des calcifications. Elles semblent être de bon pronostic.

Elles sont intégrées dans la classification de Mainz en 1986 dans le groupe des carcinomes à cellules rénales et portent le nom de carcinome chromophile (6). Ces tumeurs sont considérées comme dérivant du tube proximal, ont une architecture papillaire ou tubulo-papillaire, avec un cytoplasme éosinophile ou basophile. Les atypies cytonucléaires sont variables.

Dans la classification de Heidelberg de 1996, en raison de la variabilité de l'affinité tinctoriale du cytoplasme des cellules tumorales, le nom de carcinome chromophile est abandonné au profit de celui de carcinome papillaire (9). Ces carcinomes, souvent multiples et associés à des adénomes papillaires, sont d'architecture papillaire, tubulo-papillaire, ou solide, avec un cytoplasme de taille variable éosinophile, basophile, ou pâle. Des anomalies cytogénétiques caractéristiques sont identifiées

(trisomie 3q, 7, 8, 12, 16, 17, 20, perte du chromosome Y). Malgré la grande variabilité morphologique de ces tumeurs, aucune sous-catégorie de carcinome papillaire n'est encore établie dans cette classification.

C'est en 1997 que Delahunt et Eble identifient deux sous types 1 et 2 de carcinomes papillaires du rein à partir d'une série de 105 cas (38). Cette distinction a pu être effectuée à partir de critères morphologiques, immunohistochimiques (CK 7), et pronostiques. Les critères morphologiques portent essentiellement sur l'aspect des cellules (taille, affinité tinctoriale), des noyaux (taille et nucléole), et des papilles (œdème, présence de psammomes ou de macrophages spumeux). Les carcinomes papillaires de type 2 présentaient plus de critères de mauvais pronostics que les carcinomes de type 1. Plusieurs études postérieures à celle de Delahunt et Eble ont retrouvées des différences morphologiques, immunohistochimiques, cytogénétiques, et pronostiques entre les carcinomes papillaires de type 1 et 2. Cette distinction a donc été retenue dans la classification de l'OMS 2004 actuellement utilisée (3).

### **A.2.2. Clinique**

De façon générale, les carcinomes papillaires représentent environ 10% à 15% des carcinomes rénaux. L'âge de survenue (52 à 66 ans) et le sexe ratio (entre 1,8 :1 et 3,8 :1) sont semblables aux carcinomes à cellules claires.

Les signes cliniques les plus fréquemment observés sont l'hématurie, la douleur abdominale, ou la constatation d'une masse abdominale. 20% des tumeurs sont découvertes de façon fortuite.

Au moment du diagnostic, 70% des carcinomes papillaires sont localisés au rein.

### **A.2.3. Radiologie**

- **L'échographie**

L'échographie en mode B et en mode doppler couleur est un examen de dépistage. Lors du bilan, la taille de la tumeur et l'état des veines rénales et de la veine cave inférieure peuvent être appréciés.

Les carcinomes papillaires apparaissent sous la forme de tumeurs régulières homogènes hypoéchogènes (39). Lorsque des remaniements nécrotiques sont présents, l'aspect est hétérogène. Des aspects kystiques peuvent aussi être visualisés. L'utilisation du doppler couleur peut aider à la distinction entre kyste remanié et tumeur solide. L'injection de produit de contraste permet de rechercher un faible rehaussement pour séparer une masse solide hypovasculaire d'un kyste, et permet d'aider à la classification de certaines masses kystiques solides de diagnostic difficile (26).

- **Le scanner avec et sans injection de produit de contraste**

La scanner est l'examen diagnostique de référence. Il doit comprendre une acquisition sans injection, une acquisition après injection à la phase corticale (30 à 40 sec après l'injection), une acquisition après

injection à la phase tubulaire (90 à 100 sec, différente de la phase portale dans laquelle les reins sont encore hétérogènes), et parfois une acquisition à la phase tardive excrétoire (26).

Le scanner permet de caractériser la taille tumorale, la topographie de la tumeur par rapport au hile et à la graisse du sinus (caractère exo-/endophytique), et d'évaluer le rein controlatéral. Il permet également de réaliser le bilan d'extension locorégional, veineux (veine rénale et veine cave inférieure), ganglionnaire et métastatique. Les lésions à composante kystique doivent être analysées selon la classification de Bosniak (26).

Une lésion tissulaire est identifiée lorsqu'un rehaussement de plus de 20 UH est constaté. Les carcinomes papillaires peuvent apparaître sous plusieurs formes (39–41). Le plus souvent (dans 85% des cas), ils sont de petite taille, homogènes, hypovasculaires, isodenses par rapport au parenchyme rénal. Moins fréquemment (environ 15% des cas), ils sont de plus grande taille, avec des remaniements kystiques et nécrotiques. Des calcifications sont parfois visibles. Contrairement aux carcinomes à cellules claires, les carcinomes papillaires se rehaussent peu après injection de produit de contraste iodé (rehaussement en général inférieur à 40 UH) (40,41). Ceci est dû à la faible vascularisation de ces tumeurs.

- L'IRM

L'IRM est réalisée en cas contre-indication au scanner pour caractériser certaines tumeurs kystiques ou mal explorées par les autres examens d'imagerie, et pour préciser le bilan d'extension, notamment une extension à la veine cave inférieure. Elle est également utile dans le cadre du suivi des affections tumorales familiales chez le sujet jeune (26).

Une prise de contraste de plus de 16% est considérée comme significative en faveur d'une lésion tissulaire. Les carcinomes papillaires sont en hyposignal T2 dans 89% des cas et en isosignal T1 dans 50% des cas. On observe une faible prise de contraste homogène après injection dans 68% des tumeurs. Une chute de signal en phase est en faveur d'un carcinome papillaire (hémosidérine) (26).

## **A.2.4. Description macroscopique et microscopique**

### *A.2.4.1. Description générale*

Les carcinomes papillaires du rein ont été décrits pour la première fois en 1976 (37). Pour être classée comme telle, une tumeur rénale devait présenter une architecture de type papillaire sur au moins 75% de sa surface. Cette tumeur a ensuite été intégrée dans les classifications de Mainz en 1986 et Heidelberg en 1996 (6,9). Dans la classification de l'OMS 2004 actuellement utilisée, ils sont différenciés en type 1 et 2 (3). De plus, deux entités nouvellement décrites, les carcinomes papillaires à cellules claires et les carcinomes papillaires oncocytaires ont été rattachés aux carcinomes papillaires du rein (3).

#### *A.2.4.1.1. Macroscopie*

Macroscopiquement, une pseudo-capsule peut être aperçue si la tumeur est bien limitée. Les remaniements hémorragiques, nécrotiques, et kystiques sont fréquents, mais les tumeurs peuvent parfois apparaître entièrement solides, surtout lorsqu'elles sont de petite taille. A la coupe, la lésion est jaune/marron. Ces tumeurs sont plus souvent multifocales et bilatérales que les autres types histologiques. La taille moyenne est évaluée à 6,7 cm.

#### *A.2.4.1.2. Microscopie*

Histologiquement, les carcinomes papillaires du rein sont des tumeurs malignes d'architecture papillaire et tubulaire. Des formes d'architecture solide, trabéculaire, gloméruloïde, ou sarcomatoïde sont occasionnellement vues. Des secteurs d'architecture solide dénués de structures papillaires sont aussi décrits (42,43). Les cellules peuvent être éosinophiles ou basophiles. Des foyers de cellules claires peuvent être observés. L'axe des papilles est constitué d'un tissu fibro-vasculaire dans lequel des agrégats d'histiocytes spumeux et de cristaux de cholestérol sont parfois retrouvés. Occasionnellement, cet axe est distendu par des remaniements œdémateux et hyalins. On peut trouver des kystes tumoraux possédant des excroissances papillaires. Les remaniements nécrotiques et hémorragiques sont fréquents. Ainsi, des granules hemosidériniques sont retrouvés dans les macrophages, le stroma tumoral, ou le cytoplasme des cellules tumorales. Des concrétions calciques sont souvent présentes dans les axes des papilles et dans le stroma desmoplasique adjacent, ainsi que des cristaux d'oxalate de calcium. Des secteurs sarcomatoïdes sont retrouvés dans environ 5% des carcinomes papillaires du rein.

Cytologiquement, les cellules des carcinomes papillaires du rein de type 1 possèdent un cytoplasme peu abondant, avec un noyau petit, uniforme, modérément hyperchromatique, souvent incisé, comportant un petit nucléole. Des dépôts d'hemosidérine sont visibles dans les cytoplasmes.

#### *A.2.4.1.3. Microscopie électronique*

Les données ultra structurales indiquent que le cytoplasme des cellules de type 1 contient des granules glycogéniques et des lysosomes secondaires remplis de vacuoles lipidiques. Un peu de réticulum endoplasmique rugueux est dispersé dans le cytoplasme. Dans les cellules de type 2, éosinophiles, de nombreuses mitochondries sont retrouvées, ainsi que du réticulum endoplasmique lisse (44,45). Des microvillosités de taille variables sont parfois présentes au pôle apical des cellules.

#### *A.2.4.1.4. Immunohistochimie*

En immunohistochimie, les carcinomes papillaires sont CK 7 +, p504 +, PAX-2 +, PAX-8 +, CA-IX +, vimentine +, RCC +, HNF 1B +, CK 20 -, 34βE12 -.

Le marquage par la CK 7 est généralement diffus, intense, et membranaire.

Le marquage par la p504s est de type cytoplasmique granuleux. Il est généralement diffus, mais son intensité est variable, et doit être comparée au parenchyme rénal non tumoral pour être efficacement déterminé.

PAX 8 est positif dans 95% des cas (46).

La CA-IX a un profil d'expression particulier : son expression est hétérogène, plus forte au niveau de certains foyers (45). La CA-IX est une protéine qui pourrait favoriser la prolifération tumorale dans des conditions d'hypoxie. Ceci reflète la faible vascularisation des carcinomes papillaires comparée à celle des carcinomes à cellules claires, qui est également un facteur à l'origine des remaniements nécrotiques fréquemment observés dans ces tumeurs.

D'après l'étude de Leroy X et al. (47), 72% des carcinomes papillaires de types 1 sont MUC1 positifs. Le marquage est diffus (>50% des cellules), au pôle apical des cellules. MUC 1 n'est positif que dans 5 à 10% des carcinomes papillaires de type 2, et le marquage est toujours focal.

L'étude de la densité en micro-vaisseaux (MVD) réalisée par certains auteurs (48) après marquage au CD 31 ne semble pas avoir de valeur pronostique.

| Antibody             | Number of cases | % showing positive expression |
|----------------------|-----------------|-------------------------------|
| AE1/AE3              | 36              | 100                           |
| CAM 5.2              | 11              | 100                           |
| EMA                  | 11              | 45                            |
| Vimentin             | 116             | 51                            |
| S-100                | 11              | 55                            |
| Callos               | 36              | 92                            |
| 34βE12               | 36              | 3                             |
| CEA                  | 36              | 11                            |
| RCC                  | 14              | 93                            |
| CD-10                | 14              | 93                            |
| <i>Ulex europeus</i> | 105             | 0                             |

Tab 3. Profil immunohistochimique des carcinomes papillaires du rein (3)

#### A.2.4.2. Type 1 et type 2

Le groupe des carcinomes papillaires identifié dans la classification de Heidelberg de 1996 étant assez hétérogène, Delahunt et Eble ont séparé ces tumeurs en deux sous type 1 et 2 en utilisant des critères morphologiques, immunohistochimiques, et pronostiques en 1997 afin d'affiner la classification des tumeurs rénales (9,38). Cette distinction a été retenue dans la classification de l'OMS 2004 (3).

Plusieurs études décrivent les différences morphologiques, immunohistochimiques, cytogénétiques, et pronostiques existant entre les carcinomes papillaires de type 1 et 2 (16,45,47,49–53).

#### A.2.4.2.1. *Type 1*

Les carcinomes papillaires de type 1 apparaissent au cours de la 6<sup>ème</sup> décennie et naissent du tube contourné proximal.

Macroscopiquement, ces tumeurs sont à point de départ cortical, bien limitées, de couleur jaune clair. Leur consistance peut varier de compacte lorsqu'elles sont de petite taille à kystiques et nécrotiques, souvent riches en cristaux de cholestérol, si elles sont volumineuses.

Les carcinomes papillaires de type 1 possèdent des papilles recouvertes de petites cellules avec peu de cytoplasme, se disposant de façon linéaire le long de la membrane basale des papilles. Les noyaux sont arrondis, parfois rainurés, peu nucléolés (grade 1 ou 2 de Fühman), et il n'y a pas de pseudo-stratifications nucléaires. Ces carcinomes semblent quelquefois séparés du parenchyme rénal par une pseudo-capsule bordée d'un épithélium cubique dont semblent se détacher des formations papillaires.

Des formes particulières, kystiques, tubulaire, gloméruloïdes, ou compactes avec peu de papilles ou tubes visibles peuvent être rencontrées.

Les carcinomes de type 1 sont plus souvent multifocaux que les types 2, et les tumeurs possèdent plus fréquemment une pseudo-capsule fibreuse. La CK 7 est positive dans 87% des cas, et son expression ainsi que celle de l'EMA et des pan-cytokératines est plus importante que celle des types 2. La p504s est positive. La vimentine et le CD 10 peuvent parfois être exprimés. La Cathepsine-K, p63, et TFE3/TFEB sont négatifs. Le CAIX est généralement négatif, mais une positivité focale peut être présente au sommet des papilles. L'EMA est positive, membranaire, localisée au pôle apical des cellules (54).

#### A.2.4.2.2. *Type 2*

Ces tumeurs surviennent chez des gens plus jeunes que les carcinomes de type 1, et sont plus agressives.

Macroscopiquement, ces tumeurs sont le plus souvent volumineuses, solides, remaniées, mal limitées. Les papilles des carcinomes papillaires de type 2 sont revêtues de cellules de plus haut grade nucléaire (grade 3 ou 4 de Fühman), au cytoplasme éosinophile, et présentent des pseudo-stratifications nucléaires. Par rapport aux carcinomes papillaires de type 1, les histiocytes spumeux et psammomes sont moins fréquemment retrouvés dans les axes papillaires. De plus, l'architecture papillaire peut être difficile à apercevoir.

Le type 2 est un facteur de mauvais pronostic indépendant des autres. Le grade de Fühman et le stade TNM sont également des facteurs pronostiques significativement plus importants que dans les types 1. La CK 7 n'est positive que dans 20% des cas, et le CD 10 est plus souvent exprimé que dans les types 1. La p504s est exprimée. L'EMA est négative, ou focalement positive. L'expression de la p53 est plus importante que dans les types 1. La CAIX, p63, TFE3, et TFEB sont négatifs.

#### A.2.4.3. Tumeurs « hybrides »

Le classement d'un carcinome tubulo-papillaire en type 1 ou 2 a une incidence pronostique. Or, plusieurs tumeurs présentent à la fois des caractéristiques des carcinomes papillaires de type 1 et de type 2, que ce soit au sein d'une même cellule, à l'échelle de la tumeur, ou à l'échelle moléculaire, les rendant ainsi difficiles à classer (50,51,55–57).

Une cellule peut ainsi être cuboïdale et basophile, mais avec un nucléole proéminent. De même, une tumeur peut présenter une zone de type 1 adjacente à une zone caractéristique d'un carcinome papillaire de type 2. De plus, même si les carcinomes de type 1 ont tendance à être de faible grade, et les types 2 à être de haut grade, 68% des carcinomes papillaires de type 1 et 60% des carcinomes de type 2 sont de même grade nucléaire, ne permettant pas de les différencier sur ce critère. On peut aussi noter que 26% des carcinomes ont un cytoplasme intermédiaire entre la basophilie et l'éosinophilie, les rendant également difficiles à classer. Certains auteurs ont donc étudié et classifié ces tumeurs « hybrides » afin de savoir si elles se rapprochent plus des tumeurs de type 1 ou de type 2, ou si elles constituent une variante à part.

Chevarie-Davis et al. (51) ont étudié ces cas sur une série de 132 carcinomes papillaires du rein qui comportait 33 types 1, 37 types 2, et 62 tumeurs « hybrides ». Ces 62 tumeurs (47% des tumeurs de la série) pouvaient être classées en deux sous types histologiques A et B distincts :

- Le type A est caractérisé par un revêtement unistratifié de cellules cuboïdales, mais sans cytoplasme basophile, et sans nucléole proéminent. Ces cellules sont plus souvent dispersées au sein d'un carcinome papillaire de type 1 plutôt que constituant de véritables foyers au sein de la tumeur.
- Le type B est composé de zones de type 1 parsemées de foyers de cellules présentant un nucléole proéminent. Ces zones de plus haut grade sont focales et ne représentent pas plus de 20% de la tumeur. Le type B peut être sous classé en type B1 ou B2 en fonction des caractéristiques cytologiques de foyers de cellules de plus haut grade :
  - dans les types B1, ces cellules possèdent un cytoplasme polygonal intensément éosinophile.
  - dans les types B2, ces cellules ont un cytoplasme abondant, finement vacuolisé, clair ou faiblement éosinophile.

Au final, les 62 tumeurs hybrides étaient classées en 12 types A, 24 types B1 et 20 types B2. Six tumeurs présentaient à la fois des caractéristiques des types B1 et B2.

L'intensité de la positivité de l'EMA et du CK 7 en immunohistochimie des zones de haut grade des tumeurs de type B serait intermédiaire entre celle des carcinomes de type 1 et de type 2.

Les tumeurs « hybrides » de type A et B ont un stade clinique ainsi que des caractéristiques morphologiques, immunohistochimiques, et cytogénétiques qui les rapprochent fortement des

carcinomes papillaires de type 1. Ainsi, le spectre diagnostique des carcinomes papillaires de type 1 pourrait s'étendre aux tumeurs morphologiquement typiques du type 1 mais présentant quelques foyers (moins de 20%) de cellules de grade de Fühman 3. Le pronostic correspondant à ces tumeurs « hybrides » n'a cependant pas été étudié.

L'étude de L. P. Kunju et al. (55) reprenait sept tumeurs, sélectionnées sur un total de 99 carcinomes papillaires, pour lesquels le classement en type 1 ou 2 était difficile. Ces tumeurs étaient d'architecture papillaire, composées de cellules éosinophiles, oncocytiques, avec des noyaux de bas grade sans pluri-stratifications ou chevauchements nucléaires. Les axes papillaires étaient fins, et il n'y avait pas de nécrose ou de psammomes. Seules deux tumeurs contenaient des macrophages spumeux. Toutes étaient bien limitées, dont cinq encapsulées. Les lésions étaient CK 7 +, p504s +, CD 10 +. Des anomalies moléculaires typiques des carcinomes papillaires étaient retrouvées (trisomie des chromosomes 7 ou 17, perte du chromosome Y). Les patients évoluaient favorablement. En conclusion, les auteurs rattachent plutôt le pronostic de ces tumeurs aux carcinomes papillaires de type 1, malgré l'aspect éosinophile des cellules.

Marsaud et al. (56) ont analysé le profil moléculaire de 15 carcinomes papillaires de type 1 et 16 carcinomes papillaires de type 2. Les carcinomes papillaires de type 1 présentaient un profil morphologique et moléculaire homogène (trisomie 7 et 17, perte du chromosome Y, pas de perte du chromosome 3p), alors que les carcinomes papillaires de type 2 ont été classés en 3 groupes. Les groupes 1 et 2 avaient un profil cytogénétique similaire ou proche à celui des carcinomes papillaires de type 1. Les tumeurs du groupe 3 étaient par contre différentes : aucune trisomie 7 ou 17, et aucune perte du chromosome Y n'étaient observées. Par contre, une perte du chromosome 3p, habituellement caractéristique des carcinomes à cellules claires, était présente dans les cinq tumeurs de ce groupe, et absente des deux autres groupes. Morphologiquement, les tumeurs du groupe 3 avaient des contingents de cellules claires plus importants que les autres carcinomes papillaires, qu'ils soient de type 1 ou de type 2 (60% Vs 0-20%). Ceci peut être expliqué par l'altération du gène VHL occasionné par la perte du chromosome 3p (58). Ces caractéristiques étaient proches de celles retrouvées dans les carcinomes rénaux à cellules claires, les carcinomes à translocation TFE, et les carcinomes rénaux inclassables inclus dans l'étude. De plus, dans l'article de Klatte et al. (58), les tumeurs possédant un contingent de cellules claires avaient un plus mauvais pronostic que les autres. Ces données indiquent que les carcinomes papillaires de type 2 appartenant au groupe 3 peuvent constituer une entité différente des carcinomes papillaires classiques.

Warrick et al. (50) classe les carcinomes papillaires du rein en deux clusters en fonction des aspects morphologiques de ces derniers et de leur pronostic. Le premier cluster était essentiellement composé de carcinomes papillaires de type 2 présentant un haut grade de Fühman, un haut pourcentage de cellules de haut grade, une architecture papillaire, des cellules éosinophiles, de la nécrose, un œdème au niveau des axes papillaires, et des métastases ganglionnaires. Le 2<sup>ème</sup> cluster regroupait en priorité

des carcinomes papillaires de type 1 présentant une capsule tumorale, des macrophages spumeux, de l'hémوسidéline, une architecture tubulaire ou solide. Le premier cluster contenait surtout des tumeurs de stade au moins pT3 (86%), ainsi que tous les cas métastatiques. Les tumeurs du 2<sup>ème</sup> cluster étaient généralement de bas stade et grade. Cependant, certains carcinomes papillaires de type 1 étaient classés dans le 1<sup>er</sup> cluster, et certains carcinomes papillaires de type 2 étaient regroupés avec les tumeurs du 2<sup>ème</sup> cluster, indiquant une hétérogénéité au sein des différentes classes de carcinomes papillaires.

#### A.2.4.4. Variantes morphologiques

##### A.2.4.4.1. Carcinome papillaire oncocytaire

Le carcinome papillaire oncocytaire a initialement été décrit en 2005. Il s'agit d'un carcinome rénal touchant de préférence les hommes (sexe ratio de 5 pour 1) vers 57 ans. Les symptômes les plus fréquemment à l'origine de la consultation sont une hématurie ou une pesanteur abdominale, mais des découvertes fortuites sont aussi fréquentes.

Macroscopiquement, les tumeurs sont corticales, fermes, bien limitées, de couleur marron ou jaune/gris. Une épaisse pseudo-capsule peut être présente. La taille tumorale moyenne varie de 4 à 7 cm. Des remaniements hémorragiques ou nécrotiques macroscopiques sont rarement visibles.

L'architecture est à prédominance papillaire, avec un axe fibrovasculaire tantôt fin, tantôt plus épais et myxoïde, contenant une substance éosinophile. Rarement, un infiltrat inflammatoire peut être présent dans des axes papillaires épais et fibreux. Cependant, une architecture solide majoritaire est possible, mimant un oncocytome rénal (59). Dans ces cas, lorsque la coloration de Hale est réalisée, elle est négative. Des macrophages spumeux sont présents dans l'axe des papilles. Des remaniements hémorragiques et nécrotiques sont possibles. Les psammomes sont rares. Des dilatations kystiques sont parfois visibles en périphérie de la tumeur. Très rarement sont observés des foyers d'architecture tubulaire ou gloméruloïde (60).

Les cellules, de forme cuboïdale à cylindrique, possèdent un cytoplasme abondant et bien délimité, éosinophile, finement granuleux, avec des noyaux ronds en général de bas grade nucléaire (le grade de Führman est généralement évalué à 2, ou 3 lorsque de gros nucléoles sont visualisés), sans chevauchements. Focalement, des ébauches de pseudo stratification peuvent toutefois être décelées. Parfois, des signes de phagocytose de cellules tumorales sont présents, sous la forme de cellules tumorales contenant des grains d'hémوسidéline dans leur cytoplasme, ou dont le cytoplasme apparaît nuageux (61). Cette dernière caractéristique est peu étudiée dans les carcinomes rénaux (papillaires ou non). Elle pourrait constituer une aide au diagnostic.

Des aspects de polarisation nucléaire inversée (ressemblant à ceux décrits dans la néoplasie intra-épithélial prostatique de haut grade d'architecture en « clou de tapissier » ou « inversée ») sont

également décrits (60) : les noyaux sont alors ronds ou ovalaires, et se situent au pôle apical de la cellule, au niveau de la surface des papilles.

Les caractéristiques immunohistochimiques sont sensiblement similaires aux carcinomes papillaires classiques (59–61). Comme ces derniers, la tumeur exprime généralement fortement le CD 10, la vimentine, et la p504s. Le CD 117 est souvent négatif (bien qu'une positivité cytoplasmique soit retrouvée dans certaines séries (60)). L'expression de la CK 7 (17% à 100%, cytoplasmique avec renforcement membranaire), de l'EMA (33% à 58%), et de l'E-cadhérine sont variables. L'index de prolifération (Ki67) est bas (entre 0 et 5%). Le CK 20 est négatif. Le CD 15 est souvent positif. Le CD 10 est parfois positif, avec un marquage cytoplasmique et non membranaire. Le VEGF est également positif. D'importantes différences dans les profils immunohistochimiques sont cependant notées dans les études.

De plus, les anomalies cytogénétiques les plus fréquentes dans les carcinomes papillaires du rein, à savoir les trisomies des chromosomes 7 et 17, sont également présentes dans les carcinomes papillaires oncocytaires, et peuvent aider au diagnostic différentiel avec un oncocytome quand l'architecture est à prédominance solide. Ces anomalies semblent cependant moins fréquentes que dans les carcinomes papillaires classiques. Certaines séries reportent des gains de chromosome 3p (60). Ici aussi, les anomalies cytogénétiques trouvées diffèrent fortement selon les études.

Bien qu'une forte expression de MET soit retrouvée en immunohistochimie sur six cas lors de l'étude de Xia Q-Y et al, indiquant une surexpression du gène MET, aucune mutation de MET n'avait été retrouvée sur les exons 14 à 21 (61). Cette surexpression pourrait provenir d'un gain de chromosome 7, mais l'un des cas présentait une surexpression de MET en IHC sans gains de chromosome 7, et sans mutation détectée par séquençage. Dans ce dernier cas, la surexpression de MET est donc d'origine inconnue.

L'analyse de la structure des cellules tumorales au microscope électronique indique que les cytoplasmes sont remplis de nombreuses mitochondries possédant des crêtes lamellaires (59), qui sont aussi mises en évidence en immunohistochimie avec l'expression intense du MIA (antimitochondrial antigen). Les cellules tumorales présentent donc des caractéristiques morphologiques, immunohistochimiques, et ultra structurales similaires aux oncocytes.

La tumeur est en règle générale de bon pronostic (60–62). Les métastases, bien que rares, peuvent quand même survenir : dans la série de carcinomes papillaires oncocytaires de O. Hes et al (59), un des 12 cas était métastatique. La tumeur présentait des foyers de papilles recouvertes de cellules cylindriques éosinophiles de grande taille aux noyaux volumineux, irréguliers, et pluristratifiés, similaires à ceux des carcinomes papillaires de type 2.

Les diagnostics différentiels incluent l'oncocytome, le carcinome chromophile, le carcinome à cellules claires avec des foyers de cellules éosinophiles, l'angiomyolipome oncocytome-like, et le carcinome rénal oncocytoïde développé après un neuroblastome. Le carcinome papillaire oncocyttaire

se distingue de l'oncocytome par la présence de papilles pouvant contenir des macrophages spumeux. L'immunohistochimie, grâce au CD 10 et à la p504s, et la FISH (gains de chromosomes 7 et 17) apportent aussi une aide au diagnostic.

**Table 6** Summary of clinicopathological features of oncocytic PRCC

|                                 |                 | Hes <i>et al.</i> <sup>9</sup><br>n = 12 | Lefevre <i>et al.</i> <sup>8</sup><br>n = 10 | Kunju <i>et al.</i> <sup>10</sup><br>n = 7 | Allory <i>et al.</i> <sup>7</sup><br>n = 4 | Present study<br>n = 7    |
|---------------------------------|-----------------|------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------|
| Age (years)†                    | Median (range)  | 67 (48–82)                               | 71 (44–80)                                   | 53 (46–79)                                 | 56 (38–76)                                 | 69 (59–74)                |
| Sex                             | Male : Female   | 10:2                                     | 10:0                                         | 5:2                                        | 4:0                                        | 3:4                       |
| Size                            | Mean            | 7.1 ± 6.9                                | 3.3 ± 1.2                                    | 2.1 ± 1.7                                  | 4.5 ± 1.7                                  | 1.2 ± 0.4                 |
| Histology                       | Architecture    | Papillary/papillary-solid                | Papillary/tubulopapillary                    | Papillary                                  | Papillary/papillary-solid                  | Papillary/tubulopapillary |
|                                 | Inverted nuclei | NA                                       | NA                                           | Present                                    | NA                                         | Present                   |
|                                 | Nuclear layer   | Mostly single                            | Single                                       | Single                                     | Single or pseudostratified                 | Mostly single             |
| Nuclear grade                   | 1/2/3/4         | 0/3/9/0                                  | 0/9/1/0                                      | 1/6/0/0                                    | 0/3/1/0                                    | 1/5/1/0                   |
| IHC (% positive cases)          | AMACR           | 92                                       | 100                                          | 71                                         | NA                                         | 100                       |
|                                 | CK7             | 17                                       | 30                                           | 100                                        | NA                                         | 100                       |
|                                 | CD10            | 83                                       | 100                                          | 100                                        | NA                                         | 14                        |
| Cytogenetics (% positive cases) | 7+              | 58                                       | 0                                            | 100                                        | NA                                         | 0                         |
|                                 | 17+             | 58                                       | 0                                            | 100                                        | NA                                         | 50                        |
|                                 | Y-              | 30                                       | 60                                           | 50                                         | NA                                         | 0                         |
|                                 | 3+              | NA                                       | 20                                           | NA                                         | NA                                         | 75                        |
|                                 | 11+             | NA                                       | 0                                            | NA                                         | NA                                         | 50                        |
| pT stage                        | 1/2/3/4         | 8/3/1/0                                  | 10/0/0/0                                     | 7/0/0/0                                    | 4/0/0/0                                    | 7/0/0/0                   |
| Follow up                       | Median, range   | 62 months, 12–144 months                 | 62 months, 33–109 months                     | 22 months, 3–56 months                     | NA                                         | 44 months, 10–76 months   |
| Survival                        | DOD/AWOD        | 1/11                                     | 0/10                                         | 0/7                                        | 0/4                                        | 0/7                       |

†Mean age in the Allory *et al.* study.

The expression of IHC was regarded as positive when >5% cells expressed the protein.

AWOD, alive without disease; DOD, died of disease; NA, information not available.

#### Tab 4. Résumé des caractéristiques de 40 cas de carcinomes papillaires oncocytaires (60)

Dans le tableau ci-dessus, le seul cas décédé (suite à une récurrence) présentait une architecture solide, avec des foyers de carcinomes papillaires de type 2.

##### A.2.4.4.2. Carcinome papillaire à cellules claires

Le carcinome papillaire du rein à cellules claires est une tumeur qui a initialement été décrite chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique en 2006. Elle a par la suite été trouvée hors de ce contexte. Ce carcinome est une tumeur de bas grade empruntant des caractéristiques à la fois aux carcinomes papillaires et aux carcinomes à cellules claires. Elle représente environ 3% des carcinomes rénaux.

L'âge moyen des patients est de 60 ans. Le sexe ratio est équilibré.

Macroscopiquement, la tumeur apparaît kystique, parfois avec des zones solides jaune pâle ou grisâtres, tout en étant tout de même distinguables des carcinomes à cellules claires classiques. Les kystes s'arrangent dans ces cas en périphérie des zones solides et prennent des contours anguleux, irréguliers, ou aplatis (63). La taille tumorale moyenne est d'environ 2,4 cm.

Histologiquement, la tumeur est localisée dans le cortex rénal, et est bien limitée par une épaisse capsule fibreuse. Elle est formée de micro et macro kystes, et contient toujours des secteurs papillaires.

L'axe fibrovasculaire des papilles est d'épaisseur variable, et semble émaner des parois des kystes. Les papilles sont tantôt de petite taille, tantôt plus longues et ramifiées. L'axe fibrovasculaire est parfois

épais, arrondi, et contient un stroma fibrovasculaire hypocellulaire qui donne naissance à de multiples papilles secondaires d'aspect similaires mais de plus petite taille. Les kystes contiennent une substance séro-sanguine ou d'aspect colloïde.

Des tubes et des acini ramifiés de différentes formes et tailles représentent des aspects architecturaux possibles qui sont présents dans respectivement 92% et 44% des cas (64). Ils contiennent une substance séreuse protéiforme, et ressemblent aux acini prostatiques lorsqu'ils sont bien formés. Ces structures peuvent parfois être à l'origine de petites papilles ou de petites travées interconnectées.

La présence d'un grand nombre de papilles parfois repliées sur elles-mêmes et comportant de nombreuses ramifications secondaires, ou la présence de petits tubes et acini compressés aux lumières mal formées peuvent donner une impression d'architecture solide non distinguables d'un carcinome à cellules claires classique (63,64).

Les cellules qui recouvrent les papilles, les tubes, les acini, et les kystes sont de taille petite à moyenne, cuboïdales, avec un abondant cytoplasme clair non granulaire. Une architecture gloméruloïde est possible, sous la forme de petites structures papillaires émoussées faisant protrusion dans des structures glanduliformes de petite taille.

Les noyaux sont alignés contre le pôle luminal de la cellule, à l'écart des axes fibrovasculaires. Ils sont ronds, aux contours réguliers, et comportent parfois un petit nucléole (grade de Führman 1 ou 2).

Des nids de cellules claires sont focalement visibles dans 58% des cas (64). Ils ont une épaisseur d'au moins 2 cellules, et ne possèdent pas de lumière.

Le stroma fibreux enserre parfois des cellules tumorales. Il peut aussi rarement contenir des agrégats de fibres musculaires lisses, souvent trouvés au niveau de la capsule, qui sont marqués par la desmine et l'actine muscle lisse en immunohistochimie. Une épaisse bande de tissu fibreux entoure parfois les zones d'architecture pseudo-solides (63). Ce tissu fibreux est constitué de cellules aux noyaux fusiformes, minces au sein de bandes de collagène contenant occasionnellement un réseau de capillaires sanguins. Le stroma peut également être œdémateux, ou hypocellulaire avec un fond éosinophile siège d'hemosidérine, d'érythrocytes extravasés, et de fibroblastes.

On ne retrouve pas de mitoses, de nécrose, de psammomes, d'hemosidérine dans le cytoplasme des cellules tumorales, ou d'histiocytes spumeux dans les axes fibrovasculaires. De plus, contrairement aux carcinomes à cellules claires, il n'y a pas de réseau vasculaire finement délimité. Bien que la présence de calcifications ou d'ossification ait été décrite (63), ces éléments restent rares.

Les principaux diagnostics différentiels sont donc le carcinome papillaire du rein (qui peut présenter des foyers de cellules claires), le carcinome à cellules claires du rein (qui peut comporter des zones

d'architecture papillaire), le carcinome avec translocation Xp11.2, et le carcinome kystique multiloculaire à cellules claires (qui ne possède habituellement pas de tubes, acini, ou papilles, mais qui est le siège d'altérations cytogénétiques du chromosome 3p, comme le carcinome à cellules claires classique).

Le profil immunohistochimique (14,63–65) est particulier, puisque les secteurs d'architecture papillaire classique de la tumeur expriment la CK 7 de façon intense et diffuse, et la CAIX (marquage membranaire limité au pôle basal et baso-latéral de la cellule, sans marquage au pôle luminal), mais pas la p504s. Les secteurs architecturaux caractérisés par des nids de cellules claires expriment également la CK 7, mais de façon moins intense et moins diffuse, et peuvent plus rarement être positifs avec le CAIX. Le CD 10, le RCC et le TFE3 sont négatifs, quelle que soit l'architecture de la tumeur. Cependant une des 21 tumeurs ayant des nids de cellules claires de la série de Hakan A et al. exprimait le CD 10 sur 100% des secteurs architecturaux composés de nids de cellules claires (64). Dans une autre série (63), le CD 10 était focalement positif au pôle luminal des membranes cytoplasmiques des cellules tumorales tapissant la paroi de certains kystes périphériques dans 59% des cas. Les récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone sont négatifs.

De même, les altérations cytogénétiques caractéristiques du carcinome papillaire (gains de chromosomes 7 et 17, perte de chromosome Y rarement retrouvés) et du carcinome à cellules claires (altération du chromosome 3 à type de délétion 3p) ne sont pas retrouvées. Après séquençage, aucune mutation du gène VHL n'a été retrouvée (64,65). Il ne semble pas non plus y avoir d'anomalie de la méthylation du promoteur de ce gène (64). Certaines altérations ont cependant été décrites, à type de trisomies 10 et 12, de monosomies 16, 17, et 20, et de gains en 5p, 5q, 7pq, 12pq, et 16pq.

La tumeur est généralement de bon pronostic, limitée au rein (94% des cas sont pT1a et 6% pT1b), de grade 1 ou 2 de Führman, peu agressive (absence d'embolies, de différenciation sarcomatoïde, de nécrose, de métastase, d'envahissement de la graisse péri rénale ou du hile).

#### *A.2.4.5. Altérations cytogénétiques dans les carcinomes papillaires du rein*

En moyenne, 10 altérations cytogénétiques sont retrouvées sur un carcinome papillaire du rein (en moyenne 4,4 gains chromosomiques et 5,6 pertes chromosomiques par tumeur). De nombreux chromosomes peuvent être touchés (13,66).

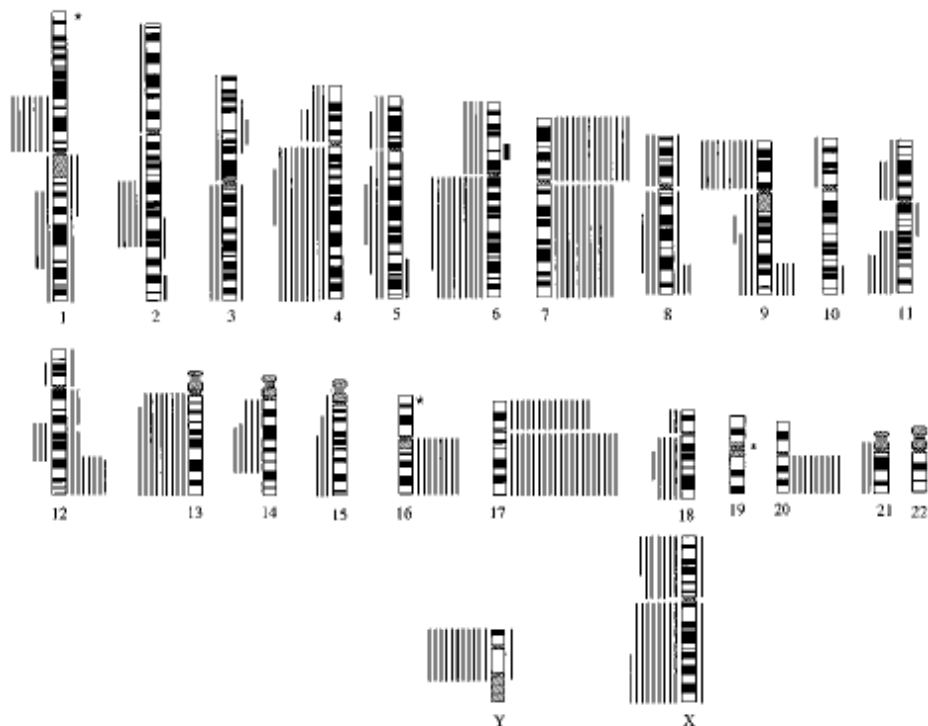


Fig 5. Résumé des gains et pertes chromosomiques retrouvées dans une série de 25 carcinomes papillaires du rein. (Les lignes verticales indiquent un gain chromosomique lorsqu'elles sont placées à droite du chromosome, et une perte à gauche). \* : 1p31-term, 16p, 19, et 22 ne sont pas analysés (67)

Les altérations cytogénétiques les plus fréquemment retrouvées sont des trisomies ou des tétrasomies du chromosome 7, des trisomies 17 (par gain d'un chromosome 17 tout entier, isochromosome 17q, ou duplication de la région 17q21), et des pertes de chromosome Y. Les anomalies portant sur les chromosomes 7 et 17 sont ainsi retrouvées dans plus de 80% des carcinomes papillaires tous types confondus (66).

Les gains de chromosomes 7p et 17p sont plus fréquents dans les carcinomes de type 1 par rapport aux carcinomes de type 2 (66–70). Les polysomies 7 sont souvent accompagnées de trisomie complète du chromosome 17, d'un isochromosome 17q, ou d'une duplication de la région 17q21-qter.

D'après les données de la littérature (32,56,58,66–69,71) :

- les gains de chromosomes 17q varient de 68,5% à 100% pour les carcinomes de type 1 et de 12,5% à 68,7% pour les carcinomes de type 2.
- Les gains de chromosome 7p sont retrouvés dans 100% des carcinomes papillaires de type 1 et varient de 31% à 50% pour les carcinomes de type 2.
- Les gains de chromosome 17p sont retrouvés dans 100% des carcinomes de type 1 et varient de 38% à 50% pour les carcinomes papillaires de type 2.
- Les trisomies 7 sont retrouvées dans 69% des carcinomes papillaires de type 1 et dans 62% des carcinomes papillaires de type 2.

- Les trisomies 17 sont retrouvées dans 73% à 85% des carcinomes papillaires de type 1 et dans 43% à 46% des carcinomes papillaires de type 2.

Dans l'étude de Jiang et al (67), sur une série de 25 carcinomes papillaires, la perte de Y était observée chez 73% des hommes. Les anomalies du chromosome X étaient plus fréquemment retrouvées chez la femme : 56% de Xp- contre 12% chez les hommes, et 67% de Xq- contre 19% chez les hommes. L'anomalie Xp- était aussi associée à un mauvais pronostic, indépendamment du stade et du grade tumoral (RR : 5,4 ; p=0.03).

En comparaison avec les carcinomes à cellules claires du rein, les carcinomes papillaires ont plus souvent des déséquilibres chromosomiques portant sur 7q et 17q, et très rarement sur 3p (56,68).

Les pertes de chromosomes 18 et 11 ont tendance à être plus fréquentes dans les carcinomes de type 2 par rapport aux carcinomes de type 1. Les pertes des chromosomes 8 et 18 sont des facteurs de mauvais pronostic (45).

Les carcinomes papillaires de type 2 ont également plus de gains de chromosomes 1q et 5q et plus de pertes de chromosomes 1p et 9p que les carcinomes papillaires de type 1 (51).

La trisomie 7 présente dans de nombreux cas de carcinomes papillaires du rein entraîne une augmentation du nombre d'ARNm de MET (72) qui explique la surexpression de MET retrouvée en immunohistochimie dans 80 à 90% des cas quel que soit le type 1 ou 2. La tumorigénèse induite par MET étant initialement quantitativement relatée à son taux d'activation (73), la trisomie 7 pourrait donc provoquer la survenue de carcinomes papillaires du rein via la surexpression de MET (32).

De façon moins fréquente, on peut également retrouver :

- Perte d'hétérozygotie 3p par délétion interstitielle (rare)
- Trisomies des chromosomes 8, 12, 16, ou 20 (dans ce dernier chromosome 20, des duplications des régions 20q11.2 et 20q13.2 sont souvent observées).
- Perte d'hétérozygotie 9p13, associé à une survie plus courte.
- Des déséquilibres alléliques concernant la région 9p ont été mis en évidence (68). Cette altération, bien que présente dans les 2 sous types de carcinome papillaire, touche essentiellement les carcinomes de type 2.
- Pertes du bras long des chromosomes 4, 6, 13, 14, 21.

Les adénomes papillaires sont aussi porteurs d'anomalies cytogénétiques à type de gains de chromosome 7, 17, 12, 16, et 20, et de perte du chromosome Y. Ces anomalies sont donc retrouvées de façon précoce dans l'oncogénèse des carcinomes papillaires.

#### A.2.4.6. *Formes familiales/multifocales*

##### A.2.4.6.1. *Carcinome papillaire rénal héréditaire (HPRCC)*

Le syndrome de carcinome papillaire rénal héréditaire est une maladie génétique autosomique dominante à forte pénétrance dont les individus sont à risque de développer des carcinomes papillaires de type 1 multifocaux et bilatéraux. Les tumeurs se développent après 50 ans, mais peuvent aussi être plus précoces. L'incidence est estimée à 1/200000 (26).

#### – *Altérations moléculaires*

Les carcinomes papillaires issus du syndrome HPRCC ne présentent aucune anomalie du chromosome 3. Par contre, un proto-oncogène localisé sur le chromosome 7 (7q31.1-34), MET, a été identifié comme étant à l'origine de la maladie. Une mutation faux sens au niveau du domaine tyrosine kinase de la protéine entraîne en effet son activation constitutive. Cette voie de signalisation est donc une cible thérapeutique potentielle pour les patients atteints de carcinome papillaire de type 1 dans le cadre du syndrome HPRCC.

#### – *Expression phénotypique*

Le rein est le seul organe touché. Les tumeurs, des carcinomes papillaires de type 1, sont bien différenciées et de faible grade, mais certaines sont quand même susceptibles de métastaser.

Le scanner et l'IRM permettent d'évaluer les patients atteints par le syndrome d'HPRCC. Les tumeurs, quelquefois trouvées de façon fortuite, sont en général de petite taille, hypovascularisées, et se rehaussent peu après injection de produit de contraste iodée au scanner. Elles peuvent donc facilement être confondues avec des kystes rénaux. Dans ces cas, l'échographie rénale peut parfois aider à différencier ces tumeurs des kystes rénaux simples.

##### A.2.4.6.2. *Carcinomes papillaires rénaux sporadiques et multiples*

Les carcinomes papillaires rénaux sont plus souvent multifocaux que les autres types histologiques de tumeurs rénales, sans qu'une maladie génétique héréditaire n'en soit forcément la cause. L'analyse du polymorphisme des microsatellites, du profil d'inactivation de l'X, et des anomalies cytogénétiques par FISH des différentes lésions d'un même patient plaide pour une origine indépendante des différentes tumeurs les unes des autres (20). En effet, les multiples tumeurs (carcinomes papillaires ou adénomes papillaires) d'un même patient montrent des altérations moléculaires différentes (contrairement aux carcinomes à cellules claires multiples du rein dont toutes les tumeurs d'un patient sont sujettes aux mêmes mutations, et qui semblent donc dérivés d'un même clone tumoral, s'apparentant à des métastases intra rénales).

#### A.2.4.6.3. *Autres syndromes*

##### – *Carcinomes rénaux associés à la polykystose rénale autosomique dominante*

Bien que la relation entre polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) et carcinome rénal ne soit pas encore véritablement reconnue, des cas de carcinomes rénaux ont été décrits dans le cadre de PKRAD (sans insuffisance rénale terminale, qui est un facteur de risque connu de cancer du rein) (74). Dans ce contexte, le type histologique de carcinome rénal le plus fréquemment rencontré est le carcinome à cellules claires, mais l'incidence des carcinomes papillaires du rein (de type 1 ou de type 2) est également augmentée par rapport à la population générale. De plus, des lésions d'hyperplasie épithéliale des tubes rénaux et d'adénomes papillaires sont aussi souvent retrouvées chez les patients atteints de PKRAD.

##### – *Syndrome héréditaire de léiomyomatose associée à des carcinomes rénaux*

Cette pathologie autosomique dominante de pénétrance incomplète (20 à 30%) provient d'une anomalie du gène de la fumarate hydratase (FH) qui code pour une protéine intervenant dans le cycle de Krebs (22). Les tumeurs rénales survenant dans le cadre de ce syndrome, classiquement décrits comme étant des carcinomes papillaires de type 2, touchent des individus jeunes et sont agressives (22,24). Les patients développent également des léiomyomes. L'incidence est estimée à 1/100000 (26).

En immunohistochimie, ces tumeurs rénales montrent un marquage intense cytoplasmique et nucléaire avec l'anticorps anti-2SC (23,25), qui est très sensible et spécifique du syndrome. Ce marquage peut être retrouvé dans un faible pourcentage de carcinomes papillaires de type 2 ou de carcinomes rénaux inclassés ayant les caractéristiques nucléaires typiques du syndrome (noyaux volumineux, avec un nucléole éosinophile proéminent ressemblant à une inclusion virale intra-nucléaire, et clarification péri-nucléolaire), mais il est alors plus faible et seulement cytoplasmique.

### A.2.5. Facteurs histopronostiques

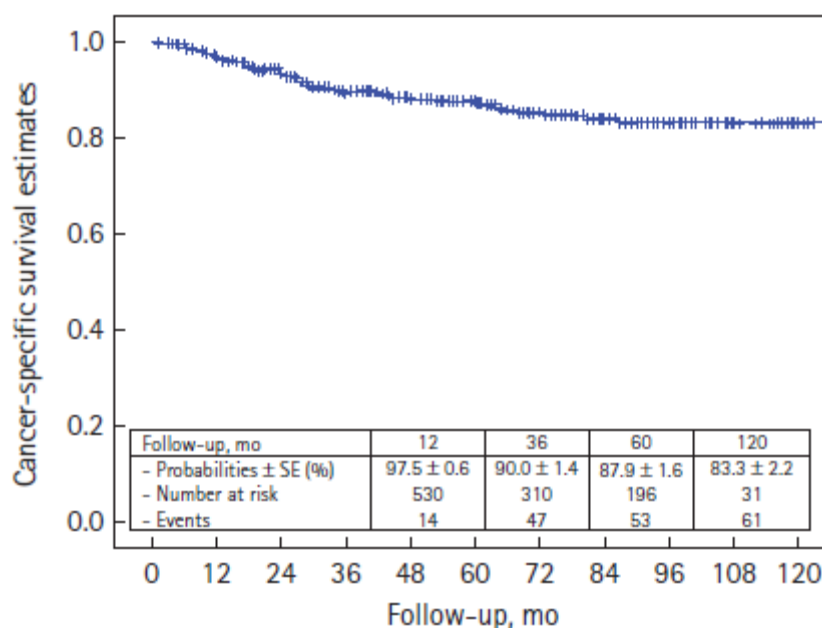


Fig 6. Courbe de survie chez 577 patients atteints d'un carcinome papillaire du rein (75)

Dans la série de Zucchi et al. (75), dont la médiane de suivi était de 39,2 mois (de 21,7 à 72 mois) et qui comprend 577 cas de carcinomes papillaires du rein, 14% des patients ont été l'objet d'une progression de la maladie, 11% des patients sont décédés de la maladie, et 5% sont morts d'une cause autre que le cancer du rein. Au final, 81% des patients étaient en vie et en rémission à la fin de la période de suivi. La survie sans récurrence de la maladie était estimée à 85,5% à 5 ans et à 73,1% à 10 ans.

#### A.2.5.1. La nécrose

Plusieurs études retiennent le critère de nécrose tumorale comme facteur de mauvais pronostic dans les carcinomes papillaires.

L'étude de Pichler et al. (76) incluait 248 carcinomes papillaires dont 40,3% présentaient une nécrose tumorale. Le groupe avec nécrose tumorale était associé à une survie à 5 ans et 10 ans plus faible, et à une progression métastatique plus fréquente. La nécrose tumorale était définie par la présence d'une nécrose microscopique de coagulation (zones homogènes de cellules mortes ou en voie de dégénération). Les remaniements kystiques, fibreux, ou hyalins n'étaient pas pris en compte. Cette nécrose représentait un facteur de mauvais pronostic indépendant.

Une autre étude de Pichler et al. (77) qui incluait 177 carcinomes papillaires du rein (49,7% de type 1 et 50,3% de type 2) étudiait l'influence pronostique de la nécrose dans les carcinomes papillaires du rein en fonction du sous type histologique (1 ou 2) et de l'importance du processus nécrotique (absent,

inférieur ou égal à 20%, supérieur à 20%). La présence de nécrose, quelle que soit son importance, était un facteur pronostique indépendant. Dans le groupe carcinomes papillaires de type 1 avec nécrose, 44,3% ont développé des métastases ou sont morts, contre 3,7% dans le groupe sans nécrose. Dans le groupe carcinomes de type 2 avec nécrose, 51,4% des patients sont morts ou ont développé des métastases contre 17% dans le groupe sans nécrose. En ce qui concerne le groupe carcinome de type 1, la présence de plus de 20% de nécrose était indépendamment associée à un pronostic défavorable en ce qui concernait la survie globale et la survie sans progression de la maladie. Pour le groupe carcinomes papillaires de type 2, la nécrose ne constituait pas un facteur pronostique, quelle que soit son importance.

L'étude de Sengupta et al. (78) comprenait 421 carcinomes papillaires dont 47% présentaient des signes microscopiques de nécrose de coagulation. La nécrose de coagulation était définie comme des zones homogènes de cellules mortes ou dégradées, avec souvent persistance des contours cellulaires, fragmentation des noyaux, augmentation de la granulosité et de l'éosinophilie du cytoplasme des cellules nécrosées. Parfois, les cellules se décomposaient dans un coagulum de débris nucléaires et cytoplasmiques. 183 patients (43,5%) patients sont décédés à l'issue de la période de suivi. Pour 42 (9,9%) d'entre eux, le cancer était la cause de leur décès (médiane de survie : 2,4 ans). La survie à 5 et 10 ans était de respectivement 91,5% et 87,3%. La nécrose n'était pas considérée comme un facteur de mauvais pronostic. En effet, la survie à 10 ans du groupe avec nécrose (85,4%) n'était pas statistiquement différente de celle du groupe sans nécrose (88,9%).

#### A.2.5.2. *Macrophages*

La présence de macrophages est un élément diagnostique fréquemment retrouvé dans les carcinomes papillaires. Cet élément pourrait constituer un facteur de bon pronostic.

Dans l'étude de G C Hutterer et al. (79), 177 carcinomes papillaires du rein ont été inclus. 63% contenaient des macrophages intra-tumoraux. La survie à 5 ans était de 93,5% pour le groupe avec macrophages et de 72,5% pour le groupe sans macrophages. La présence de macrophages constituait un facteur de bon pronostic indépendant (risque relatif : 0,45. Intervalle de confiance à 95% : 0,24 – 0,84). Le compte des macrophages était exprimé en nombre de macrophages (absence, 1 à 10, supérieur à 10) par champs fort grossissement. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes « 1 à 10 » et « supérieur à 10 ».

Cet effet protecteur pourrait être expliqué par une activation de la réponse immunitaire de type T par les macrophages. D'autres études sont cependant en faveur d'un effet biologique délétère des macrophages intra-tumoraux, qui pourraient être immunosuppresseurs et favoriser la progression de la maladie.

L'étude de Behnes CL. (80) comparait 30 carcinomes papillaires de type 1 et 30 carcinomes papillaires de type 2. Le marquage par CD 68 indiquait que la quantité de macrophages entre les types 1 et 2 n'était pas différente. Les macrophages de type M2 sont impliqués dans la progression tumorale via la production de facteurs pro-angiogéniques, l'induction de la migration et de l'invasion cellulaire, et la modulation de la réponse inflammatoire antitumorale. Ils sont activés par le M-CSF, qui a été retrouvé significativement plus exprimé dans les carcinomes papillaires de type 2 que dans les carcinomes de types 1. Or, la quasi-totalité des macrophages des carcinomes papillaires de type 2 exprimaient le CD 163, un marquage spécifique des macrophages de type M2, alors que le taux de macrophages CD 163 + dans les carcinomes papillaires de type 1 était faible. La différence était significative. Ces éléments pourraient ainsi expliquer le mauvais pronostic associé aux carcinomes de type 2. Dans cette même étude, la densité en capillaires (CD 31) et l'index de prolifération (Ki67) ont également été retrouvés à des taux plus importants dans les carcinomes de type 2 que dans les carcinomes de type 1.

#### *A.2.5.3. Comparaison du pronostic des carcinomes papillaires et des carcinomes à cellules claires*

Le fait que les carcinomes papillaires soient associés à un mauvais pronostic est controversé, surtout en ce qui concerne les tumeurs limitées au rein (81). De manière générale, le pronostic des carcinomes papillaires de type 1 est considéré comme meilleur que celui des carcinomes à cellules claires, alors que celui des carcinomes papillaires de type 2 semble plus grave que celui des carcinomes à cellules claires lorsque le stade est avancé. Mais d'autres études ne retiennent pas le type histologique comme étant un facteur pronostique.

Dans l'étude de Keegan et al (82) qui comprenait 2278 cas de carcinomes papillaires du rein, la survie des patients atteints de carcinomes papillaires (types 1 et 2 confondus) était proche de celle des patients porteurs de carcinomes à cellules claires. La survie médiane des patients porteurs de carcinomes papillaires et décédés durant l'étude était cependant de 18 mois (de 0 à 71 mois), plus basse que celle des patients décédés et qui étaient porteurs d'un carcinome à cellules claires.

Dans l'étude de Cheville et al. (83) qui étudiait 2385 carcinomes du rein (dont 1985 cellules claires, 270 papillaires, et 102 chromophobes), la survie à 5 ans des carcinomes papillaires (types 1 et 2 confondus), estimée à 87,4%, était meilleure que celles des carcinomes à cellules claires (68,9%), et comparable à celle des carcinomes chromophobes (86,7%). A partir du stade pT3, le taux de survie des carcinomes papillaires (24,5%) est le plus bas, comparé aux carcinomes à cellules claires (43,8%) et chromophobes (72,9%), mais cette différence n'est pas statistiquement significative.

L'étude de Tilki D et al. (84) portait sur 1774 carcinomes rénaux présentant un thrombus tumoral. 89,9% de carcinomes à cellules claires et 8,5% de carcinomes papillaires (types 1 et 2 confondus)

étaient inclus. En analyse univariée et multivariée, le groupe carcinome papillaire avait une survie à 5 ans plus basse (36,8%) que celui des carcinomes à cellules claires (54,8%) et ce, indépendamment de l'extension ganglionnaire ou métastatique.

Dans l'étude de T Kondo et al. (81), dans une série de tumeurs rénales étendues à la veine cave inférieure, le pronostic des 7 carcinomes papillaires de type 2 (médiane de survie : 9 mois) était plus sombre que celui des 61 carcinomes à cellules claires (médiane de survie : 36,1 mois).

De même, dans l'étude de Patard et al (85) sur 394 carcinomes papillaires et 3563 carcinomes à cellules claires, la survie à 5 ans des stades localisés était respectivement de 79% et de 73,2%. Celle des stades métastatiques était identique (10%) pour les carcinomes papillaires et les carcinomes à cellules claires.

Le plus mauvais pronostic des carcinomes papillaires à un stade avancé comparé à celui des carcinomes à cellules claires pourrait provenir de l'inefficacité des biothérapies dans les carcinomes papillaires, alors que ces traitements sont efficaces dans les carcinomes à cellules claires.

#### *A.2.5.4. Influence des sous-types 1 et 2 dans le pronostic des carcinomes papillaires*

Les carcinomes de type 1 sont généralement de plus bas grade et stade que les types 2, et sont associés à un meilleur pronostic à un stade et à un grade égal. La survie à 5 ans (type 1 et type 2 confondues, pour tous stades et grades) varie de 70 à 87%.

Ainsi, plusieurs études (45,48,50,52) retiennent le sous type 1 ou 2 comme facteur pronostique. Dans celle de W. Yu et al. (45) qui porte sur 45 carcinomes papillaires du rein (24 types 1 et 21 types 2), le taux de survie à 80 mois (6 ans et demi) des patients atteints de carcinomes de type 1 est de 92% alors que celui des types 2 est de 57%. La différence était statistiquement significative.

