



## **Les cancers du rein héréditaires vus par le pathologiste en 2020**

Virginie Verkarre, Aurélien Morini, Thomas Denize, Sophie Ferlicot, Stéphane Richard

### **► To cite this version:**

Virginie Verkarre, Aurélien Morini, Thomas Denize, Sophie Ferlicot, Stéphane Richard. Les cancers du rein héréditaires vus par le pathologiste en 2020. *Annales de Pathologie*, 2020, 40, pp.148 - 167. <10.1016/j.annpat.2020.02.022>. <hal-03490422>

**HAL Id: hal-03490422**

**<https://hal.science/hal-03490422v1>**

Submitted on 22 Aug 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License



## Les cancers du rein héréditaires vus par le pathologiste en 2020

### Hereditary kidney cancers: the pathologist's view in 2020

Virginie Verkarre (1,2,3), Aurélien Morini (1), Thomas Denize (1), Sophie Ferlicot (3,4,5), Stéphane Richard (3,5)

1- Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris-Centre, Université de Paris, Paris, France

2- INSERM U970, Equipe labellisée par la Ligue contre le cancer, PARCC, Université de Paris, France

3- Réseau National de Référence pour Cancers Rares de l'Adulte PREDIR (« Maladie de von Hippel-Lindau et prédispositions héréditaires au cancer rénal ») labellisée par l'Institut National du Cancer, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France

4- Service d'Anatomie Pathologique des Hôpitaux Universitaires Paris Sud, Hôpital de Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France

5- Génétique Oncologique EPHE, PSL Université, UMR 9019 CNRS – Université Paris-Saclay (Institut Gustave Roussy, Université Paris-Saclay), Villejuif, France

**Correspondance :** Dr Virginie Verkarre, Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique Hôpitaux de Paris-Centre, Université de Paris, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France

Tel : 33 (1) 56 09 39 07

Fax : 33 (1) 56 09 38 89

Mail : virginie.verkarre@aphp.fr

## Résumé

Les prédispositions héréditaires aux tumeurs du rein de l'adulte concernent environ 5% des tumeurs et se déclinent en une douzaine de syndromes autosomiques dominants. Les tumeurs les plus fréquemment associées sont les carcinomes rénaux à cellules claires, les carcinomes rénaux papillaires, les carcinomes rénaux chromophobes et les angiomyolipomes. Leur détection permet d'adapter la prise en charge des patients et dépister les apparentés à risque notamment au sein du réseau national PREDIR, labellisé par l'institut national du cancer et dédié aux prédispositions héréditaires aux tumeurs du rein. Le développement récent des panels de gènes a remplacé l'analyse génétique ciblée qui était notamment guidée par le sous-type de tumeurs rénales. La place des pathologistes reste cependant centrale dans le diagnostic des formes héréditaires puisque nous disposons actuellement de biomarqueurs immunohistochimiques permettant de diagnostiquer deux entités spécifiquement héréditaires : le carcinome rénal associé à la léiomyomatose héréditaire avec cancer du rein et le carcinome rénal déficient en succinate déshydrogénase, associés respectivement à une perte d'expression de la fumarate hydratase et de la succinate deshydrogénase B. Ces diagnostics doivent toutefois être confirmés par l'identification de variation pathogène constitutionnelle dans les gènes responsables. Une meilleure caractérisation des tumeurs du rein a également permis d'identifier de nouveaux sous-types, venant enrichir l'algorithme des tumeurs rénales associées à des formes héréditaires. Nous ferons ici une présentation de l'ensemble des tumeurs rénales rencontrées dans les syndromes de prédisposition.