Cependant, le classement en sous type 1 ou 2 n'est quelquefois pas évident, certaines tumeurs présentant des caractéristiques des deux sous types à la fois (16,50).

#### *A.2.5.5. Stade TNM*

Dans cette même étude (75), l'extension ganglionnaire (stade N), l'extension métastatique (stade M), et le grade de Führman étaient des facteurs pronostiques indépendants. L'extension locale (stade T) ne permettait pas d'apporter des informations sur le pronostic de façon significative.

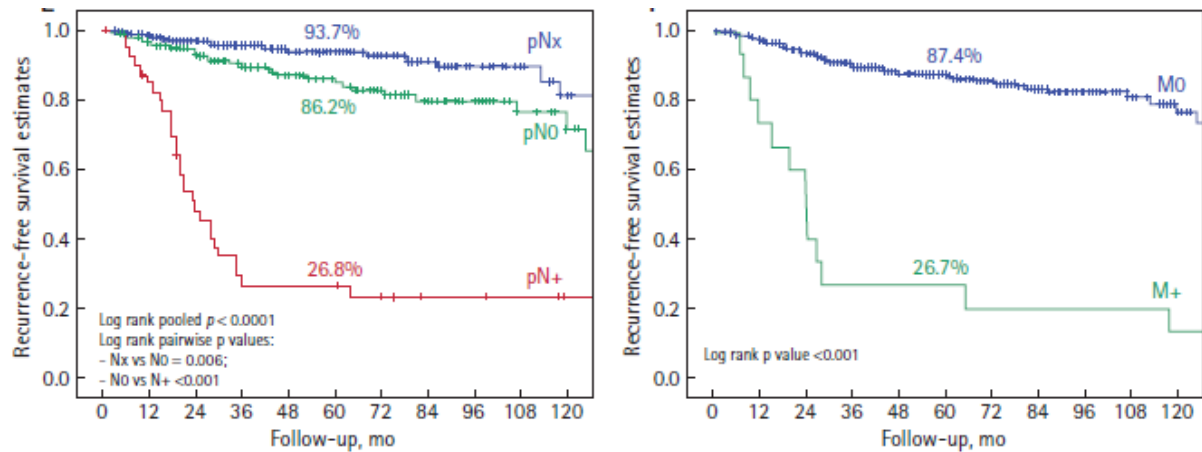


Fig 7. Courbe de survie en fonction des stades N (à gauche) et M (à droite) chez 577 patients atteints d'un carcinome papillaire du rein (75)

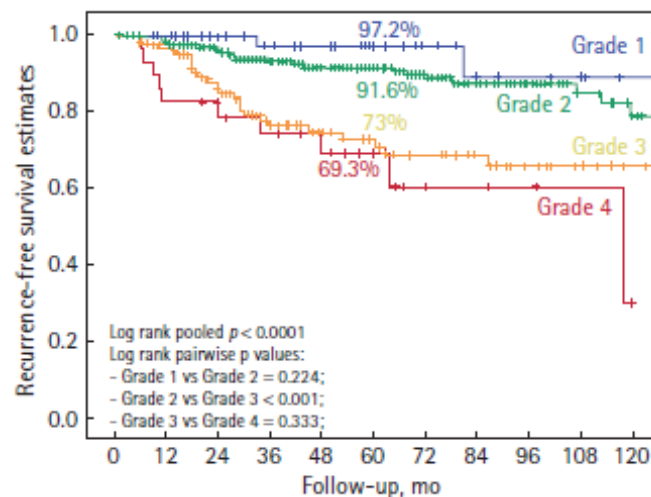


Fig 8. Courbe de survie en fonction du grade de F  hrman chez 577 patients atteints d'un carcinome papillaire du rein (75).

Dans l'  tude de Patard et al (394 cas de carcinomes papillaires du rein) (85), le pronostic   tait fortement d  pendant du stade localis   (79% de survie    5 ans) ou m  tastatique (10% de survie).

#### A.2.5.6. Autres marqueurs

D'autres marqueurs immunohistochimiques ont   t     tudi  s. L'expression de la cycline D1 (86), de l'OCT-4 (87), de la p53 (88), et de l'AEG-1 (88) semblerait   tre de mauvais pronostic, au contraire de celle de la CD 133 (87) qui serait plut  t de bon pronostic. La Napsine-A (89) permettrait de diff  rencier les carcinomes papillaires de type 1 et 2. Le VEGF (90) est quant    lui exprim   dans 67% des carcinomes papillaires. Le nombre de travaux   tudiant ces facteurs   tant limit  , ces donn  es ne sont qu'hypoth  tiques.

## A.3. LE GENE MET

### A.3.1. Le rôle de MET

#### A.3.1.1. Embryologie

Lors de l'embryogenèse, le récepteur tyrosine-kinase MET est impliqué dans l'homéostasie de nombreux tissus (91). Il est en effet retrouvé dans les cellules épithéliales de nombreux organes, alors que l'HGF (hepatocyte growth factor), son ligand, est exprimé par les cellules mésenchymateuses proches. Le couple HGF/MET permet une bonne organisation du trophoblaste du placenta, intervient dans le développement du foie, des muscles squelettiques, des alvéoles pulmonaires, et des motoneurones.

#### A.3.1.2. Physiologie

Physiologiquement, le facteur de croissance hépatocytaire active la phosphorylation de la protéine MET, qui induit la prolifération et la différenciation des cellules endothéliales et épithéliales, la formation de réseaux cellulaires, la motilité cellulaire, l'invasion cellulaire. MET est également impliqué dans la régénération des tissus épithéliaux puisque des taux augmentés d'HGF sont observés après une lésion de certains organes comme le foie, les reins, ou la moelle épinière (91).

### A.3.2. Le gène et la protéine MET

#### A.3.2.1. Le gène MET

Le gène MET mesure 110 kb (92). Il est constitué de 21 exons mesurant entre 81 et 231 pb (sauf l'exon 2, qui mesure 1214 pb).

Un processus d'épissage alternatif conduit à une protéine de 1390 acides aminés, composée d'une chaîne alpha extracellulaire (acides aminés n° 1 à 307), et d'une chaîne bêta transmembranaire (acides aminés n° 308 à 1408 ou 308 à 1390 selon l'épissage réalisé) (91). Le gène permet donc la formation de plusieurs ARNm de 1,5 kb, 3 kb, 4,5 kb, 7 kb, et 8 kb, aboutissant à une protéine de 1408 acides aminés de type récepteur transmembranaire à activité tyrosine-kinase, également appelée récepteur au facteur de croissance hépatocytaire (HGF)/facteur de dispersion (SF), ou c-Met.

### Exon/Intron Boundaries and Domains of the MET Gene

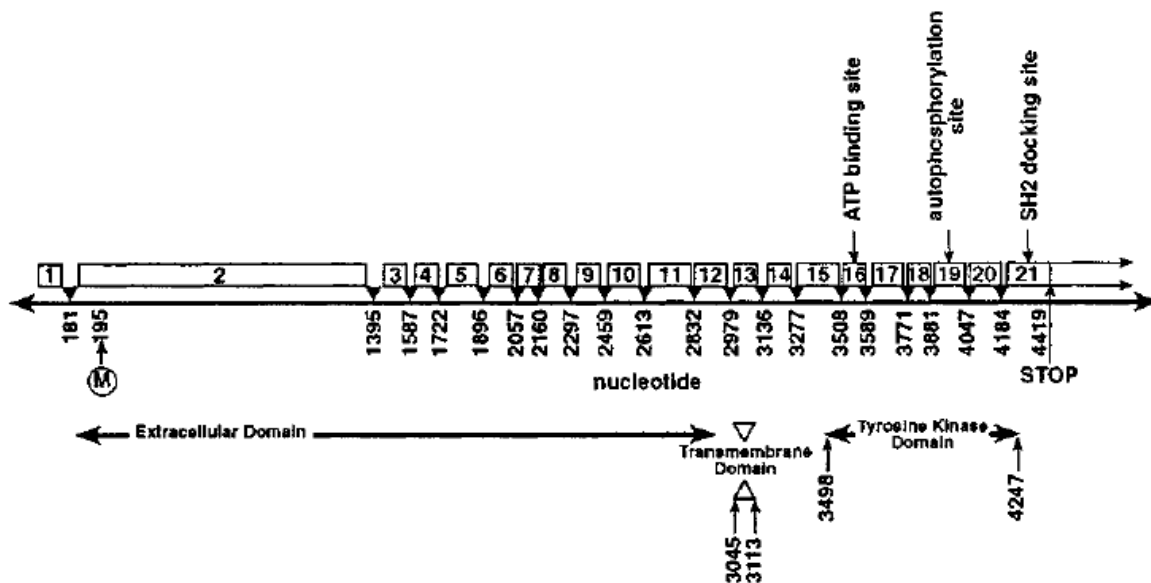


Fig 9. Le gène MET (Les nombres indiquent le 1er nucléotide de chaque exon) (92)

#### A.3.2.2. La protéine MET

La protéine c-MET est physiologiquement exprimée dans les cellules de nombreux organes tels que le foie, le pancréas, la prostate, le rein, les muscles, et la moelle épinière. Elle est formée à partir d'un précurseur lors d'un processus protéolytique dans le compartiment post Golgien, qui aboutit à un hétérodimère  $\alpha/\beta$  lié par des liaisons disulfures (91,93,94).

Le domaine extracellulaire de la protéine, lieu de fixation du ligand, est composé des premiers 950 acides aminés qui correspondent aux exons 2 à 13. Il est formé de 3 domaines :

- Sema (sémaphorine), composé des 500 acides aminés en N-term. Il comprend la sous unité  $\alpha$ , et une partie de la sous unité  $\beta$ . Ce domaine partage des homologies de séquence avec les familles de la plexine et de la sémaphorine.
- PSI (trouvé dans les plexines, les sémaphorines, et les intégrines) est composé de 50 acides aminés et inclus 4 ponts disulfures. Il est connecté à l'hélice transmembranaire via 4 domaines IPT.
- Les 4 domaines IPT (Immunoglobulin-plexin-transcription) comportent des similitudes avec les domaines immunoglobuline-like, et sont trouvés dans les intégrines, les plexines, et les facteurs de transcription.

Le domaine transmembranaire est composé des acides aminés n° 951 à 973 (exon 13).

Le domaine intracellulaire, qui porte l'activité tyrosine kinase, correspond aux acides aminés n° 1102 à 1351 (exons 15 à 21). Dans sa forme inhibée, l'accès au site de liaison à l'ATP est bloqué par un encombrement stérique au niveau du domaine d'activation. Les sites catalytiques tyrosine Y1234 et Y1235 up-régulent l'activité enzymatique, tandis que le site tyrosine juxta membranaire Y1003 inhibe cette activité. Les tyrosines Y1349 et Y1356 situées au niveau du site multifonctionnel permettent la fixation de plusieurs transducteurs du signal lorsque la protéine est activée.

HGF est le ligand de la protéine MET. C'est une protéine intervenant dans la prolifération, la survie, la motilité, l'extension, la différenciation, et la morphogenèse cellulaire. Elle a un rôle de protection contre la cirrhose, la fibrose pulmonaire, et certaines néphropathies. Elle est sécrétée par des cellules mésenchymateuses sous forme d'un précurseur activé par des protéases extracellulaires. HGF se lie à la région extracellulaire de MET au niveau de deux sites : d'une part les domaines IPT3 et IPT4, avec une haute affinité, et d'autre part le domaine Sema qui lie la chaîne bêta avec une plus faible affinité (91).

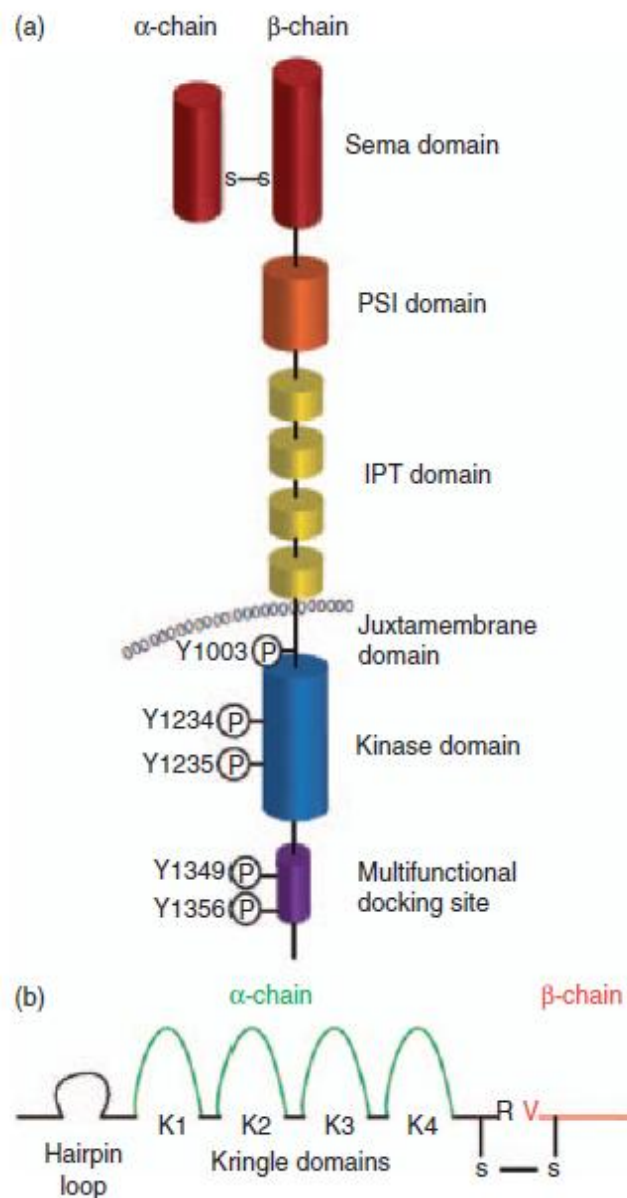


Fig 10. Structure de c-MET (a) et de son ligand, HGF (b) (94)

### A.3.3. Les voies de signalisation dépendantes du gène MET

Met est un récepteur tyrosine kinase impliqué dans de nombreuses voies de signalisation régulant le développement cellulaire, différentes fonctions cellulaires, et l'homéostasie, intervenant donc dans de nombreux processus d'oncogenèse (91,94).

La liaison de MET et HGF provoque une homodimérisation du récepteur, et une phosphorylation des tyrosines Y1234 et Y1235 au niveau du site catalytique du domaine tyrosine kinase. En conséquence, les tyrosines Y1349 et Y1356 localisées au niveau du domaine multifonctionnel de l'extrémité C-term sont phosphorylées et forment un motif de reconnaissance SH2 unique à c-MET. D'autres effecteurs du signal sont ainsi recrutés, dont GRB2, SHC, CRK et CRKL, PI3K, PLC $\gamma$ , SRC, SHIP-2, STAT3, et

GAB1. GAB1 est une protéine qui, une fois liée de manière directe ou indirecte (via GRB2) à c-MET et phosphorylée, crée de multiples autres sites de liaison pour des protéines transductrices du signal.

La transduction du signal passe ensuite par des voies de signalisation fréquemment rencontrées dans d'autres types de récepteurs tyrosine kinase :

- La voie MAPK (Mitogen activated protein kinase) est activée via RAS et SOS grâce à leur fixation sur SHC et GRB2. RAS active ensuite RAF, qui active MEK puis MAPK. MAPK peut ensuite atteindre le noyau de la cellule et activer la transcription de facteurs impliqués dans la prolifération, la motilité, et la progression du cycle cellulaire.
- La voie PI3K/Akt est impliquée dans la survie cellulaire. La sous unité p85 de PI3K se lie directement ou indirectement (via GAB1) à c-MET, et initie la voie Akt/PKB.
- La voie JNK est impliquée dans la transformation. La phosphorylation de JNK est provoquée par sa liaison avec CRK.
- La voie FAK est impliquée dans la migration cellulaire, ainsi que l'ancrage et la prolifération d'un groupe de cellules indépendantes. FAK est activé par phosphorylation via la famille des SRC kinases qui s'associent directement à c-MET.

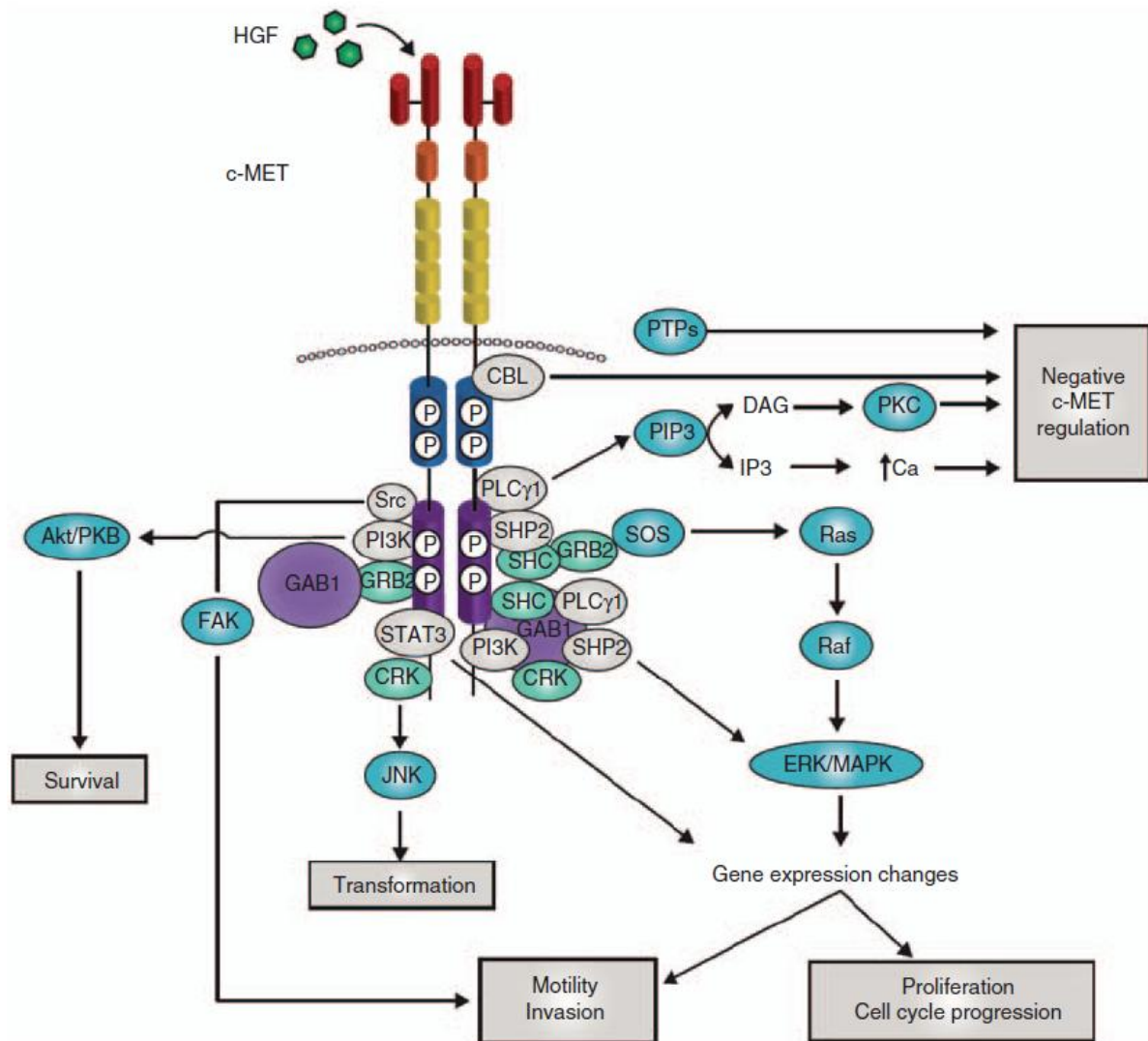


Fig 11. Les voies de signalisation de c-MET (94)

Il existe également des voies de régulation négative de c-MET (91,94):

- Le site tyrosine Y1003 du site juxta membranaire inactive c-MET en recrutant c-CBL, induisant son endocytose et sa dégradation par poly-ubiquitination.
- Certaines tyrosines kinases phosphatases (PTP). Ces molécules agissent en déphosphorylant les tyrosines kinases du site catalytique ou du domaine multifonctionnel de liaison.
- La liaison de PLCγ active PKC qui inactive la phosphorylation et l'activation de c-MET via la phosphorylation de certains sites comme la sérine 983. Ce domaine est également la cible de protéases.
- Une augmentation du calcium intracellulaire inactive également c-MET.

Des mécanismes de régulation de c-MET via des molécules interagissant avec le récepteur au niveau de la surface cellulaire permettent d'apporter une spécificité de réponse plus fine. Quelques exemples sont donnés ci-dessous :

- Le CD44v6 (v6 splice variant of the hyaluronan receptor CD44) se lie à c-MET et provoque le recrutement de SOS via GRB2 et la famille de protéines ERB, et donc l'amplification du signal induit par la voie RAS-ERK. ICAM-1 peut remplacer le CD44v6 pour jouer un rôle similaire.
- L'intégrine  $\alpha 6 \beta 4$  se lie à c-MET et crée une plateforme de liaison supplémentaire conduisant à l'amplification spécifique de l'activation de PI3K, RAS, et SRC. Cette interaction joue un rôle important dans l'invasion cellulaire.

Les voies de signalisation de c-MET jouent donc un rôle important, et sont souvent impliquées dans l'oncogenèse. Plusieurs mécanismes de dérégulation sont possibles, dont des mécanismes génétiques (translocations, amplifications du gène, mutation activatrices), et des mécanismes d'up régulation transcriptionnels médiées par d'autres oncogènes, des conditions environnementales comme l'hypoxie, ou la sécrétion par le stroma de cytokines inflammatoires, de facteurs pro-angiogéniques, ou d'HGF.

Certaines cellules cancéreuses présentent ainsi une « addiction » oncogénétique à MET : la prolifération et la survie de ces cellules est alors entièrement dépendante de la sur-activation de cet unique oncogène.

L'activation de c-MET peut également constituer un évènement oncogénique opportuniste secondaire qui survient dans l'oncogenèse d'un certain nombre de tumeurs, et qui exacerbe les capacités malignes de cellules déjà transformées, en leur apportant des compétences tels que la dispersion tumorale, l'invasion, et la survie des cellules cancéreuses métastatiques.

#### **A.3.4. Mutation du gène MET dans les carcinomes papillaires du rein**

Certaines mutations de type faux sens du gène MET ont été identifiées comme étant impliquées dans la tumorigenèse des carcinomes papillaires du rein, que ceux-ci soit héréditaires ou sporadiques (49,56,61,68,95–107).

| Etude                                                                                                                                     | Auteur     | Année | Mutation (ADN)                                                                         | Mutation (Protéine)                                                                    | Exon                                               | Mutation germinale / somatique            | Histoire familiale                                                                          | Type de lésion       | Lésions multiples                                                          | Commentaires                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Germline and somatic mutation in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinoma (99)                   | Schmidt. L | 1997  | T3640C<br>G3810T<br>G3906A<br>G3930A<br>A3937G<br>C3831G<br>G3930C<br>T3936C<br>T3997C | M1149T<br>V1206L<br>V1238I<br>D1246N<br>Y1248C<br>L1213V<br>D1246H<br>Y1248H<br>M1268T | 17<br>18<br>19<br>19<br>19<br>18<br>19<br>19<br>19 | G<br>G<br>G<br>G<br>G<br>S<br>S<br>S<br>S | HPRCC<br>HPRCC<br>HPRCC<br>NA<br>Non<br>Non<br>Non<br>Non<br>Non                            | Carcinome papillaire | Mutation A3937G: lésion bilatérale, avec tumeurs de l'estomac et du rectum | 9 familles analysées                                                                                                                                              |
| Duplication and overexpression of the mutant allele of the MET proto-oncogene in multiple hereditary papillary renal cell carcinoma (105) | Fischer. J | 1998  | A3529G                                                                                 | H1112R                                                                                 | 16                                                 | G                                         | - 1 famille HPRCC<br>- 1 patient avec tumeurs multiples bilatérales sans histoire familiale | Carcinome papillaire | Oui                                                                        |                                                                                                                                                                   |
| Two north american families with hereditary papillary renal carcinoma and identical novel mutation in the MET proto-oncogene (101)        | Schmidt. L | 1998  | A3529G                                                                                 | H1112R                                                                                 | 16                                                 | G                                         | HPRCC                                                                                       | Carcinome papillaire | Oui                                                                        | 2 familles analysées (de 14 et 25 individus). Pénétrance basse, apparition tardive. 1 à 2 tumeurs par patients. Possible cancer canalaire biliaire ou du pancréas |

| Etude                                                                                                                | Auteur      | Année | Mutation (ADN)                                                                         | Mutation (Protéine)                                                                    | Exon                                               | Mutation germinale / somatique              | Histoire familiale                                              | Type de lésion                                                        | Lésions multiples                                                                                                 | Commentaires                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Novel Mutations of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas (100)                                        | Schmidt. L  | 1999  | C3528T<br>C3564G<br>A3529T<br>A3937G<br>G3522A<br>G3906A<br>T3936G<br>T3997C<br>C3223T | H1112Y<br>H1124D<br>H1112L<br>Y1248C<br>V1110I<br>V1238I<br>Y1248D<br>M1268T<br>T1010I | 16<br>16<br>16<br>19<br>16<br>19<br>19<br>19<br>14 | G/S<br>S<br>S<br>S<br>G<br>G<br>G<br>G<br>G | Non<br>NA<br>Non<br>Non<br>Possible<br>Non<br>Non<br>Non<br>Oui | Carcinome papillaire                                                  | Non                                                                                                               | En comptant les études précédentes de Schmidt: 17 cas mutés sur 129 patients. Un seul patient avec un syndrome de HPRCC          |
| Hereditary and sporadic papillary renal carcinomas with c-MET mutation share a distinct morphological phenotype (97) | Lubensky. I | 1999  | T3640C<br>G3810T<br>A3529G<br>G3522A<br>T3936G<br>T3997C<br>C3564G<br>T3936G           | M1149T<br>V1206L<br>H1112R<br>V1110I<br>Y1248D<br>M1268T<br>H1124D<br>Y1248C           | 17<br>18<br>16<br>16<br>19<br>19<br>16<br>19       | G<br>G<br>G<br>G<br>G<br>G<br>S<br>S        | HPRCC<br>HPRCC<br>HPRCC<br>Possible<br>Non<br>Non<br>Non<br>Non | Carcinome papillaire type 1                                           | 10 tumeurs<br>1 tumeur<br>16 tumeurs<br>1 à 2 tumeurs<br>1 tumeur<br>1 tumeur<br>1 tumeur<br>1 tumeur<br>1 tumeur | 34 patients<br>cf. tableau: "caractéristiques histopathologiques des carcinomes papillaires rénaux c-MET mutés chez 34 patients" |
| Novel mutation in the ATP binding site of the MET oncogene tyrosine kinase in a HPRCC family (102)                   | Olivero. M  | 1999  | G3522A                                                                                 | V1110I                                                                                 | 16                                                 | G                                           | HPRCC possible (1 patient sur 9)                                | Carcinome papillaire (type 1 chez le patient avec histoire familiale) | >10 tumeurs, bilatérales                                                                                          | 9 patients                                                                                                                       |

| Etude                                                                                                                          | Auteur     | Année | Mutation (ADN)   | Mutation (Protéine) | Exon                   | Mutation germinale / somatique | Histoire familiale | Type de lésion                 | Lésions multiples                                                 | Commentaires                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------|------------------|---------------------|------------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Papillary renal cell carcinoma: analysis of germline mutations in the MET proto-oncogene in a clinic-based population (49)     | Lindor     | 2001  | Absence          | Absence             | 5 à 7<br>14<br>16 à 19 | Non                            | Non                | Carcinome papillaire           | 13 cas sur 59 avec lésions multifocales (22%)                     | 59 patients<br>Analyse du sang des patients pour détecter des mutations germinales, sans analyse des tumeurs |
| Unique patterns of allelic imbalance distinguish type 1 from type 2 sporadic papillary renal cell carcinoma (68)               | Sanders. M | 2002  | T3640C           | M1149T              | 17                     | S                              | Non                | Carcinome papillaire de type 1 | Non                                                               | 35 patients<br>déséquilibre allélique 3p                                                                     |
| Germline and somatic c-MET mutation in multifocal / bilateral and sporadic papillary renal carcinoma of selected patients (96) | Salvi. A   | 2008  | G3522A<br>T3997C | V1110I<br>M1268T    | 16<br>19               | G<br>S                         | Non                | Carcinome papillaire de type 1 | G3522A: Lésions bilatérales et multiples<br>T3997C: lésion unique | 16 patients<br>G3522A: père et sœur mutés mais asymptomatique. GIST à 26 ans chez le père                    |

| Etude                                                                                                                                                                     | Auteur  | Année | Mutation (ADN) | Mutation (Protéine) | Exon    | Mutation germinale / somatique | Histoire familiale    | Type de lésion                                                       | Lésions multiples                                                                           | Commentaires                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------|----------------|---------------------|---------|--------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Novel germline c-MET mutation in a family with hereditary papillary renal cell carcinoma (98)                                                                             | Wadt. K | 2012  | G3328T         | V1110L              | 16      | G                              | HPRCC chez 2 patients | Carcinomes papillaires de type 1, de type 2, et adénomes papillaires | Possible (une patiente de 44 ans avec tumeurs multiples, adénomes papillaires, astrocytome) | Analyse d'une famille de HPRCC |
| Oncocytic papillary renal cell carcinoma: a clinicopathological study emphasizing distinct morphology, extended immunohistochemical profile and cytogenetic features (61) | Xia QY  | 2013  | Absence        | Absence             | 14 à 21 | Absence                        | Non                   | Carcinomes papillaires variante oncocytaire                          | Non                                                                                         | 6 patients                     |

| Etude                                                                                                                                                                                                    | Auteur     | Année | Mutation (ADN)                                                               | Mutation (Protéine)                                                          | Exon                                         | Mutation germinale / somatique            | Histoire familiale | Type de lésion                            | Lésions multiples | Commentaires                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Targeted next-generation sequencing and non-coding RNA expression analysis of clear cell papillary renal cell carcinoma suggests distinct pathological mechanisms from other renal tumour subtypes (107) | Lawrie CH  | 2014  | C>T                                                                          | T1010I                                                                       | 14                                           | S                                         | Non                | Carcinomes papillaires à cellules claires | Non               | 14 carcinomes papillaires à cellules claires. 3 cas mutés (21%). Diagnostic par NGS.                                                                                                           |
| MET is a potential target across all papillary renal cell carcinomas. Result from a large molecular study of pRCC with CGHa and matching gene expression array (95)                                      | Albiges. L | 2014  | G3328A<br>C3476G<br>C3538T<br>G3616T<br>C3637A<br>C3637T<br>T3803C<br>T3742C | V1110L<br>S1159W<br>H1180Y<br>V1206L<br>L1213I<br>L1213F<br>M1268T<br>Y1248H | 16<br>17<br>17<br>18<br>18<br>18<br>19<br>19 | NA<br>S<br>NA<br>NA<br>S<br>NA<br>S<br>NA | Non                | Carcinomes papillaires type 1             | Non               | 51 cas de carcinomes papillaires type 1. 11 cas mutés (21,6%)<br>Absence de recherche de mutations sur les carcinomes papillaires de type 2                                                    |
| Dismantling papillary renal cell carcinoma classification: the heterogeneity of genetic profiles suggests several independent diseases (56)                                                              | Marsaud. A | 2015  | T3762A<br>T3263C<br>C3334T                                                   | S1254R<br>V1088A<br>H1112Y                                                   | 19<br>15<br>16                               | NA<br>NA<br>NA                            | Non                | Carcinomes papillaires type 1             | Non               | 15 carcinomes papillaires de type 1 et 16 de type 2. 3 carcinomes papillaires de type 1 mutés.<br>Un patient porteur de la mutation S1254R métastatique au diagnostic et décédé 10 mois après. |

| Etude                                                                                                                 | Auteur     | Année | Mutation (ADN) | Mutation (Protéine)                                                                   | Exon                                               | Mutation germinale / somatique                     | Histoire familiale | Type de lésion                 | Lésions multiples | Commentaires                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Spectrum of diverse genomic alterations define non-clear cell renal carcinoma subtypes (103)                          | Durinck. S | 2015  | NA             | V1088A<br>I1095T<br>V1110I<br>H1112R<br>F1218I<br>V1206L<br>D1246N<br>M1268T<br>D153Y | 15<br>NA<br>16<br>16<br>NA<br>18<br>19<br>19<br>NA | NA<br>NA<br>NA<br>NA<br>NA<br>NA<br>NA<br>NA<br>NA | NA                 | Carcinome papillaire           | NA                | 10 mutations sur 65 carcinomes papillaires (15%)<br>Mutations de MET mutuellement exclusives avec les mutations de NF2, PTEN, TSC1, MTOR |
| MET abnormalities in patients with genitourinary malignancies and outcomes with c-MET inhibitors (104)                | Jardim. D  | 2015  | NA             | N375S                                                                                 | NA                                                 | NA (décrit comme étant germinale)                  | NA                 | Carcinome papillaire           | NA                | 1 seul cas<br>Survie du patient: 3,8 mois (métastatique)                                                                                 |
| Response to Crizotinib in a patient with MET-mutant papillary renal cell cancer after progression on Tivantinib (106) | Stein MN   | 2015  | A3281T         | H1112L                                                                                | 16                                                 | NA                                                 | Non                | Carcinome papillaire de type 1 | Non               | 1 seul patient.<br>Diagnostic par NGS.                                                                                                   |

Tab 5. Résumé des études ayant retrouvé des mutations de MET dans les carcinomes papillaires du rein

#### A.3.4.1. Sites mutationnels de la protéine MET

Les mutations pathogènes du gène MET entraînent en général une activation de la protéine MET de façon constitutive et indépendante de son ligand. Une grande partie de ces mutations agissent sur le domaine kinase de MET. L'article de Schmidt et al. (100) retrace les sites mutationnels les plus fréquemment mis en cause (cf. fig 12 ci-dessous) : les extrémités N-term et C-term du domaine kinase, le domaine de liaison à l'ATP riche en glycine, le domaine catalytique, le domaine d'activation, la boucle P+1. Certaines mutations (des acides aminés V1110 et Y1248 notamment) agissent en changeant la conformation de la protéine.

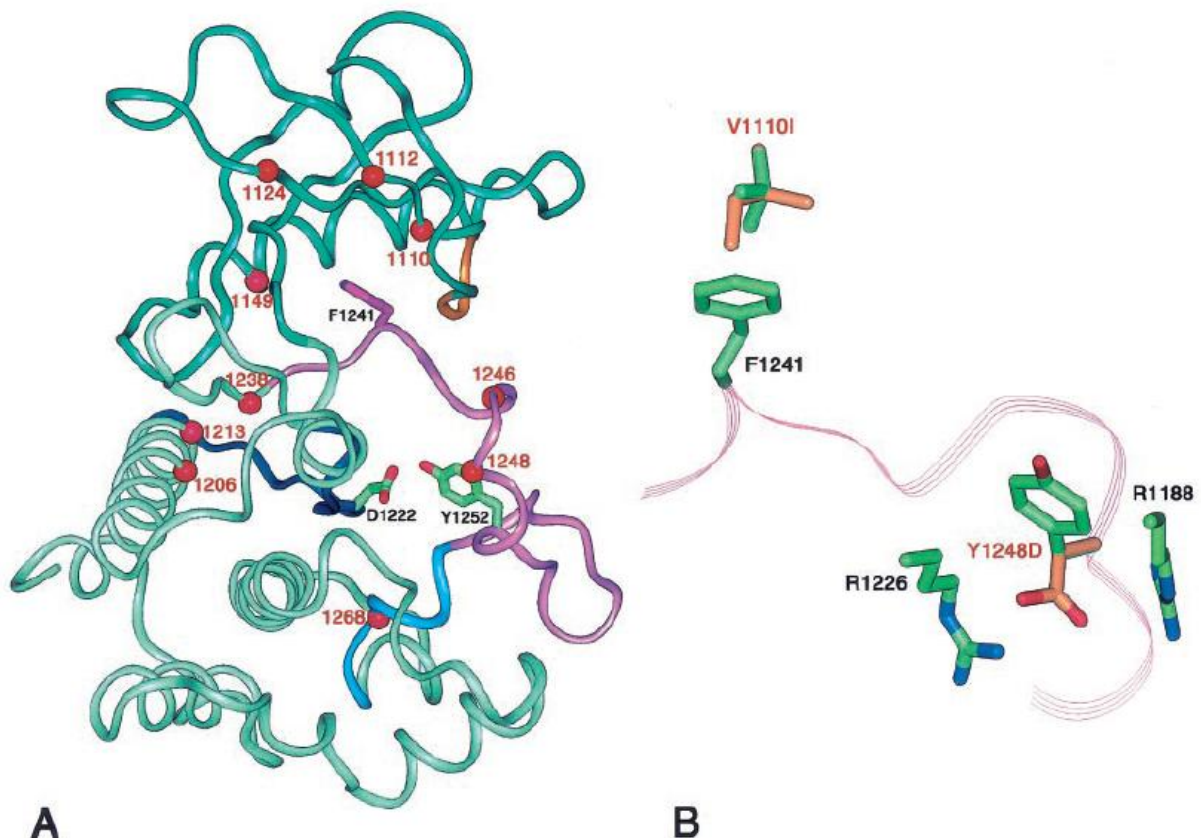


Fig 12. A : Modèle 3D de la forme auto-inhibée du site catalytique du domaine kinase de la protéine MET, avec la localisation des principales mutations (en rouge), et de certains acides aminés d'intérêt (en noir). Extrémité N-term et C-term respectivement en vert sombre et vert clair. Domaine de liaison à l'ATP riche en glycine : orange. Domaine catalytique : bleu sombre. Domaine d'activation : magenta. Boucle P+1 : bleu. B : Modifications de la structure tertiaire de certaines zones de la protéine touchée par une mutation. (100).

La plupart des recherches de mutations portent donc sur les exons correspondants au domaine tyrosine kinase. Mais des anomalies touchant d'autres domaines de la protéine pourraient également être susceptibles d'entraîner des perturbations du fonctionnement normal de l'enzyme, et donc d'être impliqués dans la tumorigénèse. Des mutations du gène MET peuvent ainsi atteindre la partie extracellulaire du récepteur, au niveau du site de fixation du ligand (HGF) du domaine Sema. La

mutation N375S décrite dans les carcinomes pulmonaires et dans un cas de carcinome papillaires du rein en est un exemple (104). Ces mutations créent des perturbations de l'auto-inhibition de la tyrosine kinase, et abaissent le seuil d'activation du récepteur. D'autres mutations touchent le domaine extracellulaire riche en cystéine (exons 5 à 7), la région transmembranaire (exon 13), ou le domaine juxta membranaire (exon 14). Même si elles ont été retrouvées dans certaines séries (100,107), ces anomalies semblent cependant peu fréquentes et ne touchent qu'une faible proportion des carcinomes papillaires du rein.

Enfin, des mutations du site d'épissage sont décrites dans des adénocarcinomes pulmonaires et dans des lignées de cellules gastriques carcinomateuses, aboutissant à l'excision de l'exon 14 et donc à la délétion du domaine juxta membranaire de la protéine (108,109). Ces anomalies ne sont cependant actuellement pas décrites dans les cancers du rein.

#### A.3.4.2. *Mutations impliquées*

Une mutation faux sens du gène MET est retrouvée dans 5 à 13% des carcinomes papillaires du rein (68). Ces mutations sont pour l'instant essentiellement retrouvées dans les carcinomes papillaires de type 1, même si dans l'étude de Lawrie et al. (107), trois sur les 14 cas (21%) de carcinomes papillaires à cellules claires étaient porteurs d'une mutation de MET. Dans l'étude de Xia et al. (61), sur 6 cas de carcinomes papillaires oncocytaires, aucune mutation de MET n'a été retrouvée sur les exons 14 à 21.

Ces mutations sont aussi bien retrouvées dans des familles atteintes de carcinomes papillaires héréditaires, que dans des cas sporadiques. Certains auteurs (97,99–101,105–107) ont retrouvé des mutations germinales du gène MET chez des patients sans histoire familiale. Mais la maladie étant asymptomatique et donc difficilement décelable hors contexte, des patients atteints de carcinomes papillaires héréditaires peuvent alors déclarer n'avoir aucun antécédents familiaux. Une autre explication est possible : ces mutations germinales pourraient correspondre à des mutations de novo.

- Mutation de l'exon 14 : T1010I (aussi connue sous le nom de T992I)

La mutation T1010I est retrouvée dans 3 cas (21%) d'une série de 14 carcinomes papillaires à cellules claires, et à l'état germlinal chez un patient porteur d'un carcinome papillaire dans le contexte d'un syndrome familial (100,107). Elle a également été retrouvée dans des leucémies myéloïdes aiguës, des cancers du poumon, du sein, ou dans des mésothéliomes. Son caractère pathogène fait encore débat (100,107,110,111). Elle augmenterait l'activité kinase de MET en inhibant la phosphorylation d'un acide aminé situé à proximité qui permet normalement d'inhiber MET (107).

- Mutation de l'exon 15 : V1088A

La mutation V1088A (56,103) est située sur l'exon 15. Elle est proche du domaine tyrosine kinase et du domaine de liaison à l'ATP. Elle a été retrouvée chez une femme de 54 ans porteuse d'un carcinome papillaire de type 1 de grade 2 de Führman. Des études *in silico* et *in vivo* sont en faveur de leur potentiel pathogène via l'activation constitutive de la protéine MET (103).

- Mutations de l'exon 16 : V1110I, H1112L/Y/R, H1124D

La mutation V1110I est retrouvée dans plusieurs études (96,98,100,102,103). La mutation affecte le sous-domaine riche en glycine du site de liaison à l'ATP de la protéine MET, hautement conservé entre les tyrosines kinases. La mutation homologue V1110I a par ailleurs été décrite dans le gène TK v-erbB codant pour le récepteur à l'EGF, qui est impliqué dans de nombreux processus pathologiques. Dans l'étude de Durinck et al (103), les analyses *in silico* et *in vivo* réalisées plaident également en faveur du potentiel pathogène de cette mutation. Le remplacement de la valine 1110 par l'isoleucine permet d'éliminer l'encombrement stérique du domaine d'activation qui empêche l'activation de la protéine (100). Cette mutation a parfois été associée à une survenue particulièrement précoce de carcinomes papillaires du rein dans un contexte héréditaire, avec un âge moyen au diagnostic de 46 ans (98). Pour d'autres auteurs, les patients porteurs de cette mutation deviennent symptomatiques de façon tardive, et la pénétrance de la maladie associée est faible (102).

- Dans l'étude de Salvi et al. (96), la mutation V1110I était présente à l'état germlinal et hétérozygote chez une femme de 45 ans atteinte de carcinomes papillaires rénaux multiples et bilatéraux, sans contexte familial héréditaire. Cette anomalie a été retrouvée chez la sœur et le père de la patiente, qui ne présentaient aucune tumeur rénale. Le père avait cependant un antécédent de GIST à 26 ans. Les GIST étant dues à des anomalies du récepteur tyrosine kinase c-KIT, dont les mécanismes d'action sont proches de ceux de c-MET, il est possible que la mutation V1110I du père du patient ait joué un rôle dans le développement de cette tumeur, et ce d'autant plus en sachant qu'un cas possédant à la fois un carcinome papillaire du rein et une GIST a déjà été décrit.
- Dans l'étude de L Schmidt et al. (100), cette mutation est décrite chez 3 patients âgés de 39, 43, et 55 ans provenant des Etats-Unis, de Suède, et d'Allemagne, dont un avait un contexte familial évocateur de carcinome papillaire du rein héréditaire. Bien que les deux autres patients n'aient aucune histoire familiale, la mutation était retrouvée à l'état germlinal dans les trois cas.
- Dans l'étude de Wadt K et al. (98), la mutation V1110L a été identifiée chez une famille atteinte de carcinome papillaire héréditaire du rein: le cas index et son frère présentaient de multiples adénomes papillaires, ainsi que 2 carcinomes papillaires chacun, de type 1 et

de type 2. Le frère avait aussi un astrocytome kystique vers T10-T12 à 22 ans. La mère est morte d'un carcinome rénal.

- Dans l'étude de Olivero et al. (102), cette mutation n'a été retrouvée que chez un patient de 28 ans, à l'état germlinal dans le cadre d'un syndrome familial de carcinomes papillaires héréditaires. Ce patient était atteint bilatéralement par plus de 10 carcinomes papillaires de type 1. La sœur du patient (âgée de moins de 30 ans) était porteuse de la mutation, mais asymptomatique.

Les mutations H1112L/Y/R (56,100,101,103,105) sont immédiatement adjacentes au codon 1110, site de la mutation V1110I. Cette région est nécessaire à la fixation de l'ATP, et au maintien de l'orientation des lobes C-term et N-term du domaine tyrosine kinase.

- La mutation H1112L a été retrouvée dans un cas de carcinome papillaire de type 1 métastatique, chez un patient en échec thérapeutique. Elle a été découverte grâce à l'utilisation de techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS) et a permis d'obtenir une réponse thérapeutique après la mise du patient sous Crizotinib (106). Elle est également décrite à l'état somatique chez un patient de 50 ans sans histoire familiale qui présentait une tumeur unilatérale.
- La mutation H1112Y a été retrouvée à l'état germlinal chez un patient de 47 ans sans contexte familial avec des carcinomes papillaires rénaux bilatéraux, et à l'état somatique chez un patient de 56 ans sans contexte familial qui présentait des tumeurs unilatérales. Elle a aussi été retrouvée chez un homme de 59 ans porteur d'un carcinome papillaire de type 1 de grade 3 de Führman.
- La mutation H1112R est retrouvée hors contexte de carcinomes papillaires héréditaires chez deux patients présentant des tumeurs multiples. Elle est aussi décrite dans le cadre de carcinomes papillaires héréditaires chez quatre familles, (97,101,105).

La mutation H1124D (100) est située à proximité du site de fixation de l'ATP et des acides aminés hautement conservés 1126 (alanine) et 1128 (lysine). Elle a été retrouvée à l'état somatique.

- Mutations de l'exon 17 : M1149T, S1159W, H1180Y

Dans l'étude de Sanders et al. (68), la mutation M1149T a été détectée dans un carcinome papillaire de type 1 avec un déséquilibre allélique en 3p. Cette mutation est également retrouvée dans deux familles de patients porteurs de carcinome papillaire héréditaire (99). Dans ces familles, tous les cas mutés étaient malades.

Deux nouvelles mutations, S1159W et H1180Y, ont été retrouvées dans l'étude d'Albiges L et al. qui portait sur 51 carcinomes papillaires de type 1 (95). Ces mutations affectent la partie intracellulaire du

domaine tyrosine kinase de MET, et ont un effet pathogène potentiel d'après les études *in silico* effectuées.

- Mutations de l'exon 18 : L1213F/I, V1206L

Les deux mutations L1213F et L1213I ont été décrites dans l'étude d'Albiges L et al (95). Ces mutations affectent la partie intracellulaire du domaine tyrosine kinase de MET. D'après les études *in silico* effectuées, elles ont un effet pathogène potentiel.

La mutation V1206L est retrouvée dans plusieurs études, essentiellement à l'état germinale (95,97,99,103). Les analyses *in silico* et *in vivo* réalisées indiquent qu'elle est susceptible d'entraîner une activation constitutive de la protéine MET.

- Mutations de l'exon 19 : V1238I, Y1248H/D/C, M1268T, D1246N/H, S1254R

La mutation V1238I n'est pour l'instant retrouvée que dans les carcinomes papillaires héréditaires.

La substitution de l'acide aminé Y1248 par les chaînes latérales polaires d'un acide aspartique, d'une histidine, ou d'une cystéine favoriserait la forme activée de la protéine en éliminant l'encombrement stérique qui empêche l'activation de la protéine au niveau du site d'activation (100).

- La mutation Y1248H (99) a été retrouvée chez un patient porteur d'un carcinome papillaire rénal bilatéral (à 56 ans) associé à un carcinome de l'estomac (à 45 ans), et à un carcinome rectal (à 60 ans), mais sans contexte familial de maladie héréditaire.
- La mutation Y1248D (100) a été retrouvée à l'état germinale chez un patient de 52 ans sans contexte familial présentant des carcinomes papillaires du rein bilatéraux.
- La mutation Y1248C est également décrite dans plusieurs études (97,99,100).

La mutation somatique M1268T touche un codon homologue du gène RET (M918T) à l'origine des néoplasies endocriniennes multiples de type 2B et du cancer médullaire de la thyroïde (93,96,99). Les analyses *in silico* et *in vivo* réalisées sont en faveur du potentiel pathogène de la mutation (103). Cette mutation a été détectée dans plusieurs études (96,99,100,103).

Les deux mutations portant sur le codon 1246 du gène MET (D1246N et D1246H) ont également été décrites sur un codon homologue du gène c-KIT (D816V) (93,99,103). La mutation D1246N a été retrouvée chez une femme porteuse d'un carcinome papillaire bilatéral dont la mère avait un cancer du rein (99).

La mutation S1254R (56) est située dans la boucle d'activation de la protéine. Son rôle pathogène est encore inconnu. Elle a été retrouvée chez un homme de 51 ans porteur d'un carcinome papillaire de

type 1 de grade 2 de F hrman. Ce patient présentait des métastases pulmonaires au diagnostic, et est décédé 10 mois après. Il était traité par sunitinib.

- Autres mutations : N375S, I1095T, F1218I, D153Y

La mutation N375S de l'exon 2 de MET (104), qui affecte le domaine Sema extracellulaire, est décrite chez un patient au stade métastatique. Le décès est survenu 3,8 mois après le diagnostic.

Les mutations I1095T et F1218I sont situées au niveau du domaine kinase de MET. Les études in silico (localisation de l'acide aminé muté au sein de la structure tridimensionnelle de la protéine) et in vivo (expression de la mutation par des cellules NIH3T3) sont en faveur de l'effet pathogène de ces anomalies (103).

La mutation D153Y est située au niveau du domaine extracellulaire de la protéine. Les études in silico et in vivo réalisées sont en faveur de l'effet pathogène de cette mutation (103).

#### *A.3.4.3. Potentiel pathogène des mutations de MET dans les carcinomes papillaires du rein*

L'effet pathogène des mutations de MET est illustré par plusieurs études (73,100,103) qui analysent l'action de ces mutations en les transfectant dans des cultures cellulaires de type NIH3T3, et en inoculant ces cellules en sous cutané dans des souris nude athymiques. Les cas MET mutés présentent une activité et un niveau de phosphorylation de la protéine MET plus importants que le phénotype sauvage, et ont plus tendance à former des agglomérats cellulaires, indiquant un potentiel tumoral. De plus, les souris nude athymiques dans lesquels des cellules NIH3T3 porteuses de mutations de MET développent des tumeurs peu différenciées, alors qu'aucune souris ne développe de tumeur lorsqu'on leur inocule des cellules de phénotype sauvage pour le gène MET. Il existe une corrélation entre ces trois paramètres.

Le potentiel pathogène varie en fonction de la mutation impliquée (73,93) :

- Les mutations M1268T et Y1248H sont celles qui ont le plus haut niveau de phosphorylation de MET, qui forment le plus d'agrégats tumoraux, et dont les souris porteuses de ces mutations forment le plus fréquemment des tumeurs.
- Les mutations Y1248D et H1112Y ont un niveau de phosphorylation intermédiaire, similaire à la mutation Y1248H, mais produisent une faible quantité d'agrégats tumoraux.
- Les mutations D1246H, D1246N, et Y1248C ont un niveau de phosphorylation de MET, un taux de formation d'agrégats tumoraux, et un potentiel oncogénique chez les souris nude athymique intermédiaire entre les deux précédentes mutations et le contrôle négatif (MET sauvage).

- Les mutations V1238I, V1206L, M1149T, V1110I, H1112L, et H1124D ont un faible taux de phosphorylation de MET. Des agrégats tumoraux ne sont formés en faible quantité qu'avec les trois dernières mutations. Mais les souris nude athymiques porteuses des trois premières mutations développent quand même des tumeurs dans plus de 50% des cas.
- Les cellules porteuses des mutation H1112R, V1088A, I1095T, F1218I, et D153Y montrent un niveau de phosphorylation plus élevé que les cellules non mutées, confirmant l'activation constitutive de la protéine induite par ces anomalies (103).

| Met construct* | Met<br>phos-<br>phorylation† | Focus<br>formation‡<br>#foci/μg DNA | Tumor formation§                         |                                     |
|----------------|------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------|
|                |                              |                                     | # mice with<br>tumors/# mice<br>injected | Mean tumor<br>size, mm <sup>2</sup> |
| Wild type      | —                            | 0                                   | 0/14¶                                    | 0¶                                  |
| M1268T(s)      | +++                          | >300                                | 8/8                                      | 216 ± 77                            |
| Y1248H(s)      | ++                           | 156 ± 16                            | 8/8                                      | 100 ± 40                            |
| D1246H(s)      | ++                           | 119 ± 16                            | 8/8                                      | 60 ± 52                             |
| D1246N(g)      | ++                           | 147 ± 5                             | 9/9                                      | 50 ± 25                             |
| Y1248C(g)      | ++                           | 115 ± 11                            | 7/8                                      | 77 ± 89                             |
| V1238I(g)      | ++                           | 0                                   | 5/8                                      | 13 ± 15                             |
| V1206L(g)      | +                            | 0                                   | 6/6                                      | 50 ± 32                             |
| M1149T(g)      | +                            | 0                                   | 4/8                                      | 46 ± 56                             |

Tab 6. Activité et potentiel oncogénétique de lignées cellulaires et souris athymiques MET mutées (73)

R. Graveel et al. (112) illustre également le potentiel pathogène des mutations de MET. Son étude analyse des souris knock-in dans lesquelles les mutations D1226N, M1248T, et Y1228C ont été introduites, les deux premières mutations ayant été retrouvées dans des carcinomes papillaires du rein chez l'Homme, en faisant également varier le micro-environnement. Les résultats de l'étude soulignent le fait que des mutations ponctuelles de MET sont capables d'initier la tumorigenèse. Les tumeurs développées étaient différentes (carcinomes mammaires, pulmonaires, des glandes salivaires, sarcomes...) selon le type de mutation et le micro-environnement cellulaire associé.

La pathogénicité de la mutation T1010I n'est pas clairement établie. Certains auteurs considèrent cette altération comme un polymorphisme, puisqu'elle n'entraîne ni formation d'agrégats tumoraux, ni augmentation du niveau de phosphorylation de MET lorsqu'elle est transfectée dans des cellules NIH3T3 (100,111). D'autres auteurs décrivent par contre une capacité de tumorigenèse accrue dans des souris nudes athymiques porteuses de cette mutation par rapport aux souris de type sauvage (110).

Des polymorphismes, non impliqués dans la tumorigenèse, sont aussi décrits : A2138G (exon 7) et C3223T (exon 14) (49).

#### A.3.4.4. *Analyse histologique des carcinomes papillaires porteurs d'une mutation du gène MET*

En 1999, l'étude de Lubensky et al. (97) analyse les particularités histologiques de 109 carcinomes papillaires du rein ayant une mutation de MET à partir de 29 patients provenant de six familles de carcinomes papillaires héréditaires, et de cinq patients sans histoire familiale de cancer rénal. Ces tumeurs sont comparées avec 25 carcinomes rénaux d'architecture papillaire ou tubulopapillaire prédominante issues de 25 patients non mutés pour le gène MET. Tous les patients avec des antécédents familiaux avaient des tumeurs rénales multiples et bilatérales. Les tumeurs mesuraient de 0,6 à 11 cm et possédaient fréquemment une pseudo-capsule avec parfois des artefacts de rétraction. Toutes les tumeurs MET mutées étaient des carcinomes papillaires de type 1, avec une architecture tubulopapillaire ou papillaire. Les papilles étaient fines, courtes, avec un axe fibro-vasculaire peu épais. Il n'y avait pas de secteur sarcomatoïde. Certains patients présentaient des caractéristiques particulières :

- Six patients avaient des zones d'architecture solide dans leurs tumeurs.
- Dans trois membres de deux familles différentes, les tumeurs avaient des zones « adénome métanéphrique-like », caractérisées par des formations papillaires complexes ressemblant à des structures gloméruloïdes. Ces deux familles étaient porteuses de la mutation H1112R.
- Focalement, des zones comportant des cellules éosinophiles étaient présentes dans les tumeurs de neuf patients avec des antécédents de carcinome papillaire héréditaire.
- Les tumeurs étaient de grade de Führman 1 ou 2 sauf pour neuf patients ayant un contexte familial, dont les tumeurs présentaient des zones de grade 3.
- Les tumeurs d'une des familles, qui portait la mutation M1149T, étaient composées de cellules dont les noyaux incisurés se chevauchaient.
- Chez deux patients portant les mutations M1149T et H1112R, les papilles étaient dépourvues de macrophages spumeux et de psammomes. Ces derniers n'étaient présents que chez 14 patients.
- Des foyers de cellules claires représentant entre 1% et 70% de la surface tumorale étaient fréquemment retrouvés. Comme le carcinome à cellules claires classique, ces cellules contenaient des lipides et du glycogène dans leur cytoplasme. Néanmoins, les noyaux étaient petits et basophiles. De plus, le réseau vasculaire caractéristique du carcinome à

cellules claires n'était pas présent. Ces foyers contenaient également des structures d'architecture papillaire.

- Des adénomes papillaires ou des lésions d'architecture papillaire de moins de 5 mm ont été retrouvés chez environ 76% des patients. Chez quatre patients provenant d'une famille porteuse de la mutation germinale H1112R, ces lésions étaient nombreuses. Cependant l'analyse des deux reins d'une patiente de 21 ans portant cette même mutation ne retrouvait aucune anomalie.
- Quatre autres patients ont développé des métastases ganglionnaires, pulmonaires, ou dans les muscles striés. Ces patients étaient porteurs de carcinomes papillaires héréditaire de type 1 possédant les mutations germinales H1112R et M1149T. Les métastases avaient l'aspect morphologique des tumeurs primitives.

| Mutation   | Patient no.          | Patient Age/Sex | No. PRC examined | Architecture*            | Histology*           | Fuhrman nuclear grade* (1-4) | Clear cells* (%) | Foamy macrophage/psammoma bodies* | Hemorrh/necrosis* | No. PA; no. microscopic lesions | Metastases                        |
|------------|----------------------|-----------------|------------------|--------------------------|----------------------|------------------------------|------------------|-----------------------------------|-------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| M1149T (g) | T41-76 <sup>†</sup>  | 42F             | 2                | pap/tubpap/solid         | bas/eos <sup>‡</sup> | 2-3                          | 10               | yes/no                            | yes/yes           | NA                              | Skeletal muscle                   |
|            | N1124-76             | 51F             | 1                | pap/tubpap/solid         | bas                  | 2-3                          | 10               | yes/yes                           | yes/yes           | NA                              |                                   |
|            | 4371                 | 53F             | 1                | tubpap/pap               | bas                  | 2                            | 40               | yes/yes                           | no/no             | NA                              | Lung                              |
|            | 4374                 | 34F             | 1                | pap                      | bas                  | 2-3                          | 50               | yes/no                            | yes/yes           | NA                              |                                   |
|            | 0260-69              | 37F             | 2                | pap/tubpap               | bas                  | 1-2                          | 30               | yes/yes                           | yes/no            | 1; 5                            |                                   |
|            | 0690-68 <sup>†</sup> | 43M             | 2                | pap/tubpap               | bas                  | 1-2                          | 30               | no/no                             | no/no             | 1; 4                            |                                   |
|            | 4375                 | 29F             | 1                | pap                      | bas/eos              | 2                            | 20               | yes/no                            | yes/no            | NA                              |                                   |
|            | 4813                 | 42F             | 1                | pap/solid                | bas/eos              | 2-3                          | 0                | yes/no                            | no/no             | NA                              |                                   |
|            | 5227                 | 64F             | 1                | pap                      | bas                  | 2                            | 70               | yes/no                            | yes/no            | NA                              |                                   |
|            | 5228                 | 54F             | 1                | pap                      | bas                  | 2                            | 50               | yes/yes                           | yes/no            | NA                              |                                   |
| V1206L (g) | 5935                 | 60F             | 5                | pap/tubpap               | bas                  | 1-2                          | 30               | yes/yes                           | yes/yes           | 5; 3                            |                                   |
| H1112R (g) | 4599                 | 45M             | 40               | pap/tubpap/solid/MA-like | bas/eos              | 1-2                          | 70               | yes/yes                           | no/no             | 13; 36                          | Lymph nodes, lung                 |
|            | 3740 <sup>†</sup>    | 72M             | 2 mets           | Kidney NA for evaluation |                      |                              |                  |                                   |                   |                                 |                                   |
|            | 5226                 | 55M             | 2                | pap/tubpap               | bas/eos              | 2-3                          | 50               | yes/no                            | yes/yes           | 0; 3                            |                                   |
|            | 6092-92              | 72M             | 6                | pap                      | bas                  | 2                            | 40               | yes/yes                           | yes/no            | none                            |                                   |
|            | 3766                 | 40M             | 1                | pap                      | bas                  | 2                            | 40               | yes/no                            | yes/no            | 0; 2                            |                                   |
|            | 4967                 | 21M             |                  |                          |                      |                              |                  |                                   |                   |                                 | Lung, skeletal muscle, lymph node |
|            | 5161                 | 50F             | 2                | tubpap                   | bas/eos              | 1-2                          | 70               | yes/yes                           | yes/no            | mult; mult                      |                                   |
|            | 5100                 | 42M             | 3                | pap/tubpap               | bas                  | 2                            | 20               | yes/yes                           | no/no             | mult; mult                      |                                   |
|            | 5126                 | 48M             | 3                | pap/tubpap               | bas                  | 1-2                          | 20               | yes/yes                           | yes/yes           | mult; mult                      |                                   |
|            | 5153 <sup>†</sup>    | 57M             | 2 mets           | Kidney NA for evaluation |                      |                              |                  |                                   |                   |                                 |                                   |
|            | 5011                 | 47F             | 4                | pap/tubpap/solid/MA-like | bas                  | 1-2                          | 20               | yes/no                            | yes/yes           | 0; 1                            |                                   |
|            | 5154                 | 56F             | 1                | pap/tubpap               | bas                  | 1-2                          | 10               | yes/yes                           | yes/yes           | 0; 6                            |                                   |
|            | 5052                 | 36F             | 1                | pap/tubpap/solid         | bas                  | 1-2                          | 50               | no/no                             | no/no             | 0; 2                            |                                   |
|            | 5151                 | 33F             | 2                | pap/tubpap/MA-like       | bas/eos              | 2-3                          | 1                | yes/no                            | no/no             | 15; 21                          |                                   |
|            | 5020                 | 45M             | 4                | pap/tubpap               | bas/eos              | 2-3                          | 10               | yes/yes                           | yes/yes           | 3; 9                            |                                   |
|            | 5150                 | 69F             | 2                | pap/tubpap               | bas                  | 2                            | 20               | yes/no                            | yes/no            | mult; mult                      |                                   |
|            | 5946                 | 41F             | 13               | pap/tubpap               | bas/eos              | 2-3                          | 30               | yes/yes                           | yes/yes           | 15; 29                          |                                   |
|            | 2400-74              | 45F             | 1                | pap/tubpap               | bas                  | 1-2                          | 1                | yes/no                            | yes/yes           | NA                              |                                   |
|            | 6088                 | NA              | 1                | pap/tubpap               | bas                  | 1-2                          | 10               | yes/no                            | yes/no            | none                            |                                   |
| Y1248D (g) | 6059                 | NA              | 2                | pap/tubpap               | bas                  | 1-2                          | 1                | yes/no                            | yes/no            | 2; 0                            |                                   |
| M1268T (g) | 6082                 | NA              | 1                | pap/tubpap               | bas                  | 1-2                          | 1                | yes/no                            | yes/no            | none                            |                                   |
| H1124D (s) | 6052                 | NA              | 1                | tubpap                   | bas                  | 1-2                          | 15               | yes/no                            | no/no             | none                            |                                   |
| Y1248C (s) | 6046                 | NA              | 1                | tubpap/solid             | bas                  | 2                            | 0                | yes/yes                           | yes/no            | none                            |                                   |

Age, age at the time of diagnosis; PRC, papillary renal carcinoma; PA, papillary adenoma; hemorrh, hemorrhage; pap, papillary; tubpap, tubulopapillary; MA-like, metanephric adenoma-like; bas, chromophil basophilic (7); NA, not available; mult, multiple. (g): **germinale**; (s): **somatique**

\*Combined histopathological characteristics present in tumors from each patient.

<sup>†</sup>Patients with metastases.

<sup>‡</sup>Eos-eosinophilic cytoplasm when seen was present focally only and all tumors met the criteria of PRC, type 1 (9).

Tab 7. Caractéristiques histopathologiques des carcinomes papillaires rénaux c-MET mutés chez 34 patients de l'étude de Lubensky et al. (97)

### A.3.5. MET dans les autres cancers

#### A.3.5.1. Surexpression de MET

c-MET a originellement été décrit dans les années 1980 dans des lignées cellulaires d'ostéosarcome humain traitées par un carcinogène, le N-méthyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine. Dans ces lignées, il existait un réarrangement chromosomique qui fusionnait le domaine tyrosine kinase de MET à TPR, une région promotrice d'aval. La translocation TPR-MET a été retrouvée chez des humains dans des lésions précurseurs de cancer gastrique et dans la muqueuse gastrique adjacente d'aspect normale, indiquant que cette anomalie pourrait être un précurseur des cancers gastriques.

D'autres mécanismes d'altération de la voie médiée par MET/HGF peuvent expliquer la survenue de carcinomes (104) (91,93). La surexpression de MET est en effet fréquemment observée, notamment dans 80% des cancers gastriques ou rénaux. Cette surexpression peut avoir diverses origines : des mécanismes d'amplifications géniques, une augmentation de la transcription de MET par différents oncogènes (comme Ras, Ret, ou v-ets), des mécanismes d'augmentation de la sécrétion de l'HGF, ou une inactivation de p53 (qui régule le micro-ARN miR-34b intervenant dans la répression de l'expression de MET).

Une augmentation de l'expression de MET peut ainsi survenir sans qu'aucune mutation de MET ne soit retrouvée. Ainsi dans une étude de Schmidt et al. (100), aucune mutation n'a été retrouvée sur 199 tumeurs humaines sporadiques comprenant des carcinomes pancréatiques, coliques, des carcinomes papillaires de la thyroïde, des mélanomes malins, des tumeurs de Wilms, des gliomes, et des tumeurs prostatiques et de la vessie.

Des amplifications du gène MET avec surexpression de la protéine et activation constitutive de l'activité kinase ont été décrites dans les carcinomes gastriques, œsophagiens, coliques, et les médulloblastomes. Dans ces cas-là, l'amplification du gène MET a été acquise au cours du développement de la tumeur. Les carcinomes pulmonaires non à petites cellules résistants aux inhibiteurs de l'EGFR sont le siège d'une amplification du gène MET (113). Dans cette pathologie, une association d'inhibiteurs de EGFR et MET pourrait donc être utilisée.

Une surexpression de la protéine MET due à une up-régulation transcriptionnelle, indépendamment d'une amplification du gène MET, est un mécanisme oncogénétique fréquemment retrouvé dans de nombreux cancers, dont les carcinomes thyroïdiens, colorectaux, ovariens, pancréatiques, pulmonaires, et mammaires par exemple. L'hypoxie qui règne au centre de la tumeur est un facteur d'activation de MET, via le facteur de transcription inductible par l'hypoxie HIF1 $\alpha$ , qui est lui-même régulé par la concentration intracellulaire en oxygène.

La surexpression de HGF dans le stroma de certains cancers pourrait également jouer un rôle dans la dissémination métastatique et l'agressivité de la tumeur.

#### A.3.5.2. *Mutation de MET*

Plus de 150 mutations de MET sont décrites dans de nombreux cancers (carcinomes pulmonaires à petites cellules ou non à petites cellules, adénocarcinomes gastriques, rénaux, et dans les mésothéliomes). Ces mutations intéressent le domaine sema de la protéine (partie extracellulaire), le domaine juxta-membranaire, ou les régions introniques (112). Elles sont en général différentes de celles retrouvées dans les carcinomes papillaires du rein (93).

Les mutations somatiques du domaine tyrosine kinase T1191I, K1262R, et M1268I ont été retrouvées dans des carcinomes hépatocellulaires atteignant des enfants. La mutation somatique Y1253D a été décrite dans les métastases de carcinomes épidermoïdes d'origine ORL, et la mutation somatique N1118Y dans les métastases de cancers colorectaux (93).

Des mutations atteignant le domaine Sema ont été découvertes : E168D, L229F, S323G, N375S, M431V, N454I. Les trois dernières anomalies sont décrites dans des mésothéliomes (93).

Plus rarement, les mutations germinales (P1009) ou somatiques (R988C, S1058P, N948S) du domaine juxta-membranaire, ou des mutations conduisant à des processus d'épissage alternatif aboutissant à une excision complète de ce domaine sont possibles (93).

La mutation Y1021F observée dans les carcinomes pulmonaires non à petites cellules atteint le domaine de liaison de c-Cbl, empêchant l'interaction de cette protéine avec MET, ce qui a pour effet d'augmenter la stabilité de la protéine MET à l'état activé (93).

#### **A.3.6. Etude de MET en immunohistochimie**

L'anticorps anti c-MET est habituellement utilisé pour rechercher des surexpressions de MET. Il ne reflète pas le statut mutationnel du gène.

Plusieurs anticorps sont disponibles pour détecter le gène MET en immunohistochimie :

- Anticorps polyclonal de lapin contre la protéine MET humaine (1 :80, Novocastra, Newcastle, U.K.). Dans l'étude de J.S. Choi, M.-K. Kim, J.W. Seo et al. (114), cet anticorps est utilisé en employant le système EnVision (DAKO, Glostrup, Denmark) basé sur une réaction à la peroxydase en deux étapes après récupération de l'antigène via un passage au four à microondes pendant 5 min à 800 W pour maintenir la température du tampon (0.01 M citrate, pH 6.0) à environ 100°C. Le chromogène utilisé est la diaminobenzidine.
- Clone DQ13 : dans l'étude de Gontero et al. (48), cet anticorps est utilisé sur des lames préalablement placées dans une solution de 10 mM de tampon citraté au pH 6, puis chauffées au micro-onde à 750 W pendant 5 min. Les lames sont marquées grâce à la méthode streptavidine – biotine (LSAB2 pre-diluted System kit, Dako) en utilisant le diaminobenzidine 3,3-tetrachloride comme chromogène.
- Anticorps polyclonal anti c-MET (c-MET c-12, dilution : 1 :50, Santa Cruz Biotechnology, USA), en association avec un complexe de révélation basé sur le complexe streptavidine – biotine). Dans cette étude (115), le test était considéré comme négatif lorsqu'aucune cellule tumorale n'était positive, ou lorsque moins de 50% des cellules

tumorales étaient marquées. Quand plus de 50% des cellules tumorales étaient marquées au niveau des membranes cytoplasmiques, le test était considéré comme positif.

- Anticorps monoclonal de lapin, clone SP44 (kit fourni par Ventana).

Le marquage est considéré comme positif lorsqu'il est membranaire, avec ou sans marquage cytoplasmique. Dans l'étude de J.S. Choi, M.-K. Kim, J.W. Seo et al. (114), le seuil de positivité était fixé à 5% de cellules marquées, et gradé en 1+ lorsque moins de 50% des cellules sont positives et 2+ si plus de 50% des cellules sont marquées. L'intensité du signal était gradée en faible, modéré, fort. L'étude de Gontero et al. (48) ne retenait qu'un marquage cytoplasmique sur plus de 30% des cellules tumorales pour affirmer la positivité de la technique immunohistochimique.

Dans le parenchyme rénal normal, MET est exprimé par les cellules épithéliales du tube contourné proximal, du tube collecteur, et de l'anse de Henlé, par les cellules mésenchymateuses glomérulaires, et par les cellules endothéliales (113,116). Ces structures constituent donc des témoins positifs internes. Le glomérule, le tube contourné distal, et le stroma sont négatifs.

Dans le cancer du rein, l'expression de MET est fonction du type histologique (48,114,115): l'expression est intense et diffuse dans les carcinomes des tubes collecteurs et dans 90% des carcinomes papillaires du rein quel que soit le type 1 ou 2. Dans ces derniers, le marquage est membranaire (au niveau intercellulaire et basolatéral), associé ou non à un marquage cytoplasmique. Il est absent ou focal et cytoplasmique dans les carcinomes à cellules claires ou les carcinomes chromophobes. Lorsqu'un marquage est quand même retrouvé sur un carcinome à cellules claires, il est corrélé avec plusieurs facteurs de mauvais pronostic tels qu'un haut grade nucléaire, un contingent sarcomatoïde, une invasion des vaisseaux lymphatiques (114).

Sur 45 patients, l'étude de Gontero et al. (48) ne retrouvait que 29% de carcinomes papillaires positifs (en ne retenant que le marquage cytoplasmique). Les cas positifs étaient plus souvent de type 2. Il n'y avait aucune corrélation avec la survie.

| MET                                  | Negative        | 1+       | 2+       | Total |
|--------------------------------------|-----------------|----------|----------|-------|
| Renal cell carcinomas                | 77 (53%)        | 45 (31%) | 23 (16%) | 145   |
| Conventional renal carcinoma         | 53 (55%)        | 43 (45%) | 0 (0%)   | 96    |
| Papillary renal carcinoma            | 2 (10%)         | 0 (0%)   | 18 (90%) | 20    |
| Type 1                               | 1 (8%)          | 0 (0%)   | 12 (92%) | 13    |
| Type 2                               | 1 (14%)         | 0 (0%)   | 6 (86%)  | 7     |
| Chromophobe renal carcinoma          | 22 (11*) (92%)  | 2 (8%)   | 0 (0%)   | 24    |
| Typical type                         | 16 (89%)        | 2 (11%)  | 0 (0%)   | 18    |
| Eosinophilic type                    | 6 (100%)        | 0 (0%)   | 0 (0%)   | 6     |
| Collecting duct carcinoma            | 0 (0%)          | 0 (0%)   | 5 (100%) | 5     |
| Urothelial carcinoma of renal pelvis | 2 (8%)          | 0 (0%)   | 23 (92%) | 25    |
| Oncocytoma                           | 12 (11*) (100%) | 0 (0%)   | 0 (0%)   | 12    |

\*, faint cytoplasmic staining.

1+, reactive in <50% of tumor cells; 2+, reactive in  $\geq 50\%$  of tumor cells.

Tab 8. Expression de MET en immunohistochimie en fonction du type histologique dans les cancers du rein (114)

Les 2 cas mutés (G3522A et T3997C) de l'étude de Salvi et al. (96) présentaient une surexpression de c-MET en immunohistochimie. Le marquage était cytoplasmique et membranaire. Dans le parenchyme rénal normal, le cytoplasme des cellules des tubes rénaux était marqué, mais de façon moins intense (117).

Il a également été démontré que les carcinomes colo-rectaux, les adénocarcinomes gastriques, et les carcinomes pulmonaires non à petite cellules exprimaient c-MET en immunohistochimie (113).

#### A.4. LES BIOTHERAPIES DANS LES CARCINOMES PAPILLAIRES DU REIN

Jusqu'en 2005, les carcinomes rénaux métastatiques étaient essentiellement traités par interféron (IFN) et interleukine-2 (IL-2). Puis des combinaisons associant le bevacizumab et l'interféron ont été testées, pour devenir le traitement de référence. Actuellement, d'autres associations telles que le bevacizumab avec des inhibiteurs du récepteur tyrosine kinase au VEGF ou avec des inhibiteurs de mTOR sont à l'étude.

Plusieurs biothérapies sont donc utilisées dans le traitement des carcinomes rénaux métastatiques (118). Grâce à ces traitements, la médiane de survie est actuellement de plus de 2 ans pour les carcinomes à cellules claires.

Les biothérapies actuellement disponibles sont constituées de :

- 4 inhibiteurs généraux des récepteurs tyrosine kinase : ces molécules ciblent les récepteurs tyrosine kinase de manière non spécifique. Le sorafenib cible VEGFR, PDGFR, c-kit, Flt-3, et Raf-1. Le sunitinib cible VEGFR, PDGFR, c-kit, et Flt-3. Le pazopanib cible VEGFR, PDGFR, et c-kit. L'axitinib est plus spécifique au VEGFR que les autres.
- Un anti VEGF monoclonal (bevacizumab), en association à l'interféron  $\alpha 2a$ . Cet anti VEGF inhibe de manière très spécifique le récepteur tyrosine kinase au VEGF.
- 2 inhibiteurs de la cible de la rapamycine (mTOR) : temsirolimus et everolimus.

De nouvelles cibles thérapeutiques sont actuellement à l'étude. Les inhibiteurs de PD-1/PDL-1, le Nivolumab par exemple, attaquent un co-récepteur cellulaire inhibiteur des cellules T ou son ligand (118).

Bien que le traitement des cancers du rein ait évolué depuis l'introduction des inhibiteurs de la rapamycine (m-TOR) et des tyrosines kinases du récepteur à VEGF, la prise en charge des carcinomes autres que le carcinome à cellules claires reste floue. Plusieurs essais ont porté sur les carcinomes papillaires (119).

| Table 1 Ongoing Clinical Trials Focusing on Non–Clear-Cell and Papillary RCC |                                                 |                           |       |                                                 |     |                   |           |                     |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------|-------|-------------------------------------------------|-----|-------------------|-----------|---------------------|
| Disease                                                                      | Sponsor                                         | Clinical Trial Identifier | Phase | Agent                                           | n   | Line of Treatment | End Point | Expected Completion |
| pRCC                                                                         | SWOG/NCI                                        | NCT01688973               | 2     | Tivantinib (ARQ 197) with and without erlotinib | 70  | 1-2               | RR        | 2016                |
| nccRCC                                                                       | Duke University, Novartis, Pfizer (ASPEN trial) | NCT01108445               | 2     | Everolimus vs. sunitinib                        | 108 | 1                 | PFS       | 2015                |
| pRCC                                                                         | Novartis (RAPTOR trial)                         | NCT00688753               | 2     | Everolimus                                      | 60  | 1                 | PFS       | 2013                |
| pRCC <sup>a</sup>                                                            | NCI, NIH Clinical Center                        | NCT01130519               | 2     | Bevacizumab with erlotinib                      | 41  | 1-3               | RR        | 2017                |
| pRCC                                                                         | NCI, UNICANCER                                  | NCT00541008               | 2     | Sunitinib                                       | 92  | 1                 | RR        |                     |
| pRCC <sup>b</sup>                                                            | EORTC, Pfizer (CREATE trial)                    | NCT01524926               | 2     | Crizotinib                                      | 582 | $\geq 1$          | RR        | 2017                |
| pRCC <sup>c</sup>                                                            | Astellas Pharma Inc, Agensys Inc                | NCT01672775               | 1     | AGS-16C3F                                       | 72  | $\geq 2$          | Safety    | 2013                |
| nccRCC                                                                       | MSKCC, Novartis Pharmaceuticals                 | NCT01399918               | 2     | Bevacizumab with everolimus                     | 34  | 1                 | PFS       | 2014                |
| nccRCC                                                                       | Samsung Medical Center                          | NCT01538238               | 2     | Pazopanib                                       | 29  | 1                 | RR        | 2014                |

Abbreviations: ASPEN = Phase II Study of Afatinib vs. Sunitinib in Patients With Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma; ccRCC = clear-cell renal cell carcinoma; CREATE = Cross-tumoral Phase 2 Trial with Crizotinib; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HLRCC = hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer; MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; nccRCC = non-clear-cell renal cell carcinoma; NIH = National Institutes of Health; NCI = National Cancer Institute; PFS = progression-free survival; pRCC = papillary renal cell carcinoma; RAPTOR = RAD001 as Monotherapy in the Treatment of Advanced Papillary Renal Cell Tumors Program in Europe; RCC = renal cell carcinoma; RR = response rate; SWOG = Southwest Oncology Group.

<sup>a</sup>Includes HLRCC.

<sup>b</sup>Includes other tumor types.

<sup>c</sup>Includes ccRCC.

Tab 9. Essais cliniques portants sur les carcinomes papillaires du rein (119)

#### A.4.1. Inhibiteurs de la voie du VEGF

Le sunitinib permet d'obtenir des taux de réponses de 11% à 15% sur les carcinomes papillaires, avec une survie sans progression d'environ 7,6 mois. Cependant, certaines études ne retrouvaient aucune réponse au traitement.

Le sorafenib ne permet d'avoir une réponse au traitement que chez seulement 3% des carcinomes papillaires.

L'utilisation du bevacizumab combiné à l'interféron- $\alpha$  2A apporterait un léger bénéfice dans le traitement des carcinomes papillaires.

Par rapport aux carcinomes à cellules claires, les traitements ciblant VEGF semblent avoir une efficacité inférieure lorsqu'ils sont utilisés sur des carcinomes papillaires.

#### **A.4.2. Inhibiteurs de la rapamycine (m-TOR)**

Le Temsirolimus a été évalué sur des patients porteurs de tumeurs de mauvais pronostic, dont certains carcinomes papillaires du rein. La survie sans progression était de 7 mois.

L'everolimus a été évalué en monothérapie sur des patients ayant des carcinomes papillaires du rein. La survie sans progression était de 7,6 mois. Sur des patients intolérants aux thérapies ciblant VEGF, le taux de réponse était de 1,3%.

L'efficacité des inhibiteurs de m-TOR semble être équivalente entre les carcinomes à cellules claires et les carcinomes papillaires.

#### **A.4.3. Thérapies ciblant la voie MET**

Les inhibiteurs de MET sont actuellement étudiés dans le cadre d'essais cliniques (91,93,118,120–122).

L'étude des mutations activatrices de MET permet de définir trois grands axes thérapeutiques : bloquer l'activité kinase grâce à des petites molécules inhibant le site de liaison à l'ATP, bloquer l'interaction HGF/Met, et bloquer les interactions c-Met activé et les molécules de signalisation en aval (91,118).

Le Crizotinib est un inhibiteur de MET, ALK, et ROS1. Il est actuellement prescrit chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avec translocation de ALK.

Une étude testant la bithérapie constituée d'un inhibiteur de MET et d'un inhibiteur de VEGFR2 (le foretinib) sur 74 patients atteints de carcinomes papillaires retrouvait un taux de réponse globale de 13,5% et une survie sans progression de 9,3 mois. Une mutation de MET était présente dans 7% des cas et était associée à un taux de réponse de 50%, alors que ce taux n'était que de 9% chez les patients non mutés. Les anomalies recherchées (gains de chromosomes, mutations somatiques de MET, et amplification de MET) conduisant à une activation de la voie MET n'étaient cependant pas corrélées avec l'activité du foretinib.

D'autres stratégies sont à l'étude (91), comme l'utilisation d'antagonistes de MET capables de se lier à lui sans l'activer, ou d'antagonistes simulant des domaines de MET et jouant ainsi le rôle de leurre vis-à-vis de HGF.

# **MATERIELS ET METHODES**

## **B) MATERIELS ET METHODES**

### **B.1. METHODE DE L'ANALYSE CLINICO-PATHOLOGIQUE DE LA SERIE DE CAS DE CARCINOMES PAPILLAIRES DU REIN**

#### **B.1.1. Sélection des cas**

##### *B.1.1.1. Critères d'inclusion*

Tous les cas de carcinomes papillaires du rein ayant été traités par le Centre Hospitalier Lyon Sud entre janvier 2008 et novembre 2014 ont été recherchés via le logiciel informatique DIAMIC (INFOLOGIC).

##### *B.1.1.2. Critères d'exclusion*

Seules les pièces opératoires (tumorectomie ou néphrectomie) ont été retenues. Les cas dans lesquels seules des biopsies étaient disponibles ont été exclus de l'analyse.

Les autres types histologiques de cancer du rein, ou les types inclassables et/ou entièrement sarcomatoïdes ont aussi été exclus de l'analyse.

#### **B.1.2. Recueil des données cliniques**

Pour chaque cas, les données cliniques ont été recherchées à partir du dossier médical informatique du patient.

Ont ainsi été retenus pour chaque patient son âge, son sexe, les antécédents médicaux et chirurgicaux personnels et familiaux, la date du diagnostic (qui était définie par la date de validation du compte rendu anatomo-pathologique), la durée de suivi (en mois), le nombre et la taille des tumeurs rénales, la créatininémie pré-opératoire, la présence d'une insuffisance rénale chronique avant l'opération, la présence d'une maladie kystique rénale acquise, et la présence d'une néphropathie.

Les différents traitements dont le patient a bénéficié ont été consignés. Il pouvait s'agir du type de chirurgie (tumorectomie ou néphrectomie élargie), d'un curage ganglionnaire complémentaire, ou de traitements adjuvants médicaux ou à type de radiothérapie.

L'évolution de la maladie (récidive locale, extension ganglionnaire ou métastatique, décès) a été recherchée.

Le diagnostic effectué initialement et le pathologiste responsable du prélèvement ont été reportés.

### B.1.3. Relecture des cas

Les cas sélectionnés ont ensuite été relus au microscope multi-tête par un pathologiste sénior et un pathologiste junior de façon simultanée pour analyser les critères préalablement définis, sans connaître ni les informations cliniques, ni les critères anatomopathologiques initiaux.

La validation d'un critère était obtenue par accord entre les deux pathologistes.

#### B.1.3.1. Critères analysés

Les critères histologiques retenus étaient les suivants :

##### B.1.3.1.1. Critères architecturaux

Chaque type architectural était rapporté en pourcentage par rapport au volume tumoral total.

- Papillaire

Le type architectural papillaire était défini par la présence de véritables papilles, c'est-à-dire de structures allongées, centrées par un axe conjonctivo-vasculaire revêtue par des cellules tumorales.

- Solide

Ce type architectural était défini par la présence de plages de cellules tumorales cohésives, sans que l'on puisse distinguer un autre type architectural à l'intérieur. Il était considéré comme différent de structures papillaires ou tubulaires entassées les unes sur les autres, qui peuvent donner une impression de pseudo-architecture solide.

- Tubulaire

Cette architecture était définie par la formation de structures tubulaires, centrées par une lumière, et tapissées de cellules tumorales.

- Alvéolaire

L'architecture alvéolaire était définie par la présence de petites cavités délimitées par des cloisons fibro-conjonctives recouvertes de cellules tumorales, rappelant l'architecture histologique normale du parenchyme pulmonaire.

- Gloméruloïde

L'architecture gloméruloïde était définie par la formation de structures arrondies à l'intérieur desquelles les cellules tumorales s'agencent en forme d'excroissance nodulaire, rappelant la forme des glomérules rénaux.

- Sarcomatoïde

Selon la conférence de consensus (31), l'architecture sarcomatoïde était définie par un contingent ressemblant à un fibrosarcome, contenant des faisceaux entrecroisés de cellules fusiformes atypiques. Des aspects de sarcome pléomorphe indifférencié (ressemblant à un hystiocytofibrome malin) ou de

sarcome inclassé étaient également considérés comme étant sarcomatoïdes. Les contingents bien différenciés et sarcomatoïdes de la tumeur pouvaient être bien démarqués ou entremêlés.

- Rhabdoïde

D'après la conférence de consensus (31), l'architecture rhabdoïde était définie par la présence de grandes cellules épithélioïdes peu cohésives avec de grandes inclusions intra-cytoplasmiques éosinophiles, et un noyau volumineux, irrégulier, et excentré, contenant un nucléole proéminent. Ces cellules pouvaient adopter une organisation solide, organoïde, foliacée, pseudo-glandulaire, ou lymphomatoïde. Elles pouvaient également prendre l'aspect de cellules fusiformes.

#### *B.1.3.1.2. Contingent micro- et/ou macro-kystique*

La présence d'un contingent kystique était définie par la visualisation de structures kystiques lors de l'étape de description macroscopique de la pièce dans le service d'anatomopathologie, ou lors de l'analyse des lames au microscope.

#### *B.1.3.1.3. Axes papillaires*

Les critères portant sur les axes des structures d'architecture papillaires n'étaient recherchés que dans les tumeurs comportant un contingent d'architecture papillaire.

- Taille des axes papillaires

L'aspect des axes des papilles permettait de classer ces dernières en papilles minces ou épaisses en fonction de leur diamètre. Ces deux paramètres pouvaient être tous les deux retenus pour une même tumeur en cas de coexistence de papilles d'aspect minces et épaisses.

- Contenu des axes des papilles

Ce critère correspondait à trois paramètres non exclusifs, définis en fonction de l'aspect morphologique des axes conjonctivo-vasculaires des papilles, et notés comme étant absents ou présents pour chacun d'entre eux :

- Inflammation

Ce critère était retenu lorsqu'un infiltrat inflammatoire au niveau des axes conjonctivo-vasculaires des papilles était visualisé, quel que soit le type d'infiltrat inflammatoire (lymphocytaire ou a polynucléaires). Il était noté comme étant présent ou absent.

- Fibrose

L'aspect fibreux était retenu en cas de fibrose des axes papillaires, quel que soit le type de fibrose (collagène, hyaline, ou autre).

- Myxoïde

L'aspect myxoïde était retenu en cas d'œdème de l'axe des papilles.

- Colloïde

L'aspect colloïde était retenu si une substance qui rappelait la colloïde thyroïdienne était présente dans les axes papillaires.

- Macrophages

La quantité de macrophages spumeux à l'intérieur des axes papillaires était quantifiée sur une échelle de n = 1 à 3, par paliers de 0,5.

#### *B.1.3.1.4. Stroma*

Au niveau du stroma situé en dehors des axes papillaires, certains critères ont été répertoriés :

- Nécrose

Seule la nécrose tumorale de coagulation identifiée au microscope était comptabilisée, en pourcentage de nécrose par rapport au volume tumoral. Les foyers fibreux, hyalins, ou hémorragiques ont été exclus de cette définition.

- Calcifications

Les calcifications étaient répertoriées en tant que présente ou absente.

- Psammomes

Les psammomes étaient définis par des calcifications arrondies, s'organisant de façon concentrique. Ce critère était répertorié comme pouvant être présent ou absent.

- Macrophages

Lorsque des macrophages spumeux étaient visualisés hors des axes papillaires, leur effectif était dénombré sur une échelle graduée de n = 1 à 3, par paliers de 0,5.

- Inflammation

L'inflammation du stroma, quel que soit le type de l'infiltrat inflammatoire (lymphocytaire ou à polynucléaires), était répertorié comme pouvant être présent ou absent.

- Fibrose

De même, un stroma fibreux, hors celui des papilles, était consigné en tant que présent ou absent.

- Hémorragie

Des remaniements hémorragiques dans le stroma de la tumeur étaient rapportés comme pouvant être présents ou absents.

- Ossification

La présence de remaniements osseux au sein du stroma tumoral était répertoriée comme pouvant être présente ou absente.

#### *B.1.3.1.5. Critères cytologiques*

L'aspect des cellules tumorales était étudié selon différents critères.

- Pseudo-stratifications nucléaires

La pseudo-stratification nucléaire était un critère binaire (présent ou absent). Elle était ici définie par l'existence de plusieurs couches de noyaux au sein d'un épithélium de nature tumoral.

- Coloration du cytoplasme

Ce critère correspondait à trois paramètres non exclusifs, définis en fonction de l'affinité tinctoriale du cytoplasme des cellules tumorales, et notés comme étant absents ou présents pour chacun d'entre eux :

- Eosinophile

Cet item était retenu lorsque le cytoplasme était rose homogène, de façon relativement intense.

- Basophile

Cet item était retenu lorsque le cytoplasme apparaissait plus bleu que rose.

- Eosinophile pâle

Cet aspect était retenu lorsque le cytoplasme des cellules était rose de façon peu intense et inhomogène, avec parfois des micro-vacuoles cytoplasmiques clarifiées.

- Abondance du cytoplasme

Ce critère quantitatif était évalué grâce à une échelle graduée de  $n = 1$  à  $3$ , par paliers de  $0,5$ .

- Cellules tumorales contenant de l'hemosidérine

Ce critère binaire (présent ou absent) était retenu lorsque du pigment d'hemosidérine de couleur marron-brun était visualisé à l'intérieur du cytoplasme des cellules tumorales.

- Présence d'autres types cellulaires

La présence d'autres contingents cellulaires était quantifiée en pourcentage du contingent en question par rapport au volume tumoral.

- Cellules claires

La présence de cellules claires était définie par des cellules de grande taille au cytoplasme optiquement vide. Ces cellules ont été différenciées des cellules de type éosinophiles pâles.

- Oncocytes

La présence de cellules tumorales oncocytaires était définie par des cellules de grande taille au cytoplasme éosinophile intense et granuleux, et au noyau arrondi, légèrement augmenté de volume, nucléolé.

#### *B.1.3.1.6. Grade tumoral*

Le grade tumoral était apprécié selon trois critères

- Grade de Führman

Sur chaque tumeur, un grade de Führman allant de  $1$  à  $4$  était appliqué. Il était déterminé en fonction de la taille du noyau, des irrégularités nucléaires, et de la taille du nucléole (27). Le grade le plus élevé

ayant été retrouvé dans la tumeur était au final retenu, même si il ne représentait qu'un faible pourcentage du volume tumoral.

- Grade ISUP

Sur chaque tumeur, un grade selon l'ISUP allant de 1 à 4 était également appliqué. Ce dernier était seulement déterminé en fonction de la taille du nucléole des noyaux tumoraux (31). Le grade le plus élevé ayant été retrouvé sur l'ensemble de la tumeur était au final retenu.

- Compte mitotique

Un index mitotique était indiqué pour chaque tumeur. Il était effectué en comptant le nombre de mitoses sur 10 champs au fort grossissement (x 400) dans la zone la plus mitotique.

#### *B.1.3.1.7. Stade tumoral*

Le stade tumoral au moment du diagnostic était établi grâce aux données recueillis à partir des comptes rendus anatomo-pathologiques et de la relecture des lames.

- TNM

Le stade TNM était ainsi établi pour chaque tumeur selon les conventions établies par l'OMS en 2009 (3,35). Il comprenait les données de l'extension locale, régionale ganglionnaire, et métastatique à distance.

- Marge chirurgicale

La qualité de l'exérèse chirurgicale était également indiquée selon les conventions habituelles : R0 si l'exérèse était complète, R1 si elle était microscopiquement incomplète, et R2 si elle était macroscopiquement incomplète.

- Invasion de la graisse péri rénale et/ou de la graisse du hile rénal

Ces deux critères binaires (absents ou présents) recueillis de façon indépendante l'un de l'autre ont été répertoriés.

- Invasion de la graisse péri-rénale

L'invasion de la graisse péri-rénale était histologiquement affirmée par la présence de tumeur au contact d'adipocytes, ou d'un mode d'invasion desmoplasique de la graisse caractérisé par des bandes irrégulières s'infiltrant dans le tissu adipeux. Une tumeur bombant macroscopiquement à travers la capsule rénale n'était pas un facteur suffisant pour retenir une invasion de la graisse péri-rénale.

- Invasion de la graisse du hile rénal

L'invasion de la graisse du hile rénal était histologiquement affirmée par la présence de tumeur en contact direct avec le tissu adipeux ou le tissu de soutien lâche du sinus, ou bien par l'envahissement de n'importe quel espace bordé de cellules endothéliales dans le sinus.

- Invasion de la veine rénale

L'invasion de la veine rénale était un critère binaire (absent ou présent) recueilli à partir des données du compte rendu anatomo-pathologique et/ou des données obtenues après relecture du cas.

Ce critère était histologiquement affirmé quand la tumeur était adhérente à la paroi du vaisseau ou quand elle remplissait et distendait la lumière vasculaire.

- Emboles vasculaires

La présence d'embolies vasculaires était un critère binaire (absent ou présent). Il a été différencié de l'invasion de la veine rénale : un embolus vasculaire était défini par la présence de cellules tumorales au sein d'un vaisseau péri-tumoral en dehors de la veine rénale.

#### B.1.3.1.8. Etude immunohistochimique

Une étude immunohistochimique a été effectuée. Les anticorps CK7 et p504s ont été évalués sur l'ensemble des carcinomes papillaires inclus dans l'étude. En cas de tumeurs multiples, cette étude a été réalisée sur chacune des tumeurs du patient. Les anticorps TFE3 et c-MET n'étaient réalisés que sous certaines conditions décrites ci-dessous.

| Nom de l'anticorps | Clone       | Type                 | Fournisseur   | Concentration | Temps d'incubation                  |
|--------------------|-------------|----------------------|---------------|---------------|-------------------------------------|
| CK 7               | OV-TL 12/30 | Monoclonal de souris | Dako          | 1/100         | 20 min                              |
| p504s              | NA          | Polyclonal de lapin  | Clinisciences | 1/150         | 24 min<br>(+ étape d'amplification) |
| TFE3               | MRQ-37      | Monoclonal de lapin  | Ventana       | prédilué      | 32 min                              |
| c-MET              | SP44        | Monoclonal de lapin  | Ventana       | Prédilué      | 24 min                              |

Tab 10. Caractéristiques des anticorps utilisés pour réaliser les techniques immunohistochimiques

- Anti cytokératine 7 (CK 7)

Le marquage obtenu avec cet anticorps était évalué de façon quantitative (pourcentage de cellules tumorales marquées) et qualitative (intensité du marquage sur une échelle de n = 1 à 3 par paliers de 0,5).

Seul un marquage membranaire était considéré comme positif.

Les tubes rénaux au sein du parenchyme rénal non tumoral constituaient un témoin positif interne.

- Anti p504s

Le marquage obtenu grâce à cet anticorps était évalué de façon quantitative (pourcentage de cellules tumorales marquées) et qualitative (intensité du marquage sur une échelle de n = 1 à 3 par paliers de 0,5).

Seul un marquage granulaire cytoplasmique était considéré comme positif.

Un témoin positif interne était obtenu grâce au marquage physiologique du parenchyme rénal sain adjacent à la tumeur.

- Anti TFE3

Chez tous les patients dont l'âge au moment du diagnostic était inférieur ou égal à 50 ans, ou pour toute suspicion histologique, une étude immunohistochimique avec l'anticorps anti TFE3 était

effectuée pour éliminer un carcinome rénal avec translocation. Si le marquage était positif (nucléaire, présent sur plus de 80% des cellules tumorales), le cas était exclu de l'étude.

- Anti c-MET

L'étude immunohistochimique avec l'anticorps anti c-MET était réalisée chez tous les patients pour lesquels une mutation du gène MET était retrouvée en biologie moléculaire, ainsi que dans quatre carcinomes papillaires de type 1 et quatre carcinomes papillaires de type 2 non mutés afin de pouvoir les comparer aux cas mutés.

Le marquage était considéré comme positif lorsqu'il était membranaire et cytoplasmique. Le pourcentage de cellules tumorales marquées ainsi que l'intensité du signal (sur une échelle graduée de 1 à 3 par paliers de 0,5) étaient notés.

#### *B.1.3.1.9. Autres critères*

D'autres critères ont également été analysés :

- Classement des carcinomes papillaires en sous types histologiques :

Toutes les tumeurs ont été classées en carcinomes papillaires de type 1, ou de type 2, ou en carcinomes papillaires à cellules claires, ou en carcinomes papillaires oncocytaires.

Lorsqu'une tumeur présentait des caractéristiques morphologiques appartenant à la fois aux carcinomes papillaires de type 1 et de type 2, elle était, en plus de son sous type 1 ou 2, classée en « carcinome papillaire hybride ».

Lorsque cela était possible, les carcinomes papillaires hybrides étaient classés en sous type A, B1, ou B2, selon la classification décrite par Chevarie-Davis et al. (51). Sinon, ils étaient considérés comme des « carcinomes papillaires hybrides inclassables ».

- Diagnostic initial et final

Le diagnostic porté initialement avait été retrouvé sur le compte rendu anatomo-pathologique. Le diagnostic effectué après la relecture des cas était également reporté, avec le nom des relecteurs.

- Critères cytogénétiques

Lorsqu'une étude cytogénétique avait été effectuée au moment du diagnostic, les anomalies cytogénétiques retrouvées ont été consignées.

- Parenchyme rénal adjacent

Le parenchyme rénal adjacent était analysé lors de la relecture des lames.

Ces anomalies ont également été répertoriées grâce aux données cliniques du dossier médical informatisé, par exemple, en cas de néphropathie avérée.

- Mutation du gène MET

Une mutation du gène MET a été recherchée dans tous les cas de carcinomes papillaires du rein par PCR-HRM. Les cas considérés comme positif ou douteux étaient ensuite confirmés par séquençage Sanger.

La présence ou l'absence d'une mutation du gène MET était notée. En cas de résultat positif, l'exon et le type de mutation impliquée ont été inventoriés. Lorsqu'une mutation était confirmée par séquençage Sanger, sa présence ou son absence était vérifiée dans des bases de données mutationnelles comme « Alamut » (v2.6-1 janvier 2015).

De plus, lorsqu'une mutation du gène MET était retrouvée chez un patient, elle était également recherchée par PCR-HRM puis séquençage Sanger dans un échantillon de tissu sain afin de déterminer son état somatique ou germinale. L'échantillon d'ADN était alors extrait à partir de blocs de paraffine contenant du tissu non tumoral. Les consentements des patients ont été recherchés.

## **B.2. RECHERCHE DES MUTATIONS DU GENE MET**

Dans ce travail, des mutations du gène MET ont été recherchées par PCR HRM, puis confirmées par séquençage Sanger des cas positifs ou douteux.

### **B.2.1. Principes de la technique de PCR HRM et de l'analyse des résultats**

L'HRM (High Resolution Melting) est une technique relativement simple et rapide d'analyse post PCR qui permet de rechercher des variants génétiques (polymorphismes simple nucléotide, mutations, méthylations) à partir des amplicons obtenus par PCR via l'analyse de leurs courbes de fusion.

Dans cette technique la cible d'intérêt, de type ADN double brin, est tout d'abord amplifiée par PCR en présence d'un agent intercalant de l'ADN saturant et fluorescent. Cet agent ne peut émettre une fluorescence que si l'ADN est sous forme double brin.

L'ADN étudié peut provenir soit de tissu congelé, soit de tissu fixé en formol tamponné puis inclus en paraffine. A partir des prélèvements fixés, l'ADN est plus fragmenté. Il est donc nécessaire d'amplifier des séquences inférieures à 150 pb ce qui peut nécessiter d'amplifier deux séquences d'intérêt (susceptibles de présenter des mutations) grâce à deux couples d'amorces sur un même exon.

L'analyse est réalisée dans des locaux dédiés en respectant le principe de la « marche en avant » : les étapes de pré-PCR et de post-PCR sont effectuées dans des locaux distincts.

#### ***B.2.1.1. Etape de PCR***

Cette étape permet d'amplifier l'ADN de façon ciblée sur des régions d'intérêt grâce à un couple d'amorces spécifiques.

Au cours des premiers cycles de PCR, pour gagner en spécificité, la température n'est pas trop abaissée lors de la phase d'hybridation de manière à ce que seul l'ADN de bonne qualité puisse s'hybrider avec les amorces et être amplifié. Par la suite, cette température décroît progressivement pendant les 10 premiers cycles avant de se stabiliser à la température optimale. Cette PCR dite « Touch Down » permet d'amplifier spécifiquement des séquences faiblement représentées, en

compétition avec des séquences altérées. Après quelques cycles de PCR, la séquence d'intérêt est majoritaire, et la température peut être abaissée pour une meilleure efficacité de la PCR.

Une mesure de la fluorescence est effectuée après chaque cycle, permettant de suivre la progression de la PCR en temps réel, et donc d'estimer la quantité d'ADN d'intérêt en fonction du nombre de cycles. Le Ct (ou Cp) est défini comme étant le nombre de cycles nécessaires pour pouvoir détecter le produit PCR. Il constitue un indicateur de la qualité du matériel et de la PCR. Le Ct est déterminé comme étant le point d'intersection entre la tangente au point d'inflexion de la courbe représentant l'intensité de la fluorescence en fonction du nombre de cycles et l'axe des abscisses.

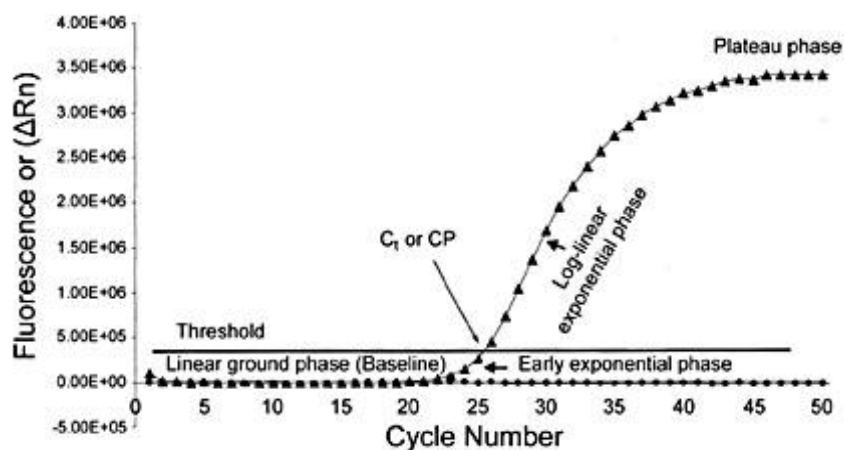


Fig 13. Exemple de détermination du Ct (123)

#### B.2.1.2. Etape post PCR : la courbe de fusion

Au plateau de la PCR, des hétéroduplex (brin d'ADN muté apparié avec un brin d'ADN non muté) sont déjà présents dans le produit de PCR lorsque différents allèles du gène sont présents dans le prélèvement. En effet, à la fin de la PCR, les produits de PCR se retrouvent en grande quantité, ce qui favorise statistiquement l'hybridation des amplicons entre eux, et donc la formation d'hétéroduplex. Des hétéroduplex sont aussi formés en cas de mutation homozygote par la présence de cellules non tumorales, toujours présentes même à un faible taux dans l'échantillon.

Pour augmenter la sensibilité de la technique, après l'étape de PCR, les amplicons sont brutalement dénaturés puis lentement rehybridés. Ceci permet d'augmenter la probabilité de formation d'hétéroduplex et donc de faciliter la détection des variants. A ce niveau, la fluorescence est maximale puisque tous les fragments d'ADN sont à l'état double brin.

La température est ensuite très progressivement augmentée jusqu'à dénaturation complète des deux brins d'ADN. Lorsque la température augmente, les brins d'ADN se séparent, entraînant le relargage des agents intercalants de l'ADN, et on observe une décroissance de la fluorescence suivie en temps réel, ce qui permet de tracer les courbes de fusion.

Les courbes de fusion obtenues sont ensuite normalisées en définissant une valeur de fluorescence minimale initiale (pré-melt) et maximale finale (post-melt), puis décalées le long de l'axe des abscisses

(température) de façon à les aligner pour permettre leur comparaison (124). Ce réaligement par glissement sur l'axe des températures entraîne cependant une perte d'information.

Le  $T_m$  se lit au niveau du point d'inflexion de ces courbes, qui correspond à la dénaturation de 50% des produits de PCR. Il est plus facilement appréciable sur la dérivée primaire négative de l'intensité de la fluorescence en fonction du temps de la courbe de fusion. Les différences de  $T_m$  entre les échantillons sont dues à des variations de leur séquence nucléotidique.

#### *B.2.1.3. Interprétation des résultats*

A l'issue de la PCR, deux types de courbes (gene scanning et  $T_m$  calling) obtenues à partir des courbes de fusion sont utilisées pour analyser les résultats.

Des témoins positifs (mutés), négatifs (non mutés ou sauvages), et blancs permettent de s'assurer du bon fonctionnement des étapes techniques.

- Analyse « gene scanning » de type « difference plot »

Cette courbe est construite en soustrayant les courbes de fusion normalisées et décalées selon l'axe des températures à une courbe correspondant à un témoin sauvage de référence (125).

Les différences de forme des courbes de fusion des échantillons par rapport à la courbe de référence sont alors plus facilement visualisées. Elles sont représentées sur le graphique par une valeur (de déviation standard) positive ou négative qui correspond à l'écart entre les deux courbes, celle de référence correspondant par définition à l'axe des abscisses ( $y=0$ ). De façon générale, une déviation standard supérieure à environ 4 unités est très évocatrice de la présence d'un variant.

En cas de mutation hétérozygote, de nombreux hétéroduplex se seront formés. Ces hétéroduplex, de par leur définition, auront donc une zone de mésappariement au niveau de la base mutée. Ce mésappariement est à l'origine d'une séparation des deux brins plus facile, donc à température moins élevée que le témoin sauvage, ce qui sera facilement visible sur ce type de courbe. A l'inverse, leur  $T_m$  étant différent mais tout de même assez proche du contrôle sauvage, l'analyse des courbes de type « gene scanning » sera plus difficile qu'avec des homoduplex mutés.

Les mutations homozygotes, productrices d'homoduplex mais de peu d'hétéroduplex, seront donc plus difficiles à détecter sur les courbes « difference plot » qu'une mutation hétérozygote.

- Analyse «  $T_m$  calling »

Il s'agit de la dérivée primaire négative de la courbe de fusion par rapport à la température (124).

Cette analyse permet de repérer des différences de  $T_m$  et de forme de courbe entre l'échantillon à tester et le témoin sauvage. La présence d'un pic asymétrique qui prend la forme d'un empattement au niveau du début de l'ascension de la courbe (en général situé juste avant le  $T_m$  correspondant au type sauvage), indique la présence d'un fragment d'ADN ayant un  $T_m$  différent de l'échantillon sauvage, et ayant une séquence nucléotidique différente. Cet empattement représente l'ébauche d'un deuxième pic correspondant au  $T_m$  du brin d'ADN muté.

En cas de mutation homozygote, il y aura moins de formation d'hétéroduplex puisque la grande majorité des fragments d'ADN possèdent la même séquence nucléotidique. Les homoduplex mutés ont donc un T<sub>m</sub> très différent de celui du témoin sauvage, et sont donc bien visible sur ce type de courbe d'analyse des résultats.

### **B.2.2. Protocole des étapes techniques de la PCR HRM**

La recherche de mutations sur le gène MET par PCR HRM a été effectuée sur toutes les tumeurs incluses dans l'étude. Si un patient présentait plusieurs tumeurs, l'analyse était effectuée sur chacune de ces tumeurs.

Initialement, la recherche de mutations a été effectuée sur prélèvements congelés. Au moment du diagnostic, un prélèvement congelé n'ayant pas pu être réalisé pour tous les patients, nous avons développé une méthode permettant l'analyse des mutations aussi bien sur tissu congelé que sur tissu fixé dans du formol tamponné et inclus en paraffine.

Les mutations du gène MET identifiées à partir d'un prélèvement congelé ont été recherchées à partir du prélèvement fixé et inclus en paraffine pour évaluer la robustesse de notre technique quel que soit le type de prélèvement utilisé.

Pour les patients présentant une mutation de MET, la recherche de cette mutation sur du parenchyme rénal sain péri tumoral a été effectuée pour déterminer le statut germlinal ou somatique de cette mutation. Les consentements des patients ont été recherchés.

#### *B.2.2.1. Etapes pré-PCR*

L'extraction d'ADN était effectuée sur des prélèvements congelés ou fixés après identification de la zone d'intérêt sur une lame colorée à l'HES et estimation du pourcentage de cellules tumorales. Pour l'étude, n'ont été retenus que les prélèvements ayant au moins 40% de cellules tumorales.

##### *B.2.2.1.1. Extraction de l'ADN*

Le kit « MasterPure DNA purification kit » (Epicentre) a été utilisé au cours de l'étape d'extraction de l'ADN.

Quatre lames blanches de 4 microns d'épaisseur étaient obtenues à partir d'un bloc de paraffine. A partir d'un prélèvement congelé, ces quatre lames blanches de 4 µm étaient réalisées au cryostat. Dans ce dernier cas, une lame était colorée au bleu de toluidine pour estimer le pourcentage de cellules tumorales. Les lames étaient ensuite entreposées dans une étuve à 56°C une nuit.

Pour les coupes fixées, l'étape de déparaffinage était constituée de plusieurs bains : 10 min, puis deux fois 5 min dans du MCH (méthylcyclohexane), 10 min dans de l'éthanol absolu, 10 minutes dans de l'éthanol à 95%, et 10 min dans de l'eau déminéralisée.

La zone tumorale était ensuite décollée à l'aide d'un scalpel. Les coupes étaient incubées une nuit à 65°C avec 300 µL de tampon de lyse, et 2 µL de solution de protéinase K à 50 µg/µL. Ensuite, 1,5 µL de la solution de protéinase K étaient ajoutés et le tout était incubé 45 min à 65°C. Le tube était alors refroidi à 4°C pendant au moins 10 min.

Puis 150 µL de tampon MCP était ajoutés pour faire précipiter les protéines et débris cellulaires. Une centrifugation de 10 min à 4°C et 10000 rpm était ensuite réalisée. Le surnageant était recueilli dans un autre tube avec 50 µL de MCP et centrifugé à nouveau. Le surnageant était récupéré et mélangé à 500 µL d'isopropanol pour précipiter l'ADN. Après centrifugation et élimination du surnageant, le culot était lavé deux fois avec 50 µL d'éthanol à 75%. L'éthanol était éliminé par pipetage et/ou évaporation. Le culot d'ADN ainsi obtenu, séché, était solubilisé dans 40 à 110 µL d'une solution de tampon TE 1X en fonction de sa taille, et placé à 37°C une nuit.

#### *B.2.2.1.2. Contrôle de la qualité de l'ADN*

Sur un aliquote de 2 µL d'ADN, la concentration en ADN et sa qualité étaient évalués par spectrophotométrie (Nanodrop ND-1000) (113).

La concentration d'ADN était estimée par l'absorption à 260 nm. La pureté de l'échantillon était évaluée par le rapport 260/280 (absence de contamination par des protéines). L'échantillon était considéré comme de bonne qualité si le rapport se situe entre 1,7 et 2.

#### *B.2.2.1.3. Dilution des échantillons*

Les échantillons étaient tous dilués à 50 ng d'ADN pour 8 µL. Les échantillons étaient stockés à -20°C.

#### *– Choix des amorces PCR*

Les amorces PCR utilisées ont été définies en fonction des hot spots mutationnelles (70). Ces derniers sont consultables sur des bases de données comme Alamut. La séquence optimale des différentes amorces était choisie grâce au logiciel Primer3.

| Amorce      | Séquence (3'-5')          | Mutations d'intérêt<br>décrites<br>dans les carcinomes<br>papillaires du rein | Mutations d'intérêt<br>non décrites<br>dans les carcinomes<br>papillaires du rein |
|-------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| METex14-1_F | GCCGTCTTTAACAAGCTCTTTCTTT |                                                                               | R988V/H                                                                           |
| METex14-1_R | CTTCGGGCACTTACAAGCCTAT    |                                                                               |                                                                                   |
| METex14-2_F | CACACTCCTCATTGATAGGCTTG   |                                                                               | T1010I                                                                            |
| METex14-2_R | TTCTGGAAAAGTAGCTCGGTAGTCT |                                                                               |                                                                                   |
| METex16_F   | TCTTTTGCACAGGGCATTGTTGGT  | V1110I/L<br>H1124D                                                            | T1114S<br>L1115V                                                                  |
| METex16_R   | GCCACTTACTGTTCAAGGATTTCAC | H1112R/Y/L                                                                    |                                                                                   |
| METex17-1_F | CCCAATTTCTGACCGAGGGAATCA  | M1149T                                                                        |                                                                                   |
| METex17-1_R | ACCAGCGGAGACCCTTCAC       | S1159W                                                                        |                                                                                   |
| METex17-2_F | CCTCTCGCTCCTGGGAAT        | H1180Y                                                                        |                                                                                   |
| METex17-2_R | CTGGCAAAGTAGCTGTAAGCC     |                                                                               |                                                                                   |
| METex18_F   | CTCTCTTTGACTGCAGAATCCAAGT | V1206L                                                                        | L1213P                                                                            |
| METex18_R   | TGCAGCCAAGTCTCTGTGGAC     | L1213V/I/F                                                                    | D1198N                                                                            |
| METex19-1_F | GTCCTTTCTGTAGGCTGGATGAAAA | V1238I<br>D1246N/H                                                            | D1246G                                                                            |
| METex19-1_R | AAGCCATCCACTTCACTGGCA     | Y1248D/H/C                                                                    |                                                                                   |
| METex19-2_F | GTGTACACAACAAAACAGGTGCAA  | M1268T                                                                        |                                                                                   |
| METex19-2_R | TACATTACCACATCTGACTTGGTGG |                                                                               |                                                                                   |

Tab 11 . Liste des amorces de PCR pour les différents exons de MET avec les mutations connues (NM\_001127500)

L'exon 14 était séquencé même en l'absence de mutation décrite dans les cancers du rein. Cet exon fait en effet partie des cibles du projet « AcSé Crizotinib » (70). Les deux couples d'amorces utilisés (14-1 et 14-2) ciblent des mutations retrouvées dans d'autres cancers que les carcinomes du rein.

Deux couples d'amorces sont utilisées pour amplifier l'exon 17, afin de recouvrir l'ensemble des mutations décrites dans cet exon.

L'une des amorces permettant l'amplification de l'exon 19 recouvre une région de hot spot mutationnel. Un deuxième couple d'amorce a donc été défini pour dépister cette mutation. L'exon 19 est donc divisé en deux régions 19-1 et 19-2.

#### – Préparation des Mix PCR

Pour respecter la « marche en avant », les mix de PCR étaient préparés dans une pièce où les échantillons d'ADN n'entrent jamais. Le kit « LightCycler 480 High Resolution Melting Master » a été utilisé avec des agents fluorescents intercalants de l'ADN de type « LightCycler 480 ResoLight Dye ». Pour chaque couple d'amorces, le mix PCR était constitué de Master Mix HRM 1X, de MgCl<sub>2</sub> 2.5 mM et de 200 à 250 mM de chaque amorce (les concentrations étaient celles dans les puits).

#### – Préparation de la plaque PCR

Les plaques PCR utilisées étaient composées de 96 puits, identifiées grâce à des coordonnées. On déposait dans chaque puits 17 µL de Mix PCR, et 8 µL de l'échantillon à analyser (contenant donc 50 ng d'ADN). Chaque série de PCR comprenait en plus des échantillons patients, un témoin muté, un témoin sauvage, et un blanc réactif (vérification de l'absence de contamination par de l'ADN exogène). La qualité de l'ADN était vérifiée par une PCR d'un gène de ménage, GAPDH.