## Abstract

Hereditary predispositions to adult kidney tumors involve around 5% of tumors and include a dozen of autosomal dominant syndromes. The most frequent tumors encountered in these setting are clear cell renal cell carcinomas, papillary renal cell carcinomas, chromophobe renal cell carcinomas and angiomyolipomas. Their detection is essential in order to adapt individual care and perform genetic screening of at-risk relatives, especially in the national french network PREDIR, labeled by the National Cancer Institute and dedicated to hereditary predispositions to kidney tumors. Targeted genetic analysis, which was guided in particular by the renal tumor subtype has recently evolved into genetic analysis using panels of genes. Pathologist contribution's remains however central in the diagnosis of hereditary forms since we currently have immunohistochemical biomarkers that allow us to diagnose two specifically hereditary entities: hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma associated-renal cell carcinoma, associated with a loss of fumarate hydratase and succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma associated with a loss of succinate deshydrogenase B expression. These diagnoses must however be confirmed by the identification of pathogenic germline variation in the corresponding genes. Improvement of kidney tumors characterization has also lead to identify new subtypes, expanding the algorithm of renal tumors associated with hereditary setting. Here we aim to review all subtypes of adult renal tumors encountered in predisposition syndromes.

**Mots clés :** Prédisposition héréditaire aux cancers du rein, *VHL*, *SDHx*, *FH*, *MET*, TSC

**Key words:** germline predisposition to renal cancer, *VHL*, *SDHx*, *FH*, *MET*, TSC

## Epidémiologie et généralités

Les cancers du rein représentent 3% des cancers de l'adulte et leur incidence est en constante augmentation. Deux tiers se développent chez l'homme, chez qui ils représentent le 6<sup>ème</sup> cancer en termes d'incidence tandis qu'il s'agit du 9<sup>ème</sup> cancer chez les femmes. En France, le bilan de l'INCa a recensé en 2018, 13 323 nouveaux cas annuels survenant à un âge médian au diagnostic de 66 ans chez les hommes et de 69 ans chez la femme (1). Les carcinomes à cellules rénales (RCC-Renal Cell Carcinoma-) représentent 90% des tumeurs du rein et sont très hétérogènes. Les sous-types les plus fréquents sont les carcinomes rénaux à cellules claires (ccRCC) (65-70%), les carcinomes rénaux papillaires (papRCC) (15-18%) et les carcinomes rénaux chromophobes (chromoRCC) (5-7%) (2-4).

Les prédispositions héréditaires aux tumeurs du rein concernent environ 5% des tumeurs rénales survenant chez l'adulte (5-7). Elles se déclinent en une douzaine de syndromes, tous de transmission autosomique dominante avec 17 gènes identifiés (*VHL*, *MET*, *FH*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *PTEN*, *BAP1*, *PBRM1*, *TSC1*, *TSC2*, *FLCN*, *MITF*, *CDC73*, *CDKN2B*, *HNF1β*) (6-9) (Tableau 1). Les études pangénomiques ont permis d'identifier une incidence plus élevée de ces prédispositions héréditaires, notamment dans les carcinomes non à cellules claires, intéressant 6% des chromoRCC (sur 66 patients) et 9% des papRCC (sur 289 patients) (10). Cette incidence semble encore plus élevée dans les formes avancées (12,2% pour les non ccRCC versus 3% pour les ccRCC) (11). Des variations pathogènes dans d'autres gènes de prédisposition, comme le gène *CHEK2* ont également été identifiées (7,11). De nouveaux gènes de prédispositions seront probablement identifiés à partir de l'étude de formes familiales inexplicables de cancers rénaux à l'exemple de l'étude de formes familiales qui avait permis d'identifier une variation constitutionnelle pathogène du gène *PBRM1*, un gène altéré dans 40% des ccRCC sporadiques (12) et du gène *CDKN2B* dans une autre forme familiale de RCC (8).

Les tumeurs du rein les plus fréquemment rencontrées dans les prédispositions sont les trois sous-types de carcinomes les plus fréquents (ccRCC, papRCC, chromoRCC) et l'angiomyolipome (AML) (2-4). La nouvelle classification OMS 2016 a introduit deux nouvelles entités de carcinomes spécifiquement associés à des formes héréditaires qui ont la particularité d'être détectables en immunohistochimie : le carcinome rénal associé à la léiomyomatose héréditaire avec cancer du rein (RCC-HLRCC) et le carcinome rénal déficient en succinate déshydrogénase (SDH) (RCC SDH déficient) (2,4). Ces deux diagnostics doivent conduire à adresser le patient en consultation d'oncogénétique. Certaines entités émergentes ou restées provisoires dans la classification de 2016 peuvent se rencontrer dans un contexte héréditaire comme le carcinome rénal papillaire biphasique alvéolo-squamoïde (13,14), le carcinome rénal éosinophile solide et kystique, le carcinome rénal à stroma léiomyomateux et la tumeur oncocytaire rénale de haut grade (HOT) (15-17).