#### B.2.2.2. Etape de PCR-HRM

L'appareil de PCR utilisé était un « LightCycler 480 Real-Time PCR System » de Roche diagnostics. La PCR-HRM était constituée de plusieurs étapes :

- Un cycle de dénaturation à 95°C pendant 10 min.
- 50 cycles d'amplification

Une première phase de dénaturation des brins d'ADN : 95°C pendant 10 sec.

Une deuxième phase d'hybridation des amorces sur l'ADN simple brin en commençant à 64 °C pour le premier cycle, puis en diminuant progressivement durant les 10 premiers cycles jusqu'à 55°C pour le reste des cycles.

Une troisième phase d'élongation à 72°C pendant 20 sec. A la fin de cette phase d'élongation, l'acquisition du signal de fluorescence était réalisée.

- Un cycle d'HRM (courbe de fusion)

Après une étape de dénaturation à 95°C pendant 1 min, la température était abaissée à 40°C. Puis elle était remontée à 75°C. A partir de ce stade, une augmentation de la température jusqu'à 90 °C par paliers de 0,02°C/s était effectuée. C'est durant cette dernière étape que l'acquisition du signal de fluorescence était enregistrée, ce qui permettait de construire les courbes de fusion des produits de PCR, et in fine de les analyser. 25 acquisitions par secondes étaient réalisées.

- Un cycle de refroidissement

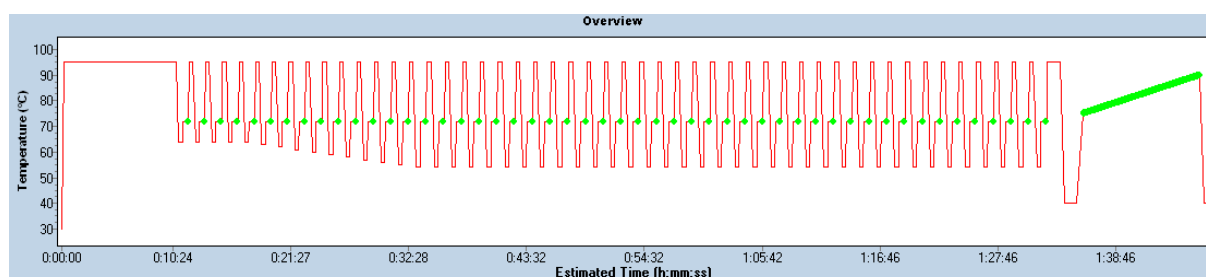


Fig 14. Schéma des étapes de la PCR-HRM

### B.2.2.3. Séquençage

La PCR HRM permet d'identifier les échantillons mutés. La séquence mutée ne peut être clairement identifiée que par séquençage. L'identification de la mutation se fait par séquençage d'un seul des deux brins d'ADN, excepté pour les exons 16 et 17-1, pour lesquels les hot spots mutationnel sont proches des amorces, et nécessitent donc d'utiliser les deux brins d'ADN afin d'obtenir une séquence nucléotidique lisible à ces niveaux.

Ce séquençage était réalisé sur une plateforme de séquençage-génotypage, Biofidal.

## B.3. ANALYSES STATISTIQUES

Plusieurs facteurs ont été évalués afin de déterminer leur impact pronostique :

- L'âge des patients classé en trois classes : classe 1 : [17 ans; 59 ans], classe 2 : [60 ans ; 69 ans], classe 3 : [70 ans ; 87 ans].
- Le stade pTNM a été déterminé pour chaque tumeur. Ces dernières étaient ensuite classées en stades UICC bas (stades 1 et 2, qui regroupaient les stades TNM inférieurs ou égaux à pT2N0M0) et en stades UICC hauts (stades 3 et 4 qui regroupaient les stades TNM supérieurs ou égaux à pT3N0M0, et les cas métastatiques au niveau ganglionnaire ou à distance) (3).
- Le sous type histologique.
- La présence d'une mutation du gène MET.
- La présence d'un contingent sarcomatoïde (compté comme présent à partir de 1%).
- La présence d'un contingent rhabdoïde (compté comme présent à partir de 1%).
- La présence d'embolies vasculaires.

- Le grade de F hrman (séparé en deux classes : stades 1 et 2 d'une part, et stades 3 et 4 d'autre part. Les carcinomes de grade 3 étaient également comparés aux carcinomes de grade 4).
- Le grade ISUP (séparé en deux classes : stades 1 et 2 d'une part, et stades 3 et 4 d'autre part. Les carcinomes de grade 3 étaient également comparés aux carcinomes de grade 4).
- La nécrose (définit comme présente à partir de 1% de contingent nécrotique).
- La présence de mitoses, séparé en deux groupes : groupe 1 : 0 ou 1 mitose, et groupe 2 : au moins deux mitoses.
- La présence d'un contingent de cellules claires (définit comme présent à partir de 1% de cellules claires).

La survie globale et la survie sans récidive étaient étudiées sur différents groupes de carcinomes inclus dans l'étude. La récidive était définie par l'observation du décès d'un patient, ou de l'apparition d'une métastase ganglionnaire ou à distance. La date de début du suivi était celle du diagnostic anatomopathologique.

En premier lieu, des analyses de survie univariées ont été effectuées grâce à la méthode de Kaplan-Meier. Lorsque les résultats étaient proches de la significativité, ou lorsque les odds ratio étaient supérieurs ou égaux à 1,5, des analyses de survie multivariées ont été effectuées grâce au modèle de Cox. Le seuil de significativité était fixé à  $p=0,05$ .

# RESULTATS

## C) RESULTATS

### C.1. DESCRIPTION DE LA POPULATION DE L'ETUDE

- Caractéristiques cliniques

90 patients ont été inclus dans l'étude. 100 tumeurs ont été recensées. 18,9% des patients avaient des tumeurs multiples.

La moyenne d'âge était de 61,6 +/- 13,3 ans. Le patient le plus jeune avait 17 ans, et le plus âgé avait 87 ans. L'âge médian était de 61 ans. On dénombrait 68 hommes et 22 femmes, soit un sex-ratio de 3:1.

64,4% des patients ont été traités par tumorectomie, et 36,7% par néphrectomie. Trois patients (3,3%) ont bénéficié d'une surrénalectomie, et deux (2,2%) patients ont eu une embolisation artérielle. Sept patients (7,8%) ont bénéficié d'une biothérapie.

Plusieurs antécédents médicaux particuliers sont à signaler :

- Vingt-quatre patients (26,7%) avaient une insuffisance rénale légère (stade 1). Six patients (6,7%) avaient une insuffisance rénale modérée (stade 2), et sept (7,8%) avaient une insuffisance rénale terminale (stade 4). Parmi ces sept patients, cinq (5,56%) avaient été transplantés.
- Vingt-six patients (28,9%) avaient des antécédents tumoraux.
- Onze patients (12,2%) avaient des antécédents de maladie auto-immune.
- Dix patients (11,1%) avaient des antécédents infectieux.
- Une patiente (1,1%) était atteinte d'une mutation hétérozygote du facteur V de Leiden.

| Population totale                      |                  |              |
|----------------------------------------|------------------|--------------|
| Variables                              | Effectifs (n=90) | Pourcentages |
| Nombre de patients                     | 90               | NA           |
| Nombre de tumeurs                      | 100              | NA           |
| Sexe masculin                          | 68               | 75,56%       |
| Age moyen                              | 61 ans           | -            |
| Insuffisance Rénale (n=59)             |                  |              |
| Stade 0                                | 23               | 25,56%       |
| Stade 1                                | 23               | 25,56%       |
| Stade 2                                | 6                | 6,67%        |
| Stade 3                                | 0                | 0,00%        |
| Stade 4                                | 7                | 7,78%        |
| Traitement Chirurgical                 |                  |              |
| Tumorectomie                           | 58               | 64,44%       |
| Néphrectomie                           | 33               | 36,67%       |
| Créatininémie pré-opératoire (n=54)    | 96,8 +/- 46      | -            |
| Débit filtration glomérulaire (n=46)   | 67,4 +/- 32,5    | -            |
| Maladie rénale kystique acquise (n=99) | 6                | 6,67%        |
| Contexte familial héréditaire          | 0                | 0,00%        |
| Tumeurs multiples                      | 17               | 18,89%       |
| Présence d'adénomes papillaires        | 9                | 10,00%       |

Tab 12. Caractéristiques cliniques des patients de l'étude

- Description de la population tumorale

Parmi les 100 tumeurs, 58% étaient des carcinomes papillaires de type 2, et 33% étaient des carcinomes papillaires de type 1. On dénombrait également 5% de carcinomes papillaires à cellules claires et 4% de carcinomes papillaires oncocytaires. 86% des tumeurs étaient de stade inférieur à pT3a. Au diagnostic, Quatre patients (4%) présentaient des métastases ganglionnaires, et 3 (3%) avaient des métastases à distance.

| Population totale                   |                   |              |
|-------------------------------------|-------------------|--------------|
| Variables                           | Effectifs (n=100) | Pourcentages |
| <b>Type histologique</b>            |                   |              |
| Type 1                              | 33                | 33%          |
| Type 2                              | 58                | 58%          |
| Papillaire à cellules claires       | 5                 | 5%           |
| Papillaire oncocyttaire             | 4                 | 4%           |
| <b>Taille tumorale moyenne (mm)</b> | 42,3 +/- 30,5     | -            |
| <b>Stade T</b>                      |                   |              |
| T1a                                 | 60                | 60,00%       |
| T1b                                 | 18                | 18,00%       |
| T2a                                 | 5                 | 5,00%        |
| T2b                                 | 3                 | 3,00%        |
| T3a                                 | 13                | 13,00%       |
| T3b                                 | 0                 | 0,00%        |
| T3c                                 | 1                 | 1,00%        |
| T4                                  | 0                 | 0,00%        |
| <b>Stade N</b>                      |                   |              |
| N+                                  | 4                 | 4,00%        |
| <b>Stade M</b>                      |                   |              |
| M+                                  | 3                 | 3,00%        |

Tab 13. Caractéristiques des carcinomes papillaires de l'étude

- Evolution des patients

Sept patients (7,8%) sont décédés au cours du suivi de leur maladie. Six patients (6,7%) avaient des métastases ganglionnaires, dont quatre (4,44%) au diagnostic. Huit patients (8,9%) avaient des métastases à distance, dont trois (3,33%) au diagnostic.

La durée de suivi moyenne était de 28,15 mois.

| Population totale                           |                  |              |
|---------------------------------------------|------------------|--------------|
| Variables                                   | Effectifs (n=90) | Pourcentages |
| <b>Evolution métastatique ganglionnaire</b> |                  |              |
| Au diagnostic                               | 4                | 4,44%        |
| Apparition au cours du suivi                | 2                | 2,22%        |
| <b>Evolution métastatique</b>               |                  |              |
| Au diagnostic                               | 3                | 3,33%        |
| Apparition au cours du suivi                | 5                | 5,55%        |
| <b>Décès</b>                                |                  |              |
| Oui                                         | 7                | 7,78%        |
| Non                                         | 83               | 92,22%       |
| <b>Durée de suivie</b>                      |                  |              |
| Moyenne                                     | 28,15 mois       | -            |
| Min                                         | 0 mois           | -            |
| Max                                         | 77 mois          | -            |
| Médiane                                     | 27,5 mois        | -            |

Tab 14. Données de survie des patients de l'étude

- Analyses moléculaires

Afin de réaliser l'étude sur l'ensemble des cas disponibles, notre méthode de PCR HRM a été effectuée sur des échantillons provenant de tissu congelé et fixé. Une comparaison était ensuite portée sur 11 tumeurs pour lesquelles l'ADN avait été extrait sur les deux types de prélèvements, amplifié par PCR HRM, puis séquencé. Sur ces 11 tumeurs, 8 présentaient une mutation du gène MET, et 3 n'étaient pas mutées. Les résultats obtenus à partir des deux types de prélèvements étant équivalents, notre étude a été réalisée sur 68 échantillons congelés, et 32 échantillons fixés.

Dix (10%) mutations du gène MET ont été retrouvées au total, sur les exons 14, 16, 18, et 19. Aucune mutation de l'exon 17 n'a été retrouvée. Ces mutations seront présentées dans le chapitre portant sur les carcinomes papillaires MET mutés.

## C.2. CARCINOMES PAPILLAIRES DE TYPE 1

### C.2.1. Caractéristiques cliniques

31 patients étaient porteurs de carcinomes papillaires de type 1. Le nombre de tumeurs s'élevait à 33.

| Carcinomes papillaires de type 1       |               |              |
|----------------------------------------|---------------|--------------|
| Variables                              | Effectifs     | Pourcentages |
| Nombre de patients                     | 31            | -            |
| Nombre de tumeurs                      | 33            | -            |
| Sexe masculin                          | 26            | 83,87%       |
| Age moyen                              | 61 ans        | -            |
| Traitement Chirurgical                 |               |              |
| Tumorectomie                           | 22            | 70,97%       |
| Néphrectomie                           | 9             | 29,03%       |
| Créatininémie pré-opératoire (n=20)    | 102 +/- 65    | -            |
| Débit filtration glomérulaire (n=16)   | 62,7 +/- 32,8 | -            |
| Maladie rénale kystique acquise (n=32) | 2             | 6,45%        |
| Contexte familial héréditaire          | 0             | 0,00%        |
| Tumeur Hybride                         |               |              |
| Oui                                    | 14            | 42,42%       |
| Non                                    | 19            | 57,58%       |
| Type A                                 | 5             | 15,15%       |
| Type B1                                | 0             | 0,00%        |
| Type B2                                | 6             | 18,18%       |
| Type inclassable                       | 3             | 9,09%        |
| Tumeurs multiples                      | 9             | 29,03%       |
| Présence d'adénomes papillaires        | 5             | 16,13%       |

Tab 15. Caractéristiques cliniques des patients porteurs d'un carcinome papillaire de type 1

Parmi ces 31 patients, plusieurs avaient des antécédents médicaux particuliers :

- Sept (22,6%) avaient des antécédents de cancers (2 carcinomes mammaires, 1 séminome pur, 1 adénocarcinome de prostate, 1 carcinome épidermoïde du larynx, 1 carcinome basocellulaire sur l'aile du nez, et 1 une tumeur mixte stromale et épithéliale du rein). Aucun de ces huit patients ne présentait une mutation du gène MET.
- Trois (9,7%) patients avaient une insuffisance rénale de stade 4 (terminale). Parmi ces trois patients, deux avaient des antécédents de transplantation rénale pour une néphroangiosclérose d'origine mixte (diabète et hypertension artérielle) compliquée de lésions de hyalinose segmentaire et focale, et pour une glomérulonéphrite extra-membraneuse.
- Dix patients (32,3%) avaient une insuffisance rénale de stade 1. L'un de ces patients avait pour antécédent une glomérulonéphrite post streptococcique dans l'enfance. Les neufs autres patients n'avaient pas d'antécédents néphrologiques particuliers.

- Quatre patients (13%) étaient atteints de maladie auto-immune (polyarthrite rhumatoïde, uvéo-méningite avec papillite granulomateuse bilatérale, hyperthyroïdie, maladie de Crohn).
- Deux patients (6,5%) avaient des antécédents de tuberculose pulmonaire.

### C.2.2. Caractéristiques morphologiques

Les caractéristiques architecturales, cytologiques, et du stroma des carcinomes papillaires de type 1 sont résumées dans les tableaux ci-dessous.

- Caractéristiques architecturales

Toutes les tumeurs étaient d'architecture papillaire. Dix-neuf (57,6%) présentaient une architecture papillaire sur plus de 50% de la surface tumorale. Les autres types architecturaux les plus fréquents étaient le type tubulaire (72,7% des tumeurs), puis le type gloméruloïde (24,2%), les autres types architecturaux étant beaucoup plus rares. Les axes papillaires étaient le plus souvent minces, et pouvaient comporter un infiltrat inflammatoire dans la moitié des cas. 69,7% des tumeurs contenaient des macrophages spumeux au sein des axes papillaires. Dans 45,5% des cas, ces macrophages étaient en quantité modérée à élevée (quantité estimée  $\geq 1,5$  points). Un cas ne comportait qu'un très faible contingent d'architecture papillaire (1%), ne permettant pas l'analyse des caractéristiques des axes papillaires.

Un seul cas avait une présentation beaucoup plus agressive, avec 50% de contingent sarcomatoïde et 10% de contingent rhabdoïde. Le reste de la lésion était constitué de 40% d'architecture tubulaire et de 10% de papilles (à type de micro-papilles dont l'axe est très mince, peu visible). Des embolies vasculaires ont aussi été visualisées. Ce patient avait comme antécédent notable une transplantation rénale pour glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) en 1986.

Deux autres patients présentaient une autre tumeur en plus du carcinome papillaire de type 1. L'un avait un néphrome kystique de 75 mm associé à un carcinome papillaire de type 1 de 10 mm, et l'autre était porteur d'un adénocarcinome à cellules claires de grade de Führman 3 associé à un carcinome papillaire de type 1 de 32 mm. Ce dernier patient était également porteur d'une troisième tumeur : un carcinome papillaire oncocyttaire de 9 mm.

| Carcinomes papillaires de type 1 |                     |              |
|----------------------------------|---------------------|--------------|
| Variables                        | Effectifs<br>(n=33) | Pourcentages |
| <b>Architecture</b>              |                     |              |
| <b>Papillaire</b>                | 33                  | 100,00%      |
| <b>Tubulaire</b>                 | 24                  | 72,73%       |
| <b>Gloméruloïde</b>              | 8                   | 24,24%       |
| <b>Solide</b>                    | 3                   | 9,09%        |
| <b>Sarcomatoïde</b>              | 1                   | 3,03%        |
| <b>Rhabdoïde</b>                 | 1                   | 3,03%        |
| <b>Alvéolaire</b>                | 0                   | 0,00%        |
| <b>Kystes</b>                    |                     |              |
| <b>Oui</b>                       | 11                  | 33,33%       |
| <b>Non</b>                       | 22                  | 66,67%       |
| <b>Axes papillaires (n=32)</b>   |                     |              |
| <b>Inflammatoires</b>            | 17                  | 51,52%       |
| <b>Minces</b>                    | 30                  | 90,91%       |
| <b>Epais</b>                     | 5                   | 15,15%       |
| <b>Macrophages</b>               |                     |              |
| <b>Oui</b>                       | 23                  | 69,70%       |
| <b>Non</b>                       | 9                   | 27,27%       |
| <b>n= 1</b>                      | 8                   | 24,24%       |
| <b>n= 1,5</b>                    | 1                   | 3,03%        |
| <b>n= 2</b>                      | 3                   | 9,09%        |
| <b>n= 2,5</b>                    | 1                   | 3,03%        |
| <b>n= 3</b>                      | 10                  | 30,30%       |
| <b>Fibreux</b>                   | 11                  | 33,33%       |
| <b>Myxoïdes</b>                  | 7                   | 21,21%       |
| <b>Colloïdes</b>                 | 1                   | 3,03%        |

Tab 16. Caractéristiques architecturales des carcinomes papillaires de type 1

- Caractéristiques du stroma tumoral

Des macrophages spumeux étaient présents au sein du stroma indépendamment de l'axe des papilles dans 84,8% des cas, en quantité modérée à élevée ( $\geq 1.5$  points) dans 48,8% des cas. Des psammomes ou des calcifications étaient présents dans 78,7% des cas. Des remaniements nécrotiques étaient visibles dans 45,4% des cas. Dans 73,3% de ces cas, les secteurs nécrotiques occupaient moins de 20% de la surface tumorale.

| Carcinomes papillaires de type 1 |                  |              |
|----------------------------------|------------------|--------------|
| Variables                        | Effectifs (n=33) | Pourcentages |
| <b>Stroma</b>                    |                  |              |
| <b>Macrophages</b>               |                  |              |
| <b>Oui</b>                       | 28               | 84,85%       |
| <b>Non</b>                       | 5                | 15,15%       |
| <b>n= 1</b>                      | 12               | 36,36%       |
| <b>n= 1,5</b>                    | 0                | 0,00%        |
| <b>n= 2</b>                      | 3                | 9,09%        |
| <b>n= 2,5</b>                    | 0                | 0,00%        |
| <b>n= 3</b>                      | 13               | 39,39%       |
| <b>Psammomes</b>                 | 11               | 33,33%       |
| <b>Calcifications</b>            | 15               | 45,45%       |
| <b>Hémorragie</b>                | 16               | 48,48%       |
| <b>Ossification</b>              | 0                | 0,00%        |
| <b>Inflammation</b>              | 21               | 63,64%       |
| <b>Fibrose</b>                   | 16               | 48,48%       |
| <b>Nécrose</b>                   |                  |              |
| <b>Oui</b>                       | 15               | 45,45%       |
| <b>n&gt;= 50%</b>                | 4                | 12,12%       |
| <b>n&lt; 50%</b>                 | 11               | 33,33%       |
| <b>Non</b>                       | 18               | 54,55%       |

Tab 17. Caractéristiques du stroma des carcinomes papillaires de type 1

- Caractéristiques cytologiques

Dans la majorité des cas (90,9%), le cytoplasme des cellules tumorales était basophile, peu abondant (quantité estimée faible/modérée ( $n \leq 1,5$ ) dans 90,9% des tumeurs). Il n'y avait pas de pseudostratifications. Les oncocytes étaient rares, mais des cellules claires pouvaient être présentes dans 1/3 des cas, quasiment toujours à un taux inférieur à 50%.

| Carcinomes papillaires de type 1    |                  |              |
|-------------------------------------|------------------|--------------|
| Variables                           | Effectifs (n=33) | Pourcentages |
| <b>Cytoplasme</b>                   |                  |              |
| Basophile                           | 30               | 90,91%       |
| Eosinophile                         | 10               | 30,30%       |
| Eosinophile pâle                    | 12               | 36,36%       |
| Pseudostratifications               | 6                | 18,18%       |
| Hémosidérine intracytoplasmique     | 10               | 30,30%       |
| <b>Abondance du cytoplasme</b>      |                  |              |
| n= 1                                | 18               | 54,55%       |
| n= 1,5                              | 12               | 36,36%       |
| n= 2                                | 3                | 9,09%        |
| n= 2,5                              | 0                | 0,00%        |
| n= 3                                | 0                | 0,00%        |
| <b>Présence de cellules claires</b> |                  |              |
| Oui                                 | 11               | 33,33%       |
| n>= 50%                             | 1                | 3,03%        |
| n< 50%                              | 10               | 30,30%       |
| Non                                 | 22               | 66,67%       |
| <b>Présence d'oncocytes</b>         |                  |              |
| Oui                                 | 1                | 3,03%        |
| n>= 50%                             | 0                | 0,00%        |
| n< 50%                              | 1                | 3,03%        |
| Non                                 | 32               | 96,97%       |

Tab 18. Caractéristiques cytologiques des carcinomes papillaires de type 1

### C.2.3. Caractéristiques immunohistochimiques

Les tumeurs exprimaient la CK 7 et la p504s dans tous (100%) les cas. La CK 7 était exprimée de façon intense (n=3) dans 96,97% des cas et diffuse (n>= 50% des cellules) dans 100% des cas. La p504s était exprimée de façon intense (n=3) dans 81,82% des cas et diffuse (n>= 50% des cellules) dans 93,94% des cas. Le marquage par MET était effectué sur 6 cas (18,2%), dont un cas présentant une mutation V1238I de MET. Il était positif dans tous les cas, de façon intense (3+) dans 4 cas (66,6%) et diffus (100%) dans 5 cas (83,3%). Deux cas présentaient un marquage faible (1+), dont un sur 80% des cellules tumorales.

Les analyses immunohistochimiques de la CK 7 et de la p504s effectuées sur les 33 cas de carcinomes papillaires de type 1 sont résumées dans le tableau ci-dessous.

| Carcinomes papillaires de type 1           |                  |              |
|--------------------------------------------|------------------|--------------|
| Variables                                  | Effectifs (n=33) | Pourcentages |
| <b>CK 7</b>                                |                  |              |
| <b>Positive</b>                            | 33               | 100,00%      |
| <b>n<math>\geq</math> 50% des cellules</b> | 33               | 100,00%      |
| <b>n<math>&lt;</math> 50% des cellules</b> | 0                | 0,00%        |
| <b>Négative</b>                            | 0                | 0,00%        |
| <b>Intensité du marquage CK 7</b>          |                  |              |
| <b>n= 0</b>                                | 0                | 0,00%        |
| <b>n= 1</b>                                | 0                | 0,00%        |
| <b>n= 1,5</b>                              | 0                | 0,00%        |
| <b>n= 2</b>                                | 1                | 3,03%        |
| <b>n= 2,5</b>                              | 0                | 0,00%        |
| <b>n= 3</b>                                | 32               | 96,97%       |
| <b>p504s</b>                               |                  |              |
| <b>Positive</b>                            | 33               | 100,00%      |
| <b>n<math>\geq</math> 50% des cellules</b> | 31               | 93,94%       |
| <b>n<math>&lt;</math> 50% des cellules</b> | 2                | 6,06%        |
| <b>Négative</b>                            | 0                | 0,00%        |
| <b>Intensité du marquage p504s</b>         |                  |              |
| <b>n= 0</b>                                | 0                | 0,00%        |
| <b>n= 1</b>                                | 2                | 6,06%        |
| <b>n= 1,5</b>                              | 0                | 0,00%        |
| <b>n= 2</b>                                | 3                | 9,09%        |
| <b>n= 2,5</b>                              | 1                | 3,03%        |
| <b>n= 3</b>                                | 27               | 81,82%       |

Tab 19. Caractéristiques immunohistochimiques des carcinomes papillaires de type 1

#### C.2.4. Facteurs pronostiques et évolution

- Facteurs histopronostiques

Les 33 carcinomes papillaires de type 1 inclus étaient au maximum de stade pT2b N0 M0. Le grade de Fühman, quasiment similaire au grade ISUP, était de 2 dans respectivement 63,64% et 66,67% des cas. Dans 78,7% des tumeurs, aucune mitose n'avait été vue.

Une seule tumeur présentait des embolies vasculaires. Cette tumeur possédait aussi 50% de contingent sarcomatoïde et 10% de contingent rhabdoïde, ainsi qu'une mitose pour 10 champs fort grossissement.

Le stade pTNM au diagnostic et les principaux facteurs histopronostics des carcinomes papillaires de type 1 sont résumés dans le tableau ci-dessous.

| Carcinomes papillaires de type 1 |                  |              |
|----------------------------------|------------------|--------------|
| Variables                        | Effectifs (n=33) | Pourcentages |
| Taille tumorale moyenne (mm)     | 39,8 +/- 30,2    | -            |
| Stade T                          |                  |              |
| T1a                              | 24               | 72,73%       |
| T1b                              | 6                | 18,18%       |
| T2a                              | 2                | 6,06%        |
| T2b                              | 1                | 3,03%        |
| T3a                              | 0                | 0,00%        |
| T3b                              | 0                | 0,00%        |
| T3c                              | 0                | 0,00%        |
| T4                               | 0                | 0,00%        |
| Stade N                          |                  |              |
| N0                               | 33               | 100,00%      |
| N+                               | 0                | 0,00%        |
| Stade M                          |                  |              |
| M0                               | 33               | 100,00%      |
| M+                               | 0                | 0,00%        |
| Emboles vasculaires              | 1                | 3,03%        |
| Invasion graisse péri-rénale     | 0                | 0,00%        |
| Invasion graisse du hile         | 0                | 0,00%        |
| Invasion veine rénale            | 0                | 0,00%        |
| Résection                        |                  |              |
| R0                               | 33               | 100,00%      |
| R1                               | 0                | 0,00%        |
| Grade de Führman                 |                  |              |
| Grade 1                          | 0                | 0,00%        |
| Grade 2                          | 21               | 63,64%       |
| Grade 3                          | 11               | 33,33%       |
| Grade 4                          | 1                | 3,03%        |
| Grade ISUP                       |                  |              |
| Grade 1                          | 0                | 0,00%        |
| Grade 2                          | 22               | 66,67%       |
| Grade 3                          | 10               | 30,30%       |
| Grade 4                          | 1                | 3,03%        |
| Mitoses                          |                  |              |
| n= 0                             | 26               | 78,79%       |
| n= 1                             | 6                | 18,18%       |
| n= 2                             | 1                | 3,03%        |
| n> 2                             | 0                | 0,00%        |

Tab 20. Caractéristiques pronostiques des carcinomes papillaires de type 1

- Evolution des patients

Aucun décès, et aucune évolution métastatique ganglionnaire ou à distance n'a été observée. La durée de suivi moyenne était de 27,8 mois.

Les données de suivi sont résumées dans le tableau ci-dessous :

| Carcinomes papillaires de type 1            |                  |              |
|---------------------------------------------|------------------|--------------|
| Variables                                   | Effectifs (n=31) | Pourcentages |
| <b>Evolution métastatique ganglionnaire</b> |                  |              |
| Oui                                         | 0                | 0,00%        |
| Non                                         | 31               | 100,00%      |
| <b>Evolution métastatique</b>               |                  |              |
| Oui                                         | 0                | 0,00%        |
| Non                                         | 31               | 100,00%      |
| <b>Décès</b>                                |                  |              |
| Oui                                         | 0                | 0,00%        |
| Non                                         | 31               | 100,00%      |
| <b>Durée de suivi</b>                       |                  |              |
| Moyenne                                     | 27,8 mois        | -            |
| Min                                         | 0 mois           | -            |
| Max                                         | 77 mois          | -            |
| Médiane                                     | 27,5 mois        | -            |

Tab 21. Données de survie des patients porteurs de carcinomes papillaires de type 1

#### C.2.5. Analyse moléculaire et cytogénétique

Deux tumeurs (6%) présentaient une mutation somatique du gène MET (V1238I et L1213F).

Dans cette catégorie, il n'a pas été effectué d'étude cytogénétique.

Les résultats de la recherche de mutations du gène MET sont résumés dans le tableau ci-dessous.

| Carcinomes papillaires de type 1 |                  |              |
|----------------------------------|------------------|--------------|
| Variables                        | Effectifs (n=33) | Pourcentages |
| <b>Mutation MET</b>              |                  |              |
| Oui                              | 2                | 6,06%        |
| Somatique                        | 2                | 6,06%        |
| Germinal                         | 0                | 0,00%        |
| Non                              | 31               | 93,94%       |

Tab 22. Analyse moléculaire des carcinomes papillaires de type 1

### C.3. CARCINOMES PAPILLAIRES DE TYPE 2

#### C.3.1. Caractéristiques cliniques

56 patients étaient porteurs de carcinomes papillaires de type 2. Cinquante-huit tumeurs étaient dénombrées.

| Carcinomes papillaires de type 2       |               |              |
|----------------------------------------|---------------|--------------|
| Variables                              | Effectifs     | Pourcentages |
| Nombre de patients                     | 56            | -            |
| Nombre de tumeurs                      | 58            | -            |
| Sexe masculin                          | 41            | 73,21%       |
| Age moyen                              | 63 ans        | -            |
| Traitement Chirurgical                 |               |              |
| Tumorectomie                           | 33            | 58,93%       |
| Néphrectomie                           | 23            | 41,07%       |
| Créatininémie pré-opératoire (n=26)    | 90,3 +/- 28,6 | -            |
| Débit filtration glomérulaire (n=24)   | 67,7 +/- 35,1 | -            |
| Maladie rénale kystique acquise (n=56) | 3             | 5,36%        |
| Contexte familial héréditaire          | 0             | 0,00%        |
| Tumeur Hybride                         |               |              |
| Oui                                    | 13            | 22,41%       |
| Non                                    | 45            | 77,59%       |
| Type A                                 | 0             | 0,00%        |
| Type B1                                | 1             | 1,72%        |
| Type B2                                | 5             | 8,62%        |
| Type inclassable                       | 7             | 12,07%       |
| Tumeurs multiples                      | 7             | 12,50%       |
| Présence d'adénomes papillaires        | 5             | 8,93%        |

Tab 23. Caractéristiques cliniques des patients porteurs d'un carcinome papillaire de type 2

Une surrénalectomie a été effectuée chez quatre patients et une embolisation artérielle a été effectuée chez deux patients.

Parmi ces 56 patients, plusieurs avaient des antécédents médicaux particuliers :

- Vingt patients (35,7%) avaient des antécédents tumoraux : 9 avaient des antécédents urologiques (1 carcinome rénal, 1 carcinome chromophile, 1 tumeur mixte stromale et épithéliale du rein, 2 carcinome à cellules claires, 1 carcinome urothélial de vessie pT3 N+, 1 séminome, 3 adénocarcinomes de prostate), 3 avaient des antécédents hématologiques (2 leucémies lymphoïdes chroniques et 1 lymphome du manteau), 3 avaient des antécédents d'adénocarcinome colorectal, 3 avaient des antécédents de mélanome, 2 avaient des antécédents pulmonaires (1 carcinome épidermoïde métastatique

découvert au cours du suivi patient, 1 schwannome pulmonaire). On note aussi 1 antécédent de carcinome mammaire, 1 antécédent de carcinome papillaire de la thyroïde pT3 N1, 1 antécédent de carcinome épidermoïde ORL, 1 antécédent de carcinome épidermoïde du canthus interne de l'œil, 1 antécédent de schwannomatose diffuse sporadique, et 1 antécédent de paragangliome cérébral.

- Quatre patients (7,1%) avaient des antécédents d'insuffisance rénale de stade 4 (terminale). Trois de ces patients ont été transplantés. Les étiologies des insuffisances rénales étaient un lupus avec atteinte rénale, une glomérulonéphrite extra-capillaire sur vascularite pauci-immune à ANCA négatifs, une néphropathie vasculaire, et une nécrose tubulaire aiguë sur choc septique.
- Quatre patients (7,1%) avaient une insuffisance rénale de stade 2. Parmi eux, deux étaient atteints d'une néphroangiosclérose.
- Treize autres patients (22,4%) avaient une insuffisance rénale de stade 1.
- Sept patients (12,5%) avaient des antécédents de maladie auto-immune (1 lupus, 1 psoriasis, 1 purpura rhumatoïde, 2 spondylarthrites ankylosantes, 2 maladies de Crohn, 1 maladie de Horton).
- Sept patients (12,5%) avaient des antécédents infectieux particuliers : 1 tuberculose pulmonaire dans l'enfance, 3 hépatites (dont 2 hépatites C), 1 paludisme, 1 toxoplasmose rétinienne, 1 péricardite virale. 1 patient était porteur du VIH associé à une syphilis.
- Une patiente (1,8%) était atteinte d'une mutation hétérozygote du facteur V de Leiden.

### C.3.2. Caractéristiques morphologiques

Les caractéristiques architecturales, cytologiques, et du stroma des carcinomes papillaires de type 2 sont résumées dans les tableaux ci-dessous.

- Caractéristiques architecturales

La majorité (96,6%) des tumeurs étaient d'architecture papillaire. Cette architecture était prédominante (supérieure à 50% de la surface tumorale) dans 80% des cas. Les deux autres types architecturaux les plus fréquents étaient tubulaire (36,2%) et solide (13,8%). Des secteurs sarcomatoïdes et rhabdoïdes étaient visibles dans respectivement 8,6% et 3,5% des cas. Ces deux types architecturaux ne représentaient plus de 50% de la tumeur que dans 2 cas (3,6%) pour le type sarcomatoïde et 1 cas (1,8%) pour le type rhabdoïde. Les axes papillaires étaient minces et inflammatoires. Des

macrophages étaient présents dans 63,8% des tumeurs, en quantité modéré à élevée ( $n \geq 1,5$ ) dans 48,3% des cas.

| Carcinomes papillaires de type 2 |                  |              |
|----------------------------------|------------------|--------------|
| Variables                        | Effectifs (n=58) | Pourcentages |
| <b>Architecture</b>              |                  |              |
| <b>Papillaire</b>                | 56               | 96,55%       |
| <b>Tubulaire</b>                 | 21               | 36,21%       |
| <b>Solide</b>                    | 8                | 13,79%       |
| <b>Gloméruloïde</b>              | 5                | 8,62%        |
| <b>Alvéolaire</b>                | 1                | 1,72%        |
| <b>Sarcomatoïde</b>              | 5                | 8,62%        |
| <b>Rhabdoïde</b>                 | 2                | 3,45%        |
| <b>Kystes</b>                    |                  |              |
| <b>Oui</b>                       | 16               | 27,59%       |
| <b>Non</b>                       | 42               | 72,41%       |
| <b>Axes papillaires (n=56)</b>   |                  |              |
| <b>Inflammatoires</b>            | 38               | 65,52%       |
| <b>Minces</b>                    | 46               | 79,31%       |
| <b>Epais</b>                     | 19               | 32,76%       |
| <b>Macrophages</b>               |                  |              |
| <b>Oui</b>                       | 37               | 63,79%       |
| <b>Non</b>                       | 19               | 32,76%       |
| <b>n= 1</b>                      | 9                | 15,52%       |
| <b>n= 1,5</b>                    | 3                | 5,17%        |
| <b>n= 2</b>                      | 11               | 18,97%       |
| <b>n= 2,5</b>                    | 0                | 0,00%        |
| <b>n= 3</b>                      | 14               | 24,14%       |
| <b>Fibreux</b>                   | 29               | 50,00%       |
| <b>Myxoïdes</b>                  | 8                | 13,79%       |
| <b>Colloïdes</b>                 | 5                | 8,62%        |

Tab 24. Caractéristiques architecturales des carcinomes papillaires de type 2

- Caractéristiques du stroma tumoral

Des macrophages étaient présents dans le stroma indépendamment de l'axe des papilles dans 62% des cas, en quantité modérée à élevée ( $n \geq 1,5$ ) dans 44,8% des cas. Le stroma était fibreux et inflammatoire, et contenait des psammomes et des calcifications dans respectivement 34,5% et 41,4% des tumeurs. Des remaniements nécrotiques étaient visibles dans 48,3% des cas, et recouvraient au moins 50% de la surface tumorale dans 13,8% des carcinomes.

| Carcinomes papillaires de type 2 |                  |              |
|----------------------------------|------------------|--------------|
| Variables                        | Effectifs (n=58) | Pourcentages |
| <b>Stroma</b>                    |                  |              |
| <b>Macrophages</b>               |                  |              |
| <b>Oui</b>                       | 36               | 62,07%       |
| <b>Non</b>                       | 22               | 37,93%       |
| <b>n= 1</b>                      | 10               | 17,24%       |
| <b>n= 1,5</b>                    | 3                | 5,17%        |
| <b>n= 2</b>                      | 11               | 18,97%       |
| <b>n= 2,5</b>                    | 0                | 0,00%        |
| <b>n= 3</b>                      | 12               | 20,69%       |
| <b>Psammomes</b>                 | 20               | 34,48%       |
| <b>Calcifications</b>            | 24               | 41,38%       |
| <b>Hémorragie</b>                | 39               | 67,24%       |
| <b>Ossification</b>              | 2                | 3,45%        |
| <b>Inflammation</b>              | 41               | 70,69%       |
| <b>Fibrose</b>                   | 43               | 74,14%       |
| <b>Nécrose</b>                   |                  |              |
| <b>Oui</b>                       | 28               | 48,28%       |
| <b>n&gt;= 50%</b>                | 8                | 13,79%       |
| <b>n&lt; 50%</b>                 | 20               | 34,48%       |
| <b>Non</b>                       | 30               | 51,72%       |

Tab 25. Caractéristiques du stroma des carcinomes papillaires de type 2

- Caractéristiques cytologiques

Les cellules tumorales étaient éosinophiles dans 88% des cas, avec un cytoplasme abondant ( $n \geq 2$ ) dans 81% des cas. Des pseudostratifications étaient présentes dans 70,7% des tumeurs. Un contingent de cellules claires était visible dans 32,8% des cas. Dans 90% des cas contenant des cellules claires, ces dernières représentaient moins de 50% de la surface tumorale. Des oncocytes étaient présents dans 15,5% des cas (sur plus de 50% de la surface tumorale dans 55,5% des cas contenant des oncocytes).

| Carcinomes papillaires de type 2    |                  |              |
|-------------------------------------|------------------|--------------|
| Variables                           | Effectifs (n=58) | Pourcentages |
| <b>Cytoplasme</b>                   |                  |              |
| Basophile                           | 10               | 17,24%       |
| Eosinophile                         | 51               | 87,93%       |
| Eosinophile pâle                    | 28               | 48,28%       |
| Pseudostratifications               | 41               | 70,69%       |
| Hémosidérine intracytoplasmique     | 27               | 46,55%       |
| <b>Abondance du cytoplasme</b>      |                  |              |
| n= 1                                | 2                | 3,45%        |
| n= 1,5                              | 9                | 15,52%       |
| n= 2                                | 24               | 41,38%       |
| n= 2,5                              | 7                | 12,07%       |
| n= 3                                | 16               | 27,59%       |
| <b>Présence de cellules claires</b> |                  |              |
| Oui                                 | 19               | 32,76%       |
| n>= 50%                             | 2                | 3,45%        |
| n< 50%                              | 17               | 29,31%       |
| Non                                 | 39               | 67,24%       |
| <b>Présence d'oncocytes</b>         |                  |              |
| Oui                                 | 9                | 15,52%       |
| n>= 50%                             | 5                | 8,62%        |
| n< 50%                              | 4                | 6,90%        |
| Non                                 | 49               | 84,48%       |

Tab 26. Caractéristiques cytologiques des carcinomes papillaires de type 2

### C.3.3. Caractéristiques immunohistochimiques

L'expression de la CK 7 était négative dans dix cas (17,24%). Lorsqu'elle était positive, l'intensité de l'expression était intense (n=3) dans 44,83% des cas, et moyenne à intense (n=2 à 2,5) dans 29,31% des cas. Dans 56,90% des cas cette expression était également diffuse (n>=50% des cellules).

La p504s était positive dans tous les cas (100%) de façon diffuse dans 94,83% des cas. Le marquage était intense (n=3) dans 72,41% des cas, et moyennement intense à intense (n=2 à 2,5) dans 18,97% des cas.

MET était exprimé dans 12 cas sur 13 (92,3%). Le marquage était cytoplasmique et membranaire, prédominant au pôle basolatéral. L'expression était diffuse sur plus de 80% de la surface tumorale dans 11 cas (84,6%). L'intensité de l'expression était modérée ou élevée (n >= 1,5) dans 92,2% des cas. Parmi les 5 cas non porteurs d'une mutation de MET, l'expression était intense et diffuse dans 80% des tumeurs. Un cas porteur d'une mutation de MET était négatif.

Les analyses immunohistochimiques de la CK 7 et de la p504s effectuées sur les 58 carcinomes papillaires de type 2 sont résumées dans le tableau ci-dessous.

| Carcinomes papillaires de type 2           |                  |              |
|--------------------------------------------|------------------|--------------|
| Variables                                  | Effectifs (n=58) | Pourcentages |
| <b>CK 7</b>                                |                  |              |
| <b>Positive</b>                            | 48               | 82,76%       |
| <b>n<math>\geq</math> 50% des cellules</b> | 33               | 56,90%       |
| <b>n<math>&lt;</math> 50% des cellules</b> | 15               | 25,86%       |
| <b>Négative</b>                            | 10               | 17,24%       |
| <b>Intensité du marquage CK 7</b>          |                  |              |
| <b>n= 0</b>                                | 10               | 17,24%       |
| <b>n= 1</b>                                | 4                | 6,90%        |
| <b>n= 1,5</b>                              | 1                | 1,72%        |
| <b>n= 2</b>                                | 9                | 15,52%       |
| <b>n= 2,5</b>                              | 8                | 13,79%       |
| <b>n= 3</b>                                | 26               | 44,83%       |
| <b>p504s</b>                               |                  |              |
| <b>Positive</b>                            | 58               | 100,00%      |
| <b>n<math>\geq</math> 50% des cellules</b> | 55               | 94,83%       |
| <b>n<math>&lt;</math> 50% des cellules</b> | 3                | 5,17%        |
| <b>Négative</b>                            | 0                | 0,00%        |
| <b>Intensité du marquage p504s</b>         |                  |              |
| <b>n= 0</b>                                | 0                | 0,00%        |
| <b>n= 1</b>                                | 2                | 3,45%        |
| <b>n= 1,5</b>                              | 3                | 5,17%        |
| <b>n= 2</b>                                | 7                | 12,07%       |
| <b>n= 2,5</b>                              | 4                | 6,90%        |
| <b>n= 3</b>                                | 42               | 72,41%       |

Tab 27. Caractéristiques immunohistochimiques des carcinomes papillaires de type 2

### C.3.4. Facteurs pronostiques et évolution

- Facteurs histopronostiques

Sur les 58 carcinomes papillaires de type 2, quatorze (24,1%) étaient de stade au moins pT3a. Des métastases ganglionnaires ou à distance étaient présentes dans respectivement 4 (6,9%) et 3 (5,17%) cas. Des embolies vasculaires étaient visibles dans 7 cas (12%). Les grades ISUP et de Führman étaient toujours supérieurs ou égaux à 3. Six cas (10,3%) étaient de grade de Führman 4, et cinq cas (8,6%) étaient de grade ISUP 4. Seul un cas (1,7%) présentait un grade de Führman et un grade ISUP différents. Des mitoses étaient visualisées dans 17 cas (29,3%).

Le stade pTNM au diagnostic et les principaux facteurs histopronostiques des carcinomes papillaires de type 2 sont résumés dans le tableau ci-dessous.

| Carcinomes papillaires de type 2 |                  |              |
|----------------------------------|------------------|--------------|
| Variables                        | Effectifs (n=58) | Pourcentages |
| Taille tumorale moyenne (mm)     | 46,5 +/- 31,2    |              |
| Stade T                          |                  |              |
| T1a                              | 29               | 50,00%       |
| T1b                              | 11               | 18,97%       |
| T2a                              | 2                | 3,45%        |
| T2b                              | 2                | 3,45%        |
| T3a                              | 13               | 22,41%       |
| T3b                              | 0                | 0,00%        |
| T3c                              | 1                | 1,72%        |
| T4                               | 0                | 0,00%        |
| Stade N                          |                  |              |
| N0                               | 54               | 89,66%       |
| N+                               | 4                | 6,90%        |
| Stade M                          |                  |              |
| M0                               | 55               | 94,83%       |
| M+                               | 3                | 5,17%        |
| Emboles vasculaires              | 7                | 12,07%       |
| Invasion graisse péri-rénale     | 13               | 22,41%       |
| Invasion graisse du hile         | 5                | 8,62%        |
| Invasion veine rénale            | 2                | 3,45%        |
| Résection                        |                  |              |
| R0                               | 53               | 91,38%       |
| R1                               | 5                | 8,62%        |
| Grade de Führman                 |                  |              |
| Grade 1                          | 0                | 0,00%        |
| Grade 2                          | 0                | 0,00%        |
| Grade 3                          | 52               | 89,66%       |
| Grade 4                          | 6                | 10,34%       |
| Grade ISUP                       |                  |              |
| Grade 1                          | 0                | 0,00%        |
| Grade 2                          | 0                | 0,00%        |
| Grade 3                          | 53               | 91,38%       |
| Grade 4                          | 5                | 8,62%        |
| Mitoses                          |                  |              |
| n= 0                             | 41               | 70,69%       |
| n= 1                             | 8                | 13,79%       |
| n= 2                             | 5                | 8,62%        |
| n> 2                             | 4                | 6,90%        |

Tab 28. Caractéristiques pronostiques des carcinomes papillaires de type 2

- Evolution des patients

Parmi les 56 patients, sept (12,5%) décès ont été observés. Six (10,71%) patients avaient des métastases ganglionnaires, dont quatre (7,14%) au diagnostic. Huit (14,29%) patients avaient des métastases à distance, dont trois (5,36%) au diagnostic. La durée moyenne de suivi était de 27,3 mois.

Les données de suivi sont résumées dans le tableau ci-dessous.

| Carcinomes papillaires de type 2            |                  |              |
|---------------------------------------------|------------------|--------------|
| Variables                                   | Effectifs (n=56) | Pourcentages |
| <b>Evolution métastatique ganglionnaire</b> |                  |              |
| Au diagnostic                               | 4                | 7,14%        |
| Apparition au cours du suivi                | 2                | 3,57%        |
| <b>Evolution métastatique</b>               |                  |              |
| Au diagnostic                               | 3                | 5,36%        |
| Apparition au cours du suivi                | 5                | 8,93%        |
| <b>Décès</b>                                |                  |              |
| Oui                                         | 7                | 12,50%       |
| Non                                         | 49               | 87,50%       |
| <b>Durée de suivie</b>                      |                  |              |
| Moyenne                                     | 27,3 mois        | -            |
| Min                                         | 0 mois           | -            |
| Max                                         | 64 mois          | -            |
| Médiane                                     | 27,5 mois        | -            |

Tab 29. Données de survie des patients porteurs de carcinomes papillaires de type 2

### C.3.5. Analyse moléculaire et cytogénétique

Huit tumeurs (13,8%) présentaient une mutation du gène MET (M1268L, R988C, Y1248N, Y1248H, L1213F, H1112R, H1112Y, et V1110I).

Une seule de ces mutations (R988C) était retrouvée à l'état germlinal. Les analyses cytogénétiques étaient disponibles pour sept (12%) tumeurs. Quatre (6,9%) présentaient des anomalies cytogénétiques typiques des carcinomes papillaires (trisomie 7 ou 17, perte du chromosome Y).

Les résultats de la recherche de mutations du gène MET sont résumés dans le tableau ci-dessous.

| Carcinomes papillaires de type 2    |                  |              |
|-------------------------------------|------------------|--------------|
| Variables                           | Effectifs (n=58) | Pourcentages |
| <b>Anomalies Cytogénétiques</b>     |                  |              |
| Typiques des carcinomes papillaires | 4                | 6,90%        |
| Atypiques/Absence d'anomalies       | 3                | 5,17%        |
| Inconnu                             | 51               | 87,93%       |
| <b>Mutation MET</b>                 |                  |              |
| Oui                                 | 8                | 13,79%       |
| Somatique                           | 7                | 12,07%       |
| Germinal                            | 1                | 1,72%        |
| Non                                 | 50               | 86,21%       |

Tab 30. Analyse cytogénétique et moléculaire des carcinomes papillaires de type 2

## C.4. CARCINOMES PAPILLAIRES HYBRIDES

Cette catégorie regroupe les tumeurs dont le classement en carcinomes papillaires de type 1 ou de type 2 est difficile. Vingt-sept patients ont été classés dans cette catégorie. Le nombre de tumeurs était également de 27.

### C.4.1. Caractéristiques cliniques

Tous les carcinomes papillaires de notre étude ont été classés en carcinomes de type 1, de type 2, de type oncocytaire, ou à cellules claires. Néanmoins, 27 cas présentaient à la fois des caractéristiques des carcinomes papillaires de type 1 et de type 2. Ces cas ont donc en plus été classés en « carcinomes papillaires hybrides », puis ont été sous classés en sous type A, B1, B2, ou inclassable selon la classification décrite par Chevarie-Davis et al. (51).

Les carcinomes papillaires hybrides survenaient essentiellement chez les hommes (77,8%) autour de 61 ans. Ils étaient de type B2 dans 40,7% des cas, et non classables dans 37% des cas.

| Carcinomes papillaires hybrides        |                  |              |
|----------------------------------------|------------------|--------------|
| Variables                              | Effectifs (n=27) | Pourcentages |
| Nombre de patients                     | 27               | -            |
| Nombre de tumeurs                      | 27               | -            |
| Sexe masculin                          | 21               | 77,78%       |
| Age moyen                              | 61 ans           | -            |
| Traitement Chirurgical                 |                  |              |
| Tumorectomie                           | 18               | 66,67%       |
| Néphrectomie                           | 9                | 33,33%       |
| Créatininémie pré-opératoire (n=13)    | 92,6 +/- 64,9    | -            |
| Débit filtration glomérulaire (n=12)   | 57,7 +/- 45,1    | -            |
| Maladie rénale kystique acquise (n=27) | 3                | 11,11%       |
| Contexte familial héréditaire          | 0                | 0,00%        |
| Type de tumeur hybride                 |                  |              |
| Type A                                 | 5                | 18,52%       |
| Type B1                                | 1                | 3,70%        |
| Type B2                                | 11               | 40,74%       |
| Type inclassable                       | 10               | 37,04%       |
| Type de carcinome papillaire           |                  |              |
| Type 1                                 | 14               | 51,85%       |
| Type 2                                 | 13               | 48,15%       |
| Tumeurs multiples                      | 6                | 22,22%       |
| Présence d'adénomes papillaires        | 4                | 14,81%       |

Tab 31. Caractéristiques cliniques des patients porteurs de carcinomes papillaires de type hybride

Parmi ces 27 patients, plusieurs avaient des antécédents médicaux particuliers :

- Huit (29,6%) patients avaient des antécédents tumoraux. Trois patients avaient des antécédents urologiques (1 carcinomes rénal, 1 tumeur mixte stromale et épithéliale du rein, 1 carcinome urothélial de vessie pT3 N+). Deux avaient des antécédents de mélanome, 2 avaient des antécédents de carcinome épidermoïde (ORL et du canthus interne de l'œil), 1 avaient un antécédent de carcinome basocellulaire traité par radiothérapie, 1 avait un antécédent de carcinome mammaire, 1 patient avait des antécédents d'adénocarcinome colorectal, 1 patient avait des antécédents de schwannomatose diffuse sporadique.
- Quatre (14,8%) avaient une insuffisance rénale terminale (de stade 4). Deux de ces patients étaient transplantés (pour une glomérulonéphrite extra membraneuse et pour une néphroangiosclérose compliquée de lésions de hyalinose segmentaire et focale). Les deux autres patients étaient dialysés (pour une néphropathie vasculaire et pour une nécrose tubulaire aiguë sur choc septique).

- Un (3,7%) patient avait une insuffisance rénale de stade 2, et quatre (14,8%) autres patients avaient une insuffisance rénale de stade 1. L'un de ces patients avait pour antécédent une glomérulonéphrite post streptococcique dans l'enfance. Les autres patients n'avaient pas d'antécédents néphrologiques particuliers.
- Quatre (14,8%) avaient des antécédents de maladie auto-immune (3 maladies de Crohn, 1 spondylarthrite ankylosante, et 1 purpura rhumatoïde).
- Quatre (14,8%) avaient des antécédents infectieux particuliers (1 tuberculose, 1 hépatite, 1 toxoplasmose rétinienne, et une encéphalite post varicelleuse dans la petite enfance avec séquelles à type de maladie neurodégénérative).
- On note également un antécédent de thalassémie mineure, et un patient atteint d'une neurofibromatose.

#### C.4.2. Caractéristiques morphologiques

Les caractéristiques architecturales, cytologiques, et du stroma des carcinomes papillaires hybrides sont résumées dans les tableaux ci-dessous.

- Caractéristiques architecturales

Les principaux types architecturaux observés étaient papillaires (96,3%) et tubulaires (55,6%). Un autre contingent architectural (autre que papillaire ou tubulaire) pouvait être vu dans 55,6% des tumeurs. Les kystes étaient peu fréquents (29,6%). Les axes papillaires étaient souvent minces (92,6%), et rarement épais. Des macrophages étaient visibles dans 66,7% des cas. Parmi les tumeurs qui contenaient des macrophages dans les axes papillaires, la quantité de macrophages était estimée à modérée ou élevée ( $n \geq 1,5$ ) dans 77,8% des cas.

Les 5 carcinomes de type A étaient d'architecture papillaire. 60% étaient d'architecture tubulaire. Aucun autre contingent architectural n'était présent. Les axes papillaires étaient minces (100%), et contenaient de nombreux macrophages (80%).

Le seul carcinome de type B1 était entièrement d'architecture papillaire avec des axes papillaires minces, inflammatoires, et fibreux, contenant de nombreux macrophages.

Les 11 carcinomes de type B2 étaient tous d'architecture papillaire. 54,5% d'entre eux avaient un contingent tubulaire. Les autres types architecturaux présents (solide et gloméruloïde) étaient minoritaires. Les axes papillaires étaient minces (91%) et contenaient de nombreux macrophages (91%).

L'une des tumeurs était composée d'un contingent typique de carcinome papillaire de type 1 et d'un contingent typique de carcinome papillaire de type 2 accolés l'un à l'autre, mais non mélangés entre eux. Ce patient était de stade pT3a N+ M+ au diagnostic, et présentait également des facteurs de mauvais pronostic (emboles vasculaires, 39% de contingent sarcomatoïde, 1% de contingent rhabdoïde).

| Carcinomes papillaires hybrides |                  |              |
|---------------------------------|------------------|--------------|
| Variables                       | Effectifs (n=27) | Pourcentages |
| <b>Architecture</b>             |                  |              |
| <b>Papillaire</b>               | 26               | 96,30%       |
| <b>Tubulaire</b>                | 15               | 55,56%       |
| <b>Solide</b>                   | 6                | 22,22%       |
| <b>Gloméruloïde</b>             | 4                | 14,81%       |
| <b>Alvéolaire</b>               | 1                | 3,70%        |
| <b>Sarcomatoïde</b>             | 2                | 7,41%        |
| <b>Rhabdoïde</b>                | 2                | 7,41%        |
| <b>Kystes</b>                   |                  |              |
| <b>Oui</b>                      | 8                | 29,63%       |
| <b>Non</b>                      | 19               | 70,37%       |
| <b>Axes papillaires</b>         |                  |              |
| <b>Inflammatoires</b>           | 12               | 44,44%       |
| <b>Minces</b>                   | 25               | 92,59%       |
| <b>Epais</b>                    | 4                | 14,81%       |
| <b>Macrophages</b>              |                  |              |
| <b>Oui</b>                      | 18               | 66,67%       |
| <b>Non</b>                      | 8                | 29,63%       |
| <b>n= 1</b>                     | 4                | 14,81%       |
| <b>n= 1,5</b>                   | 1                | 3,70%        |
| <b>n= 2</b>                     | 4                | 14,81%       |
| <b>n= 2,5</b>                   | 0                | 0,00%        |
| <b>n= 3</b>                     | 9                | 33,33%       |
| <b>Fibreux</b>                  | 10               | 37,04%       |
| <b>Myxoïdes</b>                 | 5                | 18,52%       |
| <b>Colloïdes</b>                | 2                | 7,41%        |

Tab 32. Caractéristiques architecturales des carcinomes papillaires hybrides

- Caractéristiques du stroma tumoral

Des macrophages spumeux étaient visibles indépendamment de l'axe des papilles dans 81,5% des cas. Parmi les tumeurs contenant des macrophages, les macrophages étaient en quantité élevée ( $n \geq 2$ ) dans 63,6% des cas. Des psammomes et des calcifications étaient visibles dans respectivement 37% et 48,2% des carcinomes. Les remaniements nécrotiques étaient le plus souvent absents (59,3% des cas).

Le stroma des 5 carcinomes de type A ne contenait aucun psammome. Un seul cas présentait 5% de nécrose. Des macrophages étaient présents dans 80% des cas.

Le stroma du seul cas de carcinomes de type B1 contenait des psammomes et des calcifications, sans nécrose.

Le stroma des 11 cas de carcinomes de type B2 était fibreux et contenait des psammomes dans 63,6% des cas. Tous les cas (100%) contenaient des macrophages.

| Carcinomes papillaires hybrides |                  |              |
|---------------------------------|------------------|--------------|
| Variables                       | Effectifs (n=27) | Pourcentages |
| <b>Stroma</b>                   |                  |              |
| <b>Macrophages</b>              |                  |              |
| Oui                             | 22               | 81,48%       |
| Non                             | 5                | 18,52%       |
| n= 1                            | 8                | 29,63%       |
| n= 1,5                          | 0                | 0,00%        |
| n= 2                            | 4                | 14,81%       |
| n= 2,5                          | 0                | 0,00%        |
| n= 3                            | 10               | 37,04%       |
| Psammomes                       | 10               | 37,04%       |
| Calcifications                  | 13               | 48,15%       |
| Hémorragie                      | 11               | 40,74%       |
| Ossification                    | 0                | 0,00%        |
| Inflammation                    | 15               | 55,56%       |
| Fibrose                         | 18               | 66,67%       |
| <b>Nécrose</b>                  |                  |              |
| Oui                             | 11               | 40,74%       |
| n>= 50%                         | 5                | 18,52%       |
| n< 50%                          | 6                | 22,22%       |
| Non                             | 16               | 59,26%       |

Tab 33. Caractéristiques du stroma des carcinomes papillaires hybrides

- Caractéristiques cytologiques

Les cytoplasmes des cellules tumorales étaient de morphologie variable, combinant des aspects à la fois basophiles (70,3%) et éosinophiles (66,7%) dans une même tumeur. Des aspects éosinophiles pâles étaient visibles dans un nombre conséquent de cas (63%). Des pseudostratifications étaient observées dans presque la moitié des cas (44,4%). Les cytoplasmes étaient le plus souvent d'abondance moyenne (n = 1,5 ou 2) (77,8% des cas). Un contingent de cellules claires était présent dans 44,4% des tumeurs, ne représentant que rarement plus de 50% du volume tumoral (7,41%). Un seul cas (3,7%) contenait un contingent de cellules oncocytaires sur moins de 50% du volume de la tumeur.

Les 5 cas de carcinome de type A étaient composés de cellules au cytoplasme d'abondance moyenne. Les cellules éosinophiles et basophiles étaient en proportion équivalentes. Deux cas (40%) contenaient moins de 50% de cellules claires. Il n'y avait pas d'oncocytes.

Le seul cas de carcinome de type B1 était composé de cellules basophiles et éosinophiles, au cytoplasme moyennement abondant. Il n'y avait aucun contingent de cellules claires ou d'oncocytes.

Les 11 cas de carcinomes de type B2 étaient composés de cellules éosinophiles (63,6%) et basophiles (100%). De nombreuses cellules éosinophiles pâles (82%) étaient également aperçues. 63,6% des cas présentaient un contingent de cellules claires représentant moins de 50% du volume tumoral. Les oncocytes étaient absents dans 91% des cas.

| Carcinomes papillaires hybrides     |                  |              |
|-------------------------------------|------------------|--------------|
| Variables                           | Effectifs (n=27) | Pourcentages |
| <b>Cytoplasme</b>                   |                  |              |
| Basophile                           | 19               | 70,37%       |
| Eosinophile                         | 18               | 66,67%       |
| Eosinophile pâle                    | 17               | 62,96%       |
| Pseudostratifications               | 12               | 44,44%       |
| Hémosidérine intracytoplasmique     | 8                | 29,63%       |
| <b>Abondance du cytoplasme</b>      |                  |              |
| n= 1                                | 3                | 11,11%       |
| n= 1,5                              | 14               | 51,85%       |
| n= 2                                | 7                | 25,93%       |
| n= 2,5                              | 0                | 0,00%        |
| n= 3                                | 3                | 11,11%       |
| <b>Présence de cellules claires</b> |                  |              |
| Oui                                 | 12               | 44,44%       |
| n>= 50%                             | 2                | 7,41%        |
| n< 50%                              | 10               | 37,04%       |
| Non                                 | 15               | 55,56%       |
| <b>Présence d'oncocytes</b>         |                  |              |
| Oui                                 | 1                | 3,70%        |
| n>= 50%                             | 0                | 0,00%        |
| n< 50%                              | 1                | 3,70%        |
| Non                                 | 26               | 96,30%       |

Tab 34. Caractéristiques cytologiques des carcinomes papillaires hybrides

#### C.4.3. Caractéristiques immunohistochimiques

L'expression de la CK 7 était positive dans tous les cas sauf un (96,3%), de façon diffuse (88,9%) et intense (n= 3 dans 74% des cas).

L'expression de la p504s était positive dans tous les cas (100%) de façon diffuse (92,6%) et intense (n= 3 dans 74% des cas).

L'expression de MET a été testée sur 5 cas, tous porteurs d'une mutation de MET. Le marquage était positif et diffus dans tous les cas, cytoplasmique et membranaire basolatéral. L'intensité du marquage était moyenne à intense.

L'expression de la CK 7 et de la p504s était intense et diffuse dans la majorité des cas de carcinomes de type A, B1, ou B2.

Les analyses immunohistochimiques de la CK 7 et de la p504s effectuées sur les 27 cas de carcinomes papillaires hybrides sont résumées dans le tableau ci-dessous.

| <b>Carcinomes papillaires hybrides</b>     |                         |                     |
|--------------------------------------------|-------------------------|---------------------|
| <b>Variables</b>                           | <b>Effectifs (n=27)</b> | <b>Pourcentages</b> |
| <b>CK 7</b>                                |                         |                     |
| <b>Positive</b>                            | 26                      | 96,30%              |
| <b>n<math>\geq</math> 50% des cellules</b> | 24                      | 88,89%              |
| <b>n<math>&lt;</math> 50% des cellules</b> | 2                       | 7,41%               |
| <b>Négative</b>                            | 1                       | 3,70%               |
| <b>Intensité du marquage CK 7</b>          |                         |                     |
| <b>n= 0</b>                                | 1                       | 3,70%               |
| <b>n= 1</b>                                | 1                       | 3,70%               |
| <b>n= 1,5</b>                              | 0                       | 0,00%               |
| <b>n= 2</b>                                | 3                       | 11,11%              |
| <b>n= 2,5</b>                              | 2                       | 7,41%               |
| <b>n= 3</b>                                | 20                      | 74,07%              |
| <b>p504s</b>                               |                         |                     |
| <b>Positive</b>                            | 27                      | 100,00%             |
| <b>n<math>\geq</math> 50% des cellules</b> | 25                      | 92,59%              |
| <b>n<math>&lt;</math> 50% des cellules</b> | 2                       | 7,41%               |
| <b>Négative</b>                            | 0                       | 0,00%               |
| <b>Intensité du marquage p504s</b>         |                         |                     |
| <b>n= 0</b>                                | 0                       | 0,00%               |
| <b>n= 1</b>                                | 2                       | 7,41%               |
| <b>n= 1,5</b>                              | 2                       | 7,41%               |
| <b>n= 2</b>                                | 2                       | 7,41%               |
| <b>n= 2,5</b>                              | 1                       | 3,70%               |
| <b>n= 3</b>                                | 20                      | 74,07%              |

Tab 35. Caractéristiques immunohistochimiques des carcinomes papillaires hybrides

#### C.4.4. Facteurs pronostiques et évolution

- Facteurs histopronostiques

88,9% des tumeurs étaient de stade inférieur ou égal à pT2b. Seuls trois cas (11,1%) étaient de stade pT3a. Un seul cas (3,7%) était métastatique au niveau ganglionnaire et à distance au diagnostic, et avait des embolies vasculaires. Au total, deux cas (7,41%) présentaient des embolies vasculaires. Les grades ISUP et de Fühman étaient quasiment similaires : seul un cas classé en ISUP grade 3 a été classé en grade 2 de Fühman. Les tumeurs étaient de grade de Fühman 3 dans 63% des cas, et de grade 2 dans 29,6% des cas. Deux cas (7,4%) étaient de grade 4. L'index mitotique était nul dans 81,5% des tumeurs.

Les 5 carcinomes de type A étaient de stade pT1a N0 M0, de grade de Fühman 2, sans facteurs de mauvais pronostic.

L'unique carcinome de type B1 était de stade pT1a N0 M0, de grade de Fühman 3, sans facteur de mauvais pronostic.

Sur les 11 carcinomes de type B2, dix (91%) étaient au maximum de stade pT1b N0 M0, de grade 3 de Fühman, sans facteurs de mauvais pronostic. Un cas (9%) était de stade pT2b N0 M0 avec une tumeur de 105 mm, sans autre facteur de mauvais pronostic.

Le stade pTNM au diagnostic et les principaux facteurs histopronostiques des carcinomes papillaires hybrides sont résumées dans le tableau ci-dessous.

| <b>Carcinomes papillaires hybrides</b> |                         |                     |
|----------------------------------------|-------------------------|---------------------|
| <b>Variables</b>                       | <b>Effectifs (n=27)</b> | <b>Pourcentages</b> |
| <b>Taille tumorale moyenne (mm)</b>    | 40,4 +/- 25,7           |                     |
| <b>Stade T</b>                         |                         |                     |
| <b>T1a</b>                             | 16                      | 59,26%              |
| <b>T1b</b>                             | 7                       | 25,93%              |
| <b>T2a</b>                             | 0                       | 0,00%               |
| <b>T2b</b>                             | 1                       | 3,70%               |
| <b>T3a</b>                             | 3                       | 11,11%              |
| <b>T3b</b>                             | 0                       | 0,00%               |
| <b>T3c</b>                             | 0                       | 0,00%               |
| <b>T4</b>                              | 0                       | 0,00%               |
| <b>Stade N</b>                         |                         |                     |
| <b>N0</b>                              | 26                      | 96,30%              |
| <b>N+</b>                              | 1                       | 3,70%               |
| <b>Stade M</b>                         |                         |                     |
| <b>M0</b>                              | 26                      | 96,30%              |
| <b>M+</b>                              | 1                       | 3,70%               |
| <b>Emboles vasculaires</b>             | 2                       | 7,41%               |
| <b>Invasion graisse péri-rénale</b>    | 3                       | 11,11%              |
| <b>Invasion graisse du hile</b>        | 1                       | 3,70%               |
| <b>Invasion veine rénale</b>           | 0                       | 0,00%               |
| <b>Résection</b>                       |                         |                     |
| <b>R0</b>                              | 26                      | 96,30%              |
| <b>R1</b>                              | 1                       | 3,70%               |
| <b>Grade de Fühman</b>                 |                         |                     |
| <b>Grade 1</b>                         | 0                       | 0,00%               |
| <b>Grade 2</b>                         | 8                       | 29,63%              |
| <b>Grade 3</b>                         | 17                      | 62,96%              |
| <b>Grade 4</b>                         | 2                       | 7,41%               |
| <b>Grade ISUP</b>                      |                         |                     |
| <b>Grade 1</b>                         | 0                       | 0,00%               |
| <b>Grade 2</b>                         | 7                       | 25,93%              |
| <b>Grade 3</b>                         | 18                      | 66,67%              |
| <b>Grade 4</b>                         | 2                       | 7,41%               |
| <b>Mitoses</b>                         |                         |                     |
| <b>n= 0</b>                            | 22                      | 81,48%              |
| <b>n= 1</b>                            | 4                       | 14,81%              |
| <b>n= 2</b>                            | 1                       | 3,70%               |
| <b>n&gt; 2</b>                         | 0                       | 0,00%               |

Tab 36. Caractéristiques pronostiques des carcinomes papillaires hybrides

- Evolution des patients

Parmi les 27 patients, deux (7,4%) décès ont été observés. Deux (7,41%) patients avaient des métastases ganglionnaires, dont un (3,70%) au diagnostic. Deux (7,41%) patients avaient des métastases à distance, dont un (3,70%) au diagnostic.

Un seul patient (3,7%) a présenté une évolution métastatique ganglionnaire et à distance au cours du suivi. Ce patient était de stade pT2b au diagnostic, avec une tumeur mesurant 105 mm. Il était classé dans le groupe des carcinomes papillaires hybrides de type B2. La durée de suivi moyenne était de 29,7 mois.

Lorsque l'on s'intéresse au pronostic des patients classés en fonction du sous type (A, B1, ou B2) de carcinomes papillaires hybrides, on observe que :

- Parmi les carcinomes de type A, les cinq cas (100%) ont évolué favorablement, sans apparition de métastase ganglionnaire ou à distance. Aucun décès n'a été constaté à la fin de la période de suivi.
- Parmi les carcinomes de type B1, l'unique cas (100%) a évolué favorablement, sans apparition de métastase ganglionnaire ou à distance. Le patient était en vie à la fin de la période de suivi.
- Parmi les carcinomes de type B2, dix cas sur onze (90,91%) ont évolué favorablement, sans apparition de métastase ganglionnaire ou à distance. Seul un patient (9,09%) atteint d'un carcinome de type B2, cité ci-dessus, a évolué défavorablement (apparition de métastase ganglionnaire et à distance). Aucun décès n'a été constaté à la fin de la période de suivi.

Les données de suivi des patients porteurs d'un carcinome papillaire hybride sont résumées dans le tableau ci-dessous.

| Carcinomes papillaires hybrides             |                  |              |
|---------------------------------------------|------------------|--------------|
| Variables                                   | Effectifs (n=27) | Pourcentages |
| <b>Evolution métastatique ganglionnaire</b> |                  |              |
| Au diagnostic                               | 1                | 3,70%        |
| Apparition au cours du suivi                | 1                | 3,70%        |
| <b>Evolution métastatique</b>               |                  |              |
| Au diagnostic                               | 1                | 3,70%        |
| Apparition au cours du suivi                | 1                | 3,70%        |
| <b>Décès</b>                                |                  |              |
| Oui                                         | 2                | 7,41%        |
| Non                                         | 25               | 92,59%       |
| <b>Durée de suivie</b>                      |                  |              |
| Moyenne                                     | 29,7 mois        | -            |
| Min                                         | 0 mois           | -            |
| Max                                         | 77 mois          | -            |
| Médiane                                     | 27,5 mois        | -            |

Tab 37. Données de survie des patients porteurs de carcinomes papillaires hybrides

#### C.4.5. Analyse moléculaire et cytogénétique

Cinq patients (18,5%) sont porteurs d'une mutation du gène MET (V1238I, M1268L, Y1248N, L1213F, H1112Y). Les analyses cytogénétiques étaient disponibles pour deux tumeurs. Une seule montrait des anomalies cytogénétiques typiques des carcinomes papillaires (trisomie 7 ou 17, perte du chromosome Y).

Parmi les 5 carcinomes de type A, un seul (20%) était porteur d'une mutation de MET (V1238I). Le seul cas de carcinome de type B1 était porteur d'une mutation H1112Y. Parmi les 11 cas de carcinome de type B2, deux (18,2%) étaient porteurs d'une mutation de MET (M1268L et Y1248N). Aucune analyse cytogénétique n'était disponible pour les carcinomes de type A, B1, et B2.

Les résultats de la recherche de mutations du gène MET sont résumés dans le tableau ci-dessous.

| Carcinomes papillaires hybrides     |                  |              |
|-------------------------------------|------------------|--------------|
| Variables                           | Effectifs (n=27) | Pourcentages |
| <b>Anomalies Cytogénétiques</b>     |                  |              |
| Typiques des carcinomes papillaires | 1                | 3,70%        |
| Atypiques/Absence d'anomalies       | 1                | 3,70%        |
| Inconnu                             | 25               | 92,59%       |
| <b>Mutation MET</b>                 |                  |              |
| Oui                                 | 5                | 18,52%       |
| Somatique                           | 5                | 18,52%       |
| Germinal                            | 0                | 0,00%        |
| Non                                 | 22               | 81,48%       |

Tab 38. Analyses cytogénétiques et moléculaires des carcinomes papillaires hybrides

## C.5. CARCINOMES PAPILLAIRES A CELLULES CLAIRES

### C.5.1. Caractéristiques cliniques

Deux patients étaient porteurs de carcinomes papillaires à cellules claires. Cinq tumeurs ont été recensées.

Le patient n°1 était un homme de 50 ans d'origine africaine ayant des antécédents médicaux de paludisme et de typhoïde. Il n'avait aucun antécédent familial particulier, pas d'insuffisance rénale, et pas de maladie kystique rénale acquise. Il était porteur de 3 tumeurs. La première avait été traitée par néphrectomie totale droite élargie. Les deux autres, survenues 1 an après, ont été traitées par bi-tumorectomie rénale gauche. Plusieurs autres lésions accessoires ont fait l'objet d'une surveillance.

La patiente n°2 était une femme de 61 ans sans antécédents médicaux personnels ou familiaux particuliers, hormis une insuffisance rénale de stade 1. Il n'y avait notamment aucun antécédent de maladie kystique rénale acquise. La patiente était porteuse de 2 tumeurs traitées par bi-tumorectomie rénale gauche.

### C.5.2. Caractéristiques morphologiques

- Caractéristiques architecturales

Toutes les tumeurs (100%) étaient d'architecture tubulaire sur au moins 70% du volume tumoral. Deux (40%) des cinq tumeurs avaient aussi un contingent d'architecture papillaire, représentant 5% et 30% du volume tumoral. Aucun autre contingent architectural n'était visualisé. Quatre (80%) tumeurs étaient kystiques.

- Caractéristiques du stroma tumoral

Toutes les tumeurs (100%) présentaient un stroma fibreux et inflammatoire. Il n'y avait ni secteur nécrotique, ni psammomes. Des calcifications étaient visualisées dans deux tumeurs (40%). Trois (60%) étaient le siège de remaniements hémorragiques, et une (20%) possédait des secteurs d'ossification. Les macrophages n'étaient visualisés que dans une seule tumeur (20%), en faible quantité.

- Caractéristiques cytologiques

Quatre (80%) tumeurs étaient entièrement constituées de cellules claires au cytoplasme moyennement abondant, sans autre type cellulaire (basophile, éosinophile, éosinophile pâle, oncocytes). Une tumeur (20%) présentait de rares cellules basophiles. Il n'y avait ni pseudo-stratifications, ni hemosidérine intra-cytoplasmique.

### **C.5.3. Caractéristiques immunohistochimiques**

Toutes les tumeurs (100%) exprimaient la CK 7 de façon diffuse et intense. La p504s était toujours négative.

### **C.5.4. Facteurs pronostiques et évolution**

- Facteurs histopronostiques

La taille tumorale moyenne était de 33,6 mm (+/- 24 mm). Trois (60%) tumeurs étaient de stade pT1a, une (20%) était de stade pT1b, et une (20%) était de stade pT2a. Il n'y avait pas de métastases ganglionnaires ou à distance. Toutes les tumeurs (100%) étaient de grade 2 de Fährman. Trois (60%) étaient de grade ISUP 2, et deux (40%) de grade ISUP 3. Aucune mitose, invasion de la veine rénale, de la graisse péri-rénale ou du hile rénale, et aucun embolie vasculaire n'étaient visualisés. L'une des tumeurs (20%) de la patiente n°2 était de résection incomplète (R1).

- Evolution des patients

Aucun décès, et aucune évolution métastatique ganglionnaire ou à distance n'avait été observée. Une récurrence tumorale 12 mois après la chirurgie a été diagnostiquée au scanner chez la patiente n°2, dont l'une des tumeurs était de résection incomplète (R1). La durée de suivi moyenne était de 37,4 mois.

### **C.5.5. Analyse moléculaire et cytogénétique**

Parmi les cinq tumeurs, aucune mutation (0%) de MET n'a été observée.

Une étude cytogénétique avait été effectuée sur les 3 tumeurs du patient n°1. Elles ne retrouvaient aucune anomalie des chromosomes 7, 17, et 18. Il n'y avait pas de délétion du gène VHL.

## **C.6. CARCINOMES PAPILLAIRES ONCOCYTAIRES**

### **C.6.1. Caractéristiques cliniques**

Quatre patients étaient porteurs de carcinomes papillaires oncocytaires. Quatre tumeurs étaient recensées.

Le patient n°1 était un homme de 54 ans sans antécédents médicaux personnels ou familiaux particuliers, notamment sans insuffisance rénale, et sans maladie kystique rénale acquise. Ce patient était porteur de plusieurs tumeurs : un carcinome papillaire oncocyttaire, et un carcinome papillaire de type 1 de 32 mm associé à un adénocarcinome à cellules claires de grade 3 de Fährman. Le patient a bénéficié d'une néphrectomie droite élargie.

Le patient n°2 était un homme de 79 ans ayant comme antécédent une leucémie lymphoïde chronique, une hépatite virale, et une tuberculose dans l'enfance. Il n'avait ni insuffisance rénale, ni maladie kystique rénale acquise, ni antécédents familiaux particuliers. Ce patient était également porteur d'un carcinome papillaire de type 2 de 12 mm. Le patient a été traité par deux tumorectomies rénales gauches.

Le patient n°3 était un homme de 31 ans atteint d'un syndrome de Wolf-Hirschorn (délétion sur le bras court du chromosome 4 entraînant un trouble du développement avec anomalies faciales, retard de croissance pré- et postnatale, déficit intellectuel, retard psychomoteur sévère, crises d'épilepsie, et hypotonie). Le patient était aussi atteint d'une insuffisance rénale modérée (stade 2) sans malformation rénale associée. Il n'y avait pas de maladie kystique rénale acquise. Le patient a été traité par une tumorectomie rénale gauche.

La patiente n°4 était une femme de 49 ans sans antécédents médicaux personnels ou familiaux particuliers, notamment sans insuffisance rénale, et sans maladie kystique rénale acquise. La patiente a été traitée par une tumorectomie rénale gauche.

### C.6.2. Caractéristiques morphologiques

- Caractéristiques architecturales

Toutes les tumeurs (100%) étaient entièrement d'architecture papillaire, sans autre contingent identifiable (tubulaire, solide, gloméruloïde, alvéolaire, sarcomatoïde, ou rhabdoïde). Deux tumeurs (50%) étaient kystiques. Tous (100%) les axes papillaires étaient minces, sans macrophages. Dans 75% des cas, les axes papillaires pouvaient également présenter des aspects fibreux, épais, ou inflammatoires. Une tumeur (25%) contenait des remaniements myxoïdes au sein des axes papillaires.

- Caractéristiques du stroma tumoral

Les quatre (100%) tumeurs présentaient un stroma fibreux et inflammatoire. Deux tumeurs (50%) possédaient des remaniements hémorragiques, et une tumeur (25%) avait 20% de remaniements nécrotiques. Il n'a pas été observé de macrophages, de psammomes, de calcifications, ou d'ossification au sein du stroma des quatre tumeurs.

- Caractéristiques cytologiques

Toutes les tumeurs (100%) étaient constituées de 100% d'oncocytes, sans autres types cellulaires identifiables (basophiles, éosinophiles, éosinophiles pâles, ou cellules claires). Il n'y avait pas de pseudostratifications. L'abondance du cytoplasme était variable, de faible (n = 1) à abondant (n = 3).

### **C.6.3. Caractéristiques immunohistochimiques**

Toutes les tumeurs (100%) exprimaient la CK 7 de façon intense et diffuse.

La p504s était négative dans un cas (25%). Dans les trois (75%) autres cas, elle était positive sur au moins 75% des cellules. Dans ces cas positifs, l'intensité était faible (33%), moyenne (33%), ou forte (33%).

### **C.6.4. Facteurs pronostiques et évolution**

- Facteurs histopronostiques

Les quatre tumeurs (100%) étaient de stade pT1a N0 M0 au diagnostic, sans embolies vasculaires. Il n'y avait aucune invasion de la veine rénale, de la graisse péri-rénale, ou du hile rénal. La taille tumorale moyenne était de 13,25 mm (+/- 3,5 mm). Trois cas (75%) étaient de grade 2 de Fühman. Un cas (25%), correspondant au patient n°3 atteint du syndrome de Wolf-Hirschhorn, était de grade 3 de Fühman. Dans tous les cas, le grade ISUP était similaire au grade de Fühman. Dans les quatre (100%) tumeurs, l'index mitotique était nul.

- Evolution des patients

Aucun décès, et aucune évolution métastatique ganglionnaire ou à distance n'avait été observée. La durée de suivi moyenne était de 31,2 mois.

### **C.6.5. Analyse moléculaire et cytogénétique**

Parmi les quatre tumeurs, aucune (0%) mutation de MET n'a été observée. Les analyses cytogénétiques n'étaient pas disponibles.

## **C.7. CARCINOMES PAPILLAIRES PORTEURS D'UNE MUTATION DU GENE MET**

### **C.7.1. Caractéristiques cliniques**

Dix patients étaient atteints d'un carcinome papillaire porteur d'une mutation du gène MET. Dix tumeurs ont été recensées.

| Carcinomes papillaires MET mutés       |                  |              |
|----------------------------------------|------------------|--------------|
| Variables                              | Effectifs (n=10) | Pourcentages |
| Nombre de patients                     | 10               | -            |
| Nombre de tumeurs                      | 10               | -            |
| Sexe masculin                          | 7                | 70,00%       |
| Age moyen                              | 60 ans           | -            |
| Traitement Chirurgical                 |                  |              |
| Tumorectomie                           | 7                | 70,00%       |
| Néphrectomie                           | 3                | 30,00%       |
| Créatininémie pré-opératoire (n=4)     | 67 +/- 14,2      | -            |
| Débit filtration glomérulaire (n=3)    | 97 +/- 19,9      | -            |
| Maladie rénale kystique acquise (n=10) | 0                | 0,00%        |
| Contexte familial héréditaire          | 0                | 0,00%        |
| Type de carcinome papillaire           |                  |              |
| Type 1                                 | 2                | 20%          |
| Type 2                                 | 8                | 80%          |
| Tumeur Hybride                         |                  |              |
| Oui                                    | 5                | 50,00%       |
| Non                                    | 5                | 50,00%       |
| Type A                                 | 1                | 10,00%       |
| Type B1                                | 1                | 10,00%       |
| Type B2                                | 2                | 20,00%       |
| Type inclassable                       | 1                | 10,00%       |
| Tumeurs multiples                      | 0                | 0,00%        |
| Présence d'adénomes papillaires        | 0                | 0,00%        |

Tab 39. Caractéristiques cliniques des carcinomes papillaires MET mutés

Les dix patients porteurs d'un carcinome papillaire MET muté avaient des antécédents médicaux particuliers :

- Deux patients (20%) avaient des antécédents tumoraux : le patient n° 6 avait pour antécédents un carcinome épidermoïde du plancher de la langue et un mélanome dorsal de type SSM. Le patient n° 7 avait pour antécédent un lymphome du manteau.
- Un patient (10%), le n° 9, était atteint d'une maladie auto-immune : un purpura rhumatoïde. Ce patient avait aussi un antécédent d'hépatite.
- Le patient n° 3 avait une mutation hétérozygote du facteur V de Leiden, et la patient n° 4 avait un antécédent de rhumatisme articulaire aigu dans l'enfance.
- Deux patients (20%), les n° 7 et 10, étaient atteints d'une insuffisance rénale légère. Aucun des dix patients n'était transplanté.

Dans 70% des cas, la découverte de la tumeur rénale était fortuite. Chez trois patients (30%), les tumeurs rénales ont été découvertes au décours du suivi d'une lésion rénale gauche (patient n° 2), du bilan d'une hématurie macroscopique (patient n° 5), et au décours d'un bilan d'asthénie (patiente n° 1).

### C.7.2. Caractéristiques morphologiques

Les caractéristiques architecturales, cytologiques, et du stroma des carcinomes papillaires porteurs d'une mutation du gène MET sont résumées dans les tableaux ci-dessous.

- Caractéristiques architecturales

Toutes les tumeurs (100%) étaient d'architecture papillaire. Dans 50% des cas (patients n° 1, 2, 3, 6, et 8), cette architecture était unique et représentait 100% du volume tumoral. Une architecture tubulaire ou gloméruloïde était présente dans respectivement 40% et 20% des tumeurs. Il n'y avait ni architecture solide, ni architecture alvéolaire. Aucune tumeur n'était kystique.

Deux patients (20%) avaient des secteurs sarcomatoïdes et rhabdoïdes. La tumeur du patient n° 5 présentait 39% d'architecture sarcomatoïde et 1% d'architecture rhabdoïde. Elle était composée d'un secteur typique d'un carcinome papillaire de type 1 accolé (mais non mélangé) à un secteur typique d'un carcinome papillaire de type 2. La tumeur du patient n° 10 était composée de 90% de secteurs rhabdoïdes et sarcomatoïdes.

Les axes papillaires étaient minces (100%), et pouvaient être dans 60% des cas fibreux ou inflammatoires. Des macrophages étaient visualisés en quantité variable dans les axes des papilles dans 80% des tumeurs. La tumeur du patient n° 8 présentait des axes papillaires avec des remaniements colloïdes. Les tumeurs possédaient dans 50% des cas des axes papillaires légèrement oedémateux.

| Carcinomes papillaires MET mutés |                  |              |
|----------------------------------|------------------|--------------|
| Variables                        | Effectifs (n=10) | Pourcentages |
| <b>Architecture</b>              |                  |              |
| Papillaire                       | 10               | 100,00%      |
| Tubulaire                        | 4                | 40,00%       |
| Gloméruloïde                     | 2                | 20,00%       |
| Solide                           | 0                | 0,00%        |
| Alvéolaire                       | 0                | 0,00%        |
| Sarcomatoïde                     | 2                | 20,00%       |
| Rhabdoïde                        | 2                | 20,00%       |
| <b>Kystes</b>                    |                  |              |
| Oui                              | 0                | 0,00%        |
| Non                              | 10               | 100,00%      |
| <b>Axes papillaires</b>          |                  |              |
| Inflammatoires                   | 6                | 60,00%       |
| Minces                           | 10               | 100,00%      |
| Epais                            | 1                | 10,00%       |
| <b>Macrophages</b>               |                  |              |
| Oui                              | 8                | 80,00%       |
| Non                              | 2                | 20,00%       |
| n= 1                             | 3                | 30,00%       |
| n= 1,5                           | 0                | 0,00%        |
| n= 2                             | 1                | 10,00%       |
| n= 2,5                           | 0                | 0,00%        |
| n= 3                             | 4                | 40,00%       |
| Fibreux                          | 6                | 60,00%       |
| Myxoïdes                         | 4                | 40,00%       |
| Colloïdes                        | 1                | 10,00%       |

Tab 40. Caractéristiques architecturales des carcinomes papillaires MET mutés

- Caractéristiques du stroma tumoral

80% des carcinomes papillaires MET mutés contenaient des macrophages spumeux au sein de leur stroma, indépendamment des axes papillaires. Dans la moitié (50%) des tumeurs qui contenaient des macrophages, ces derniers étaient trouvés en grande quantité (n= 3). Des psammomes et des remaniements fibreux étaient retrouvés dans respectivement 70% et 80% des cas.

La nécrose n'était retrouvée que dans 40% des cas, le plus souvent (75%) sur moins de 50% du volume tumoral. Parmi les quatre cas qui avaient des remaniements nécrotiques, les patients n° 5 (40% de nécrose) et n° 10 (50% de nécrose) présentaient d'autres facteurs de mauvais pronostic.

Un cas présentait une zone d'ossification du stroma. Ce patient (n° 10) était porteur d'un carcinome papillaire de type 2 de grade 4 de Führman, classé pT3a N1 M0 R0, avec des secteurs d'architecture

sarcomatoïde et rhabdoïde représentant 90% du volume tumoral, et 50% de nécrose. Que ce soit dans les axes papillaires ou dans le stroma, il n'y avait pas de macrophages. Des embolies vasculaires étaient présents.

| Carcinomes papillaires MET mutés |                  |              |
|----------------------------------|------------------|--------------|
| Variables                        | Effectifs (n=10) | Pourcentages |
| <b>Stroma</b>                    |                  |              |
| <b>Macrophages</b>               |                  |              |
| Oui                              | 8                | 80,00%       |
| Non                              | 2                | 20,00%       |
| n= 1                             | 3                | 30,00%       |
| n= 1,5                           | 0                | 0,00%        |
| n= 2                             | 1                | 10,00%       |
| n= 2,5                           | 0                | 0,00%        |
| n= 3                             | 4                | 40,00%       |
| Psammomes                        | 7                | 70,00%       |
| Calcifications                   | 4                | 40,00%       |
| Hémorragie                       | 4                | 40,00%       |
| Ossification                     | 1                | 10,00%       |
| Inflammation                     | 6                | 60,00%       |
| Fibrose                          | 8                | 80,00%       |
| <b>Nécrose</b>                   |                  |              |
| Oui                              | 4                | 40,00%       |
| n>= 50%                          | 1                | 10,00%       |
| n< 50%                           | 3                | 30,00%       |
| Non                              | 6                | 60,00%       |

Tab 41. Caractéristiques du stroma des carcinomes papillaires MET mutés

- Caractéristiques cytologiques

L'aspect des cellules des carcinomes papillaires MET mutés était variable. Des cytoplasmes éosinophiles étaient présents dans 80% des cellules, et pouvait coexister avec des aspects basophiles (60%) ou éosinophiles pâles (60%). L'abondance du cytoplasme était également très variable. Dans la moitié des cas (50%), des contingents de cellules claires étaient visibles, toujours sur moins de 50% du volume tumoral. Un seul cas, le patient n° 7, présentait un contingent de cellules oncocytaires sur la totalité du volume tumoral. Il était porteur d'un carcinome papillaire de type 2 de grade 3 de Führman classé pT1a N0 M0 R0.

| Carcinomes papillaires MET mutés    |                  |              |
|-------------------------------------|------------------|--------------|
| Variables                           | Effectifs (n=10) | Pourcentages |
| <b>Cytoplasme</b>                   |                  |              |
| Basophile                           | 6                | 60,00%       |
| Eosinophile                         | 8                | 80,00%       |
| Eosinophile pâle                    | 6                | 60,00%       |
| Pseudostratifications               | 5                | 50,00%       |
| Hémosidérine intracytoplasmique     | 3                | 30,00%       |
| <b>Abondance du cytoplasme</b>      |                  |              |
| n= 1                                | 1                | 10,00%       |
| n= 1,5                              | 3                | 30,00%       |
| n= 2                                | 2                | 20,00%       |
| n= 2,5                              | 1                | 10,00%       |
| n= 3                                | 3                | 30,00%       |
| <b>Présence de cellules claires</b> |                  |              |
| Oui                                 | 5                | 50,00%       |
| n>= 50%                             | 0                | 0,00%        |
| n< 50%                              | 5                | 50%          |
| Non                                 | 5                | 50,00%       |
| <b>Présence d'oncocytes</b>         |                  |              |
| Oui                                 | 1                | 10,00%       |
| n>= 50%                             | 1                | 10,00%       |
| n< 50%                              | 0                | 0%           |
| Non                                 | 9                | 90,00%       |

Tab 42. Caractéristiques cytologiques des carcinomes papillaires MET mutés

### C.7.3. Caractéristiques immunohistochimiques

La CK 7 était positive dans tous les cas (100%). Son expression était diffuse (90% des cas) et intense (n >= 2,5 dans 80% des cas). Chez le patient n° 10, porteur d'un carcinome papillaire de type 2 de grade 4 de Führman classé pT3a N+, la CK 7 était exprimée par 20% des cellules tumorales de façon peu intense (n= 1).

La p504s était positive dans tous les cas (100%), de façon diffuse et intense.

MET était exprimé par 90% des tumeurs, toujours de façon diffuse. Le marquage était le plus souvent d'intensité faible à moyenne (n=< 1,5 dans 60% des cas positifs), cytoplasmique et membranaire prédominant au pôle baso-latéral. Le seul cas négatif correspondait au patient n° 10.

| Carcinomes papillaires MET mutés   |                  |              |
|------------------------------------|------------------|--------------|
| Variables                          | Effectifs (n=10) | Pourcentages |
| <b>CK 7</b>                        |                  |              |
| <b>Positive</b>                    | 10               | 100,00%      |
| <b>n ≥ 50% des cellules</b>        | 9                | 90,00%       |
| <b>n &lt; 50% des cellules</b>     | 1                | 10,00%       |
| <b>Négative</b>                    | 0                | 0,00%        |
| <b>Intensité du marquage CK 7</b>  |                  |              |
| <b>n = 0</b>                       | 0                | 0,00%        |
| <b>n = 1</b>                       | 1                | 10,00%       |
| <b>n = 1,5</b>                     | 0                | 0,00%        |
| <b>n = 2</b>                       | 1                | 10,00%       |
| <b>n = 2,5</b>                     | 2                | 20,00%       |
| <b>n = 3</b>                       | 6                | 60,00%       |
| <b>p504s</b>                       |                  |              |
| <b>Positive</b>                    | 10               | 100,00%      |
| <b>n ≥ 50% des cellules</b>        | 10               | 100,00%      |
| <b>n &lt; 50% des cellules</b>     | 0                | 0,00%        |
| <b>Négative</b>                    | 0                | 0,00%        |
| <b>Intensité du marquage p504s</b> |                  |              |
| <b>n = 0</b>                       | 0                | 0,00%        |
| <b>n = 1</b>                       | 0                | 0,00%        |
| <b>n = 1,5</b>                     | 1                | 10,00%       |
| <b>n = 2</b>                       | 0                | 0,00%        |
| <b>n = 2,5</b>                     | 1                | 10,00%       |
| <b>n = 3</b>                       | 8                | 80,00%       |
| <b>MET</b>                         |                  |              |
| <b>Positif</b>                     | 9                | 90%          |
| <b>n ≥ 50% des cellules</b>        | 9                | 90%          |
| <b>n ≤ 50% des cellules</b>        | 0                | 0%           |
| <b>Négatif</b>                     | 1                | 10%          |
| <b>Intensité du marquage MET</b>   |                  |              |
| <b>n = 0</b>                       | 1                | 10%          |
| <b>n = 1</b>                       | 2                | 20%          |
| <b>n = 1,5</b>                     | 4                | 40%          |
| <b>n = 2</b>                       | 2                | 20%          |
| <b>n = 2,5</b>                     | 0                | 0%           |
| <b>n = 3</b>                       | 1                | 10%          |

Tab 43. Caractéristiques immunohistochimiques des carcinomes papillaires MET mutés

#### C.7.4. Facteurs pronostiques et évolution

- Facteurs histopronostiques

80% des tumeurs avaient un stade pTNM inférieur ou égal à pT2a N0 M0. Deux cas (20%) avaient des emboles vasculaires. Chez le patient n° 9, la limite de résection passait en zone tumorale sur 3 mm (résection classée R1). Les grades ISUP et de Fühman étaient identiques dans tous les cas (100%). Les deux (20%) carcinomes papillaires de type 1 étaient de grade 2. Parmi les huit (80%) carcinomes papillaires de type 2, six (60%) étaient de grade 3 et deux (20%) étaient de grade 4. Les tumeurs avaient un index mitotique nul dans 80% des cas. Une tumeur avait un index mitotique égal à 2 (patient n° 5), et une autre avait un index mitotique égal à 5 (patient n° 10).

Deux patients (20%) avaient des facteurs de mauvais pronostic :

- Le patient n° 10 : porteur d'un carcinome papillaire de type 2 de stade pT3a N+ M0 R0, avec invasion de la graisse péri-rénale. La tumeur possédait 90% de secteurs sarcomatoïdes et rhabdoïdes dans lesquels l'index mitotique était de 5 mitoses pour 10 CFG, et 50% de secteurs nécrotiques. Dans le contingent bien différencié, aucune mitose n'a été visualisée. Des emboles vasculaires étaient présents. La métastase ganglionnaire était en majorité composée de secteurs sarcomatoïdes, mais possédait aussi un contingent papillaire bien différencié.
- Le patient n° 5 : porteur d'un carcinome papillaire possédant un contingent typique de type 1 accolé à un contingent typique de type 2. La tumeur était classée pT3a N+ M+ (invasion de la graisse du hile rénal et de la graisse péri-rénale, métastase pulmonaire), possédait 39% de secteurs sarcomatoïdes, 1% de secteur rhabdoïde, et 40% de secteurs nécrotiques. La paroi de la veine rénale était infiltrée par le carcinome, mais sans embole tumoral intra-luminal. L'index mitotique était de 2 mitoses pour 10 CFG, trouvées dans le contingent papillaire bien différencié de type 1. Des emboles vasculaires étaient présents.

Le stade pTNM au diagnostic et les principaux facteurs histopronostiques des carcinomes papillaires MET mutés sont résumées dans le tableau ci-dessous.

| Carcinomes papillaires MET mutés |                  |              |
|----------------------------------|------------------|--------------|
| Variables                        | Effectifs (n=10) | Pourcentages |
| Taille tumorale moyenne (mm)     | 47,9 +/- 30,2    |              |
| Stade T                          |                  |              |
| T1a                              | 6                | 60,00%       |
| T1b                              | 1                | 10,00%       |
| T2a                              | 1                | 10,00%       |
| T2b                              | 0                | 0,00%        |
| T3a                              | 2                | 20,00%       |
| T3b                              | 0                | 0,00%        |
| T3c                              | 0                | 0,00%        |
| T4                               | 0                | 0,00%        |
| Stade N                          |                  |              |
| N0                               | 8                | 80,00%       |
| N+                               | 2                | 20,00%       |
| Stade M                          |                  |              |
| M0                               | 9                | 90,00%       |
| M+                               | 1                | 10,00%       |
| Emboles vasculaires              | 2                | 20,00%       |
| Invasion graisse péri-rénale     | 2                | 20,00%       |
| Invasion graisse du hile         | 1                | 10,00%       |
| Invasion veine rénale            | 0                | 0,00%        |
| Résection                        |                  |              |
| R0                               | 9                | 90,00%       |
| R1                               | 1                | 10,00%       |
| Grade de Führman                 |                  |              |
| Grade 1                          | 0                | 0,00%        |
| Grade 2                          | 2                | 20,00%       |
| Grade 3                          | 6                | 60,00%       |
| Grade 4                          | 2                | 20,00%       |
| Grade ISUP                       |                  |              |
| Grade 1                          | 0                | 0,00%        |
| Grade 2                          | 2                | 20,00%       |
| Grade 3                          | 6                | 0,6          |
| Grade 4                          | 2                | 20,00%       |
| Mitoses                          |                  |              |
| n= 0                             | 8                | 0,8          |
| n= 1                             | 0                | 0,00%        |
| n= 2                             | 1                | 10,00%       |
| n> 2                             | 1                | 10,00%       |

Tab 44. Caractéristiques pronostiques des carcinomes papillaires MET mutés

- Evolution des patients

Le patient n°10 est le seul à être décédé. Cet événement est survenu au bout de 2 mois de suivi. La cause du décès était une infection broncho-pulmonaire à bacilles multi résistants.

Aucun patient n'a présenté d'évolution métastatique ganglionnaire ou à distance au cours du suivi, mais deux patients (20%) étaient N+ au diagnostic (patients n° 5 et n° 10), et un (10%) était M+ (métastase pulmonaire) au diagnostic (patient n° 5).

La durée de suivi moyenne était de 24,2 mois.

Les données de suivi des patients porteurs d'un carcinome papillaire MET muté sont résumées dans le tableau ci-dessous.

| Carcinomes papillaires MET mutés            |                  |              |
|---------------------------------------------|------------------|--------------|
| Variables                                   | Effectifs (n=10) | Pourcentages |
| <b>Evolution métastatique ganglionnaire</b> |                  |              |
| Au diagnostic                               | 2                | 20%          |
| Apparition au cours du suivi                | 0                | 0%           |
| <b>Evolution métastatique</b>               |                  |              |
| Au diagnostic                               | 1                | 10%          |
| Apparition au cours du suivi                | 0                | 0%           |
| <b>Décès</b>                                |                  |              |
| Oui                                         | 1                | 10,00%       |
| Non                                         | 9                | 90,00%       |
| <b>Durée de suivie</b>                      |                  |              |
| Moyenne                                     | 24,2 mois        | -            |
| Min                                         | 1 mois           | -            |
| Max                                         | 64 mois          | -            |
| Médiane                                     | 27,5 mois        | -            |

Tab 45. Données de suivi des patients porteurs de carcinomes papillaires MET mutés

#### C.7.5. Analyse moléculaire et cytogénétique

Dix carcinomes papillaires du rein provenant de 10 patients étaient porteurs d'une mutation faux sens du gène MET (10% des tumeurs incluses dans l'étude). Les données cytogénétiques n'étaient pas disponibles pour les patients porteurs de carcinomes papillaires MET mutés.

Les mutations du gène MET retrouvées sont présentées dans le tableau ci-dessous.

| Carcinomes papillaires MET mutés |                     |                |      |           |                              |                 |              |
|----------------------------------|---------------------|----------------|------|-----------|------------------------------|-----------------|--------------|
| Patient N°                       | Mutation / Protéine | Mutation / ADN | Exon | Statut    | Type de carcinome papillaire | Grade de Fühman | Stade pTNM   |
| 1                                | H1112R              | A3335G         | 16   | Somatique | 2                            | 3               | T1a N0 M0 R0 |
| 2                                | H1112Y              | C3334T         | 16   | Somatique | 2                            | 3               | T1a N0 M0 R0 |
| 3                                | V1110I              | G3328A         | 16   | Somatique | 2                            | 3               | T1a N0 M0 R0 |
| 4                                | L1213F              | C3637T         | 18   | Somatique | 1                            | 2               | T2a N0 M0 R0 |
| 5                                | L1213F              | C3637T         | 18   | Somatique | 2 (et 1)                     | 4               | T3a N1 M1 R0 |
| 6                                | Y1248N              | T3742A         | 19   | Somatique | 2                            | 3               | T1b N0 M0 R0 |
| 7                                | Y1248H              | T3742C         | 19   | Somatique | 2                            | 3               | T1a N0 M0 R0 |
| 8                                | V1238I              | G3712A         | 19   | Somatique | 1                            | 2               | T1a N0 M0 R0 |
| 9                                | M1268L              | A3802C         | 19   | Somatique | 2                            | 3               | T1a N0 M0 R1 |
| 10                               | R988C               | C2962T         | 14   | Germinale | 2                            | 4               | T3a N1 M0 R0 |

Tab 46. Mutations retrouvées chez les patients porteurs d'un carcinome papillaire MET muté

**Exemple d'analyse HRM pour la mutation c.2962 C>T (R988C) de l'exon 14 (patient n° 10) :**

- Analyse gene scanning de type « difference plot »

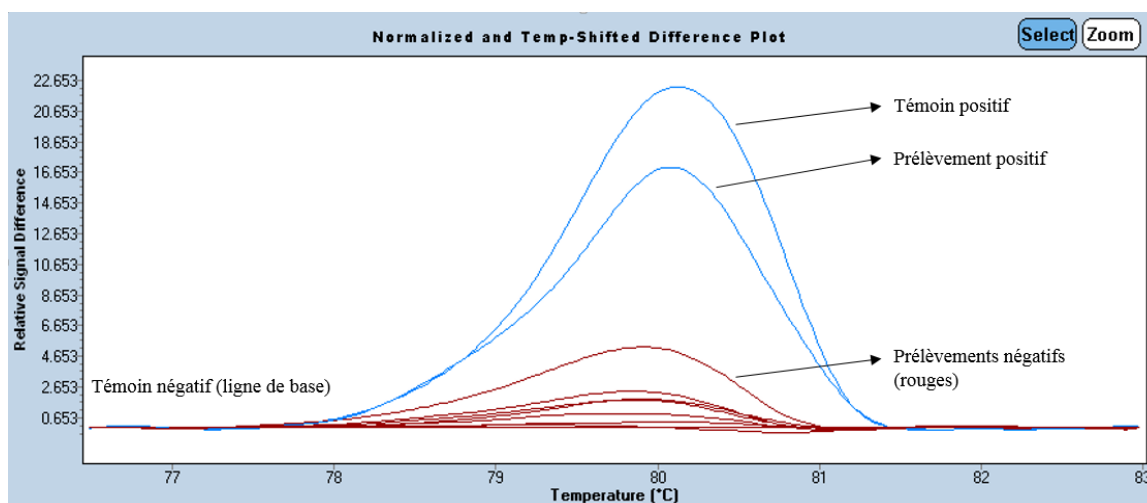


Fig 15. Courbe « difference plot » de l'analyse HRM du prélèvement porteur de la mutation R988C  
*Positif : muté ; négatif : sauvage*

Le prélèvement muté présentait une courbe de fusion proche de celle du témoin muté alors que les échantillons non mutés avaient des courbes comme le témoin sauvage qui définit la ligne de base.

- Analyse « Tm calling » :

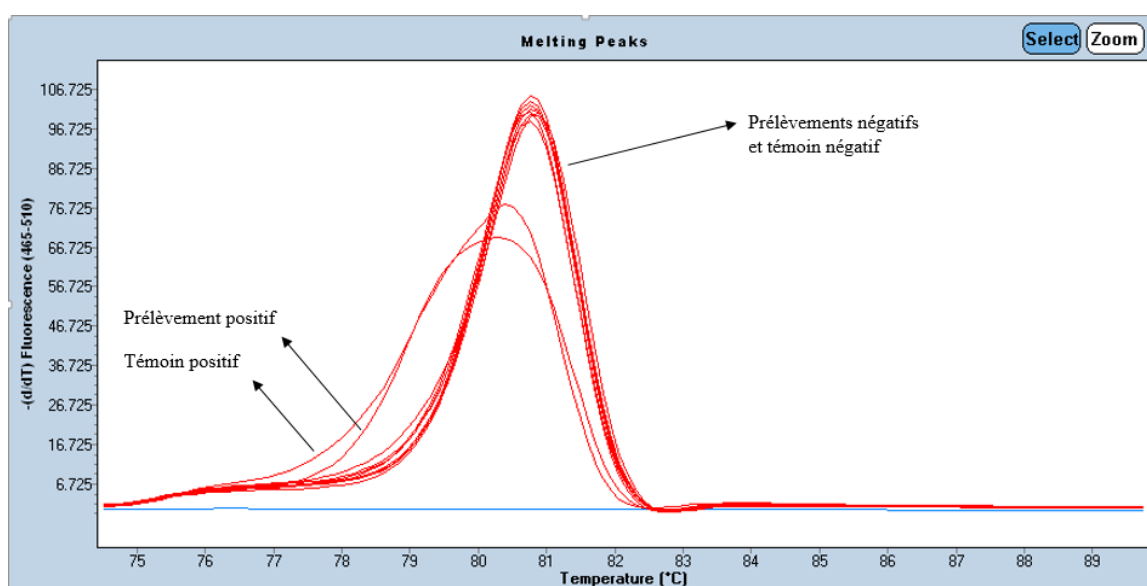


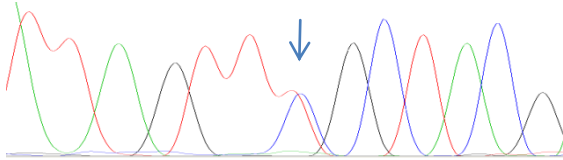
Fig 16. Courbe « Tm calling » de l'analyse HRM de l'échantillon porteur de la mutation R988C  
*Positif : muté ; négatif : sauvage*

Par rapport au témoin sauvage, la courbe de fusion de l'échantillon muté était décalée vers la gauche, et présentait un empatement similaire au témoin muté.

**Exemple de séquençage pour la mutation c.2962 C>T (R988C) de l'exon 14 (patient n° 10) :**

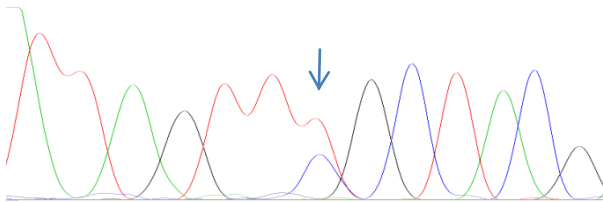
- Résultats du séquençage sur tissu congelé

A T T A G T T **C/T** G C T A C G



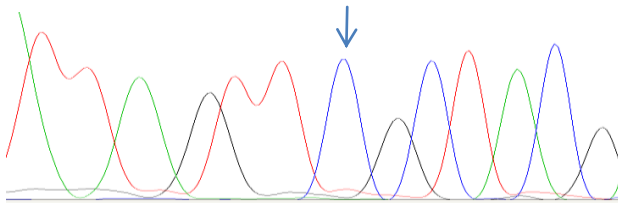
- Résultats du séquençage sur tissu fixé

A T T A G T T **C/T** G C T A C G



- Résultats du séquençage du témoin sauvage

A T T A G T T **C** G C T A C G



Le changement d'un nucléotide, une cytosine (C) par une thymidine (T), était visualisé aussi bien sur le prélèvement congelé que sur le prélèvement fixé. Au niveau de la protéine, cette mutation implique le remplacement d'une arginine par une cystéine.

## C.8. ANALYSES STATISTIQUES

### C.8.1. Analyse de la survie globale

- Etude du sous type histologique (type 1 et type 2)

L'analyse de la survie globale portait sur les 33 carcinomes papillaires de type 1 et sur les 58 carcinomes papillaires de type 2. Aucun décès n'a été observé parmi la population de carcinomes papillaires de type 1. Sept décès (12%) ont été observés dans le groupe carcinomes papillaires de type 2.

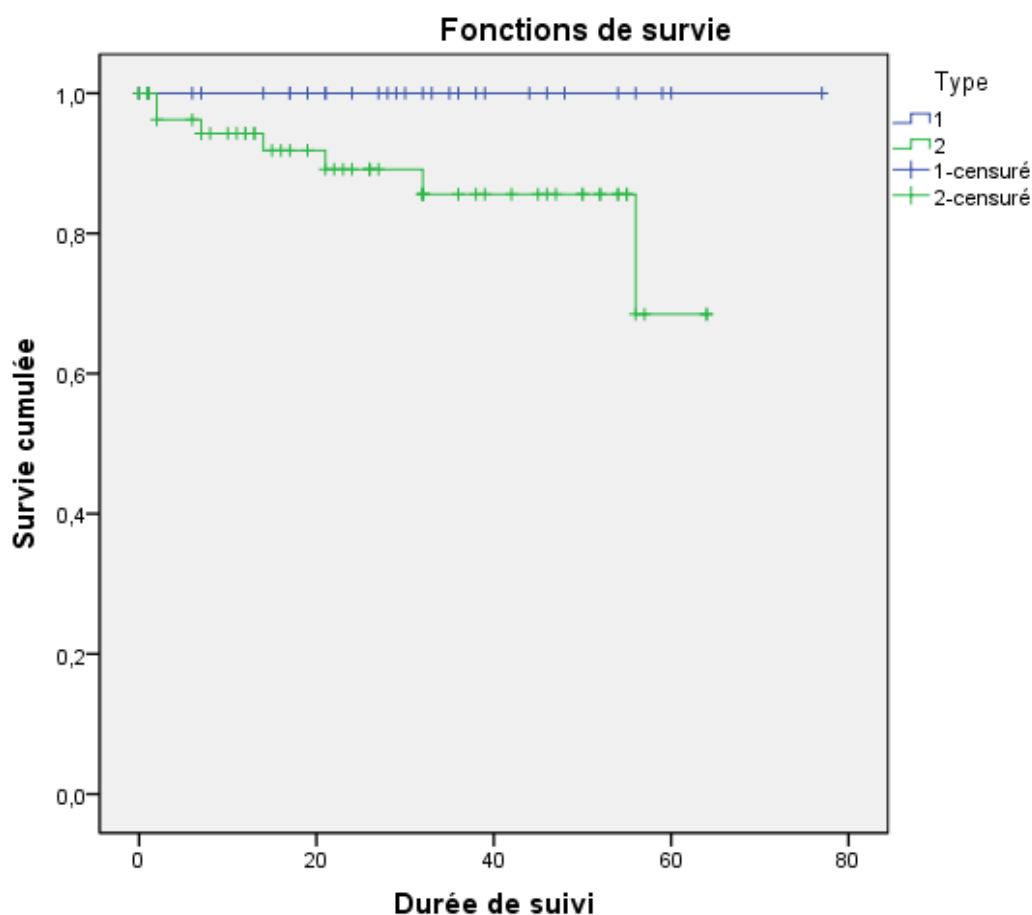


Fig 17. Survie globale des carcinomes papillaires de type 1 et de type 2

- Etude des carcinomes MET mutés

La comparaison de la survie globale portait sur les 10 carcinomes MET mutés et sur les 90 carcinomes MET sauvages. Un seul évènement (10%) précoce a été observé dans les cas MET mutés. Les résultats n'étaient pas significatifs ( $p = 0,639$ ), ce qui était attendu (les deux courbes se croisent).

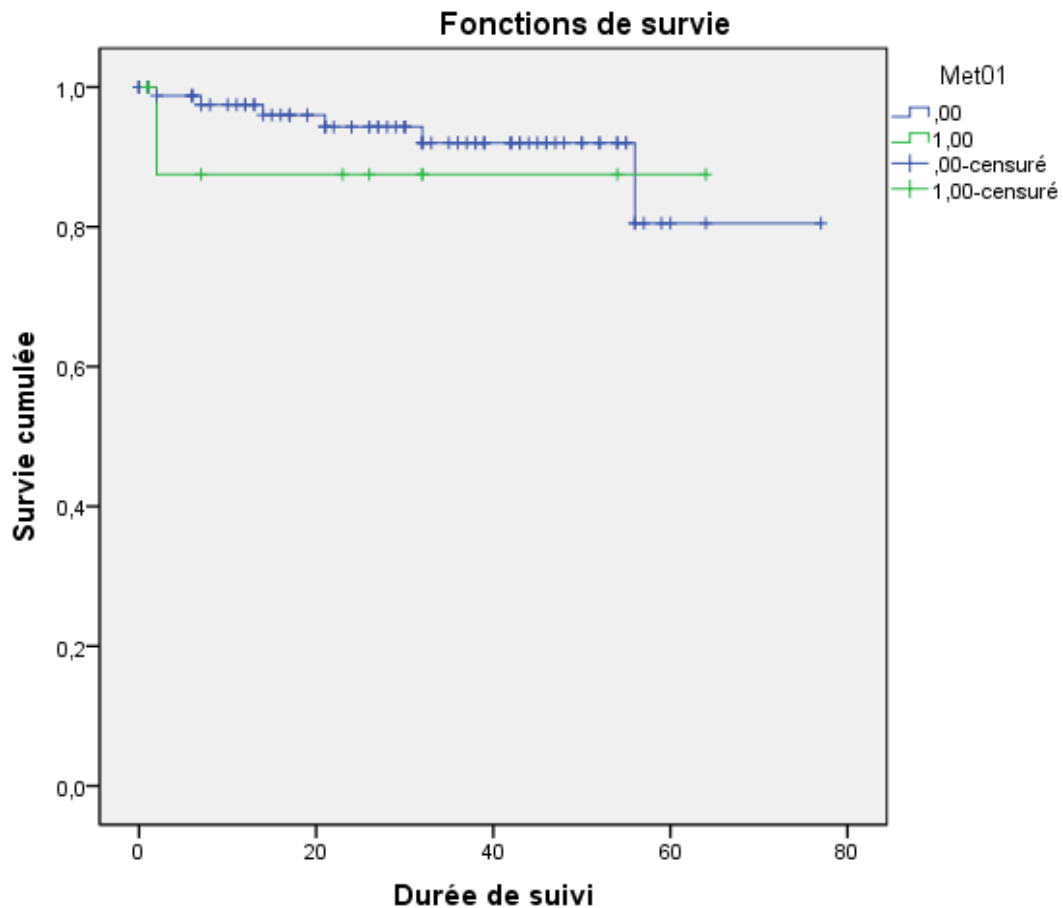


Fig 18. Survie globale des carcinomes papillaires MET mutés et sauvages sur l'ensemble de la population de l'étude

- Etude de la population de carcinomes papillaires hybrides

Cette analyse portait sur 27 carcinomes papillaires hybrides et 73 carcinomes papillaires non hybrides. Deux décès (7,4%) ont été observés dans le groupe des carcinomes papillaires hybrides, et cinq décès (6,8%) ont été observés dans le groupe des carcinomes papillaires non hybrides.