En dehors des RCC-HLRCC et des RCC SDH déficients, nous ne disposons pas encore d'anticorps spécifiques pour distinguer les formes héréditaires des formes sporadiques dans les autres sous-types. Les critères suggérant une forme héréditaire sont donc surtout anatomo-cliniques. Le tableau 1 résume pour chaque syndrome, le gène responsable, sa localisation, les manifestations extrarénales, la prévalence de l'atteinte rénale ainsi que les sous-types de tumeurs rénales associées. Ces sous-types ainsi que leur prévalence sont en effet variables d'un syndrome à l'autre. Tous les syndromes, en dehors du carcinome rénal papillaire héréditaire, peuvent être associés à des manifestations extrarénales personnelles ou familiales. Les antécédents familiaux constituent aussi un critère d'orientation, absents en cas de mutation survenant *de novo*.

Les recommandations cliniques d'indication de consultation d'oncogénétique selon les différentes sociétés d'urologies, concernent les patients développant des tumeurs rénales à un âge précoce (<45 ans), des tumeurs rénales multiples et/ou bilatérales, des antécédents de tumeurs rénales dans la famille et des associations à des manifestations extrarénales évocatrices (personnelles et/ou familiales) (Figure 1A) (3,5–7). Parmi les tumeurs à cellules rénales, il est recommandé d'adresser également quelque soit l'âge de découverte les patients ayant des papRCC, des chromoRCC, des RCC tubulo-kystiques, des RCC des tubes collecteurs et certaines entités émergentes décrites comme étant associées à des prédispositions (RCC à stroma léiomyomateux, RCC éosinophile solide et kystique, papRCC biphasique alvéolo-squamoïde).

Peu d'études se sont intéressées à l'efficacité de ces critères dans la pratique. Un ou plusieurs critères peuvent coexister. Dans les formes avancées de RCC ayant un gène de prédisposition aux cancers du rein identifié, 37% des patients (5/14) ne présentaient pas de critères cliniques évocateurs (7,11). D'après une étude canadienne effectuée sur une cohorte de 8087 patients de 2011 à 2018, 35% d'entre eux présentait au moins un critère de risque d'association à une prédisposition, et 83% d'entre eux n'avait qu'un seul critère. Parmi ces critères, le sous-type RCC non à cellules claires (non ccRCC) était le plus fréquent (59%) suivi de l'âge précoce inférieur à 45 ans (28%). Environ 70% des tumeurs rénales liées à des prédispositions sont en effet diagnostiquées avant 46 ans, tous sous-types confondus (moyenne de 37 ans). Cependant en pratique, le nombre de patients à risque bénéficiant d'un test génétique est faible. Sur l'ensemble de la cohorte canadienne, 0,7% des patients avaient bénéficié d'un test génétique dont 1,98% (56/2827) des patients à risque. Une mutation constitutionnelle a été identifiée chez 35% des 56 patients à risque (18). Dans une étude rétrospective monocentrique française (cohorte Necker-Enfants Malades-Hôpital Européen Georges Pompidou), réalisée en 2014 chez 136 patients indemnes de syndrome connu et ayant présenté des tumeurs rénales multiples dont 70% synchrones, une consultation d'oncogénétique avait été proposée à seulement 19% d'entre eux (48% versus 13% chez les patients présentant respectivement au moins 3 tumeurs synchrones ou deux tumeurs synchrones). Sur les 23 réalisées, 3 patients avaient eu une mutation identifiée dans un gène de prédisposition connu (13%) (19). Devant un ou plusieurs critères évocateurs, il est donc recommandé d'adresser le patient en consultation d'oncogénétique (3). Après des tests génétiques qui ont longtemps été ciblés en fonction des sous-types et des manifestations extra-rénales, la recherche de variant constitutionnel repose actuellement sur des analyses de panels de gène par la technique de séquençage de nouvelle génération (NGS) incluant l'ensemble des gènes de prédisposition aux tumeurs rénales parfois élargis à d'autres tumeurs ou à des gènes altérés de façon somatique (20) (figure 1B).