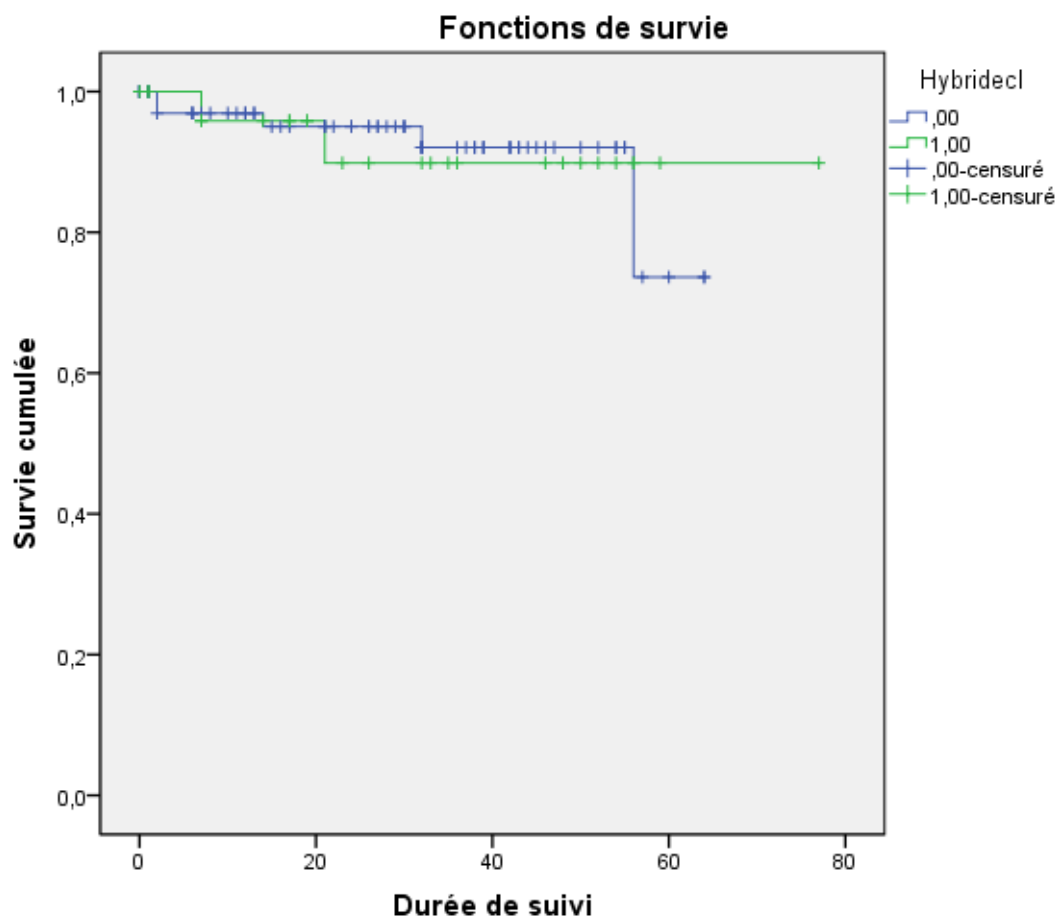


Fig 19. Survie globale des carcinomes papillaires hybrides comparée à celle des carcinomes papillaires non hybrides

### C.8.2. Analyse de la survie sans récurrence

#### C.8.2.1. Analyses univariées

- Analyse du sous type histologique

L'analyse de la survie sans récurrence portait sur les 33 carcinomes papillaires de type 1 et sur les 58 carcinomes papillaires de type 2. Aucun événement n'a été observé parmi la population de carcinomes papillaires de type 1. Dix événements (17,2%) ont été observés dans le groupe carcinomes papillaires de type 2.

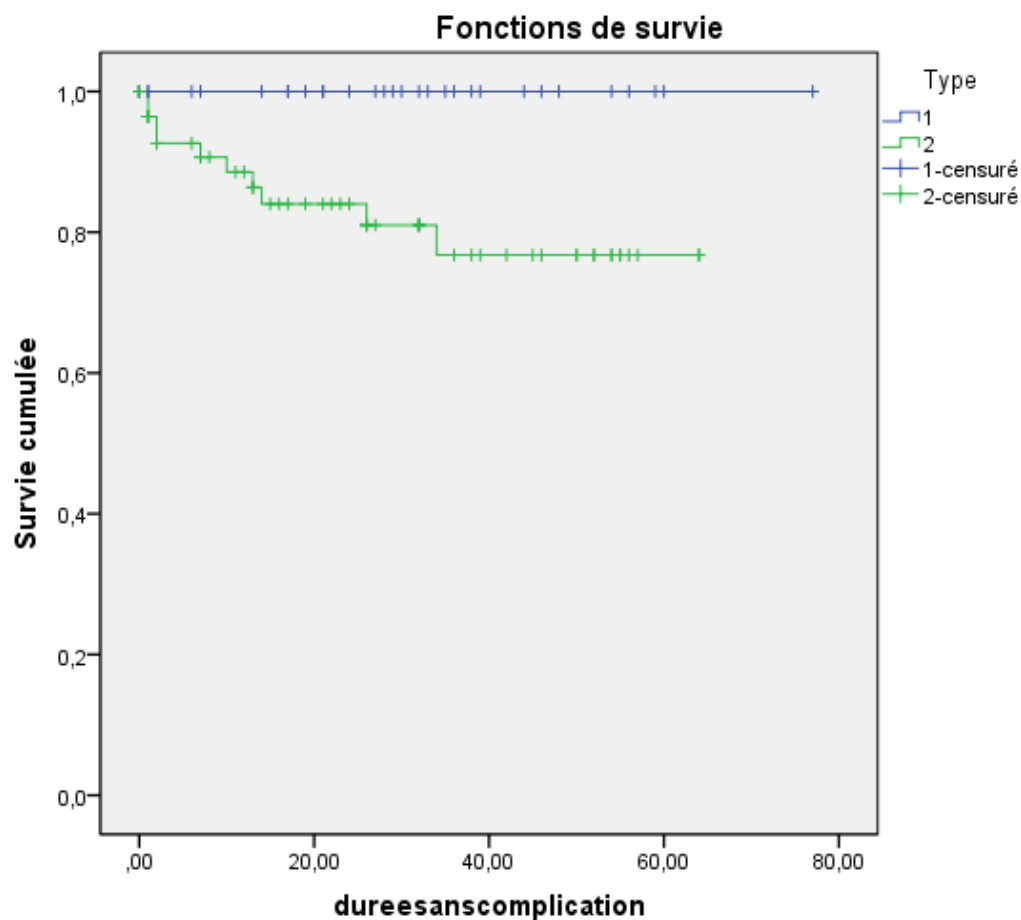


Fig 20. Survie sans récurrence des carcinomes papillaires de type 1 et de type 2

- Etude de la population de carcinomes papillaires hybrides

L'analyse portait sur 27 carcinomes papillaires hybrides et sur 73 carcinomes papillaires non hybrides. Huit évènements (11%) ont été observés dans le groupe carcinomes papillaires non hybrides, et deux (7,4%) évènements ont été observés dans le groupe carcinomes papillaires hybrides.

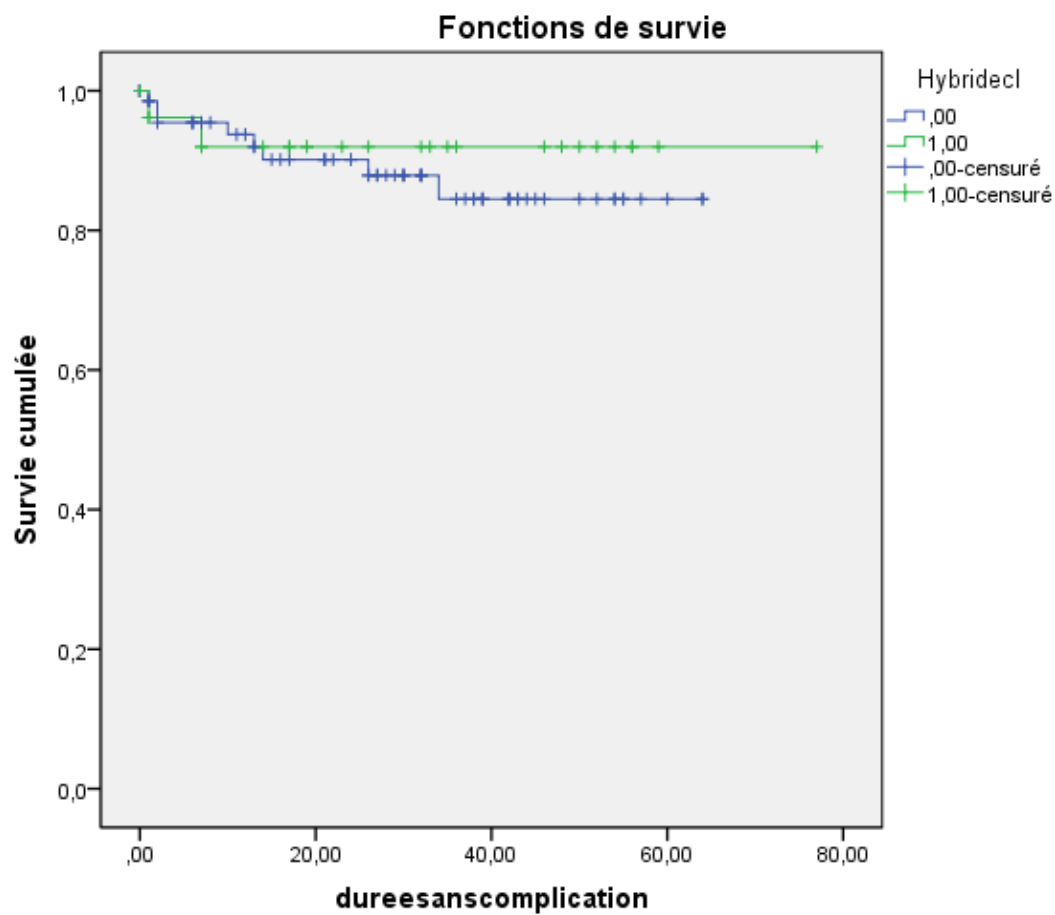


Fig 21. Survie sans récurrence des carcinomes papillaires hybrides comparée à celle des carcinomes papillaires non hybrides

- Etude des carcinomes MET mutés

L'analyse de la survie sans récurrence des 10 carcinomes MET mutés et des 90 carcinomes non mutés ne permettait de révéler qu'une minime différence de pronostic non significative ( $p=0,890$ ) entre les deux populations, en faveur des cas MET mutés.

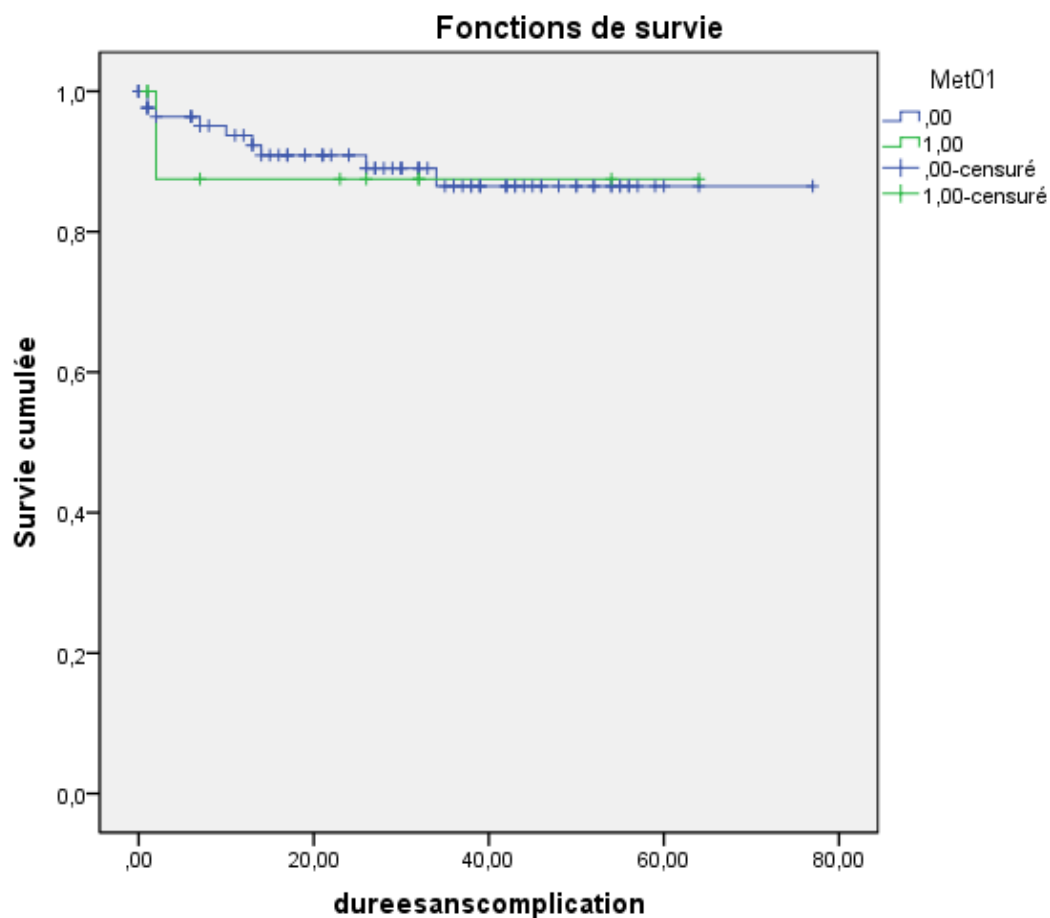


Fig 22. Survie sans récidence des carcinomes MET mutés et sauvages sur l'ensemble de la population de l'étude

Lorsque cette comparaison était effectuée au sein de la population des 58 carcinomes papillaires de type 2, la tendance des carcinomes MET mutés à avoir un meilleur pronostic que les cas sauvages apparaissait de façon plus précise, même si ces résultats n'étaient pas significatifs ( $p=0,803$ ).

Les deux carcinomes papillaires de type 1 MET mutés qui n'ont pas été inclus dans cette analyse n'avaient pas présenté de critères de récidence (décès, apparition de métastases ganglionnaires ou à distance).

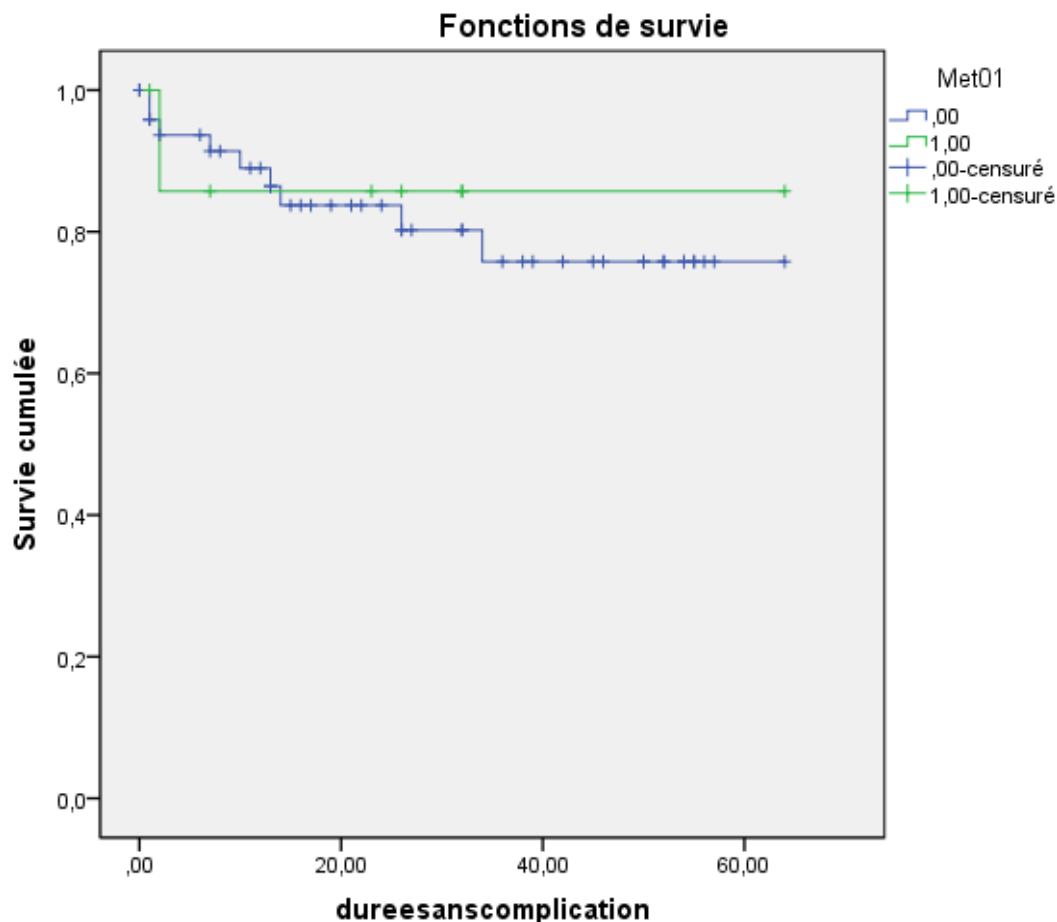


Fig 23. Survie sans récurrence des carcinomes papillaires de type 2 MET mutés et sauvages

- Stade pTNM (stade UICC)

Les analyses effectuées sur les 58 carcinomes papillaires de type 2 montraient un risque de récurrence significativement ( $p < 0,001$ ) plus faible dans le groupe UICC bas (stades pTNM  $\leq$  pT2N0M0) par rapport au groupe UICC haut (stades pTNM  $\geq$  pT3N0M0).

- Grade de F hrman

Les analyses effectuées sur les 58 carcinomes papillaires de type 2 montraient un risque de récidive significativement ( $p = 0,002$ ) plus important dans le groupe de grade 4 par rapport au groupe de grade 3. Aucun carcinome papillaire de type 2 n tait classé en grade 1 ou 2.

- Grade ISUP

Les analyses effectuées sur les 58 carcinomes papillaires de type 2 montraient un risque de récidive significativement ( $p < 0,05$ ) plus important dans le groupe de grade 4 par rapport au groupe de grade 3. Aucun carcinome papillaire de type 2 n tait classé en grade 1 ou 2.

- Contingent sarcomatoïde

Les analyses effectuées sur les 58 carcinomes papillaires de type 2 montraient un risque de récurrence significativement ( $p < 0,001$ ) plus important dans le groupe avec contingent sarcomatoïde par rapport au groupe sans contingent sarcomatoïde.

- Emboles vasculaires

Les analyses effectuées sur les 58 carcinomes papillaires de type 2 montraient un risque de récurrence significativement ( $p < 0,05$ ) plus important dans le groupe avec emboles vasculaires par rapport au groupe sans emboles vasculaires.

- Nécrose

Les analyses effectuées sur les 58 carcinomes papillaires de type 2 montraient un risque de récurrence significativement ( $p = 0,026$ ) plus important dans le groupe avec nécrose par rapport au groupe sans nécrose.

- Mitoses

Les analyses effectuées sur les 58 carcinomes papillaires de type 2 montraient un risque de récurrence significativement ( $p < 0,001$ ) plus important dans le groupe  $\geq 2$  mitoses par rapport au groupe  $\leq 1$  mitose.

- L'âge

Les analyses effectuées sur la population des carcinomes papillaires de type 2 montraient une tendance non significative ( $p = 0,322$ ) à l'aggravation du pronostic avec l'âge des patients.

- Contingent rhabdoïde

Les faibles effectifs de carcinomes papillaires de type 2 présentant un contingent rhabdoïde ne permettaient pas d'effectuer des comparaisons statistiques.

- Présence de cellules claires

Les analyses portaient sur les 58 carcinomes papillaires du rein inclus dans l'étude. Aucune différence n'avait pu être mise en évidence entre les groupes avec cellules claires et sans cellules claires. Les résultats n'étaient pas significatifs ( $p = 0,723$ ).

#### C.8.2.2. *Analyses multivariées*

Les variables incluses dans l'analyse multivariée étaient la présence d'une mutation du gène MET, le stade pTNM (stades UICC), la présence de contingent sarcomatoïde, la présence d'embolies

vasculaires, la présence de nécrose, et l'index mitotique. Les effectifs trop faibles des variables concernant le grade de Fühman, le grade ISUP, et la présence d'un contingent rhabdoïde ne permettaient pas de les inclure dans cette analyse.

La présence d'une mutation du gène MET ou d'un stade UICC bas tendaient à réduire le risque de récurrence d'un facteur respectivement de 4,85 et de 2,96. La présence de zones sarcomatoïdes, d'embolies vasculaires, de nécrose, et un index mitotique  $\geq 2$  tendaient à augmenter le risque de récurrence d'un facteur respectivement de 4,5 ; de 1,9 ; de 3,7 ; et de 3,3. Cependant, aucune analyse n'était statistiquement significative.

| Variables           | B      | E.S.  | Wald  | ddl | Signif. | Exp(B) | 95,0% IC pour Exp(B) |            |
|---------------------|--------|-------|-------|-----|---------|--------|----------------------|------------|
|                     |        |       |       |     |         |        | Inférieure           | Supérieure |
| MET muté            | -1,580 | 1,354 | 1,363 | 1   | ,243    | ,206   | ,014                 | 2,923      |
| Stade UICC bas      | -1,086 | ,935  | 1,349 | 1   | ,245    | ,337   | ,054                 | 2,111      |
| Zones sarcomatoïdes | 1,502  | ,966  | 2,417 | 1   | ,120    | 4,492  | ,676                 | 29,854     |
| Emboles vasculaires | ,651   | ,988  | ,434  | 1   | ,510    | 1,917  | ,276                 | 13,299     |
| Nécrose             | 1,306  | ,835  | 2,445 | 1   | ,118    | 3,692  | ,718                 | 18,979     |
| Mitoses             | 1,180  | ,965  | 1,494 | 1   | ,222    | 3,253  | ,491                 | 21,560     |

Tab 47. Variables incluses dans l'analyse multivariée de la survie sans récurrence des patients porteurs d'un carcinome papillaire de type 2

En analyse bivariée, un stade UICC bas entraînait une réduction statistiquement significative ( $p=0,031$ ) du risque de récurrence d'un facteur de 5,3, et un index mitotique d'au moins deux mitoses entraînait une augmentation statistiquement significative ( $p=0,044$ ) du risque de récurrence d'un facteur de 4,9. Les autres facteurs analysés ne modifiaient pas le risque de récurrence de façon significative.

| Variables      | B      | E.S. | Wald  | ddl | Signif. | Exp(B) | 95,0% IC pour Exp(B) |            |
|----------------|--------|------|-------|-----|---------|--------|----------------------|------------|
|                |        |      |       |     |         |        | Inférieure           | Supérieure |
| Stade UICC bas | -1,675 | ,779 | 4,628 | 1   | ,031    | ,187   | ,041                 | ,862       |
| Mitoses        | 1,592  | ,791 | 4,048 | 1   | ,044    | 4,914  | 1,042                | 23,176     |

Tab 48. Analyse bivariée de l'impact sur la survie sans récurrence des variables stade UICC bas et mitoses au sein de la population des patients porteurs d'un carcinome papillaire de type 2

# DISCUSSION

## **D) DISCUSSION**

### **D.1. ASPECTS CLINIQUES ET PATHOLOGIQUES DES CARCINOMES PAPILLAIRES DU REIN**

#### **D.1.1. Population de l'étude**

Dans notre série, les carcinomes papillaires du rein touchent des hommes dans les trois-quarts des cas, vers 61 ans, sont pour 78% de stade pT1, et sont traités par tumorectomie dans 64,44% des cas. Ces données sont conformes à celles trouvées dans la littérature qui indique un âge de survenue entre 52 à 66 ans et un sex ratio compris entre 1,8 :1 et 3,8 :1 (3,16,45,47,49–53,126). Dans notre série, une insuffisance rénale pré-opératoire au moins légère (stade 1) est présente dans 61% des cas, et une maladie rénale kystique acquise dans 6,67% des cas. L'étude de Woldu SL et al. (5), qui décrit l'insuffisance rénale comme étant un facteur de risque de développement de carcinomes papillaires, retrouve un taux de 81% d'insuffisance rénale pré-opératoire au moins légère (stade 1) chez 184 patients atteints de carcinomes papillaires. Notre population est composée de tumeurs multifocales chez 18,89% des patients. Aucun antécédent familial de carcinome papillaire héréditaire n'a été repéré. Il faut toutefois noter qu'aucune consultation oncogénétique n'a été effectuée chez la famille du patient n°10 porteur d'une mutation germinale du gène MET.

Notre série comporte un ratio carcinomes papillaires de type 2 (58 cas) sur carcinomes papillaires de type 1 (33 cas) de 1,75, plus élevé que la moyenne observée qui est de 1,08. (3,16,45,47,49–53,57). Trois autres études retrouvent cependant un ratio proche de 2, plus élevé que le nôtre (48,58,71).

#### **D.1.2. Carcinomes papillaires de type 1**

Les carcinomes papillaires de type 1 surviennent de façon prépondérante chez des hommes vers 61 ans. Notre série comptabilise 29,03% de tumeurs multiples. Un tiers des tumeurs sont kystiques. Dans la littérature, la moyenne d'âge est de 60 ans, et les tumeurs sont multifocales dans 16,2% des cas (32,39,42,45,51,52,57,71,75,80,127).

Histologiquement, toutes nos tumeurs ont un contingent d'architecture papillaire, qui est majoritaire dans 57,6% des cas. Le deuxième contingent le plus souvent présent est de type tubulaire (72,73%). Environ une tumeur sur quatre présente une architecture gloméruloïde. Les architectures de type solide (9%), sarcomatoïde (3%), ou rhabdoïde (3%) sont exceptionnelles. Ces données sont conformes à celles de la littérature (42,45,50,53).

De façon similaire à ce qui est décrit dans la littérature, nos cas de carcinomes papillaires de type 1 présentent des axes papillaires minces, rarement épais, et contiennent dans 69,7% des cas des

macrophages spumeux en quantité variable (42,45,50,52,53,79). De même, le type cellulaire le plus représenté (90,91%) est de type basophile avec peu de cytoplasme (53). Les pseudostratifications sont rares (18,18%).

La présence d'oncocytes est exceptionnelle (un seul cas), et des contingents de cellules claires peuvent être présents dans un tiers des tumeurs, mais quasiment toujours en faible quantité. Dans la littérature, le taux de cellules claires retrouvé dans les carcinomes papillaires de type 1 est plus faible, entre 7% et 17%, et constitue un facteur de mauvais pronostic dans deux études (45,58).

Les psammomes ne sont présents que dans un tiers des tumeurs, et la nécrose dans 45,45% des cas, le plus souvent en faible quantité (moins de 50% du volume tumoral). Dans la littérature, le pourcentage de carcinomes papillaires de type 1 nécrotiques (en moyenne 42%) est proche de celui de notre étude mais est très variable, avec des valeurs minimales et maximales de respectivement 24% et 85% (39,45,50,52,53,57,62,71,76–78,127). Cette variabilité pourrait être causée par le faible nombre de patients de certaines études, l'inconstance de la définition et de la quantification de la nécrose en fonction des auteurs, la notion assez récente de l'importance de la nécrose dans les cancers du rein (31), et des biais d'échantillonnage.

En immunohistochimie, les carcinomes papillaires de type 1 sont caractérisés par la positivité de la CK 7 et de la p504s dans 100% des cas, avec un marquage quasiment toujours diffus et intense. Ces données sont conformes à celles décrites dans la littérature (14,33,42,45,51,57,69). On trouve cependant une étude récente montrant un taux de positivité plus faible des carcinomes papillaires de type 1 à la CK 7 (94%), et deux articles signalant des taux de positivité à la p504s de 87 et 98% (45,57).

Les carcinomes papillaires de type 1 de notre série ne présentent en général aucun facteur de mauvais pronostic. La taille tumorale moyenne est de 39,8 mm +/- 30,2, contre 46,2 mm dans la littérature (32,39,42,45,51–53,57,62,71,75,77,127,128). Neuf tumeurs sur dix sont de stade pT1, et les 10% restant de stade pT2b maximum. Aucun patient n'a de métastase ganglionnaire ou à distance lors du diagnostic, et aucune tumeur ne présente un index mitotique supérieur à 2/10 CFG. Un seul patient présente des critères de mauvais pronostic (40% de secteurs sarcomatoïdes, 10% de secteurs rhabdoïdes, présence d'embolies vasculaires, de grade 4 de Führman). Les grades de Führman et ISUP de nos tumeurs sont évalués à deux dans deux tiers des cas, et à trois dans le tiers restant. Dans la littérature, seules deux études classent tous leurs carcinomes papillaires de type 1 de la même façon que nous en stade pT1 ou pT2 (51,53), et seuls deux articles récents atteignent 30% de leurs carcinomes papillaires de type 1 classés en grade de Führman 3 ou 4 (75,127).

### D.1.3. Carcinomes papillaires de type 2

De façon similaire aux données de la littérature, les carcinomes papillaires du rein de type 2 surviennent chez des hommes dans presque trois-quarts des cas (45,52,53,57,62,71,77,128). La moyenne d'âge est de 63 ans contre 60 ans dans la littérature (32,39,45,51–53,57,62,71,80,128). Dans notre série, 12,5% des patients présentent plus d'une tumeur contre 14% dans la littérature (32,39,45,52,57,71). Un peu plus d'un tiers des tumeurs sont kystiques.

Histologiquement, une architecture papillaire est retrouvée dans 96,55% des cas de notre série. Les architectures tubulaires et gloméruloïdes sont beaucoup moins fréquentes que dans les carcinomes papillaires de type 1, et ne sont retrouvées que dans respectivement 36,21% et 8,62% des tumeurs. Les autres types architecturaux sont au contraire plus fréquents que dans les carcinomes de type 1 : les secteurs solides, 3<sup>ème</sup> type architectural le plus fréquent, sont aperçus dans 13,79% des cas (contre 9,09% chez les type 1), et les secteurs sarcomatoïdes (8,62%) et rhabdoïdes (3,45%), même s'ils demeurent rares, sont tout de même plus fréquents que dans les carcinomes de type 1 où un seul cas présente ces caractéristiques. Ces données sont en accord avec celles de la littérature (50,53,57,77,79). L'architecture solide est peu décrite dans la littérature, et est présente dans 0% à 58% des carcinomes papillaires du rein (42,50,53,57). Padilha et al. (42) a étudié une série de 21 carcinomes papillaires présentant une architecture solide, dont 43% avaient un contingent gloméruloïde, et dont la moitié n'avaient aucun autre contingent architectural. Le taux moyen de mitoses dans ces carcinomes papillaires d'architecture solides était de 1,7 mitoses/10 champs fort grossissement (CFG). Dans notre série, parmi les 11 carcinomes papillaires d'architecture solide, dont huit carcinomes papillaires de type 2, seuls trois cas présentent un taux de mitoses de 1 à 3/10 CFG.

Dans notre étude, les axes papillaires peuvent être épais dans presque un tiers des tumeurs, et de façon similaire aux carcinomes de type 1, contiennent des macrophages spumeux dans 63,79% des cas en quantité variable. Le type cellulaire le plus fréquent est de type éosinophile (87,93%), de taille moyenne à grande (81,04%). Des cellules éosinophiles pâles (48,28%) sont plus souvent représentées que dans les carcinomes de type 1. Les pseudostratifications sont aussi plus souvent aperçues (70,69%). Ces données sont conformes à celles de la littérature (39,45,50,52,53,79).

La présence d'un contingent de cellules claires, trouvée dans 33% des carcinomes papillaires de type 2 de notre série est aussi fréquente dans un type que dans l'autre. Dans la littérature, un contingent de cellules claires est repéré dans 35% à 49% des cas (45,58). Les oncocytes sont rares (15,52%), mais un peu plus souvent présents que dans les carcinomes de type 1.

Le stroma des carcinomes papillaires de type 2 de notre série est un peu plus inflammatoire et fibreux. Deux cas présentent des ossifications du stroma. La nécrose, présente dans 48,28% des cas en général en faible quantité, n'est pas une caractéristique permettant de différencier les deux types de tumeurs.

Ce dernier aspect est conforme aux données de la littérature qui retrouve en moyenne 61% de carcinomes papillaires de type 2 nécrotiques (39,45,50,52,53,57,62,71,77).

En immunohistochimie, contrairement aux carcinomes papillaires de type 1, la CK 7 n'est positive de façon diffuse que dans 56,90% des carcinomes papillaires de type 2 de notre étude. De surcroît, elle peut être négative dans 17,24% des tumeurs. Dans les cas positifs, l'intensité du marquage est moyen à intense dans 74,14% des cas. Dans la littérature, les carcinomes papillaires de type 2 affichent un taux de positivité variable à la CK 7, allant de 38% à 77% pour une moyenne de 58% (45,57,69). Certaines études récentes démontrent également que les carcinomes papillaires de type 2 peuvent être CK 7 négatifs, et sont moins souvent positifs que les carcinomes papillaires de type 1 (14,33,51). Par contre, dans notre étude, les caractéristiques du marquage par la p504s sont sensiblement similaires à celles des carcinomes papillaires de type 1, avec un marquage positif dans toutes les tumeurs, diffus dans 94,83% des cas, et intense dans 79,31% des cas. Deux études récentes retrouvent un taux de positivité des carcinomes papillaires de type 2 plus faible (83% et 92%), indiquant que ces entités peuvent aussi rarement être p504 négatives (45,57).

Conformément aux données de la littérature, les carcinomes papillaires de type 2 présentent plus de facteurs de mauvais pronostic que les carcinomes de type 1. La taille tumorale moyenne est de 46,5 mm +/- 31,2 dans notre étude contre 53,5 mm dans la littérature (32,39,45,51–53,57,62,71,77,128). Dans notre étude, le stade est au moins pT3 dans 24,13% des tumeurs. Au diagnostic, cinq patients (8,93%) présentent des métastases ganglionnaires et/ou à distance. Les populations décrites dans la littérature sont en général de plus mauvais pronostic que la nôtre, avec en moyenne 41% des carcinomes papillaires de type 2 de stade au moins pT3, et des métastases ganglionnaires et à distance dans respectivement 21,3% et 19% des cas (32,39,45,51–53,57,66,71,77,80,128). Les embolies vasculaires sont présents dans 12,07% de nos cas, et les tumeurs sont toutes au moins de grade 3 de Führman et d'ISUP. Dans la littérature, le taux moyen de carcinomes papillaires de types 2 de grade de Führman supérieur ou égal à 3 est de 52,5%, moins élevé que dans notre population (39,45,52,53,57,66,71,77,80,128). Des zones sarcomatoïdes ou rhabdoïdes sont présentes dans respectivement 8,62% et 3,45% des tumeurs. De plus, 6,9% des tumeurs ont un index mitotique supérieur à deux. Seul un article étudie le compte mitotique dans une série de 21 carcinomes papillaires de type 1 et de type 2 présentant un contingent d'architecture solide : dans 48% de cas, les tumeurs présentaient au moins 2 mitoses/10 CFG (42).

#### D.1.4. Carcinomes papillaires hybrides

Compte tenu de l'hétérogénéité morphologique, immunohistochimique, et pronostic des carcinomes papillaires du rein, le classement en type 1 ou 2 pose parfois quelques problèmes (53). Plusieurs auteurs ont donc tenté de créer d'autres sous types de carcinomes papillaires afin d'affiner la classification de ces entités (50,51,55–57).

Dans notre étude, nous avons également tenté de reclasser les cas à problèmes, qui présentent des caractéristiques des deux types de carcinomes papillaires du rein, en les indexant dans un groupe particulier : les carcinomes papillaires hybrides. Ces carcinomes sont parfois appelés « carcinomes papillaires mixtes », ou « tumors with overlapping features » par certains auteurs (51,57). De plus, quand cela était possible, nous les avons également classés selon les critères proposés par Chevarie-Davis et al. (51) en type A, B1, et B2. Sur l'ensemble des carcinomes papillaires de type 1 et 2 inclus dans l'étude (91 cas), nous avons identifié 27 cas (29,67%) présentant des caractéristiques communes aux deux sous types de carcinomes papillaires du rein. Sur ces 27 cas, cinq (18,52%) ont été classés en type A, un (3,70%) a été classé en type B1, onze (40,74%) ont été classés en type B2, et dix (37,04%) n'ont pas pu être classés parce qu'ils ne remplissaient pas les conditions définies dans l'article. Sur les 132 carcinomes papillaires du rein de son étude, Chevarie-Davis et al. (51) identifiait 46,97% de tumeurs hybrides, dont 19,35% de type A, 38,71% de type B1, ainsi que 32,26% de type B2 et 22,22% de type présentant des caractéristiques des groupes B1 et B2 en même temps. Les importantes différences entre les proportions des tumeurs classées en tant qu'hybrides, et entre les différents sous-groupes, surtout B1 et B2, illustrent la difficulté de trouver des critères morphologiques reproductibles permettant de séparer ces cas dont le classement demeure donc problématique.

Ceci est d'autant plus mis en valeur lorsque l'on regarde les caractéristiques cliniques, morphologiques, et immunohistochimiques de l'ensemble des 27 carcinomes papillaires hybrides de notre série. On ne peut en effet pas repérer d'éléments constants permettant de regrouper ces tumeurs sous une même entité : les données cliniques sont proches de celles des carcinomes papillaires de type 1 ou de type 2, avec un sexe ratio en faveur des hommes, entre 3 :1 et 4 :1, et un âge moyen de survenu des tumeurs de 61 ans. Ces données sont concordantes avec celles d'Alomari et al. (57), qui décrit un sex ratio en faveur des hommes compris entre 2 :1 et 3 :1, et un âge moyen de 59,7 ans. A l'instar des carcinomes papillaires de type 2, tous les types architecturaux sont représentés dans notre série, les plus fréquents étant les types papillaires (96,30%), tubulaires (55,56%), et solides (22,22%). Comme les carcinomes de type 1, les axes papillaires sont le plus souvent minces (92,59%), et contiennent en quantité variable des macrophages spumeux dans 66,67% des tumeurs. Le stroma ne présente aucune particularité par rapport à celui des carcinomes papillaires de type 1 ou 2, et les caractéristiques cytologiques sont aussi très hétérogènes. Alomari et al. (57) ne retrouvait aucun

contingent d'architecture solide parmi ses 24 carcinomes papillaires mixtes, et retrouvait un pourcentage de 33% de carcinomes mixtes nécrotiques. En immunohistochimie, contrairement à Alomari et al. (57) qui retrouvait un taux de carcinomes mixtes CK7 et p504s positifs de 100%, la CK 7 est exprimée dans notre série de façon diffuse dans 88,89% des cas, de façon intense dans 81,48% des tumeurs, et la p504s dans respectivement 92,59% et 77,77% des cas. Les caractéristiques pronostiques sont aussi hétérogènes, avec 11,11% des tumeurs de stade pT3a, et un patient ayant des métastases ganglionnaires et à distance au diagnostic. Un faible pourcentage de patients, de l'ordre de 7%, présentent d'autres facteurs de mauvais pronostic tels que des embolies vasculaires et des secteurs sarcomatoïdes ou rhabdoïdes (grade 4 de Führman et ISUP). Ces caractéristiques pronostiques sont similaires à celles de Alomari et al. (57).

Au final, la création d'une nouvelle classe de carcinomes papillaires regroupant des entités différentes des carcinomes de type 1 ou de type 2 ne semble pas pouvoir se définir sur des critères morphologiques ou immunohistochimiques, et nécessite probablement d'utiliser des techniques de cytogénétique ou de biologie moléculaire (50,53,55,56,129).

#### **D.1.5. Carcinomes papillaires à cellules claires**

Notre étude comporte seulement cinq cas de carcinomes papillaires à cellules claires (5% des tumeurs de l'étude), mais ces derniers constituent un groupe homogène du point de vue morphologique, immunohistochimique, et pronostique.

Les deux patients inclus dans l'étude, un homme de 50 ans et une femme de 61 ans, sont porteurs au total de cinq tumeurs de présentation kystiques. Aucun des deux n'a d'antécédent de maladie kystique rénale acquise, un facteur de risque habituellement retenu dans les études portant sur ce sujet (14,63–65,130). De même aucune insuffisance rénale supérieure au stade 1 (léger) n'est présente chez ces deux patients, illustrant le fait actuellement reconnu que ces tumeurs peuvent survenir en dehors du contexte de l'insuffisance rénale (131).

Conformément aux données de la littérature (63–65,130–132), les carcinomes papillaires à cellules claires de notre série sont d'architecture essentiellement tubulaire, parfois avec un minime contingent papillaire, et sont entièrement constitués de cellules claires au cytoplasme optiquement vide, moyennement abondant, avec un noyau de bas grade situé au pôle apical de la cellule. Le stroma est fibreux et parfois inflammatoire. On ne visualise ni psammomes (63,64), ni nécrose (63,64,130,132). Des calcifications (63) peuvent cependant être présentes. Contrairement à ce qui est décrit dans la littérature, l'un de nos cas contient des macrophages spumeux au sein de son stroma. Certains auteurs décrivent également des carcinomes papillaires à cellules claires de grade 3 de Führman (63,65), ou contenant de rares cellules éosinophiles, des secteurs d'ossification, ou des secteurs d'architecture gloméruloïde (63).

En immunohistochimie, conformément aux données connues (63–65,130–132), toutes les tumeurs expriment la CK 7 de façon intense et diffuse, et aucune n'exprime la p504s. On peut cependant noter que Williamson et al. (63) décrit dans son article un cas de carcinome papillaire à cellules claires exprimant faiblement la p504s.

En accord avec les données de la littérature, les carcinomes papillaires à cellules claires sont de bas stade, de bas grade, et de bon pronostic (63–65,130,132) : quatre tumeurs de notre série sont de stade pT1, et une de stade pT2a. Aucun patient n'a de métastase ganglionnaire ou à distance au diagnostic. Toutes les tumeurs sont de grade 2 de Führman et d'ISUP, et aucune n'a de facteurs de mauvais pronostic. L'index mitotique est nul dans toutes les tumeurs.

#### **D.1.6. Carcinomes papillaires oncocytaires**

Notre étude comporte seulement quatre carcinomes papillaires oncocytaires (4% des tumeurs), mais qui sont, à l'instar des carcinomes papillaires à cellules claires, homogènes sur les plans morphologique, immunohistochimique, et pronostique.

Les quatre patients inclus dans l'étude, dont une femme, ont 54 ans, 79 ans, 49 ans, et 31 ans. Ce dernier patient est atteint d'un syndrome de Wolf-Hirschorn. Deux des quatre tumeurs sont kystiques.

Dans notre série, les carcinomes papillaires oncocytaires sont entièrement papillaires, sans autre contingent architectural. Certains auteurs décrivent cependant des secteurs architecturaux tubulaires, gloméruloïdes, ou solides (59,60). Conformément aux données de la littérature, nos cas possèdent des axes papillaires minces, parfois fibreux, épais, myxoïdes, ou inflammatoires. Dans quelques études, la présence de macrophages spumeux (59–61) et de pseudostratifications (60) sont décrits, ce que nous n'avons pas retrouvé dans notre série. Dans nos cas, les cellules sont toujours d'aspect oncocytaire, au cytoplasme éosinophile granuleux d'abondance variable, sans autre type cellulaire identifiable. Une seule tumeur présente 20% de secteurs nécrotiques. Seul Hes et al. (59) décrit également des carcinomes papillaires nécrotiques. Les différences observées entre notre série et les données de la littérature peuvent cependant être expliquées par le faible nombre de cas de notre étude, qui ne permet pas un échantillonnage représentatif de l'ensemble des caractéristiques des carcinomes papillaires oncocytaires. De même, aucune trace d'hemosidérine intracytoplasmique n'a pu être identifiée parmi ces quatre tumeurs. Cette caractéristique ne peut donc pas servir d'aide diagnostique comme le propose certains auteurs (61), d'autant plus qu'elle peut facilement être identifiée dans les carcinomes papillaires de type 1 ou 2.

Dans notre série, la CK 7 est exprimée de façon diffuse et intense par 100% des tumeurs. Le profil d'expression de la p504s est plus variable, puisqu'un cas sur les quatre est négatif, et que même si le marquage est toujours diffus dans les cas positifs, l'intensité du signal s'échelonne entre faible et

intense. Pour la plupart des auteurs, la p504s est exprimé par 100% des carcinomes oncocytaires (59–61). La positivité de la CK 7 est plus variable, entre 17% et 100% des cas (59–61). Cette variabilité pourrait en partie être expliquée par la difficulté d’interprétation des examens immunohistochimiques des tumeurs ayant des cellules oncocytaires, et pourrait être améliorée par une définition plus précise des critères de positivité ou de négativité de l’immunohistochimie.

Toutes les tumeurs de notre série sont de stade pT1a, sans métastase ganglionnaire ou à distance au diagnostic. La taille tumorale moyenne est de 13,2 mm +/- 3,5. Un seul cas est de grade 3 de Führman et ISUP, les autres restants de grade 2. Dans la littérature, la plupart des auteurs décrivent également des carcinomes papillaires oncocytaires de grade 3 de Führman (59–61), mais seuls deux auteurs signalent des cas classés pT3 (59,62). Aucun autre facteur pronostic péjoratif n’est identifiable parmi nos patients. Ceci apporte des arguments en faveur du bon pronostic des carcinomes papillaires oncocytaires. Il faut toutefois tenir compte de la rareté de cette entité, et des faibles effectifs des études portant sur les carcinomes papillaires oncocytaires qui en découle, avant de généraliser cette conclusion. Ainsi, sur 40 cas, Hes et al. observait un décès d’un patient dû à une récurrence tumorale (59).

## **D.2. ETUDE DU PRONOSTIC ET DE L’EVOLUTION DES CARCINOMES PAPILLAIRES DU REIN**

### **D.2.1. Facteurs pronostiques**

Les carcinomes papillaires de type 2 étant les seuls à avoir présenté des événements de type récurrence tumorale ou décès, les analyses statistiques n’ont été effectuées que sur ce groupe de patients, en prenant en compte comme critère principal la survie sans récurrence.

En analyse univariée, plusieurs facteurs de mauvais pronostic statistiquement significatifs ont ainsi pu être identifiés, en accord avec les données de la littérature : un haut stade UICC (correspondant à un haut stade pTNM) (3,16,18,45,48,52,53,57,58,71,75–77,79,126,127), un grade de Führman ou d’ISUP supérieur ou égal à trois (3,16,45,47,48,52,58,71,75,127), la présence d’un contingent sarcomatoïde, même en faible quantité (16,18,45,52,58,76), la présence d’embolies vasculaires (32,52,58,71), la présence de nécrose (39,52,71,76,77,127), et un index mitotique supérieur à deux. D’autres facteurs (l’âge des patients et la présence d’un contingent rhabdoïde) montrent une tendance au mauvais pronostic, sans atteindre le seuil de significativité, probablement du fait des faibles effectifs sur lesquels les analyses statistiques ont été effectuées.

- Stade TNM

Le stade pTNM est un facteur pronostic retrouvé dans de nombreuses séries. Tous nos carcinomes papillaires de type 1 sont de stade pT1 ou pT2. En moyenne, le pourcentage de carcinomes papillaires de type 1 classé en stade pT2 maximum varie de 74% à 100% (39,45,51–53,57,66,71,77,80,128). Seuls deux articles ont une population de carcinomes papillaires de type 1 de stade pT2 maximum (51,53), et cinq classent au moins 90% de leur population en stade pT2 maximum (51–53,66,128). Nous avons dans notre série 24% de carcinomes papillaires de type 2 classés au moins pT3. Dans la littérature, ce pourcentage est très variable, entre 11% et 77% (39,45,51–53,57,66,71,77,80,128). Ceci reflète l'hétérogénéité des carcinomes papillaires de type 2, mais peut également provenir de biais de sélection ou d'une interprétation différente du système de stadification TNM entre les auteurs.

- Grade de Fühman et grade ISUP

Le grade de Fühman des carcinomes papillaires est variable d'une étude à l'autre : parmi la population de carcinomes papillaires de type 1 de notre série, 33% sont de grade au moins 3 de Fühman, plus élevé que dans certains articles, avec un pourcentage compris entre 0% et 16% (39,45,52,53,57,66,71,77,80,128). De même, 100% des carcinomes papillaires de type 2 de notre série sont au moins de grade 3 de Fühman, alors que ce pourcentage varie de 18% à 92% dans les autres études (39,45,52,53,57,66,71,77,80,128). Cette variabilité peut s'expliquer par la reproductibilité imparfaite du grade de Fühman, l'hétérogénéité des carcinomes papillaires de type 2, ou par des biais de sélection, produisant alors parmi les différentes études des populations non comparables entre elles sans analyses statistiques stratifiées.

Dans notre série, le grade ISUP est au final souvent similaire au grade de Fühman, hormis de rares exceptions. Nous retrouvons donc un mauvais pronostic associé à un haut grade ISUP, de la même façon que l'on retrouve un mauvais pronostic associé à un haut grade de Fühman. La similitude de classement des tumeurs entre les grades ISUP et de Fühman s'explique probablement par l'utilisation actuelle du grade de Fühman, qui a évolué par rapport à sa première description. En effet, lors de l'évaluation d'une tumeur, le principal critère analysé est la taille du nucléole, les deux autres critères (taille du noyau et irrégularité nucléaire) étant peu reproductibles sont donc volontairement occultés (127). Cet aspect explique les résultats de Cornejo et al. (127), qui contrairement à notre étude conclue à une meilleure performance du système de grading ISUP par rapport au grade de Fühman considéré avec la totalité de ses critères.

- Nécrose

Dans notre série, la nécrose est retenue comme facteur de mauvais pronostic. Le pourcentage de carcinomes papillaires de type 1 et de type 2 nécrotiques est sensiblement similaire, respectivement de

45% et 48%. Dans la littérature, il est en moyenne respectivement de 44% et 60,8% (39,45,50,52,53,57,62,71,77). Comme cela a été proposé lors de la conférence de l'ISUP, la nécrose pourrait être associée au critère nucléolaire habituellement utilisé pour estimer le grade ISUP, puisque la plupart des auteurs retiennent comme nous la nécrose comme facteur pronostique (52,57,71,76,77,127). Pour Pichler et al. (77), la nécrose n'est pronostique que dans les carcinomes papillaires de type 1, mais pas de type 2. Pour Kim et al. (18), elle n'est pas pronostique dans les carcinomes sarcomatoïdes du rein. Enfin, d'autres auteurs ne la retiennent pas comme facteur pronostique (53,78). Plusieurs problèmes s'opposent à l'étude de la nécrose dans les carcinomes papillaires du rein, qui peuvent expliquer les différences pronostiques observées entre les auteurs : les petits effectifs sur lesquels certaines de ces études sont réalisées, les biais de sélection des patients, le caractère hétérogène des populations étudiées, notamment en terme de stadification TNM, la définition de la nécrose utilisée, l'utilisation de seuils de positivité différents (pourcentage de nécrose), et un mauvais échantillonnage des zones nécrotiques des carcinomes papillaires, principal problème des études rétrospectives (76,78).

- Zones sarcomatoïdes

Les zones sarcomatoïdes représentent 3% des carcinomes papillaires de type 1 et 8,62% des carcinomes papillaires de type 2 de notre série, assez proches des taux de respectivement 1% et 13,8% trouvés dans la littérature (45,52,57,71,77). Plusieurs auteurs retiennent la présence d'un contingent sarcomatoïde comme étant un facteur pronostique (16,18,45,52,58,76). Dans l'étude de Kim et al. (18), la survie des patients est inversement proportionnelle au pourcentage de contingent sarcomatoïde dans leur tumeur, et le seuil de 25% de zones sarcomatoïdes est retenu comme étant pronostique. Cependant, dans cette même étude, un contingent sarcomatoïde n'avait pas de valeur pronostique chez un patient présentant des métastases. Dans notre série, la présence d'un contingent sarcomatoïde est retenue comme facteur pronostique quel que soit son pourcentage.

- Index mitotique

Le caractère péjoratif de l'index mitotique a peu été étudié dans les carcinomes papillaires du rein, et mériterait donc des investigations supplémentaires. Padilha et al. (42) retrouve un compte mitotique supérieur ou égal à 2 mitoses/10CFG dans 48% des cas d'une sélection de 23 carcinomes papillaires de type 1 ou 2 et d'architecture solide, mais sans pouvoir identifier un facteur de mauvais pronostic. L'étude de Antonelli et al. (32) conclue également au mauvais pronostic d'un index mitotique élevé dans les carcinomes papillaires du rein.

- Cellules claires

En accord avec Alomari et al. (57), notre étude conclut que la présence de cellules claires ne peut actuellement pas être reconnue comme facteur pronostique dans les carcinomes papillaires de type 2. L'étude de Klatte et al. (58) démontrait par contre un mauvais pronostic associé à la présence d'un contingent de cellules claires retrouvé dans respectivement 17% et 49% des carcinomes papillaires de type 1 et de type 2. Cette différence avec nos résultats pourrait s'expliquer par la définition utilisée pour retenir la présence d'un tel contingent, plus restrictif que dans notre étude car ne prenant en compte que les cellules claires optiquement vides typiques du carcinome à cellules claires.

En analyse multivariée, aucun de ces précédents critères n'était significatif. Aux vus des faibles effectifs de notre série, ce résultat provient vraisemblablement d'un manque de puissance de notre étude. Nous pouvons cependant retenir la significativité en analyse bivariée des critères correspondant au stade UICC (équivalent au stade pTNM) et à l'index mitotique.

#### **D.2.2. Analyses de survie des carcinomes papillaires du rein**

- Carcinomes papillaires de type 1

Les analyses de survie globale et sans récurrence réalisées dans notre série montrent un excellent pronostic des carcinomes papillaires de type 1, puisqu'aucun événement (décès, métastase ganglionnaire ou à distance) n'est survenu. Le seul patient de ce groupe ayant des facteurs de mauvais pronostic (zones sarcomatoïdes, rhabdoïdes, embolies vasculaires) n'a notamment présenté aucun événement au bout de 56 mois de suivi. Dans la littérature, le taux de survie à 5 ans des carcinomes papillaires de type 1 est en moyenne de 94,8% et varie entre 90% et 100% (32,45,52,53,57,71,128). Deux études retrouvent comme nous une survie à 5 ans de 100% (32,128). Ceci confirme le bon pronostic des carcinomes papillaires de type 1.

- Carcinomes papillaires de type 2

Le pronostic des carcinomes papillaires de type 2 est plus mitigé. Dans notre étude, la survie sans récurrence à 3 ans est en effet approximativement de 76,5% (survenue de dix événements), démontrant l'hétérogénéité de ce groupe : même si la plupart des cas évoluent favorablement, la faible part de récurrences ou de décès ne permet pas de s'assurer de la bonne évolution des patients lorsque le diagnostic est porté. Ceci est confirmé par les données de la littérature, qui montrent une survie à 5 ans des patients atteints de carcinomes papillaires de type 2 très variable, entre 12% et 95%, pour une moyenne de 64,9% (32,45,52,53,57,71,75,128).

- Carcinomes papillaires hybrides

Les carcinomes papillaires hybrides constituent également un groupe non homogène, avec une survie sans récurrence à 3 ans de 92%.

### D.3. CONSEQUENCES SUR LA CLASSIFICATION DES CARCINOMES PAPILLAIRES DU REIN

Par rapport aux données de la littérature, notre étude comporte une plus faible proportion de carcinomes papillaires de type 1 par rapport aux types 2 (3,16,45,47,49–53,57). Or, dans ces mêmes études, la survie des carcinomes papillaires de type 1 n'est jamais de 100% : il existe toujours quelques cas qui évoluent défavorablement. Dans notre étude, le fait de restreindre le diagnostic de carcinome papillaire de type 1 à des critères précis et stricts, qui ont précédemment été décrits, a eu pour effet de baisser le nombre de cas. Ceci peut expliquer les différences observées avec les autres auteurs, mais a également permis de dégager un groupe homogène de carcinomes dont l'évolution semble toujours bénigne, permettant d'affirmer la guérison du patient lorsque le diagnostic de carcinomes papillaires de type 1 est porté. Cette affirmation semble en continuité avec les résultats de l'étude de Marsaud et al. (56), qui après avoir analysé le profil immunohistochimique, cytogénétique, et moléculaire de 36 carcinomes papillaires du rein, retrouve un profil assez homogène des carcinomes papillaires de type 1, et un profil hétérogène des carcinomes papillaires de type 2. Certaines limites de notre étude sont toutefois à prendre en compte. D'une part, même si l'évolution défavorable des carcinomes papillaires du rein semble être précoce et assez rapide, la durée de suivi moyenne de ce groupe de patients (27,8 mois) ne permet pas d'estimer leur survie sur de grandes durées. D'autre part, les différences de survie observées dans les études entre les cas de carcinomes papillaires du rein peuvent également être en partie attribuées à des différences de stade TNM entre les populations tumorales, puisque seules deux études classent comme nous tous leurs cas de carcinomes papillaires de type 1 en bas stade 1 ou 2 de l'UICC (51,53).

Les carcinomes papillaires de type 2 représentent pour leur part un groupe hétérogène, autant sur le plan morphologique que pronostique. Les tentatives de définition de groupes de carcinomes papillaires hybrides, notamment, nous montrent qu'il est assez difficile sur le plan morphologique de séparer les cas qui évoluent mal de ceux qui évoluent bien. Comme l'indique l'étude de Chevarie-Davis et al. (51), le pronostic des carcinomes papillaires hybrides se rapproche plus de celui des carcinomes papillaires de type 1 que de celui des carcinomes papillaires de type 2, mais les quelques patients qui évoluent mal, conjugués à la faible reproductivité des classifications utilisées pour définir ce groupe, nous empêche de fusionner ces deux catégories sur le plan pronostique. D'autres études

complémentaires portant sur des critères cytogénétiques ou moléculaires seront donc probablement nécessaires afin d'affiner la classification des carcinomes papillaires de type 2.

Les carcinomes papillaires oncocytaires et à cellules claires ont pour leur part tous bien évolué, ce qui est conforme aux descriptions déjà réalisées (14,59–61,63–65,130). Même si les effectifs dans ces groupes sont assez faibles, ces données confirment l'homogénéité morphologique et pronostique de ces deux entités.

#### **D.4. MUTATION DU GÈNE MET DANS LES CARCINOMES PAPILLAIRES DU REIN**

Notre série comporte 10% de mutations du gène MET parmi les 100 carcinomes papillaires du rein inclus dans l'étude. Cette proportion est comparable aux données actuellement connues (49,56,61,68,95–107).

##### **D.4.1. PCR HRM et mutations de MET dans les carcinomes papillaires du rein**

La méthode de PCR HRM est une technique simple et rapide qui permet d'identifier les échantillons présentant une mutation en opérant un criblage mutationnel. L'identification de la mutation par séquençage n'est faite que pour les échantillons mutés.

Notre méthode de PCR HRM a été validée sur des échantillons provenant de tissu congelé et fixé. La comparaison entre ces deux types de prélèvement a porté sur 11 tumeurs pour lesquelles l'ADN a été extrait sur les deux types de prélèvements, amplifié par PCR HRM, puis séquencé. Sur ces 11 tumeurs, huit présentent une mutation du gène MET, et trois ne sont pas mutées. Les résultats obtenus à partir des deux types de prélèvements étant équivalents, la technique est donc utilisable sur des prélèvements fixés. Le choix des amorces pour l'amplification de petites séquences de 100 à 135 pb permet ainsi d'analyser aussi bien des prélèvements congelés que des prélèvements fixés en formol tamponné.