L'organisation de l'oncogénétique (consultations et laboratoires) incluse dans les trois précédents plans cancer depuis 2003 a cependant permis d'augmenter l'accès au dépistage des cas index et des apparentés à risque. Les chiffres recensés en 2015 pour les syndromes incluant des cancers du rein comptaient le dépistage positif de 263 cas index et 229 apparentés (tableau 2) (21). En France, le réseau PREDIR (PREDIspositions aux tumeurs du Rein) créé en 2011 et labellisé par l'institut national du cancer (INCa) depuis 2014 assure la prise en charge des différentes manifestations cliniques des prédispositions aux tumeurs du rein en proposant une filière de soin spécifique avec des équipes pluridisciplinaires et des consultations dédiées. Ce réseau est coordonné par le centre de référence national situé à l'hôpital du Kremlin-Bicêtre (APHP) en lien avec plusieurs sites en île de France (dont les Hôpitaux Européen Georges Pompidou et Necker-Enfants Malades). Il est associé à un réseau de 11 centres de compétence régionaux (Figure 1C) (5). Le dépistage génétique, la surveillance des porteurs à risque et le traitement le mieux adapté à ces formes rares de tumeurs rénales est l'objectif principal de ce réseau.

Il a en effet été démontré que la détection du cancer du rein à un stade précoce avec l'identification de petites tumeurs localisées diminuait la morbidité (22). Grâce à la mise en place d'une surveillance adaptée notamment des patients à risque, la mortalité par cancer est donc susceptible de diminuer (7). Parmi les recommandations de prise en charge, il est préconisé de réaliser une chirurgie conservatrice au dessus de 3 cm pour la plupart des tumeurs sauf pour les patients présentant un HLRCC, syndrome dans lequel les cancers du rein sont très agressifs même en dessous de cette taille. Pour les plus petites tumeurs, la place des traitements ablatifs est à discuter de façon collégiale. Enfin, un traitement ciblé sur la voie de signalisation altérée pourra également être privilégié dans les formes métastatiques.

Cette mise au point a pour objectif de présenter les tumeurs du rein rencontrées dans chaque syndrome en tenant compte des nouvelles entités et de proposer un nouvel algorithme de corrélation entre les différents sous-types de tumeurs rénales et les gènes de prédisposition associés (Figure 2).

Nous commencerons par les deux carcinomes rénaux spécifiquement associés à des formes héréditaires, le RCC SDH déficient et le RCC-HLRCC qui sont tous les deux associés à des variations constitutionnelles de gènes codant pour des enzymes mitochondriales du cycle de Krebs, respectivement la succinate deshydrogénase (SDH) et la fumarate hydratase (FH), dont l'inactivation biallélique va induire l'accumulation de deux oncométabolites, aux propriétés communes, le succinate et le fumarate. Ils vont d'une part inhiber la prolyl hydroxylase cytoplasmique stabilisant ainsi HIF qui va activer la voie de la pseudo-hypoxie / angiogenèse (23,24). D'autre part, ils vont également entraîner des modifications épigénétiques en agissant sur la méthylation de l'ADN et les histones par le biais d'une inhibition compétitive de multiples enzymes de déméthylation de la famille des  $\alpha$ -ketoglutarate ( $\alpha$ -KG)-dependent dioxygenases, incluant des histones demethylases, des prolyl hydroxylases, des collagènes prolyl-4-hydroxylases, et la TET (ten-eleven translocation) famille des 5-methylcytosine (5mC) hydroxylases. Ces tumeurs ont ainsi des profils hyperméthylés et sont associées à une diminution d'expression de nombreux gènes dont les promoteurs sont méthylés participant ainsi à l'oncogénèse de ces tumeurs. Une étude récente a également montré que le fumarate et le succinate altéraient les mécanismes de réparation de l'ADN par recombinaison homologue, requis pour réparer les cassures double brin et préserver l'intégrité du génome. Cette étude suggère une perspective thérapeutique intéressante avec les inhibiteurs de PARP (poly(ADP)-ribose polymérase (25).

### **Le carcinome rénal déficient en succinate déshydrogénase (RCC SDH déficient)**

Le RCC SDH déficient, de description récente, a été classé comme entité émergente par l'ISUP en 2013 (26), puis identifié comme un sous-type distinct dans la dernière classification OMS de 2016 (2). Ces carcinomes sont très rares, représentant 0,05 à 0,2% de l'ensemble des carcinomes rénaux (24). Les premiers cas rapportés remontent à 2004 avec 3 cas de RCC développés chez des adultes jeunes (de 24 à 28 ans) dans des familles présentant une prédisposition héréditaire aux phéochromocytomes/paragangliomes (PPGL) liée à une mutation dans le gène *SDHB* (27). Le syndrome des PPGL héréditaires, de transmission autosomique dominante, peut être secondaire à des mutations de nombreux gènes. Parmi ces gènes, quatre (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC* et *SDHD*) ont été associés au développement de carcinomes à cellules rénales, les mutations du gène *SDHB* étant les plus fréquemment rapportées (dans 75 % des cas) (23,28,29). Ces 4 gènes *SDHx*, codent pour les protéines, de même nom, codant pour 4 sous-unités de la succinate déshydrogénase, une enzyme rentrant dans le complexe II de la chaîne respiratoire mitochondriale et faisant partie du cycle de Krebs, métabolisant le succinate en fumarate. Ces protéines mitochondriales, codées par l'ADN nucléaire, sont traduites dans le cytoplasme, et s'assemblent à l'intérieur de la

mitochondrie. L'inactivation bi-allélique de n'importe laquelle des sous-unités provoque une perte d'expression de SDHB détectable en immunohistochimie (30). Les tumeurs associées à une mutation de *SDHA* présentent en plus une perte d'expression de SDHA. Le syndrome PPGL lié à des variations pathogènes constitutionnelles de *SDHx* prédispose au développement de phéochromocytomes et paragangliomes (15-30% de la totalité d'entre eux) ainsi qu'à celui de tumeurs stromales gastro-intestinales, et plus rarement à des adénomes hypophysaires (tableau 1). Les patients porteurs présentent des antécédents personnels ou familiaux de PPGL (dans 41 % des cas), de RCC (dans 22 % des cas), ou de GIST (dans 19 % des cas) (24). Le risque de développer un cancer du rein chez un patient muté *SDHB* est estimé à 14% (29). Les RCC déficients en SDH se développent chez l'adulte jeune à un âge moyen compris entre 38 et 40 ans (14-76 ans), avec une légère prédominance masculine (1,75 :1) (28). Ces tumeurs sont bilatérales ou multifocales dans 30 % des cas (24). Ces cancers ont un potentiel métastatique (foie, os, cerveau, poumon et ganglions) estimé entre 11 et 33 %, les métastases pouvant survenir tardivement, plus de 30 ans après le cancer primitif. Sur le plan macroscopique, la taille moyenne des tumeurs est de 5,1 cm (0,7 à 20 cm). Elles sont solides, de couleur brun-rougeâtre, bien délimitées, parfois entourées d'une pseudo-capsule. Des remaniements hémorragiques ou kystiques peuvent s'observer. A l'examen microscopique, différents aspects ont été rapportés, se rapprochant d'autres sous-types histologiques, incluant les ccRCC, les chromoRCC ou les oncocytomes, comme dans cette analyse de 1009 tumeurs où il a été mis en évidence une perte de SHDB au sein de 3 tumeurs initialement diagnostiquées comme des oncocytomes (3/273) (31). Les critères permettant de suspecter le diagnostic de ces tumeurs rares combinent aspects microscopiques et profil immunohistochimique (Figure 3). La prolifération tumorale, le plus souvent, bien limitée en périphérie, s'organise principalement sous forme de nids, parfois de nappes ou de tubules. Elle est composée de cellules ovales à cubiques aux cytoplasmes éosinophiles, voire oncocytaires, contenant des vacuoles intra-cytoplasmiques ou des inclusions éosinophiles, qui sont en fait des mitochondries altérées, augmentées de taille.