Même si la PCR HRM est une méthode de criblage mutationnel sensible, certaines limites techniques doivent être prises en considération. Le taux de faux négatifs est par exemple inconnu : tous les exons du gène MET n'ont pas été explorés, et les exons d'intérêt n'ont pas été séquencés en entier. De même, les régions introniques du gène ne sont pas explorées. L'HRM ne permet en effet de rechercher que des mutations qui sont déjà connues. Or, il existe une grande variété de mutations de MET. Dans l'étude de Frampton et al. (120), qui portait sur la recherche de mutations induisant des altérations de l'épissage de l'exon 14 de MET, 126 mutations de l'exon 14 ont été décrites chez 38028 patients atteints majoritairement de tumeurs cérébrales ou pulmonaires. On peut donc penser que le taux de mutation du gène MET de notre série (10%), et donc le taux de patients potentiellement éligibles pour

une biothérapie anti MET, est probablement sous-estimé, même si toutes les mutations retrouvées ne sont pas forcément pathogènes (120,133).

#### **D.4.2. Analyse clinico-pathologique des carcinomes papillaires porteurs d'une mutation de MET**

Les patients porteurs d'une mutation du gène MET sont en moyenne âgés de 60 ans, et de sexe masculin dans 70% des cas. Aucun patient n'a d'antécédent familial connu de carcinome papillaire héréditaire, et aucun n'a une maladie kystique rénale acquise. Ces caractéristiques cliniques ne diffèrent pas des carcinomes papillaires du rein non mutés.

Les tumeurs mutés sont des carcinomes papillaires de type 2 dans 80% des cas. Ce résultat est en contradiction avec les données de la littérature, dans lesquels les mutations survenant dans les carcinomes papillaires de type 1 sont nettement prédominantes, au contraire de celles survenant dans les carcinomes de type 2 qui sont rares (56,68,95–98,102). En effet, une mutation du gène MET survenant dans un carcinome papillaire de type 2 n'a pour l'instant été décrite que dans une seule étude (98). Ceci peut être expliqué par plusieurs facteurs :

- Tout d'abord, certains auteurs n'incluent aucun carcinome papillaire de type 2 dans leurs études et se concentrent uniquement sur les carcinomes de type 1 (95).
- Ensuite, plusieurs études portent au moins en partie sur des familles de patients atteintes de carcinomes papillaires héréditaires, maladie dans laquelle on ne retrouve que des carcinomes papillaires de type 1 (97–102).
- De plus, la classification des carcinomes papillaires du rein évolue et pose parfois des difficultés, notamment lorsque des tumeurs présentent des caractéristiques des deux types à la fois (3,6–9,50,51,55,56). Ainsi, dans notre série, la proportion de carcinomes papillaires de type 2 est plus importante que ce qui aurait pu être attendu d'après les données de la littérature. On peut donc imaginer que certains auteurs puissent classer certains des carcinomes de type 2 de notre série en carcinomes de type 1.
- Le type des carcinomes papillaires inclus dans certaines études n'est pas toujours précisé (49,99–101,103–105).
- Enfin, il faut également garder à l'esprit le caractère monocentrique de notre étude, qui ne nous permet pas d'éliminer formellement un biais de sélection.

Les carcinomes papillaires oncocytaires et à cellules claires de notre série ne présentent aucune mutation du gène MET. Il a récemment été décrit la présence d'une mutation T1010I du gène MET dans trois carcinomes papillaires à cellules claires sur 14 cas (21%) (107). En ce qui concerne les

carcinomes papillaires oncocytaires, une seule étude a recherché des mutations des exons 14 à 21 de MET, mais aucun des six cas n'était muté (61).

Morphologiquement, les carcinomes papillaires MET mutés ne montrent aucune spécificité qui permettrait de supposer à priori la présence d'une mutation de MET. Toutes les tumeurs sont d'architecture papillaire, 40% d'entre elles ont également un contingent tubulaire, et 20% un contingent gloméruloïde. Les axes papillaires sont toujours minces, mais peuvent aussi être fibreux dans plus de la moitié des cas. A l'instar des autres carcinomes papillaires, 80% des tumeurs possèdent des macrophages spumeux au sein des axes papillaires ou dans le stroma, en quantité variable. Des secteurs nécrotiques sont présents dans 40% des cas, le plus souvent en faible quantité. L'aspect des cellules est également hétérogène, avec 80% de cellules éosinophiles, 60% de cellules basophiles, et 60% de cellules éosinophiles pâles. Les cytoplasmes sont d'abondance variable, et des pseudostratifications ou un contingent de cellules claires sont présents dans un cas sur deux. Un seul cas contient un contingent oncocyttaire.

Seul Lubensky et al. (97) a analysé l'aspect morphologique des carcinomes papillaires du rein porteurs d'une mutation de MET. D'après cette étude, que la mutation de MET soit germinale ou somatique, ces tumeurs sont des carcinomes papillaires de type 1 multiples et bilatéraux. Toutes présentent une architecture tubulo-papillaire, avec quelquefois des contingents d'architecture solide. Les axes papillaires sont minces, recouverts de petites cellules basophiles de bas grade de Führman (1 ou 2), avec peu de cytoplasme. Les macrophages spumeux et les psammomes sont fréquents, de même que la présence d'un contingent de cellules claires. Ces cellules claires prennent l'aspect de cellules au cytoplasme clarifié pouvant rappeler celui des macrophages spumeux, et sont plus fréquentes dans les tumeurs nécrotiques. Certaines tumeurs étaient métastatiques. N'intéressant pas la même population de patients, cette étude est difficilement comparable à la nôtre : parmi les 109 carcinomes papillaires inclus, 103 provenaient de 6 familles d'individus atteints de carcinomes papillaires héréditaires. Ceci explique donc l'absence de carcinomes papillaires de type 2 mutés dans cette série, et donc une partie des différences constatées avec nos résultats.

Le patient n°5 de notre série est atteint d'une tumeur présentant de nombreux facteurs de mauvais pronostic, porteuse de la mutation L1213F de l'exon 18 de MET, dont la morphologie est assez particulière, puisqu'elle est composée de secteurs typiques de carcinomes papillaire de type 1 accolés, mais non mélangés, à des secteurs typiques de carcinomes papillaire de type 2. Un cas similaire a été décrit par Wadt et al. (98) chez un homme de 71 ans atteint de tumeurs rénales multiples, dont la famille est atteinte de carcinomes papillaires héréditaires. Tout comme notre cas, la tumeur de ce patient était porteuse d'une mutation de MET, et était constituée d'un contingent de carcinome papillaire de type 1 accolé mais non mélangé à un contingent de carcinome papillaire de type 2. Par

contre, ce patient ne présentait aucun facteur histologique de mauvais pronostic, et la mutation impliquée (V1110L de l'exon 16 du gène MET) était différente de celle retrouvée chez le patient de notre série.

Les profils immunohistochimiques des cas mutés de notre série ne diffèrent pas de ceux des carcinomes papillaires non mutés. La CK 7 est exprimée par toutes les tumeurs, de façon diffuse dans 90% des cas et intense dans 80% des cas. La p504s est diffusément exprimée dans 100% des cas, de façon intense dans 90% des cas.

Dans notre série, le marquage immunohistochimique par l'anticorps anti-MET est de type membranaire à prédominance basolatéral, avec ou sans marquage cytoplasmique. Une seule tumeur est négative (patient n°10 porteur de la mutation R988C). Dans les cas positifs, l'intensité du signal est très variable. Les caractéristiques du marquage sont similaires à celles retrouvées dans la littérature (114). Malgré le fort taux de positivité de l'anticorps anti MET dans les carcinomes papillaires du rein MET mutés, il ne peut pas servir de test de dépistage dans le cadre d'une recherche d'une mutation du gène MET, puisque 90% des carcinomes papillaires du rein non mutés expriment aussi cet anticorps (48,114,115). Cette positivité pourrait être expliquée par les fréquentes altérations (gains, trisomie, polysomie) du chromosome 7, porteur du gène MET, observées dans ces tumeurs.

#### **D.4.3. Pronostic et évolution des carcinomes papillaires porteurs d'une mutation du gène MET**

Dans notre série, la majorité des tumeurs MET mutés sont des carcinomes papillaires de type 2. Or, parmi les carcinomes papillaires du rein, c'est ce sous type qui présente la plus mauvaise évolution. Il est donc intéressant de savoir si une mutation de MET a un impact pronostique.

D'après les analyses de survie réalisées dans notre série, la présence d'une mutation du gène MET aurait plutôt tendance à avoir un effet protecteur. Seuls deux de nos cas ont évolué défavorablement : le patients n°10, porteur de la mutation germinale R988C sur l'exon 14, et le patient n°5, porteur de la mutation L1213F sur l'exon 18. Parmi les études qui décrivent des carcinomes papillaires de mauvais pronostic porteurs de mutations du gène MET, la mutation H1112L de l'exon 16 de MET a également été décrite (106). Cependant, aucune caractéristique ne permet actuellement de séparer de façon fiable les carcinomes papillaires mutés de mauvais pronostic de ceux qui sont de meilleur pronostic, que ce soit sur le plan morphologique ou en fonction des mutations du gène MET retrouvées.

Dans notre série, les carcinomes papillaires porteurs d'une mutation de MET divisés en deux groupes en fonction de l'évolution constatée des patients et de l'histopronostic des tumeurs ont les caractéristiques suivantes :

- Groupe 1 : les carcinomes MET mutés ayant mal évolué et/ou ayant des facteurs histopronostiques défavorables :

Ces carcinomes papillaires du rein sont porteurs de mutations des exons 14 et 18 du gène MET. Dans notre série, les patients n°4 (mutation L1213F), n°5 (mutation L1213F), et n°10 (mutation R988C) appartiennent à cette catégorie.

Le patient n°5 est atteint d'un carcinome papillaire du rein de type 2 auquel est accolé (mais non mélangé) un carcinome papillaire de type 1. Il est de stade pT3a N+ M+ au diagnostic, et a été perdu de vue après 7 mois de suivi. Plusieurs facteurs de mauvais pronostic sont également présents (contingents sarcomatoïde et rhabdoïde (grade 4 de Fühman), embolies vasculaires).

Le patient n°10 est atteint d'un carcinome papillaire de type 2, de stade pT3a N+ M0 au diagnostic, et est décédé après 2 mois de suivi. Il présente les mêmes facteurs de mauvais pronostic que le patient n°5.

Le patient n°4 était porteur d'un carcinome papillaire de type 1 de grade de Fühman 2, dont le seul facteur pronostic péjoratif par rapport aux cas de bon pronostic est d'être de stade pT2a N0 M0 au diagnostic. Il n'a pas évolué au cours des 54 mois de son suivi.

- Groupe 2 : les carcinomes MET mutés ayant bien évolué et/ou ayant des facteurs histopronostiques favorables :

Ces carcinomes papillaires du rein sont porteurs de mutations des exons 16 et 19 du gène MET. Les sept patients de cette catégorie sont atteints de carcinomes papillaires du rein de type 2 de grade 3 de Fühman (six patients) ou de type 1 de grade 2 de Fühman (un patient), de stade pT1 N0 M0 au diagnostic, sans autre facteur de mauvais pronostic. Ils ont tous eu une évolution favorable (durée de suivi moyenne des sept patients : 25,5 mois, avec deux perdus de vue après 1 mois de suivi).

A l'heure actuelle, cette classification n'est cependant qu'hypothétique. Même si elle permet de rendre compte de nos résultats, au vu des faibles effectifs sur laquelle elle est basée, de l'absence de réel mécanisme physiopathologique explicatif, et de l'absence de possibilité de comparaison avec d'autres données extérieures à notre étude, d'importantes réserves doivent être émises quant à son utilisation.

#### **D.4.4. Pathogénicité des mutations du gène MET**

Notre étude comporte 10% de carcinomes papillaires du rein porteurs d'une mutation du gène MET, ce qui est conforme aux données de la littérature (49,56,61,68,95–107). Aucune mutation n'a été

découverte dans le groupe des carcinomes papillaires oncocytaires ou des carcinomes papillaires à cellules claires.

Trois de ces mutations retrouvées dans notre série (Y1248N et M1268L sur l'exon 19, ainsi que R988C sur l'exon 14) n'ont encore jamais été décrites dans les carcinomes papillaires du rein.

L'un des arguments en faveur de la pathogénicité des mutations du gène MET présentes dans notre étude est le fait que même si elles sont très variables, elles touchent des domaines clés du fonctionnement de la protéine, hautement conservés, et entraînent pour la plupart une activation constitutionnelle de la protéine :

- Exon 14

Une mutation germinale R988C (*C2962T*) a été retrouvée. L'exon 14 correspond au domaine juxta-membranaire, impliqué dans la dégradation de la protéine par poly-ubiquitination après liaison du Cbl au niveau de la tyrosine Y1021. La mutation R988C altérerait les mécanismes de régulation de la protéine (93). Cette mutation est pathogène in vitro, et intervient dans la prolifération, la motilité, et la migration cellulaire (120,133). Elle n'avait encore jamais été décrite dans les carcinomes papillaires du rein. Le patient ne présentant pas d'histoire familiale de cancer du rein, il est possible que l'anomalie retrouvée soit une mutation germinale de novo.

- Exon 16

Deux mutations somatiques touchant l'acide aminé H1112 ont été retrouvées (H1112R (*A3335G*) et H1112Y (*C3334T*)) dans notre série. L'acide aminé H1112 est situé au niveau de l'extrémité N-term de la protéine, adjacent à une région de fixation de l'ATP riche en glycine et hautement conservée (101,105). Dans la littérature, les mutations de cet acide aminé ont essentiellement été décrites à l'état germinale dans plusieurs familles de patients atteints de carcinomes papillaires du rein héréditaires, ainsi qu'à l'état somatique dans des cas sporadiques (56,97,100,101,103,105,106). En plus des deux retrouvées dans notre série, la mutation somatique H1112L a été décrite dans deux études (100,106). Dans l'une de ces études, l'un des patients était métastatique (106). La pathogénicité in vitro de ces trois mutations a été démontrée dans plusieurs articles notamment via l'étude de cellules NIH 3T3 transformées (100,101,103).

Une mutation somatique V1110I (*G3328A*) est également présente dans notre série. La mutation V1110I est décrite dans plusieurs études à l'état germinale, souvent chez des patients présentant des tumeurs multiples ou des syndromes de carcinomes papillaires du rein héréditaires (95–98,100,102,103). Cette mutation touche l'extrémité N-term de la protéine au niveau du domaine de liaison à l'ATP riche en glycines, hautement conservé, et induit des modifications de la structure tridimensionnelle du domaine correspondant à la boucle d'activation permettant de libérer

l'encombrement stérique qui empêche l'ATP de se fixer. Ceci conduit à une activation constitutive du récepteur (96,98,100). Plusieurs articles démontrent également la pathogénicité de cette altération via l'étude in vitro de cellules NIH 3T3 transformées, voire via des études in silico (95,100,102,103). Une mutation homologue du récepteur tyrosine kinase v-erbB est aussi connue (p.Val157Leu), et a pour effet d'augmenter l'activité kinase et le potentiel oncogène de la protéine (98,100,102).

- Exon 17

Dans notre série, aucune mutation n'a été retrouvée dans l'exon 17. Quatre articles présentent des carcinomes papillaires du rein porteurs de mutations de l'exon 17 de MET (68,95,97,99). La mutation M1149T est décrite dans l'article de Schmidt et al. (99) chez deux familles parmi neuf atteintes de carcinomes papillaires héréditaires, et dans deux séries de 34 et 35 patients atteints de carcinomes papillaires de type 1 appartenant ou non à des familles atteintes de carcinomes papillaires héréditaires (68,97). Les mutations H1180Y et S1159W sont décrites dans une série de 51 patients atteints de carcinomes papillaires de type 1 sans contexte héréditaire (95).

- Exon 18

Deux mutations somatiques L1213F (*C3637T*) ont été découvertes dans notre série. Deux études retrouvent des mutations L1213V/F/I à l'état somatique dans des carcinomes papillaires du rein (95,99). L'acide aminé L1213 est situé au niveau du site catalytique de la protéine (100). La pathogénicité des mutations touchant ce acide aminé a été démontré in vivo (étude de cellules NIH 3T3 transformées) et in vitro (95,134).

Dans l'étude de Wadt et al, l'une des tumeurs porteuse d'une mutation V1110I avait un aspect histologique similaire à celle du patient n°5 : elle était constituée de deux contingents de carcinomes papillaires de type 1 et 2 accolés l'un à l'autre mais non mélangés (98).

- Exon 19

Deux mutations somatiques touchant l'acide aminé Y1248 ont été trouvées (Y1248N (*T3742A*), qui n'avait jamais été décrite, et Y1248H (*T3742C*)). Les mutations survenant à ce niveau modifient la conformation de la boucle d'activation, où se situe Y1248, et favorisent le passage en forme active de la protéine (100). Les altérations de cet acide aminé (Y1248C, Y1248D, et Y1248H) sont décrites dans plusieurs articles (95,97,99,100). Des études in vivo (utilisant des cellules NIH 3T3 transformées) et in silico ont apporté des preuves de la pathogénicité de ces mutations (95,100). Cette affirmation est renforcée par le fait que quatre mutations différentes touchant l'acide aminé Y1248 ont pu être trouvées dans des carcinomes papillaires du rein, indiquant que ce site est important pour la régulation de la protéine.

Une mutation somatique V1238I (*G3712A*) a été découverte. Cette mutation a été décrite dans deux études à l'état germlinal (99,100). L'acide aminé V1238 se situe en N-term, proche de la boucle d'activation (100). Le potentiel pathogène de la mutation V1238I a été démontré in vitro dans un article (73).

La mutation somatique M1268L (*A3802C*) est également présente dans notre série. Cette mutation n'a encore jamais été décrite. Par contre, la mutation M1268T, qui altère le même acide aminé, est décrite dans de nombreuses études (95–97,99,100,103). L'acide aminé M1268 se trouve au niveau de la boucle P+1 du domaine kinase, impliqué dans la reconnaissance du substrat (73,100,103). Plusieurs études ont démontré in vivo ou in vitro la pathogénicité de cette altération, qui semble d'ailleurs être la mutation de MET la plus à risque oncogénique (73,95,100,103,112,134). De plus, le codon altéré est également le lieu d'une mutation homologue M918T de RET, connu pour être responsable de la néoplasie endocrinienne multiple de type 2b et des carcinomes médullaires de la thyroïde (99).

On peut également ajouter que le fait qu'il existe des familles atteintes de carcinomes papillaires héréditaires avec une mutation du gène MET permet de supposer que ces mutations puissent avoir un rôle important dans l'oncogenèse des carcinomes papillaires du rein, voire qu'elles puissent dans certains cas être des mutations driver (97–101,105,120).

#### **D.4.5. Intérêt thérapeutique des mutations du gène MET dans les carcinomes papillaires du rein**

Plusieurs données plaident en faveur de l'utilité thérapeutique de la recherche de mutations du gène MET dans les carcinomes papillaires du rein.

Tout d'abord, même si les carcinomes papillaires sont des tumeurs de bon pronostic, il en existe quand même un faible pourcentage qui évoluent mal, généralement des carcinomes papillaires de type 2. Or, dans notre série, d'une part, 80% des tumeurs mutées étaient des carcinomes papillaires de type 2, et d'autre part, deux des dix tumeurs mutées avaient un pronostic défavorable à court terme, et auraient donc pu potentiellement bénéficier de biothérapies ciblant MET, et ce d'autant plus que les biothérapies actuellement disponibles dans les carcinomes papillaires du rein ne sont pas aussi efficaces que dans les carcinomes à cellules claires (91,93,118,120,121). En effet, ces thérapies ciblent des anomalies principalement impliquées dans les carcinomes à cellules claires, et n'ont pas été développées pour être efficaces sur les carcinomes papillaires du rein. Les mutations du gène MET pourraient donc expliquer en partie la résistance aux biothérapies des carcinomes papillaires du rein.

De plus, la pathogénicité de plusieurs mutations du gène MET est actuellement démontrée. Certains auteurs décrivent également des mutations driver conduisant à une addiction oncogénique dans des mutations du site d'épissage de l'exon 14 de MET touchant les cancers du poumon, avec des patients

répondeurs au traitement par Crizotinib. Les mutations impliquées altèrent fréquemment l'exon 14 du gène MET (120–122,135).

Il faut cependant noter que toutes les mutations de MET ne réagissent probablement pas de la même façon aux potentielles biothérapies, certaines pouvant par exemple conférer une sensibilité ou une résistance au traitement (96,136).

Très récemment, Stein et al. (106) donne un exemple de l'intérêt thérapeutique de la recherche de mutations du gène MET dans les carcinomes papillaires du rein : son étude décrit un patient atteint d'un carcinome papillaire de type 1 présentant des métastases ganglionnaires, hépatiques, et pulmonaires en situation d'échec thérapeutique (progression de la maladie sous Tivantinib, un inhibiteur de MET non compétitif de l'ATP). Après recherche de mutations dans un panel de gènes cibles par NGS, une mutation H1112L de MET a été trouvée. Après deux mois de traitement par Crizotinib, un inhibiteur compétitif de MET, une régression partielle des lésions métastatiques était observée.

Des essais de phase 2 montrent aussi une réponse des carcinomes papillaires du rein après traitement par foretinib (122). La présence dans ces tumeurs de fréquents gains ou duplication du gène MET pourrait en plus optimiser l'effet des traitements ciblant MET (120).

## D.5. PERSPECTIVES

Le faible taux de mutation du gène MET dans les carcinomes papillaires du rein, combiné au faible taux de patients qui évoluent défavorablement, et à la variété des anomalies de MET pose le problème de la difficulté et du rapport coût/bénéfice de la recherche de ces anomalies chez les patients. Les techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS) pourraient apporter un élément de réponse à ces questions, puisqu'elles permettent de séquencer en entier plusieurs gènes, et pourrait donc permettre l'accès aux thérapies personnalisées sur les anomalies moléculaires spécifiques d'une tumeur d'un patient (106,129). De plus, des essais thérapeutiques complémentaires de l'étude AcSé (70), impliquant des biothérapies ciblant la voie MET dans les carcinomes papillaires du rein doivent encore être développés pour savoir si ces thérapies ont un réel bénéfice chez les patients. La classification des carcinomes papillaires du rein devrait également être affinée, grâce à des techniques moléculaires notamment, afin de rendre compte de l'hétérogénéité des carcinomes papillaires de type 2, et d'expliquer l'existence des carcinomes papillaires hybrides (129).

## E) CONCLUSION

Les carcinomes papillaires du rein sont le deuxième type histologique le plus fréquent parmi les cancers à cellules rénales. Il s'agit d'un groupe hétérogène de tumeurs, comportant plusieurs entités, certaines de description très récente. Ces cancers sont en général de bon pronostic, mais quelques cas évoluent mal. L'identification de facteurs de mauvais pronostic et la recherche d'anomalies moléculaires chez ces patients permettraient d'utiliser de nouvelles biothérapies spécifiques aux carcinomes papillaires du rein.

Le but de notre étude était d'une part de décrire les caractéristiques morphologiques, immunohistochimiques, et histopronostiques des carcinomes papillaires du rein sur une large cohorte de patients, et d'autre part de rechercher des mutations du gène MET dans ces tumeurs.

L'étude est rétrospective, et porte sur 100 carcinomes papillaires du rein chez 90 patients pris en charge au centre hospitalier Lyon Sud entre 2008 et 2014. Notre étude anatomo-clinique est en accord avec les données de la littérature et confirme :

- Le caractère homogène et le bon pronostic des carcinomes papillaires de type 1. Ces carcinomes sont d'architecture tubulo-papillaire, avec des cellules de petite taille, basophiles, de bas grade de Fühman ou d'ISUP, sans pseudo-stratifications, et contiennent des macrophages spumeux (69,7%) et parfois des psammomes (33,3%). En immunohistochimie, ils expriment la CK 7 (100%) et la p504s (100%) de façon diffuse et intense.
- Le caractère plus hétérogène des carcinomes papillaires de type 2, dont l'évolution peut quelquefois être défavorable. Ces carcinomes sont également d'architecture tubulo-papillaire, parfois solide, et peuvent présenter des zones sarcomatoïdes ou rhabdoïdes dans les formes agressives. Les cellules sont éosinophiles, de grande taille, avec des pseudo-stratifications, et comportent un noyau de haut grade de Fühman ou d'ISUP. Parfois, des cellules éosinophiles pâles (48,3%) ou basophiles (17,2%) sont également présentes. Des macrophages spumeux (63,8%) et des psammomes (34,5%) peuvent aussi être visualisés. En immunohistochimie, ils expriment la CK 7 de façon moins constante (82,8%), moins diffuse, et moins intense que les carcinomes papillaires de type 1. La p504s reste exprimée de façon diffuse et intense (100%).
- L'existence d'un groupe hétérogène de carcinomes papillaires « hybrides », qui rassemblent des caractéristiques des deux types de carcinomes papillaires, mais qui nécessitent de plus amples investigations pour être reconnus et classés de façon plus précise.

- Le caractère homogène et l'excellent pronostic associé aux carcinomes papillaires oncocytaires et aux carcinomes papillaires à cellules claires.

L'analyse statistique réalisée permet l'identification de facteurs de mauvais pronostics: un haut stade UICC, un grade de Fühman ou d'ISUP supérieur ou égal à 3, la présence d'un contingent sarcomatoïde, d'embolies vasculaires, de nécrose, ou d'un index mitotique supérieur à 2. Les analyses de survie globale et sans récurrence confirment le bon pronostic associé aux carcinomes papillaires de type 1 (absence de survenue d'événements défavorables au cours des 27,8 mois de suivi moyen), et le pronostic plus défavorable associé aux carcinomes papillaires de type 2 (survenue de 12% de décès et de 17,2% de décès ou récurrence de la maladie au cours des 27,3 mois de suivi moyen).

Du point de vue moléculaire, notre étude montre :

- L'utilité de la PCR HRM pour la recherche de mutations connues du gène MET, utilisable sur prélèvements congelés ou fixés en formol tamponné.
- La présence de 10% de carcinomes papillaires du rein, quelle que soit la variante, porteurs d'une mutation du gène MET. Ces mutations surviennent dans les exons 14, 16, 18, et 19, touchent des points clés du fonctionnement de la protéine MET, et entraînent pour la plupart son activation constitutive.
- La description de trois nouvelles mutations de MET dans les carcinomes papillaires du rein (R988C dans l'exon 14, et Y1248N et M1268L sur l'exon 19).
- A l'opposé de ce qui est décrit dans la littérature, la survenue de ces mutations dans 80% des cas dans des carcinomes papillaires de type 2, qui ont le plus mauvais pronostic, ainsi que l'absence de ces mutations dans les carcinomes papillaires oncocytaires et à cellules claires.
- Le pronostic potentiellement plus favorable des carcinomes papillaires porteurs d'une mutation du gène MET par rapport aux carcinomes papillaires non mutés. Cependant, il semblerait que le pronostic soit dépendant de la mutation impliquée.

Ces données plaident pour l'ouverture d'essais cliniques testant les biothérapies anti-MET sur les carcinomes papillaires porteurs d'une mutation du gène MET, et ce, d'autant plus que le nombre d'anomalies moléculaires du gène MET potentiellement pathogènes diagnostiquées s'accroîtra probablement au fil du temps, grâce notamment à l'évolution technologique apportée par les techniques de NGS.

Le Président de la thèse,  
*Professeur Alexandra Traverse-Glehen*  
*Signature*  
GROUPEMENT HOSPITALIER SUD  
CENTRE HOSPITALIER LYON SUD  
69395 PIERRE BENITE Cedex  
Centre de Biologie Sud - Bât. 3D  
Service Anatomie et Cytologie Pathologiques  
**Pr. Alexandra TRAVERSE-GLEHEN**

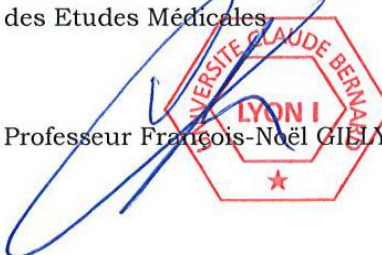
Vu et permis d'imprimer  
Lyon, le **21 SEP. 2015**

VU :  
Le Doyen de la Faculté de Médecine  
Lyon-Est



Professeur Jérôme ETIENNE

VU :  
Pour Le Président de l'Université  
Le Président du Comité de Coordination  
des Etudes Médicales



Professeur François-Noël GIELLY

## **F) ANNEXES**

**Annexe 1 :** caractéristiques cliniques et moléculaires des 10 patients porteurs d'un carcinome papillaire MET muté

**Annexe 2 :** Architecture et caractéristiques anatomopathologiques des axes papillaires des 10 carcinomes papillaires porteurs d'une mutation de MET

**Annexe 3 :** Cytologie et caractéristiques anatomopathologiques du stroma des 10 carcinomes papillaires porteurs d'une mutation de MET

**Annexe 4 :** Caractéristiques immunologiques des 10 carcinomes papillaires porteurs d'une mutation du gène MET

**Annexe 5 :** Caractéristiques pronostiques des 10 carcinomes papillaires porteurs d'une mutation de MET, et évolution des patients

**Annexe 6 :** Liste des patients inclus dans l'étude (1)

**Annexe 6 :** Liste des patients inclus dans l'étude (2)

**Annexe 6 :** Liste des patients inclus dans l'étude (3)

**Annexe 1 : caractéristiques cliniques et moléculaires des 10 patients porteurs d'un carcinome papillaire MET muté**

| N° du patient | N° Diamic | Age    | Sexe | Traitement                                            | Nombre de tumeurs | Insuffisance rénale | Mutation / protéine | Mutation / ADN | Exon | Statut    |
|---------------|-----------|--------|------|-------------------------------------------------------|-------------------|---------------------|---------------------|----------------|------|-----------|
| 1             | 12SH02856 | 67 ans | F    | Tumorectomie rénale droite                            | 1                 | NA                  | p.H1112R            | c.3335A>G      | 16   | Somatique |
| 2             | 12SH11879 | 47 ans | M    | Tumorectomie rénale gauche                            | 1                 | NA                  | p.H1112Y            | c.3334C>T      | 16   | Somatique |
| 3             | 09SH06253 | 61 ans | M    | Tumorectomie rénale droite                            | 1                 | NA                  | p.V1110I            | c.3328G>A      | 16   | Somatique |
| 4             | 08SH05170 | 46 ans | F    | Néphrectomie droite                                   | 1                 | NA                  | p.L1213F            | c.3637C>T      | 18   | Somatique |
| 5             | 10SH09582 | 73 ans | M    | Néphrectomie droite élargie<br>+ Sutent puis Afinitor | 1                 | Non                 | p.L1213F            | c.3637C>T      | 18   | Somatique |
| 6             | 12SH07674 | 55 ans | M    | Tumorectomie gauche                                   | 1                 | Non                 | p.Y1248N            | c.3742T>A      | 19   | Somatique |
| 7             | 12SH12615 | 72 ans | M    | Tumorectomie gauche                                   | 1                 | légère              | p.Y1248H            | c.3742T>C      | 19   | Somatique |
| 8             | 14SH08383 | 57 ans | M    | Tumorectomie gauche                                   | 1                 | Non                 | p.V1238I            | c.3712G>A      | 19   | Somatique |
| 9             | 14SH08041 | 36 ans | F    | Tumorectomie gauche                                   | 1                 | Non                 | p.M1268L            | c.3802A>C      | 19   | Somatique |
| 10            | 10SH00746 | 87 ans | M    | Néphrectomie droite élargie                           | 1                 | modérée             | p.R988C             | c.2962C>T      | 14   | Germinele |

**Annexe 2 : Architecture et caractéristiques anatomopathologiques des axes papillaires des 10 carcinomes papillaires porteurs d'une mutation de MET**

| Patient n°              |                | 1    | 2    | 3    | 4   | 5   | 6    | 7   | 8    | 9   | 10  |
|-------------------------|----------------|------|------|------|-----|-----|------|-----|------|-----|-----|
| <b>Architecture</b>     | Papillaire     | 100% | 100% | 100% | 70% | 30% | 100% | 75% | 100% | 70% | 5%  |
|                         | Tubulaire      | -    | -    | -    | 10% | 30% | -    | 25% | -    | -   | 5%  |
|                         | Solide         | -    | -    | -    | -   | -   | -    | -   | -    | -   | -   |
|                         | Gloméruloïde   | -    | -    | -    | 20% | -   | -    | -   | -    | 30% | -   |
|                         | Alvéolaire     | -    | -    | -    | -   | -   | -    | -   | -    | -   | -   |
|                         | Sarcomatoïde   | -    | -    | -    | -   | 39% | -    | -   | -    | -   | 90% |
|                         | Rhabdoïde      | -    | -    | -    | -   | 1%  | -    | -   | -    | -   | 90% |
| <b>Axes papillaires</b> | Inflammatoires | +    | +    | -    | +   | -   | +    | +   | -    | -   | +   |
|                         | Fibreux        | +    | +    | -    | +   | +   | +    | +   | -    | +   | -   |
|                         | Epais          | +    | -    | -    | -   | -   | -    | -   | -    | -   | -   |
|                         | Minces         | +    | +    | +    | +   | +   | +    | +   | +    | +   | +   |
|                         | Colloïdes      | -    | -    | -    | -   | -   | -    | -   | +    | -   | -   |
|                         | Myxoïdes       | -    | -    | -    | +   | +   | -    | +   | +    | -   | -   |
|                         | Macrophages    | -    | 3+   | 3+   | 1+  | 1+  | 3+   | 3+  | 1+   | 2+  | -   |

**Annexe 3 : Cytologie et caractéristiques anatomopathologiques du stroma des 10 carcinomes papillaires porteurs d'une mutation de MET**

| Patient n°       |                             | 1    | 2    | 3  | 4  | 5    | 6   | 7    | 8    | 9   | 10  |
|------------------|-----------------------------|------|------|----|----|------|-----|------|------|-----|-----|
| <b>Cytologie</b> | Pseudo-stratifications      | +    | +    | -  | -  | -    | +   | -    | -    | +   | +   |
|                  | Cytoplasme basophile        | -    | +    | -  | +  | +    | +   | -    | +    | +   | -   |
|                  | Cytoplasme éosinophile      | +    | +    | +  | -  | +    | +   | +    | -    | +   | +   |
|                  | Cytoplasme éosinophile pâle | +    | -    | +  | +  | -    | +   | -    | +    | +   | +   |
|                  | Abondance du cytoplasme     | 2,5+ | 1,5+ | 2+ | 1+ | 1,5+ | 3+  | 3+   | 1,5+ | 2+  | 3+  |
|                  | Hémosidérine cytoplasmique  | -    | -    | -  | -  | +    | +   | -    | -    | -   | +   |
|                  | Cellules claires            | 10%  | -    | -  | -  | -    | 5%  | -    | 10%  | 10% | 5%  |
|                  | Oncocytes                   | -    | -    | -  | -  | -    | -   | 100% | -    | -   | -   |
| <b>Stroma</b>    | Macrophages                 | -    | 3+   | 3+ | 1+ | 1+   | 3+  | 3+   | 1+   | 2+  | -   |
|                  | Psammomes                   | +    | +    | +  | +  | +    | -   | +    | -    | +   | -   |
|                  | Calcifications              | -    | +    | -  | -  | -    | +   | -    | +    | -   | +   |
|                  | Ossifications               | -    | -    | -  | -  | -    | -   | -    | -    | -   | +   |
|                  | Hémorragie                  | +    | -    | -  | +  | -    | +   | -    | -    | -   | +   |
|                  | Nécrose                     | -    | -    | -  | 2% | 40%  | 10% | -    | -    | -   | 50% |
|                  | Inflammation                | +    | +    | -  | +  | -    | +   | +    | -    | -   | +   |
|                  | Fibrose                     | +    | +    | -  | +  | +    | +   | +    | -    | +   | +   |

**Annexe 4 : Caractéristiques immunologiques des 10 carcinomes papillaires porteurs d'une mutation  
du gène MET**

| Patient n°   |                                  | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    | 7    | 8    | 9    | 10   |
|--------------|----------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| <b>CK 7</b>  | Pourcentage de cellules marquées | 50%  | 100% | 80%  | 100% | 100% | 95%  | 100% | 100% | 80%  | 20%  |
|              | Intensité du signal              | 2,5+ | 3+   | 3+   | 3+   | 3+   | 2,5+ | 3+   | 3+   | 2+   | 1+   |
| <b>p504s</b> | Pourcentage de cellules marquées | 80%  | 100% | 100% | 100% | 60%  | 95%  | 100% | 100% | 100% | 100% |
|              | Intensité du signal              | 3+   | 3+   | 3+   | 3+   | 1,5+ | 2,5+ | 3+   | 3+   | 3+   | 3+   |
| <b>MET</b>   | Pourcentage de cellules marquées | 80%  | 70%  | 100% | 60%  | 90%  | 100% | 100% | 100% | 95%  | 0%   |
|              | Intensité du signal              | 1+   | 1,5+ | 2+   | 1+   | 1,5+ | 2+   | 1,5+ | 3+   | 1,5+ | 0    |

**Annexe 5 : Caractéristiques pronostiques des 10 carcinomes papillaires porteurs d'une mutation de MET, et évolution des patients**

| Patient n°               |                              | 1  | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  | 8  | 9  | 10  |
|--------------------------|------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|
| <b>Type histologique</b> | Type                         | 2  | 2  | 2  | 1  | 2  | 2  | 2  | 1  | 2  | 2   |
|                          | Tumeur hybride               | -  | B1 | -  | -  | +  | B2 | -  | A  | B2 | -   |
| <b>Stade</b>             | Taille (mm)                  | 25 | 25 | 39 | 80 | 45 | 50 | 35 | 22 | 31 | 120 |
|                          | Stade T au diagnostic        | 1a | 1a | 1a | 2a | 3a | 1b | 1a | 1a | 1a | 3a  |
|                          | Stade N au diagnostic        | 0  | 0  | 0  | 0  | +  | 0  | 0  | 0  | 0  | +   |
|                          | Stade M au diagnostic        | 0  | 0  | 0  | 0  | +  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0   |
|                          | Emboles vasculaires          | -  | -  | -  | -  | +  | -  | -  | -  | -  | +   |
|                          | Invasion graisse péri-rénale | -  | -  | -  | -  | +  | -  | -  | -  | -  | +   |
|                          | Invasion graisse du hile     | -  | -  | -  | -  | +  | -  | -  | -  | -  | -   |
|                          | Invasion veine rénale        | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -   |
| <b>Grade</b>             | Führman                      | 3  | 3  | 3  | 2  | 4  | 3  | 3  | 2  | 3  | 4   |
|                          | ISUP                         | 3  | 3  | 3  | 2  | 4  | 3  | 3  | 2  | 3  | 4   |
|                          | Mitoses                      | 0  | 0  | 0  | 0  | 2  | 0  | 0  | 0  | 0  | 5   |
| <b>Evolution</b>         | Décès                        | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | +   |
|                          | Ganglionnaire                | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -   |
|                          | Métastatique                 | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -   |

**Annexe 6 : Liste des patients inclus dans l'étude (1)**

| <b>DIAMIC</b> | <b>Age</b> | <b>Sexe</b> | <b>Type</b> | <b>Führman</b> | <b>pT</b> | <b>N</b> | <b>M</b> | <b>Décès</b> |
|---------------|------------|-------------|-------------|----------------|-----------|----------|----------|--------------|
| 14SH01434     | 48         | H           | 2           | 4              | 3a        | 1        | 1        | Non          |
| 09SH06253     | 61         | H           | 2           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 13SH05313     | 70         | H           | 2           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 11SH02687     | 31         | H           | oncocytaire | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 14SH08041     | 36         | F           | 2           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 11SH06261     | 50         | H           | clair       | 2              | 2a        | 0        | 0        | Non          |
| 12SH00962     | 51         | H           | clair       | 2              | 1b        | 0        | 0        | Non          |
| 12SH00962     | 51         | H           | clair       | 2              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 12SH04815     | 69         | H           | 2           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 12SH10960     | 59         | F           | 2           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 12SH11879     | 47         | H           | 2           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 10SH11288     | 73         | H           | 2           | 3              | 1b        | 0        | 0        | Non          |
| 13SH10863     | 77         | H           | 2           | 4              | 3a        | 1        | 0        | Non          |
| 13SH04533     | 79         | H           | 2           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 10SH08322     | 61         | H           | 2           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 09SH11543     | 60         | H           | 1           | 2              | 1b        | 0        | 0        | Non          |
| 09SH11543     | 60         | H           | 1           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 14SH08417     | 60         | H           | 1           | 2              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 09SH09549     | 60         | F           | 2           | 3              | 3a        | 1        | 1        | Oui          |
| 14SH05819     | 79         | H           | 2           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 14SH05819     | 79         | H           | oncocytaire | 2              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 08SH08189     | 72         | F           | 1           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 13SH06388     | 71         | H           | 1           | 2              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 10SH09800     | 58         | H           | 2           | 3              | 3a        | 0        | 0        | Non          |
| 12SH01533     | 71         | F           | 2           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 09SH10877     | 55         | H           | 2           | 3              | 1b        | 0        | 0        | Non          |
| 12SH12064     | 68         | H           | 1           | 2              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 13SH11835     | 77         | H           | 1           | 3              | 1b        | 0        | 0        | Non          |
| 12SH06934     | 54         | H           | 2           | 3              | 2b        | 0        | 0        | Non          |
| 13SH04898     | 52         | H           | 1           | 2              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 10SH07275     | 53         | H           | 2           | 3              | 1b        | 0        | 0        | Non          |
| 10SH02663     | 73         | F           | 2           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 13SH03204     | 50         | H           | 1           | 2              | 1b        | 0        | 0        | Non          |
| 13SH03415     | 47         | H           | 2           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 10SH00746     | 87         | H           | 2           | 4              | 3a        | 1        | 0        | Oui          |
| 11SH09299     | 87         | H           | 2           | 3              | 2a        | 0        | 0        | Non          |
| 11SH06687     | 17         | F           | 2           | 3              | 1b        | 0        | 0        | Non          |
| 10SH06611     | 54         | F           | 2           | 3              | 3a        | 0        | 0        | Non          |
| 10SH06611     | 54         | F           | 2           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 12SH07674     | 55         | H           | 2           | 3              | 1b        | 0        | 0        | Non          |
| 11SH10551     | 65         | H           | 1           | 2              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 08SH05170     | 46         | F           | 1           | 2              | 2a        | 0        | 0        | Non          |
| 13SH04720     | 63         | H           | 2           | 4              | 3a        | 1        | 0        | Non          |

**Annexe 6 : Liste des patients inclus dans l'étude (2)**

| <b>DIAMIC</b> | <b>Age</b> | <b>Sexe</b> | <b>Type</b> | <b>Führman</b> | <b>pT</b> | <b>N</b> | <b>M</b> | <b>Décès</b> |
|---------------|------------|-------------|-------------|----------------|-----------|----------|----------|--------------|
| 10SH00474     | 51         | H           | 2           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 12SH00017     | 60         | H           | 1           | 2              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 09SH03448     | 60         | F           | 1           | 2              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 12SH05437     | 68         | F           | 1           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 11SH03199     | 72         | H           | 1           | 2              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 11SH03199     | 72         | H           | 2           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 13SH04031     | 52         | H           | 2           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 13SH01779     | 60         | H           | 2           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 12SH00225     | 81         | H           | 2           | 3              | 3a        | 0        | 0        | Oui          |
| 10SH00154     | 75         | F           | 2           | 4              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 12SH12615     | 72         | H           | 2           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 11SH05560     | 69         | H           | 1           | 2              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 12SH09944     | 76         | H           | 1           | 3              | 2a        | 0        | 0        | Non          |
| 11SH07591     | 63         | H           | 1           | 3              | 1b        | 0        | 0        | Non          |
| 09SH02450     | 66         | H           | 1           | 4              | 1b        | 0        | 0        | Non          |
| 11SH04674     | 67         | H           | 2           | 3              | 3a        | 0        | 0        | Non          |
| 10SH05735     | 70         | F           | 2           | 3              | 2a        | 0        | 0        | Oui          |
| 10SH05307     | 54         | F           | 2           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 12SH06901     | 79         | H           | 2           | 3              | 3a        | 0        | 0        | Non          |
| 11SH08486     | 79         | H           | 2           | 3              | 1b        | 0        | 0        | Non          |
| 12SH08514     | 61         | F           | clair       | 2              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 12SH08514     | 61         | F           | clair       | 2              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 10SH09582     | 73         | H           | 2           | 4              | 3a        | 1        | 1        | Non          |
| 14SH08162     | 50         | H           | 1           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 08SH07307     | 68         | H           | 2           | 3              | 1b        | 0        | 0        | Non          |
| 14SH00646     | 65         | H           | 2           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 12SH04953     | 69         | F           | 1           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 08SH09586     | 54         | H           | 1           | 2              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 08SH09586     | 54         | H           | oncocytaire | 2              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 09SH10847     | 80         | H           | 2           | 3              | 3a        | 0        | 0        | Oui          |
| 10SH08792     | 70         | H           | 2           | 3              | 3a        | 0        | 0        | Non          |
| 14SH04138     | 71         | H           | 1           | 2              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 13SH06600     | 55         | H           | 1           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 10SH10629     | 66         | F           | 2           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 10SH10629     | 66         | F           | 2           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 11SH01742     | 46         | H           | 1           | 2              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 08SH08504     | 69         | H           | 2           | 3              | 1b        | 0        | 0        | Non          |
| 14SH08383     | 57         | H           | 1           | 2              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 12SH00924     | 53         | H           | 1           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 12SH08735     | 55         | F           | 2           | 3              | 2b        | 0        | 0        | Oui          |
| 08SH05066     | 60         | H           | 2           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 12SH01866     | 56         | H           | 2           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 13SH02472     | 18         | H           | 2           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |

**Annexe 6 : Liste des patients inclus dans l'étude (3)**

| <b>DIAMIC</b> | <b>Age</b> | <b>Sexe</b> | <b>Type</b> | <b>Führman</b> | <b>pT</b> | <b>N</b> | <b>M</b> | <b>Décès</b> |
|---------------|------------|-------------|-------------|----------------|-----------|----------|----------|--------------|
| 11SH00492     | 43         | H           | 1           | 2              | 2b        | 0        | 0        | Non          |
| 11SH09170     | 43         | H           | 1           | 2              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 13SH02813     | 52         | H           | 2           | 3              | 3c        | 0        | 1        | Non          |
| 11SH09170     | 79         | H           | 2           | 3              | 1b        | 0        | 0        | Non          |
| 12SH07315     | 62         | H           | 1           | 3              | 1b        | 0        | 0        | Non          |
| 13SH02910     | 80         | H           | 1           | 2              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 10SH02397     | 49         | H           | 1           | 2              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 13SH02942     | 35         | H           | 2           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 08SH10385     | 78         | F           | 2           | 3              | 1b        | 0        | 0        | Oui          |
| 12SH10524     | 55         | H           | 1           | 2              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 13SH02441     | 79         | H           | 2           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 14SH03452     | 76         | F           | 2           | 3              | 1b        | 0        | 0        | Non          |
| 10SH06138     | 49         | F           | oncocytaire | 2              | 1a        | 0        | 0        | Non          |
| 12SH02856     | 67         | F           | 2           | 3              | 1a        | 0        | 0        | Non          |

## **G) ICONOGRAPHIE**

**Planche 1 :** Carcinomes papillaires de type 1

**Planche 2 :** Carcinomes papillaires de type 2

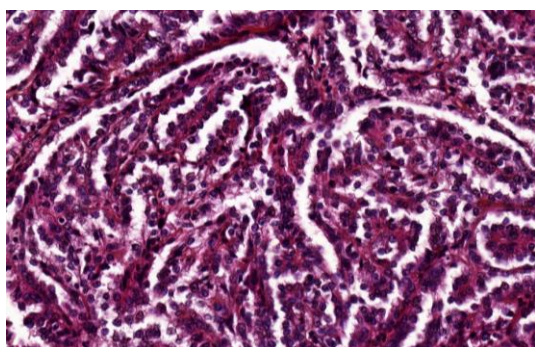
**Planche 3 :** Carcinomes papillaires à cellules claires et carcinomes papillaires oncocytaires

**Planche 4 :** Carcinomes papillaires hybrides

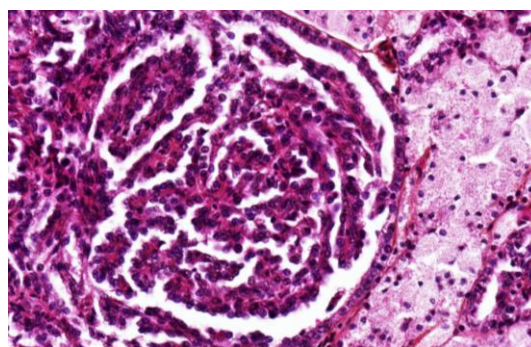
**Planche 5 :** Carcinomes papillaires MET mutés (1)

**Planche 6 :** Carcinomes papillaires MET mutés (2)

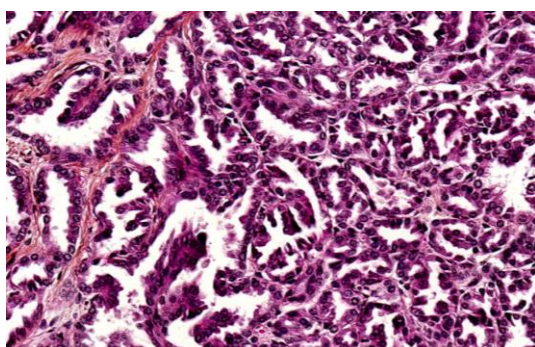
## Planche 1 : Carcinomes papillaires de type 1



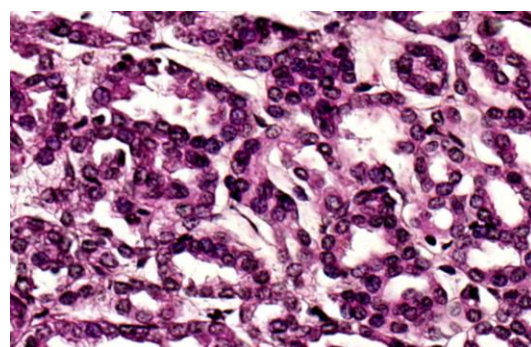
Carcinome papillaire de type 1 : architecture papillaire (HES x200)



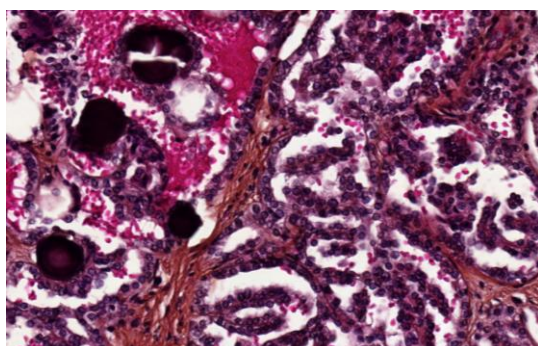
Carcinome papillaire de type 1 : architecture gloméruloïde, macrophages (HES x200)



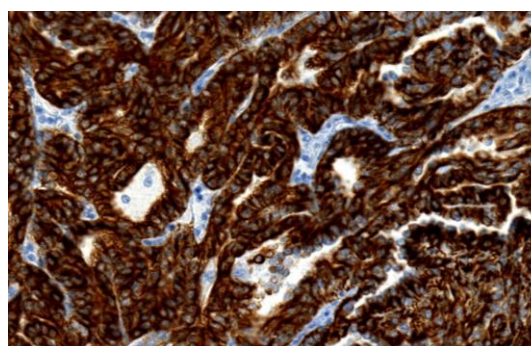
Carcinome papillaire de type 1 : axes papillaires épais (à gauche) ou fins (à droite) (HES x200)



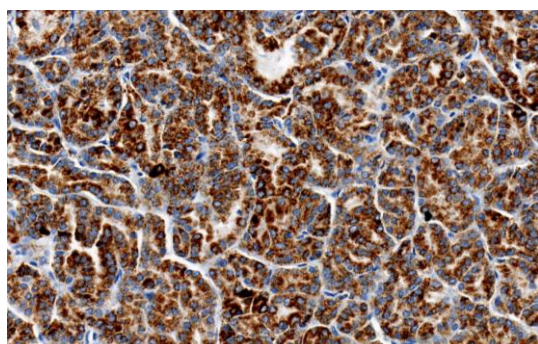
Carcinome papillaire de type 1 : petites cellules basophiles de bas grade de Fühman (HES x400)



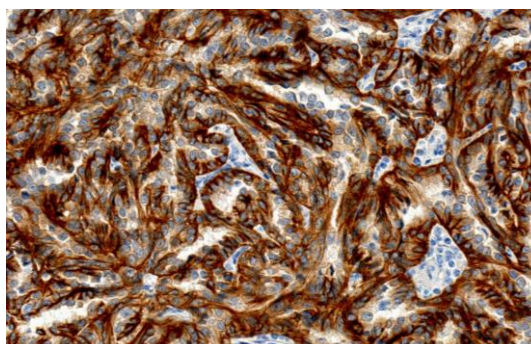
Carcinome papillaire de type 1 : psammomes (HES x200)



Carcinome papillaire de type 1 : CK 7 positive intense et diffuse (x200)

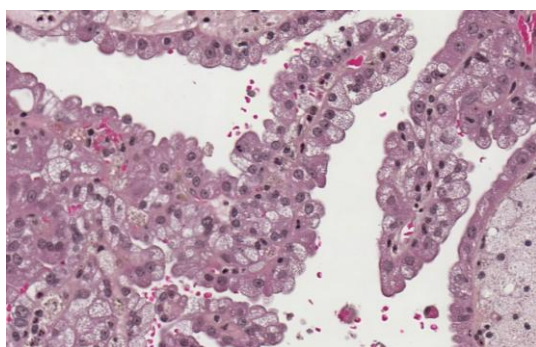


Carcinome papillaire de type 1 : p504s : marquage intense et diffus, cytoplasmique (x200)

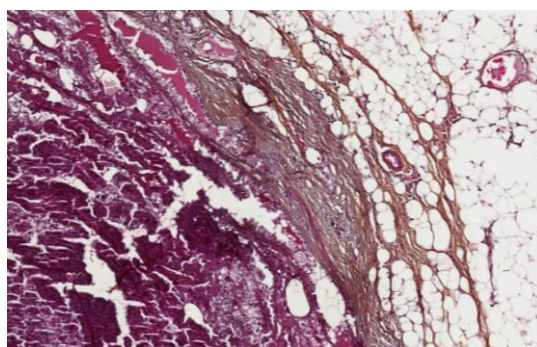


Carcinome papillaire de type 1 : c-MET : marquage intense et diffus, membranaire basolatéral et cytoplasmique (x200)

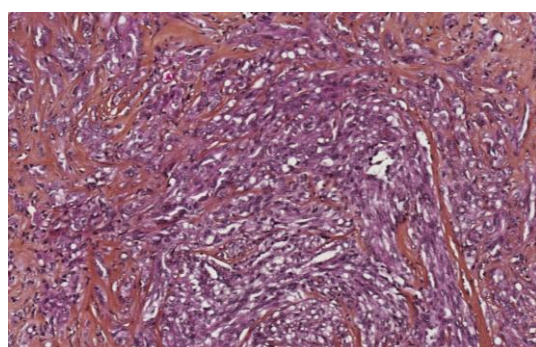
## Planche 2 : Carcinomes papillaires de type 2



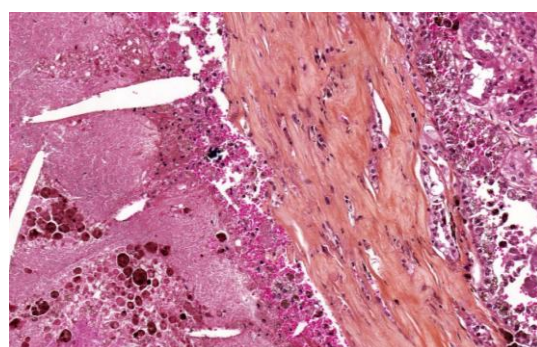
Carcinome papillaire de type 2 : papilles larges, grandes cellules éosinophiles, macrophages (HES x200)



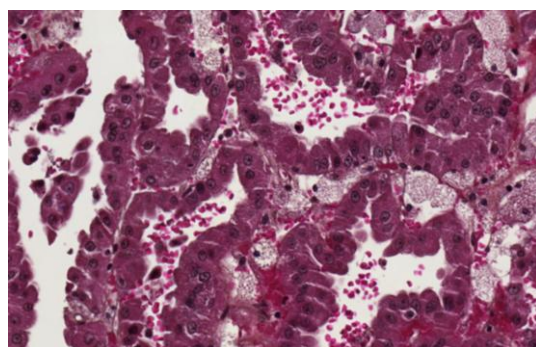
Carcinome papillaire de type 2 : envahissement de la graisse péri-rénale (HES x100)



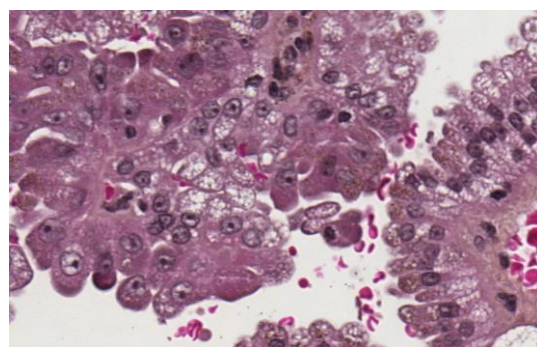
Carcinome papillaire de type 2 : contingent sarcomatoïde (HES x100)



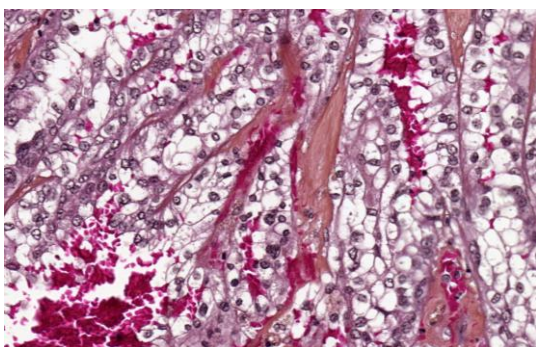
Carcinome papillaire de type 2 : nécrose (HES x100)



Carcinome papillaire de type 2 : Cellules oncocytaïres, macrophages (HES x200)

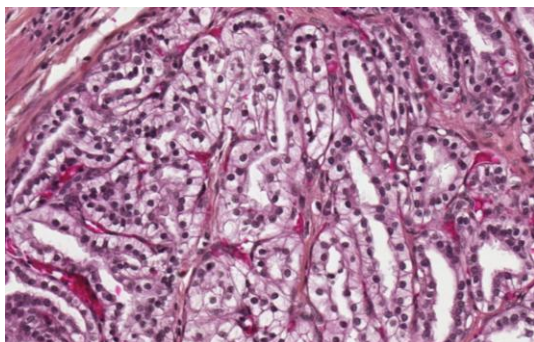


Carcinome papillaire de type 2 : Cellules éosinophiles clarifiées, nucléolées (grade 3 de Fuhrman et ISUP), contenant de l'hémosidérine (HES x400)