Les noyaux sont ronds, la chromatine lâche et les nucléoles souvent peu visibles (donnant fréquemment un grade nucléaire OMS/ISUP à 2). Des formes de plus haut grade ont été décrites, avec des contingents sarcomatoïdes ou rhabdoïdes, des secteurs de nécrose tumorale ou des cellules avec grade nucléaire OMS/ISUP élevé à 3 ou 4. Dans ces cas, 70% des patients développent des métastases (24). Le stroma tumoral de certaines tumeurs présente un aspect myxoïde ou hyalinisé. De même, il est fréquemment observé la présence de tubules normaux et des glomérules entrappés en périphérie de la lésion ainsi qu'un infiltrat mastocytaire (23,24,27-29,31-33).

Devant cet aspect morphologique, l'étude immunohistochimique avec l'anticorps anti-SDHB permet de porter le diagnostic. Cet anticorps sera demandé notamment devant l'aspect d'une tumeur éosinophile, d'aspect inhabituel, et avec un profil immunohistochimique CK7 -, CK20 - et c-Kit - PAX8+. La vimentine est souvent négative. Les marqueurs épithéliaux (AE1-AE3 et EMA) sont négatifs ou focaux. Les anticorps anti-P504S, CA-IX, TFEB ou HMB45, chromogranine A, synaptophysine sont également négatifs tandis que l'expression de FH est conservée (24,32,33).

Le diagnostic de RCC SDH déficient est posé devant la perte d'expression cytoplasmique avec l'anticorps anti-SDHB. L'interprétation de cette perte nécessite d'avoir un témoin interne positif au niveau des cellules du stroma ou dans les tubes normaux adjacents avec un marquage en grain cytoplasmique (marquage mitochondrial) et peut être délicate sur des tumeurs constituées de cellules plus clarifiées et moins riche en mitochondries. Dans ce cas, un faible marquage ne devra pas être considéré comme négatif. Même si les variations pathogènes concernent essentiellement le gène *SDHB*, la perte d'expression de SDHB s'observent quel que soit le gène remanié (*SDHA*, *B*, *C* ou *D*). En cas de perte d'expression de

SDHB, l'immunohistochimie pourra être complétée par SDHA. En cas de perte associée de SDHA, cela orientera vers une altération du gène *SDHA* (24,32,33). Il n'existe pas encore d'anticorps ciblant SDHC et SDHD. Dans tous les cas, le diagnostic de carcinome rénal SDH déficient porté par les pathologistes doit conduire à une consultation d'oncogénétique pour confirmer la présence d'une variation constitutionnelle dans un des gènes SDHx.

### **Le carcinome rénal associé à la léiomyomatose héréditaire avec cancer du rein (RCC-HLRCC)**

Le RCC HLRCC également appelé par certains RCC déficient en fumarate hydratase (RCC FH déficient) a été considéré comme une entité distincte dans la classification 2013 de l'ISUP puis dans celle de l'OMS de 2016. Ce carcinome est associé au syndrome de prédisposition rare, HLRCC (OMIM 150800), qui est dû à une variation pathogène constitutionnelle du gène de la fumarate hydratase *FH* identifié en 2002 par Tomlinson et al. (34,35). Ce gène, situé en 1q42.3-q43, code la fumarate hydratase, une enzyme mitochondriale du cycle de Krebs qui catalyse la transformation du fumarate en malate. Des études moléculaires effectuées sur les tumeurs de patients *FH* mutés ont mis en évidence des pertes d'hétérozygotie fréquentes en 1q32 et 1q42-44 (36).

L'association de cancers rénaux au syndrome HLRCC, a été décrit pour la première fois par Launonen et al en 2001, au sein de deux familles finlandaises (31). Les patients porteurs sont à risque de développer des léiomyomes cutanés multiples, des léiomyomes utérins multiples, précoces et symptomatiques nécessitant souvent une hystérectomie avant l'âge de 40 ans, des cancers du rein agressifs ainsi que, de façon exceptionnelle des paragangliomes/phéochromocytomes. Cent quatre-vingt-deux cas français répartis dans 114 familles ont été colligés récemment identifiant dans cette cohorte 73% de léiomyomes cutanés, 77% de léiomyomes utérins, 19% de carcinomes rénaux et deux cas de phéochromocytomes et paragangliomes (<1%) (38). De rares léiomyosarcomes ont été observés au niveau cutané mais pas dans l'utérus. Dans les autres cohortes, les léiomyomes cutanés sont décrits dans 10 à 90 % des cas et les léiomyomes utérins dans 31 à 100 % des femmes. Des antécédents familiaux sont retrouvés dans 40 % des cas pour l'ensemble des tumeurs du spectre de la HLRCC (39) incluant 26 % de cas de RCC (37). Les RCC sont observés dans 10 à 32 % des porteurs, à un âge moyen compris entre 40 et 46 ans (17-75 ans) et plus fréquemment chez les hommes (sex ratio M : F compris entre 1,1 : 1 à 2,2 : 1) (36-42). Un à 2% des cas sont diagnostiqués avant 20 ans justifiant un dépistage génétique à partir de 10 ans pour les apparentés à risque.

Contrairement aux autres syndromes, les tumeurs rénales sont uniques dans 91 à 97 % des cas (37,39). Leur taille moyenne est comprise entre 8,2 et 9,4 cm (0,9-28) (36,37,39,40). Ces tumeurs sont souvent retrouvées à un stade localement avancé (57 à 71% de pT3) (37,39) voire déjà métastatique au moment du diagnostic, au niveau ganglionnaire (dans 8 à 52 % des cas), et/ou à distance dans 19 à 47 % et allant jusqu'à 82 % des patients lors du suivi (36-42). Les principaux sites métastatiques concernent la surrénale, les os, le foie, les poumons et la cavité abdominale (36-42). Ces tumeurs agressives sont de mauvais pronostic avec une survie moyenne de 14 à 18 mois (38,40). De rares cas de survie prolongée sans maladie résiduelle ont cependant été décrites à plus de 12 ans (36).

Ce pronostic justifie une surveillance rapprochée et précoce par IRM et la chirurgie précoce des tumeurs de petite taille (1 à 2 cm), les métastases pouvant survenir sans lien avec la taille des tumeurs primitives.

Avant d'être considérées comme un sous-type distinct (4), les tumeurs du rein ont été initialement décrites dans le cadre du syndrome HLRCC comme des formes agressives de papRCC de type II présentant un aspect de pseudo-inclusions virales dans leurs noyaux

formés de gros nucléoles éosinophiles cernées d'un halo clair (36). La possibilité de diagnostiquer les RCC associés à une variation constitutionnelle de *FH* à l'aide de marqueurs immunohistochimiques spécifiques (perte d'expression de la fumarate hydratase et expression anormale de la 2-Succinyl Cystéine (2-SC)), a permis d'identifier d'autres aspects morphologiques associés au HLRCC. Les tumeurs rénales peuvent en effet se présenter comme des papRCC de type II, aspect qui reste le plus fréquent (33 à 57 %), des papRCC indifférenciés (17 %), des carcinomes tubulo-kystiques (9 %), des carcinomes des tubes collecteurs (4 à 6 %), des RCC inclassables (6 à 13 %) et de façon plus exceptionnelle sous l'aspect d'une tumeur rénale oncocytaire de bas grade (38,40,43). Ces aspects doivent conduire à une immunohistochimie diagnostique anti-FH, l'anticorps anti-2SC n'étant pas encore commercialisé.