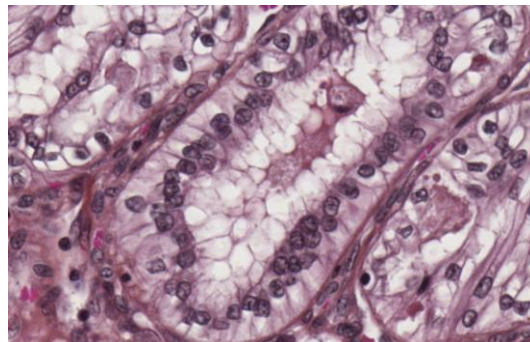


Carcinome papillaire de type 2 : Cellules claires (HES x200)

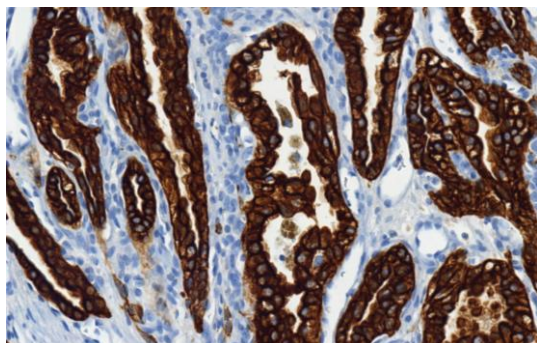
**Planche 3 :** Carcinomes papillaires à cellules claires et carcinomes papillaires oncocytaires



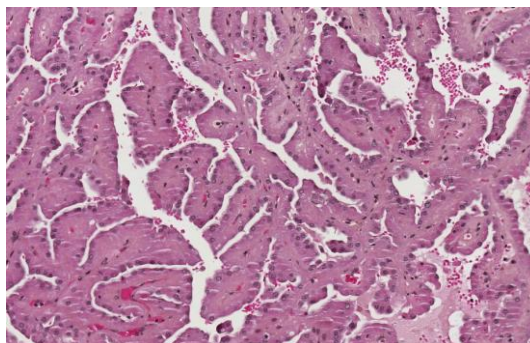
Carcinome papillaire à cellules claires : architecture tubulaire (HES x200)



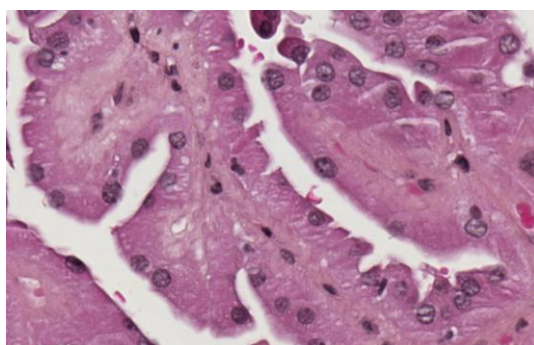
Carcinome papillaire à cellules claires : cellules claires avec des noyaux de bas grade au pôle apical (HES x400)



Carcinome papillaire à cellules claires : CK 7 positive (x200)

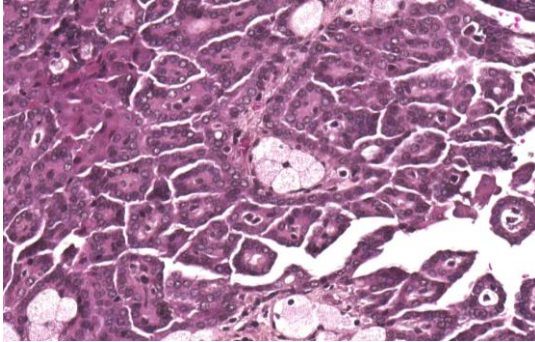


Carcinome papillaire oncocyttaire : architecture papillaire (HES x100)

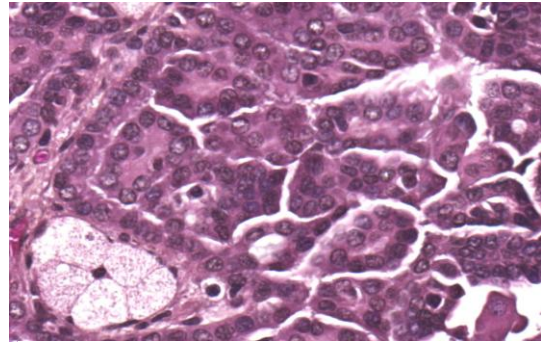


Carcinome papillaire oncocyttaire : cellules oncocytaires (HES x400)

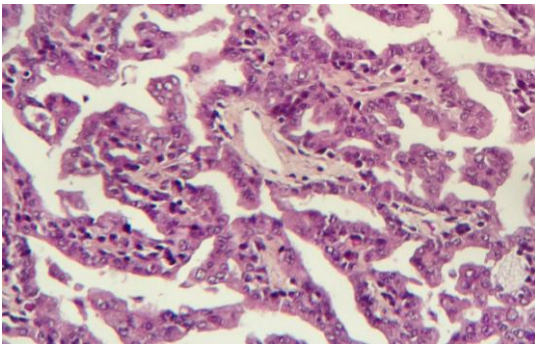
#### Planche 4 : Carcinomes papillaires hybrides



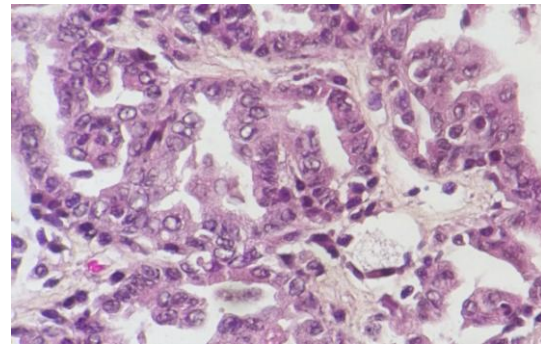
Carcinome papillaire hybride type A : aspect de carcinome papillaire de type 1 au faible grossissement (HES x200)



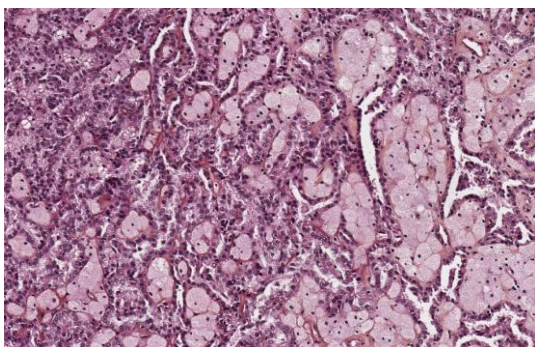
Carcinome papillaire hybride type A: petites cellules éosinophiles peu nucléolées (HES x400)



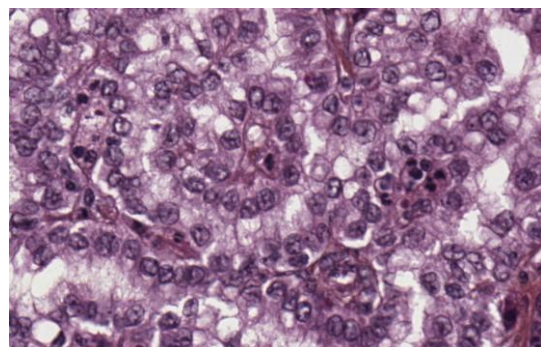
Carcinome papillaire hybride type B1 : aspect ambiguë de carcinome papillaire de type 1 ou de type 2 au faible grossissement (HES x200)



Carcinome papillaire hybride type B1 : cytoplasme abondant éosinophile (HES x400)

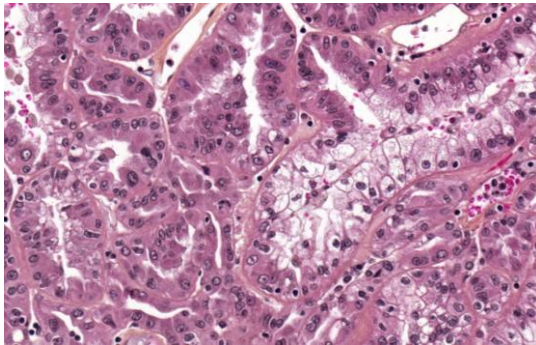


Carcinome papillaire hybride type B2 : aspect de carcinome papillaire de type 1 au faible grossissement (HES x100)

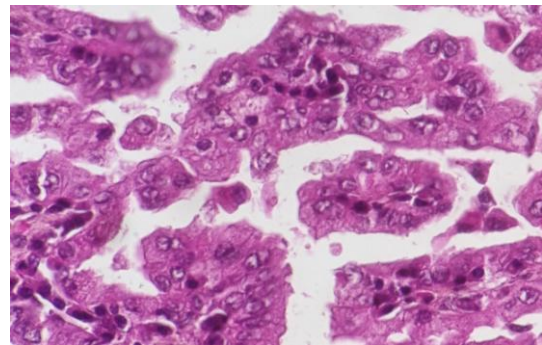


Carcinome papillaire hybride type B2 : cellules éosinophiles de grande taille clarifiées ou vacuolisées (HES x400)

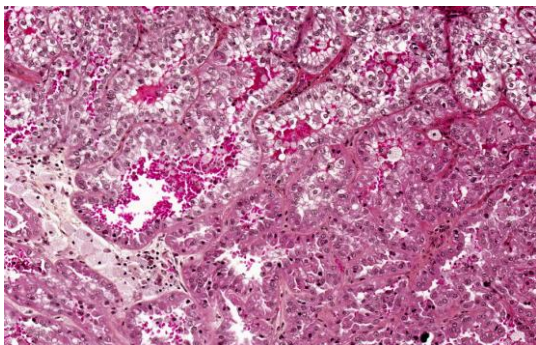
## Planche 5 : Carcinomes papillaires MET mutés (1)



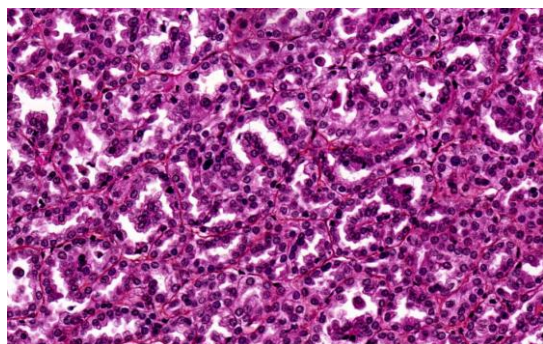
Patient n°1 (mutation H1112R) : carcinome papillaire de type 2, grade 3 de Führman (HES x200)



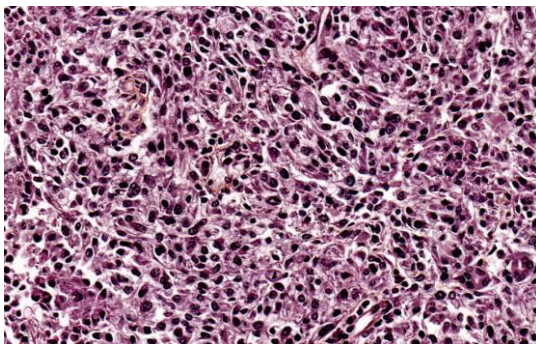
Patient n°2 (mutation H1112Y) : carcinome papillaire de type 2, grade 3 de Führman (HES x400)



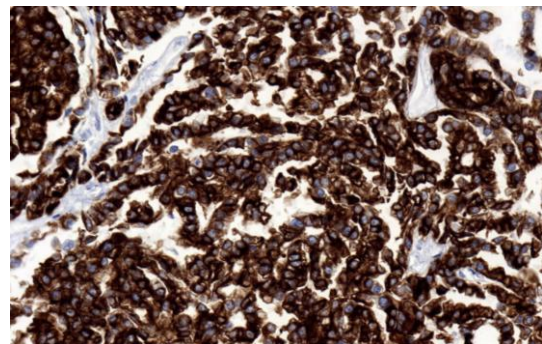
Patient n°3 (mutation V1110I) : carcinome papillaire de type 2, grade 3 de Führman (HES x100)



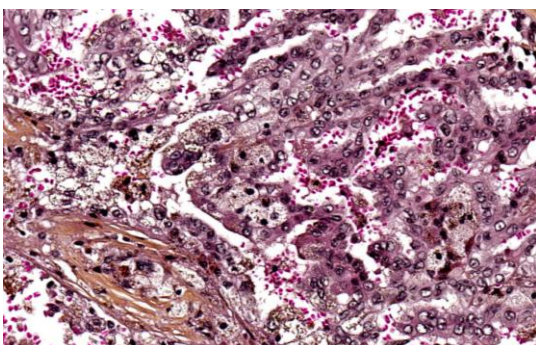
Patient n°4 (mutation L1213F) : carcinome papillaire de type 1, grade 2 de Führman (HES x200)



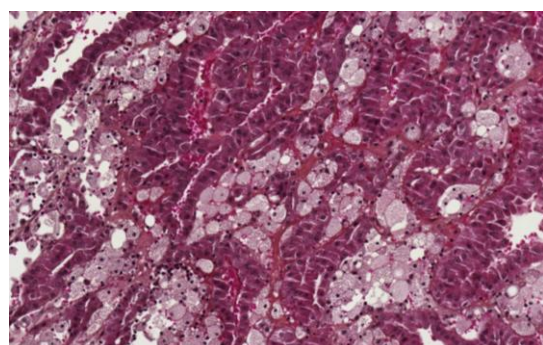
Patient n°5 (mutation L1213F) : carcinome papillaire de type 2, contingent sarcomatoïde (HES x200)



Patient n°5 (mutation L1213F) : carcinome papillaire de type 2, CK 7 positive (x200)

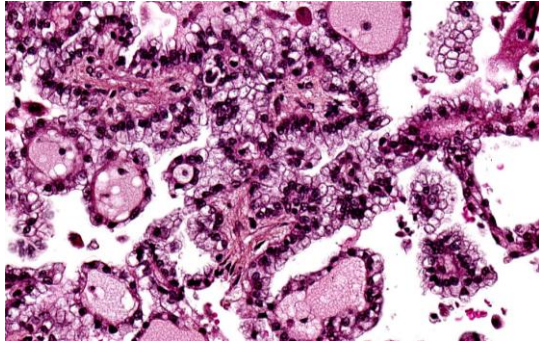


Patient n°6 (mutation Y1248N) : carcinome papillaire de type 2, grade 3 de Führman, avec hémossidéridine (HES x200)

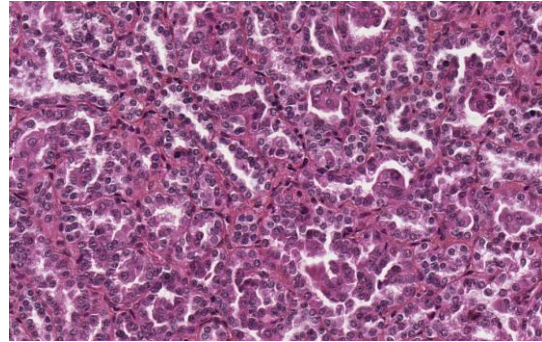


Patient n°7 (mutation Y1248H) : carcinome papillaire de type 2, grade 3 de Führman, avec oncocytes et nombreux macrophages (HES x200)

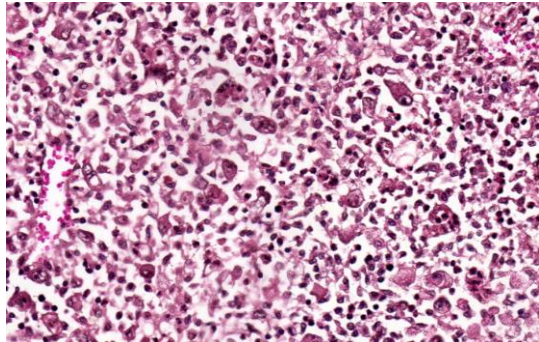
## Planche 6 : Carcinomes papillaires MET mutés (2)



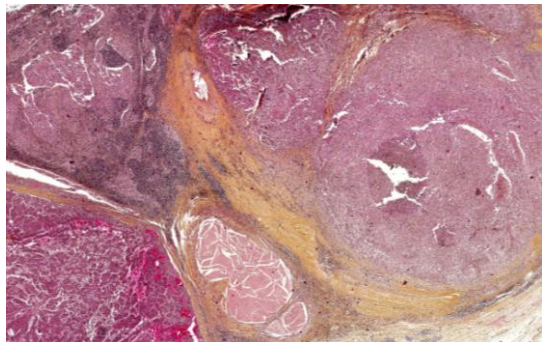
Patient n°8 (mutation V1238I) : carcinome papillaire de type 1, grade 2 de Fühman, avec cellules clarifiées (HES x200)



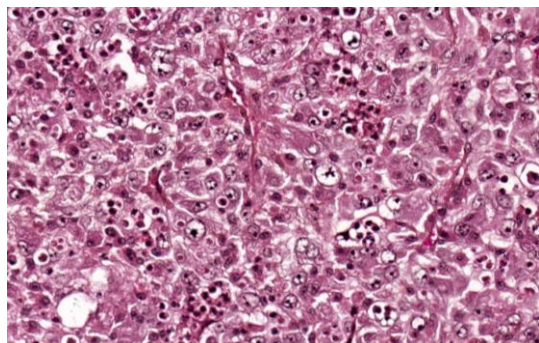
Patient n°9 (mutation M1268L) : carcinome papillaire de type 2, grade 3 de Fühman (HES x200)



Patient n°10 (mutation R988C) : carcinome papillaire de type 2, grade 4 de Fühman : contingent rhabdoïde (HES x400)



Patient n°10 (mutation R988C) : carcinome papillaire de type 2, grade 4 de Fühman : métastase ganglionnaire (HES x10)



Patient n°10 (mutation R988C) : carcinome papillaire de type 2, grade 4 de Fühman : métastase ganglionnaire (HES x200)

## H) INDEX DES FIGURES

|                                                                                                                                                                                                  |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Fig 1. Coupe frontale du rein.....                                                                                                                                                               | 9   |
| Fig 2. Classification des tumeurs du rein selon l'OMS.....                                                                                                                                       | 13  |
| Fig 3. Immunohistochimie des carcinomes rénaux en fonction de leur origine.....                                                                                                                  | 14  |
| Fig 4. Classification TNM 2009 et stades UICC correspondants.....                                                                                                                                | 30  |
| Fig 5. Résumé des gains et pertes chromosomiques retrouvées dans une série de 25 carcinomes papillaires du rein.....                                                                             | 47  |
| Fig 6. Courbe de survie chez 577 patients atteints d'un carcinome papillaire du rein.....                                                                                                        | 51  |
| Fig 7. Courbe de survie en fonction des stades N (à gauche) et M (à droite) chez 577 patients atteints d'un carcinome papillaire du rein.....                                                    | 55  |
| Fig 8. Courbe de survie en fonction du grade de Fühman chez 577 patients atteints d'un carcinome papillaire du rein.....                                                                         | 55  |
| Fig 9. Le gène MET (Les nombres indiquent le 1er nucléotide de chaque exon).....                                                                                                                 | 57  |
| Fig 10. Structure de c-MET (a) et de son ligand, HGF (b).....                                                                                                                                    | 59  |
| Fig 11. Les voies de signalisation de c-MET .....                                                                                                                                                | 61  |
| Fig 12. Modèle 3D de la forme auto-inhibée du site catalytique du domaine kinase de la protéine MET, avec la localisation des principales mutations, et de certains acides aminés d'intérêt..... | 69  |
| Fig 13. Exemple de détermination du Ct.....                                                                                                                                                      | 95  |
| Fig 14. Schéma des étapes de la PCR-HRM .....                                                                                                                                                    | 101 |
| Fig 15. Courbe « différence plot » de l'analyse HRM du prélèvement porteur de la mutation R988C .....                                                                                            | 149 |
| Fig 16. Courbe « Tm calling » de l'analyse HRM de l'échantillon porteur de la mutation R988C....                                                                                                 | 149 |
| Fig 17. Survie globale des carcinomes papillaires de type 1 et de type 2 .....                                                                                                                   | 151 |
| Fig 18. Survie globale des carcinomes papillaires MET mutés et sauvages sur l'ensemble de la population de l'étude.....                                                                          | 152 |
| Fig 19. Survie globale des carcinomes papillaires hybrides comparée à celle des carcinomes papillaires non hybrides .....                                                                        | 153 |
| Fig 20. Survie sans récurrence des carcinomes papillaires de type 1 et de type 2 .....                                                                                                           | 154 |
| Fig 21. Survie sans récurrence des carcinomes papillaires hybrides comparée à celle des carcinomes papillaires non hybrides.....                                                                 | 155 |
| Fig 22. Survie sans récurrence des carcinomes MET mutés et sauvages sur l'ensemble de la population de l'étude.....                                                                              | 156 |
| Fig 23. Survie sans récurrence des carcinomes papillaires de type 2 MET mutés et sauvages.....                                                                                                   | 157 |

## I) INDEX DES TABLEAUX

|                                                                                                                                              |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tab 1. Profil immunohistochimique des structures normales du rein .....                                                                      | 11  |
| Tab 2. Critères du grade de Führman .....                                                                                                    | 23  |
| Tab 3. Profil immunohistochimique des carcinomes papillaires du rein.....                                                                    | 38  |
| Tab 4. Résumé des caractéristiques de 40 cas de carcinomes papillaires oncocytaires .....                                                    | 44  |
| Tab 5. Résumé des études ayant retrouvé des mutations de MET dans les carcinomes papillaires du rein.....                                    | 68  |
| Tab 6. Activité et potentiel oncogénétique de lignées cellulaires et souris athymiques MET mutées..                                          | 75  |
| Tab 7. Caractéristiques histopathologiques des carcinomes papillaires rénaux c-MET mutés chez 34 patients de l'étude de Lubensky et al. .... | 78  |
| Tab 8. Expression de MET en immunohistochimie en fonction du type histologique dans les cancers du rein.....                                 | 82  |
| Tab 9. Essais cliniques portants sur les carcinomes papillaires du rein .....                                                                | 83  |
| Tab 10. Caractéristiques des anticorps utilisés pour réaliser les techniques immunohistochimiques...                                         | 92  |
| Tab 11 . Liste des amorces de PCR pour les différents exons de MET avec les mutations connues....                                            | 99  |
| Tab 12. Caractéristiques cliniques des patients de l'étude .....                                                                             | 105 |
| Tab 13. Caractéristiques des carcinomes papillaires de l'étude .....                                                                         | 106 |
| Tab 14. Données de survie des patients de l'étude.....                                                                                       | 107 |
| Tab 15. Caractéristiques cliniques des patients porteurs d'un carcinome papillaire de type 1 .....                                           | 108 |
| Tab 16. Caractéristiques architecturales des carcinomes papillaires de type 1 .....                                                          | 110 |
| Tab 17. Caractéristiques du stroma des carcinomes papillaires de type 1.....                                                                 | 111 |
| Tab 18. Caractéristiques cytologiques des carcinomes papillaires de type 1 .....                                                             | 112 |
| Tab 19. Caractéristiques immunohistochimiques des carcinomes papillaires de type 1 .....                                                     | 113 |
| Tab 20. Caractéristiques pronostiques des carcinomes papillaires de type 1 .....                                                             | 114 |
| Tab 21. Données de survie des patients porteurs de carcinomes papillaires de type 1 .....                                                    | 115 |
| Tab 22. Analyse moléculaire des carcinomes papillaires de type 1 .....                                                                       | 115 |
| Tab 23. Caractéristiques cliniques des patients porteurs d'un carcinome papillaire de type 2 .....                                           | 116 |
| Tab 24. Caractéristiques architecturales des carcinomes papillaires de type 2 .....                                                          | 118 |
| Tab 25. Caractéristiques du stroma des carcinomes papillaires de type 2.....                                                                 | 119 |
| Tab 26. Caractéristiques cytologiques des carcinomes papillaires de type 2 .....                                                             | 120 |
| Tab 27. Caractéristiques immunohistochimiques des carcinomes papillaires de type 2 .....                                                     | 121 |
| Tab 28. Caractéristiques pronostiques des carcinomes papillaires de type 2 .....                                                             | 122 |
| Tab 29. Données de survie des patients porteurs de carcinomes papillaires de type 2 .....                                                    | 123 |
| Tab 30. Analyse cytogénétique et moléculaire des carcinomes papillaires de type 2 .....                                                      | 124 |
| Tab 31. Caractéristiques cliniques des patients porteurs de carcinomes papillaires de type hybride..                                         | 125 |
| Tab 32. Caractéristiques architecturales des carcinomes papillaires hybrides .....                                                           | 127 |
| Tab 33. Caractéristiques du stroma des carcinomes papillaires hybrides .....                                                                 | 128 |
| Tab 34. Caractéristiques cytologiques des carcinomes papillaires hybrides.....                                                               | 129 |
| Tab 35. Caractéristiques immunohistochimiques des carcinomes papillaires hybrides.....                                                       | 130 |
| Tab 36. Caractéristiques pronostiques des carcinomes papillaires hybrides.....                                                               | 132 |
| Tab 37. Données de survie des patients porteurs de carcinomes papillaires hybrides .....                                                     | 134 |
| Tab 38. Analyses cytogénétiques et moléculaires des carcinomes papillaires hybrides .....                                                    | 134 |
| Tab 39. Caractéristiques cliniques des carcinomes papillaires MET mutés.....                                                                 | 139 |
| Tab 40. Caractéristiques architecturales des carcinomes papillaires MET mutés.....                                                           | 141 |
| Tab 41. Caractéristiques du stroma des carcinomes papillaires MET mutés .....                                                                | 142 |
| Tab 42. Caractéristiques cytologiques des carcinomes papillaires MET mutés.....                                                              | 143 |
| Tab 43. Caractéristiques immunohistochimiques des carcinomes papillaires MET mutés.....                                                      | 144 |
| Tab 44. Caractéristiques pronostiques des carcinomes papillaires MET mutés.....                                                              | 146 |
| Tab 45. Données de suivi des patients porteurs de carcinomes papillaires MET mutés .....                                                     | 147 |

|                                                                                                                                                                                                        |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tab 46. Mutations retrouvées chez les patients porteurs d'un carcinome papillaire MET muté .....                                                                                                       | 148 |
| Tab 47. Variables incluses dans l'analyse multivariée de la survie sans récurrence des patients porteurs<br>d'un carcinome papillaire de type 2 .....                                                  | 159 |
| Tab 48. Analyse bivariée de l'impact sur la survie sans récurrence des variables stade UICC bas et<br>mitoses au sein de la population des patients porteurs d'un carcinome papillaire de type 2 ..... | 159 |

## J) BIBLIOGRAPHIE

1. Bouchet A, Cuilleret J, Beaune P, Foray D. Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle. 4, 4,. Paris: Simep; 1991.
2. Noël L-H. Atlas de pathologie rénale. Paris: Médecine-sciences Flammarion; 2008.
3. Eble JN, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, International Academy of Pathology. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon; Oxford: IARC Press; Oxford University Press (distributor); 2004.
4. Olshan AF, Kuo T-M, Meyer A-M, Nielsen ME, Purdue MP, Rathmell WK. Racial difference in histologic subtype of renal cell carcinoma. *Cancer Med*. 2013 Oct;2(5):744–9.
5. Woldu SL, Weinberg AC, RoyChoudhury A, Chase H, Kalloo SD, McKiernan JM, et al. Renal insufficiency is associated with an increased risk of papillary renal cell carcinoma histology. *Int Urol Nephrol*. 2014 Nov;46(11):2127–32.
6. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. *Pathol Res Pract*. 1986 May;181(2):125–43.
7. Kovacs G. Molecular differential pathology of renal cell tumours. *Histopathology*. 1993 Jan;22(1):1–8.
8. Van den Berg E, van der Hout AH, Oosterhuis JW, Störkel S, Dijkhuizen T, Dam A, et al. Cytogenetic analysis of epithelial renal-cell tumors: relationship with a new histopathological classification. *Int J Cancer J Int Cancer*. 1993 Sep 9;55(2):223–7.
9. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol*. 1997 Oct;183(2):131–3.
10. Decaussin M. Cours sur les tumeurs du rein. 2014 Apr 1; Faculté de médecine de Lyon.
11. Decaussin M. Cours sur l'immunohistochimie des tumeurs du rein. 2014 Apr 1; Faculté de médecine de Lyon.
12. Robinson CM, Ohh M. The multifaceted von Hippel-Lindau tumour suppressor protein. *FEBS Lett*. 2014 Feb 25;
13. Dugay F, Dagher J, Verhoest G, Henry C, Jaillard S, Arlot-Bonnemains Y, et al. [Cytogenetics profiles of renal carcinoma]. *Morphol Bull Assoc Anat*. 2014 Mar;98(320):1–7.
14. Kuroda N, Tanaka A, Ohe C, Nagashima Y. Recent advances of immunohistochemistry for diagnosis of renal tumors. *Pathol Int*. 2013 Aug;63(8):381–90.
15. Gupta R, Billis A, Shah RB, Moch H, Osunkoya AO, Jochum W, et al. Carcinoma of the collecting ducts of Bellini and renal medullary carcinoma: clinicopathologic analysis of 52

cases of rare aggressive subtypes of renal cell carcinoma with a focus on their interrelationship. *Am J Surg Pathol*. 2012 Sep;36(9):1265–78.

16. Rioux-Leclercq N, Ferran A, Mahul A, Argani P, Billis A, Bonsib S, et al. [Renal tumors: The International Society of Urologic Pathology (ISUP) 2012 consensus conference recommendations]. *Ann Pathol*. 2014 Dec;34(6):448–61.

17. Delahunt B, Srigley JR, Montironi R, Egevad L. Advances in renal neoplasia: recommendations from the 2012 international society of urological pathology consensus conference. *Urology*. 2014 May;83(5):969–74.

18. Kim T, Zargar-Shoshtari K, Dhillon J, Lin H-Y, Yue B, Fishman M, et al. Using Percentage of Sarcomatoid Differentiation as a Prognostic Factor in Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2014 Dec 9;

19. Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR, Worcester HD, Salama ME, Young AN, et al. Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2006 Feb;30(2):141–53.

20. Jones TD, Eble JN, Wang M, MacLennan GT, Delahunt B, Brunelli M, et al. Molecular genetic evidence for the independent origin of multifocal papillary tumors in patients with papillary renal cell carcinomas. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2005 Oct 15;11(20):7226–33.

21. Kuroda N, Furuya M, Nagashima Y, Gotohda H, Kawakami F, Moritani S, et al. Review of renal tumors associated with Birt-Hogg-Dubé syndrome with focus on clinical and pathobiological aspects. *Pol J Pathol Off J Pol Soc Pathol*. 2014 Jun;65(2):93–9.

22. Kuwada M, Chihara Y, Lou Y, Torimoto K, Kagebayashi Y, Tamura K, et al. Novel missense mutation in the FH gene in familial renal cell cancer patients lacking cutaneous leiomyomas. *BMC Res Notes*. 2014;7:203.

23. Chen Y-B, Brannon AR, Toubaji A, Dudas ME, Won HH, Al-Ahmadie HA, et al. Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma Syndrome-associated Renal Cancer: Recognition of the Syndrome by Pathologic Features and the Utility of Detecting Aberrant Succination by Immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol*. 2014 May;38(5):627–37.

24. Linehan WM, Rouault TA. Molecular pathways: Fumarate hydratase-deficient kidney cancer--targeting the Warburg effect in cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2013 Jul 1;19(13):3345–52.

25. Bardella C, El-Bahrawy M, Frizzell N, Adam J, Ternette N, Hatipoglu E, et al. Aberrant succination of proteins in fumarate hydratase-deficient mice and HLRCC patients is a robust biomarker of mutation status. *J Pathol*. 2011 Sep;225(1):4–11.

26. Patard J-J, Baumert H, Bensalah K, Bernhard J-C, Bigot P, Escudier B, et al. [CCAFU Recommendations 2013: Renal cancer]. *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol*. 2013 Nov;23 Suppl 2:S177–204.

27. Delahunt B. Advances and controversies in grading and staging of renal cell carcinoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2009 Jun;22 Suppl 2:S24–36.

28. Klatte T, Anterasian C, Said JW, de Martino M, Kabbinavar FF, Belldegrun AS, et al. Fuhrman grade provides higher prognostic accuracy than nucleolar grade for papillary renal cell carcinoma. *J Urol*. 2010 Jun;183(6):2143–7.
29. Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MRE, William Jordan T, Delahunt B. Nucleolar grade but not Fuhrman grade is applicable to papillary renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2006 Sep;30(9):1091–6.
30. Lee J-H, Han EM, Lin Z-H, Wu Z-S, Lee E-S, Kim Y-S. Clinicopathologic significance of nuclear grooves and inclusions in renal cell carcinoma: image database construction and quantitative scoring. *Arch Pathol Lab Med*. 2008 Jun;132(6):940–6.
31. 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*. 2013 Oct;37(10):1490–504.
32. Antonelli A, Tardanico R, Balzarini P, Arrighi N, Perucchini L, Zanutelli T, et al. Cytogenetic features, clinical significance and prognostic impact of type 1 and type 2 papillary renal cell carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 2010 Jun;199(2):128–33.
33. Reuter VE, Argani P, Zhou M, Delahunt B, Members of the ISUP Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the kidney tumors: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol*. 2014 Aug;38(8):e35–49.
34. Chang A, Brimo F, Montgomery EA, Epstein JI. Use of PAX8 and GATA3 in diagnosing sarcomatoid renal cell carcinoma and sarcomatoid urothelial carcinoma. *Hum Pathol*. 2013 Aug;44(8):1563–8.
35. Trpkov K, Grignon DJ, Bonsib SM, Amin MB, Billis A, Lopez-Beltran A, et al. Handling and staging of renal cell carcinoma: the International Society of Urological Pathology Consensus (ISUP) conference recommendations. *Am J Surg Pathol*. 2013 Oct;37(10):1505–17.
36. HAS, INCa. Guide affection longue durée: tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du rein de l'adulte. 2010.
37. Mancilla-Jimenez R, Stanley RJ, Blath RA. Papillary renal cell carcinoma: a clinical, radiologic, and pathologic study of 34 cases. *Cancer*. 1976 Dec;38(6):2469–80.
38. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 1997 Jun;10(6):537–44.
39. Combes F, Saidi A, Delaporte V, Lechevallier E, André M, Daniel L, et al. [Tubulopapillary tumours of the kidney: prognostic value and therapeutic implications of the distinction between type 1 and type 2 based on a series of 58 cases]. *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol*. 2005 Dec;15(6):1062–9.

40. Herts BR, Coll DM, Novick AC, Obuchowski N, Linnell G, Wirth SL, et al. Enhancement characteristics of papillary renal neoplasms revealed on triphasic helical CT of the kidneys. *AJR Am J Roentgenol*. 2002 Feb;178(2):367–72.
41. 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*. 2002 Jun;178(6):1499–506.
42. Mantoan Padilha M, Billis A, Allende D, Zhou M, Magi-Galluzzi C. Metanephric adenoma and solid variant of papillary renal cell carcinoma: common and distinctive features. *Histopathology*. 2013 May;62(6):941–53.
43. Cantley R, Gattuso P, Cimbaluk D. Solid variant of papillary renal cell carcinoma with spindle cell and tubular components. *Arch Pathol Lab Med*. 2010 Aug;134(8):1210–4.
44. Kuroda N, Toi M, Hiroi M, Enzan H. Review of papillary renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol*. 2003 Apr;18(2):487–94.
45. Yu W, Zhang W, Jiang Y, Wang Y, Li Y, Wang J, et al. Clinicopathological, genetic, ultrastructural characterizations and prognostic factors of papillary renal cell carcinoma: new diagnostic and prognostic information. *Acta Histochem*. 2013 Jun;115(5):452–9.
46. Barr ML, Jilaveanu LB, Camp RL, Adeniran AJ, Kluger HM, Shuch B. PAX-8 expression in renal tumours and distant sites: a useful marker of primary and metastatic renal cell carcinoma? *J Clin Pathol*. 2015 Jan;68(1):12–7.
47. Leroy X, Zini L, Leteurtre E, Zerimech F, Porchet N, Aubert J-P, et al. Morphologic subtyping of papillary renal cell carcinoma: correlation with prognosis and differential expression of MUC1 between the two subtypes. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2002 Nov;15(11):1126–30.
48. Gontero P, Ceratti G, Guglielmetti S, Andorno A, Terrone C, Bonvini D, et al. Prognostic factors in a prospective series of papillary renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2008 Sep;102(6):697–702.
49. Lindor NM, Dechet CB, Greene MH, Jenkins RB, Zincke MT, Weaver AL, et al. Papillary renal cell carcinoma: analysis of germline mutations in the MET proto-oncogene in a clinic-based population. *Genet Test*. 2001;5(2):101–6.
50. Warrick JI, Tsodikov A, Kunju LP, Chinnaiyan AM, Palapattu GS, Morgan TM, et al. Papillary renal cell carcinoma revisited: a comprehensive histomorphologic study with outcome correlations. *Hum Pathol*. 2014 Feb 20;
51. Chevarie-Davis M, Riazalhosseini Y, Arseneault M, Aprikian A, Kassouf W, Tanguay S, et al. The Morphologic and Immunohistochemical Spectrum of Papillary Renal Cell Carcinoma: Study Including 132 Cases With Pure Type 1 and Type 2 Morphology As Well As Tumors With Overlapping Features. *Am J Surg Pathol*. 2014 Jul;38(7):887–94.
52. Pignot G, Elie C, Conquy S, Vieillefond A, Flam T, Zerbib M, et al. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. *Urology*. 2007 Feb;69(2):230–5.

53. Allory Y, Ouazana D, Boucher E, Thiounn N, Vieillefond A. Papillary renal cell carcinoma. Prognostic value of morphological subtypes in a clinicopathologic study of 43 cases. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2003 Apr;442(4):336–42.
54. Alexa A, Baderca F, Lighezan R, Zăhoi DE, Izvernariu D. The diagnostic value of EMA expression in the renal parenchyma tumors. *Romanian J Morphol Embryol Rev Roum Morphol Embryol*. 2011;52(3 Suppl):1019–25.
55. Kunju LP, Wojno K, Wolf JS, Cheng L, Shah RB. Papillary renal cell carcinoma with oncocytic cells and nonoverlapping low grade nuclei: expanding the morphologic spectrum with emphasis on clinicopathologic, immunohistochemical and molecular features. *Hum Pathol*. 2008 Jan;39(1):96–101.
56. Marsaud A, Dadone B, Ambrosetti D, Baudoin C, Chamoirey E, Rouleau E, et al. Dismantling papillary renal cell carcinoma classification: The heterogeneity of genetic profiles suggests several independent diseases. *Genes Chromosomes Cancer*. 2015 Jun;54(6):369–82.
57. Alomari AK, Nettey OS, Singh D, Kluger H, Adeniran AJ. Clinicopathological and immunohistochemical characteristics of papillary renal cell carcinoma with emphasis on subtyping. *Hum Pathol*. 2015 Jun 23;
58. Klatte T, Said JW, Seligson DB, Rao PN, de Martino M, Shuch B, et al. Pathological, immunohistochemical and cytogenetic features of papillary renal cell carcinoma with clear cell features. *J Urol*. 2011 Jan;185(1):30–5.
59. Hes O, Brunelli M, Michal M, Cossu Rocca P, Hora M, Chilosi M, et al. Oncocytic papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and interphase cytogenetic study of 12 cases. *Ann Diagn Pathol*. 2006 Jun;10(3):133–9.
60. Park B-H, Ro JY, Park WS, Jee KJ, Kim K, Gong G, et al. Oncocytic papillary renal cell carcinoma with inverted nuclear pattern: distinct subtype with an indolent clinical course. *Pathol Int*. 2009 Mar;59(3):137–46.
61. Xia Q-Y, Rao Q, Shen Q, Shi S-S, Li L, Liu B, et al. Oncocytic papillary renal cell carcinoma: a clinicopathological study emphasizing distinct morphology, extended immunohistochemical profile and cytogenetic features. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(7):1392–9.
62. Urge T, Hes O, Ferda J, Chudáček Z, Eret V, Michal M, et al. Typical signs of oncocytic papillary renal cell carcinoma in everyday clinical praxis. *World J Urol*. 2010 Aug;28(4):513–7.
63. Williamson SR, Eble JN, Cheng L, Grignon DJ. Clear cell papillary renal cell carcinoma: differential diagnosis and extended immunohistochemical profile. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2013 May;26(5):697–708.
64. Aydin H, Chen L, Cheng L, Vaziri S, He H, Ganapathi R, et al. Clear cell tubulopapillary renal cell carcinoma: a study of 36 distinctive low-grade epithelial tumors of the kidney. *Am J Surg Pathol*. 2010 Nov;34(11):1608–21.

65. Rohan SM, Xiao Y, Liang Y, Dudas ME, Al-Ahmadie HA, Fine SW, et al. Clear-cell papillary renal cell carcinoma: molecular and immunohistochemical analysis with emphasis on the von Hippel-Lindau gene and hypoxia-inducible factor pathway-related proteins. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2011 Sep;24(9):1207–20.
66. Gunawan B, von Heydebreck A, Fritsch T, Huber W, Ringert R-H, Jakse G, et al. Cytogenetic and morphologic typing of 58 papillary renal cell carcinomas: evidence for a cytogenetic evolution of type 2 from type 1 tumors. *Cancer Res.* 2003 Oct 1;63(19):6200–5.
67. Jiang F, Richter J, Schraml P, Bubendorf L, Gasser T, Sauter G, et al. Chromosomal imbalances in papillary renal cell carcinoma: genetic differences between histological subtypes. *Am J Pathol.* 1998 Nov;153(5):1467–73.
68. Sanders ME, Mick R, Tomaszewski JE, Barr FG. Unique patterns of allelic imbalance distinguish type 1 from type 2 sporadic papillary renal cell carcinoma. *Am J Pathol.* 2002 Sep;161(3):997–1005.
69. Yang XJ, Tan M-H, Kim HL, Ditlev JA, Betten MW, Png CE, et al. A molecular classification of papillary renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 2005 Jul 1;65(13):5628–37.
70. INCa. AcSe moleculaire-modalites pratiques octobre 2014.pdf.
71. Klatte T, Pantuck AJ, Said JW, Seligson DB, Rao NP, LaRochelle JC, et al. Cytogenetic and molecular tumor profiling for type 1 and type 2 papillary renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2009 Feb 15;15(4):1162–9.
72. Glukhova L, Lavialle C, Fauvet D, Chudoba I, Danglot G, Angevin E, et al. Mapping of the 7q31 subregion common to the small chromosome 7 derivatives from two sporadic papillary renal cell carcinomas: increased copy number and overexpression of the MET proto-oncogene. *Oncogene.* 2000 Feb 10;19(6):754–61.
73. Jeffers M, Schmidt L, Nakaigawa N, Webb CP, Weirich G, Kishida T, et al. Activating mutations for the met tyrosine kinase receptor in human cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Oct 14;94(21):11445–50.
74. Konosu-Fukaya S, Nakamura Y, Fujishima F, Kasajima A, Takahashi Y, Joh K, et al. Bilateral papillary renal cell carcinoma and angiomyolipoma in the patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: case report of two cases and literature review. *Pol J Pathol Off J Pol Soc Pathol.* 2013 Dec;64(4):303–7.
75. Zucchi A, Novara G, Costantini E, Antonelli A, Carini M, Carmignani G, et al. Prognostic factors in a large multi-institutional series of papillary renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2012 Apr;109(8):1140–6.
76. Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, Jesche J, Kampel-Kettner K, Rehak P, et al. Histologic tumor necrosis is an independent prognostic indicator for clear cell and papillary renal cell carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2012 Feb;137(2):283–9.
77. Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, Pummer K, Mannweiler S, Zigeuner R. Presence and extent of histological tumour necrosis is an adverse prognostic factor in papillary type 1 but not in papillary type 2 renal cell carcinoma. *Histopathology.* 2013 Jan;62(2):219–28.

78. Sengupta S, Lohse CM, Leibovich BC, Frank I, Thompson RH, Webster WS, et al. Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. *Cancer*. 2005 Aug 1;104(3):511–20.
79. Hutterer GC, Pichler M, Chromecki TF, Strini KA, Klatte T, Pummer K, et al. Tumour-associated macrophages might represent a favourable prognostic indicator in patients with papillary renal cell carcinoma. *Histopathology*. 2013 Sep;63(3):309–15.
80. Behnes CL, Bremmer F, Hemmerlein B, Strauss A, Ströbel P, Radzun H-J. Tumor-associated macrophages are involved in tumor progression in papillary renal cell carcinoma. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2014 Feb;464(2):191–6.
81. Kondo T, Ikezawa E, Takagi T, Kobayashi H, Hashimoto Y, Iizuka J, et al. Negative impact of papillary histological subtype in patients with renal cell carcinoma extending into the inferior vena cava: single-center experience. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc*. 2013 Nov;20(11):1072–7.
82. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, Hellenthal NJ, Evans CP, Koppie TM. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol*. 2012 Aug;188(2):391–7.
83. 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*. 2003 May;27(5):612–24.
84. Tilki D, Nguyen HG, Dall’era MA, Bertini R, Carballido JA, Chromecki T, et al. Impact of Histologic Subtype on Cancer-specific Survival in Patients with Renal Cell Carcinoma and Tumor Thrombus. *Eur Urol*. 2013 Jul 10;
85. Patard J-J, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Apr 20;23(12):2763–71.
86. Lima MS, Pereira RA, Costa RS, Tucci S, Dantas M, Muglia VF, et al. The prognostic value of cyclin D1 in renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol*. 2014 May;46(5):905–13.
87. Kim K, Ro JY, Kim S, Cho YM. Expression of stem-cell markers OCT-4 and CD133: important prognostic factors in papillary renal cell carcinoma. *Hum Pathol*. 2012 Dec;43(12):2109–16.
88. Erdem H, Oktay M, Yildirim U, Uzunlar AK, Kayikci MA. Expression of AEG-1 and p53 and their clinicopathological significance in malignant lesions of renal cell carcinomas: a microarray study. *Pol J Pathol Off J Pol Soc Pathol*. 2013 Apr;64(1):28–32.
89. Xu B, Abourbih S, Sircar K, Kassouf W, Aprikian A, Tanguay S, et al. Diagnostic and prognostic role of immunohistochemical expression of napsin-A aspartic peptidase in clear cell and papillary renal cell carcinoma: a study including 233 primary and metastatic cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM Off Publ Soc Appl Immunohistochem*. 2014 Mar;22(3):206–12.

90. Paradis V, Lagha NB, Zeimoura L, Blanchet P, Eschwege P, Ba N, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinomas. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2000 Apr;436(4):351–6.
91. Montagne R, Furlan A, Kherrouche Z, Tulasne D. [Thirty years of Met receptor research: from the discovery of an oncogene to the development of targeted therapies]. *Médecine Sci MS*. 2014 Oct;30(10):864–73.
92. Duh FM, Scherer SW, Tsui LC, Lerman MI, Zbar B, Schmidt L. Gene structure of the human MET proto-oncogene. *Oncogene*. 1997 Sep 25;15(13):1583–6.
93. Goetsch L, Caussanel V, Corvaia N. Biological significance and targeting of c-Met tyrosine kinase receptor in cancer. *Front Biosci Landmark Ed*. 2013;18:454–73.
94. Organ SL, Tsao M-S. An overview of the c-MET signaling pathway. *Ther Adv Med Oncol*. 2011 Nov;3(1 Suppl):S7–19.
95. Albiges L, Guegan J, Le Formal A, Verkarre V, Rioux-Leclercq N, Sibony M, et al. MET is a potential target across all Papillary Renal Cell Carcinomas. Result from a large molecular study of pRCC with CGHa and matching Gene Expression array. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2014 Mar 21;
96. Salvi A, Marchina E, Benetti A, Grigolato P, De Petro G, Barlati S. Germline and somatic c-met mutations in multifocal/bilateral and sporadic papillary renal carcinomas of selected patients. *Int J Oncol*. 2008 Aug;33(2):271–6.
97. Lubensky IA, Schmidt L, Zhuang Z, Weirich G, Pack S, Zambrano N, et al. Hereditary and sporadic papillary renal carcinomas with c-met mutations share a distinct morphological phenotype. *Am J Pathol*. 1999 Aug;155(2):517–26.
98. Wadt KAW, Gerdes A-M, Hansen TVO, Toft BG, Friis-Hansen L, Andersen MK. Novel germline c-MET mutation in a family with hereditary papillary renal carcinoma. *Fam Cancer*. 2012 Sep;11(3):535–7.
99. Schmidt L, Duh FM, Chen F, Kishida T, Glenn G, Choyke P, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet*. 1997 May;16(1):68–73.
100. Schmidt L, Junker K, Nakaigawa N, Kinjerski T, Weirich G, Miller M, et al. Novel mutations of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Oncogene*. 1999 Apr 8;18(14):2343–50.
101. Schmidt L, Junker K, Weirich G, Glenn G, Choyke P, Lubensky I, et al. Two North American families with hereditary papillary renal carcinoma and identical novel mutations in the MET proto-oncogene. *Cancer Res*. 1998 Apr 15;58(8):1719–22.
102. Olivero M, Valente G, Bardelli A, Longati P, Ferrero N, Cracco C, et al. Novel mutation in the ATP-binding site of the MET oncogene tyrosine kinase in a HPRCC family. *Int J Cancer J Int Cancer*. 1999 Aug 27;82(5):640–3.

103. Durinck S, Stawiski EW, Pavía-Jiménez A, Modrusan Z, Kapur P, Jaiswal BS, et al. Spectrum of diverse genomic alterations define non-clear cell renal carcinoma subtypes. *Nat Genet.* 2015 Jan;47(1):13–21.
104. Jardim DLF, de Melo Gagliato D, Falchook G, Zinner R, Wheler JJ, Janku F, et al. MET abnormalities in patients with genitourinary malignancies and outcomes with c-MET inhibitors. *Clin Genitourin Cancer.* 2015 Feb;13(1):e19–26.
105. Fischer J, Palmedo G, von Knobloch R, Bugert P, Prayer-Galetti T, Pagano F, et al. Duplication and overexpression of the mutant allele of the MET proto-oncogene in multiple hereditary papillary renal cell tumours. *Oncogene.* 1998 Aug 13;17(6):733–9.
106. Stein MN, Hirshfield KM, Zhong H, Singer EA, Ali SM, Ganesan S. Response to crizotinib in a patient with MET-mutant papillary renal cell cancer after progression on tivantinib. *Eur Urol.* 2015 Feb;67(2):353–4.
107. Lawrie CH, Larrea E, Larrinaga G, Goicoechea I, Arestin M, Fernandez-Mercado M, et al. Targeted next-generation sequencing and non-coding RNA expression analysis of clear cell papillary renal cell carcinoma suggests distinct pathological mechanisms from other renal tumour subtypes. *J Pathol.* 2014 Jan;232(1):32–42.
108. Asaoka Y, Tada M, Ikenoue T, Seto M, Imai M, Miyabayashi K, et al. Gastric cancer cell line Hs746T harbors a splice site mutation of c-Met causing juxtamembrane domain deletion. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010 Apr 16;394(4):1042–6.
109. Onozato R, Kosaka T, Kuwano H, Sekido Y, Yatabe Y, Mitsudomi T. Activation of MET by gene amplification or by splice mutations deleting the juxtamembrane domain in primary resected lung cancers. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2009 Jan;4(1):5–11.
110. Lee JH, Han SU, Cho H, Jennings B, Gerrard B, Dean M, et al. A novel germ line juxtamembrane Met mutation in human gastric cancer. *Oncogene.* 2000 Oct 12;19(43):4947–53.
111. Tyner JW, Fletcher LB, Wang EQ, Yang WF, Rutenberg-Schoenberg ML, Beadling C, et al. MET receptor sequence variants R970C and T992I lack transforming capacity. *Cancer Res.* 2010 Aug 1;70(15):6233–7.
112. Graveel CR, DeGroot JD, Sigler RE, Vande Woude GF. Germline met mutations in mice reveal mutation- and background-associated differences in tumor profiles. *PloS One.* 2010;5(10):e13586.
113. Ventana. Anticorps cMET (SP44) Ventana.pdf.
114. 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.* 2006 Aug;21(4):672–7.
115. Inoue K, Karashima T, Chikazawa M, Iiyama T, Yoshikawa C, Furihata M, et al. Overexpression of c-met proto-oncogene associated with chromophilic renal cell carcinoma with papillary growth. *Virchows Arch Int J Pathol.* 1998 Dec;433(6):511–5.

116. Pisters LL, el-Naggar AK, Luo W, Malpica A, Lin SH. C-met proto-oncogene expression in benign and malignant human renal tissues. *J Urol*. 1997 Sep;158(3 Pt 1):724–8.
117. Nakopoulou L, Vouriakou C, Papaliodi E, Lazaris AC, Stefanaski K, Michalopoulos G. Immunodetection of c-met-oncogene's protein product in renal cell neoplasia. *Pathol Res Pract*. 1997;193(4):299–304.
118. Albiges L, Choueiri T, Escudier B, Galsky M, George D, Hofmann F, et al. A Systematic Review of Sequencing and Combinations of Systemic Therapy in Metastatic Renal Cancer. *Eur Urol*. 2015 Jan;67(1):100–10.
119. Twardowski PW, Mack PC, Lara PN Jr. Papillary Renal Cell Carcinoma: Current Progress and Future Directions. *Clin Genitourin Cancer*. 2014 Apr;12(2):74–9.
120. Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, Chmielecki J, Lu X, Bauer TM, et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. *Cancer Discov*. 2015 May 13;
121. Jenkins RW, Oxnard GR, Elkin S, Sullivan EK, Carter JL, Barbie DA. Response to Crizotinib in a Patient With Lung Adenocarcinoma Harboring a MET Splice Site Mutation. *Clin Lung Cancer*. 2015 Feb 7;
122. Choueiri TK, Vaishampayan U, Rosenberg JE, Logan TF, Harzstark AL, Bukowski RM, et al. Phase II and biomarker study of the dual MET/VEGFR2 inhibitor foretinib in patients with papillary renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Jan 10;31(2):181–6.
123. Ahmed FE. Quantitative Real-time RT-PCR: Application to Carcinogenesis. *Cancer Genomics Proteomics*. 2005 Oct 14;2:317–32.
124. Applied Biosystems. A guide to High Resolution Melting (HRM) analysis.pdf. 2009.
125. Meistertzheim A-L, Meistertzheim A-L, Calves I, Artigaud S, Friedman CS, Paillard C, et al. High Resolution Melting Analysis for fast and cheap polymorphism screening of marine populations. *Protoc Exch [Internet]*. 2012 May 15 [cited 2014 Dec 31]; Available from: <http://www.nature.com/protocolexchange/protocols/2383>
126. Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, Jesche J, Kampel-Kettner K, Groselj-Strele A, et al. Comparison of the 2002 and 2010 TNM classification systems regarding outcome prediction in clear cell and papillary renal cell carcinoma. *Histopathology*. 2013 Jan;62(2):237–46.
127. Cornejo KM, Dong F, Zhou AG, Wu C-L, Young RH, Braaten K, et al. Papillary renal cell carcinoma: correlation of tumor grade and histologic characteristics with clinical outcome. *Hum Pathol*. 2015 Jul 15;
128. Kosaka T, Mikami S, Miyajima A, Kikuchi E, Nakagawa K, Ohigashi T, et al. Papillary renal cell carcinoma: clinicopathological characteristics in 40 patients. *Clin Exp Nephrol*. 2008 Jun;12(3):195–9.
129. Bex A. Classification of renal cell carcinoma subtypes: there is more than meets the eye. *Eur Urol*. 2015 Jan;67(1):98–9.

130. Munari E, Marchionni L, Chitre A, Hayashi M, Martignoni G, Brunelli M, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: micro-RNA expression profiling and comparison with clear cell renal cell carcinoma and papillary renal cell carcinoma. *Hum Pathol*. 2014 Jan 31;
131. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2013 Oct;37(10):1469–89.
132. Gobbo S, Eble JN, Grignon DJ, Martignoni G, MacLennan GT, Shah RB, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a distinct histopathologic and molecular genetic entity. *Am J Surg Pathol*. 2008 Aug;32(8):1239–45.
133. Ma PC, Kijima T, Maulik G, Fox EA, Sattler M, Griffin JD, et al. c-MET mutational analysis in small cell lung cancer: novel juxtamembrane domain mutations regulating cytoskeletal functions. *Cancer Res*. 2003 Oct 1;63(19):6272–81.
134. Jeffers MF, Vande Woude GF. Activating mutations in the Met receptor overcome the requirement for autophosphorylation of tyrosines crucial for wild type signaling. *Oncogene*. 1999 Sep 9;18(36):5120–5.
135. Waqar SN, Morgensztern D, Sehn J. MET Mutation Associated with Responsiveness to Crizotinib. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2015 May;10(5):e29–31.
136. Berthou S, Aebersold DM, Schmidt LS, Stroka D, Heigl C, Streit B, et al. The Met kinase inhibitor SU11274 exhibits a selective inhibition pattern toward different receptor mutated variants. *Oncogene*. 2004 Jul 8;23(31):5387–93.

**JAOUEN Alexandre** : Carcinomes papillaires du rein : analyse anatomo-clinique, immunohistochimique, et étude des mutations du gène MET dans une série de 100 cas.

Nbr f. 23 ill. 39 tab. 48

Th. Méd: Lyon 2015 n° 248

---

**Résumé :**

Les carcinomes papillaires du rein sont le deuxième type histologique le plus fréquent parmi les cancers à cellules rénales. Le gène MET code pour un récepteur tyrosine-kinase impliqué dans de nombreux processus oncologiques. Nous rapportons une série de 100 cas, composée de 58 carcinomes papillaires de type 2, 33 carcinomes papillaires de type 1, cinq carcinomes papillaires à cellules claires, et quatre carcinomes papillaires oncocytaires. Par PCR HRM puis séquençage, nous avons identifié 10% de mutations du gène MET survenant essentiellement dans les carcinomes papillaires de type 2. Trois nouvelles mutations ont été identifiées (R988C, Y1248N, M1268L). Le pronostic des carcinomes papillaires mutés serait plus favorable que les cas non mutés. Les carcinomes papillaires de type 1 constituent un groupe homogène de bon pronostic (100% de survie à 3 ans). Ils sont d'architecture tubulo-papillaire, avec des cellules de petite taille, basophiles, aux noyaux de bas grade, constamment positifs à la CK 7 et à la p504s. Les carcinomes papillaires de type 2 sont un groupe plus hétérogène dont la survie sans récurrence à 3 ans est de 76,5%. Ils possèdent des architectures plus variées que les carcinomes de type 1, et sont typiquement composés de cellules éosinophiles de grande taille avec des noyaux de plus haut grade. Les carcinomes papillaires hybrides constituent un groupe hétérogène présentant les caractéristiques des deux autres types de carcinomes papillaires. Nous n'avons pas trouvé d'éléments morphologiques, immunohistochimiques, ou moléculaires permettant de les classer de façon plus précise. Des investigations supplémentaires sont nécessaires pour affiner la classification des carcinomes papillaires du rein et définir les cas MET mutés potentiellement éligibles à des thérapies ciblées.

---

**MOTS CLES** : Carcinome papillaire du rein, MET, thérapie, biologie moléculaire

---

**JURY :**

Président : Madame le Professeur TRAVERSE-GLEHEN Alexandra

Membres : Monsieur le Professeur PAPAREL Philippe

Monsieur le Professeur BADET Lionel

Madame le Docteur DECAUSSIN-PETRUCCI Myriam

Madame le Docteur DESCOTES Françoise

---

**DATE DE SOUTENANCE** : Mercredi 14 octobre 2015

---

**Adresse de l'auteur** : 51 rue tête d'or, 69006 Lyon  
alexjaouen@gmail.com