A l'examen macroscopique, ces tumeurs peuvent avoir un aspect varié, solide ou solide et kystique (Figure 4). L'architecture est presque toujours mixte (90 à 93 % des cas), associant plusieurs aspects (en moyenne de 3 par tumeur). Elle est le plus fréquemment papillaire (63 à 79 % des cas), mais aussi fréquemment tubulo-papillaire (4 à 38 %), compacte (2,5 à 48 %), kystique (17 à 33 %) voire tubulo-kystique (41%), tubulaire, ou encore cribriforme (41%) (36–42). Dans les formes papillaires, les axes fibro-vasculaires sont souvent épaissis par de l'œdème ou de la fibrose hyaline. Les cellules sont larges et hautes, ont d'abondants cytoplasmes éosinophiles (parfois clairs dans 11 à 25 % des cas) et des noyaux disposés à des hauteurs différentes. La caractéristique morphologique la plus fréquente de ces tumeurs est la présence, au moins focale, de grands noyaux renfermant un nucléole proéminent éosinophile/orangeophile entouré d'un halo clair périnucléolaire. Le grade nucléaire ISUP/OMS minimal est toujours 3 (36–42) (Figure 4). Ces aspects nucléaires sont également décrits dans les léiomyomes cutanés et utérins. Comme pour la majorité des RCC, il est possible de retrouver des contingents sarcomatoïdes ou rhabdoïdes au sein de ces tumeurs ainsi que des secteurs desmoplastiques, où l'on retrouvera également les anomalies nucléaires caractéristiques (36).

Le profil immunohistochimique est toujours positif avec l'anticorps anti-P504S, comme pour les papRCC, tandis que l'anticorps anti-CK7 est plus hétérogène voire négatif, et CKHPM rarement positif (38,41). Les anticorps ciblant la CK20, CD10 et TFE3, Melan A, HMB45 sont négatifs. L'expression de SDHB est conservée et PAX8 est positif (36,39).

L'inactivation bi-allélique de *FH* entraîne une perte complète d'expression de FH (avec contrôle interne positif en grains au niveau du cytoplasme) (Figure 4). La succination anormale des protéines secondaires à l'accumulation de fumarate entraîne également une accumulation de la 2-SC au niveau cytoplasmique détectable en immunohistochimie. La sensibilité respective des anticorps FH et 2SC est de 91,7% et 87,5% et leur spécificité de 91,7% et de 100%. Leur association augmente la sensibilité à 100% et la spécificité à 91,7% (41). Ces 2 anticorps peuvent également être utilisés dans la confirmation diagnostique des autres manifestations tumorales extra-rénales, qui présentent un marquage immunohistochimique comparable. L'absence de perte de FH ne doit cependant pas exclure le diagnostic (sensibilité 91,7%) et le diagnostic pourra être dans ce cas, posé après analyse génétique constitutionnelle, le patient rentrant dans les critères relevant d'une consultation d'oncogénétique. Une étude systématique de l'incidence des pertes FH a été menée sur 730 tumeurs rénales identifiant une perte de FH dans 0,5% des papRCC (2/400), 4,35% des RCC inclassés (2/46) dont un cas avec un aspect de tumeur oncocytaire de bas grade (31). L'étude plus ciblée sur 124 cas de papRCC de type II ou RCC inclassés de haut grade ou avec une architecture papillaire a montré un profil de RCC FH déficient FH-/2SC+ dans 19% des cas (24/124). Celui-ci était corrélé à la présence de mutations dans la tumeur dans 19/21 cas avec confirmation du caractère constitutionnel dans les 9 cas étudiés. Un profil de marquage intermédiaire FH-/ 2SC+ ou FH-/ 2SC- a également été identifié dans 22% des cas (27/124)



dont 1/26 associé à une mutation de *FH*. Enfin, aucune mutation de *FH* n'a été retrouvée dans tous les cas testés *FH* +conservé/2SC-, dans deux cas *FH* déficients *FH*-/2SC+ et dans 25/26 cas intermédiaire (un seul marqueur anormal) (37).

Il paraît donc important de réaliser cette étude immunohistochimique *FH* (et 2SC quand ce sera possible) devant tout sous-type histologique précédemment décrit (papRCC de type II ou inclassable, RCC tubulo-kystique, RCC des tubes collecteurs et RCC inclassables), devant des caractéristiques nucléaires citées, ou encore chez le sujet jeune compte tenu du pronostic (37). Enfin, il faut préciser qu'une étude immunohistochimique avec 7 protéines du complexe SWI/SNF réalisée sur 32 RCC-*FH* déficient/28 patients HLCC a identifié dans 12% des tumeurs une perte d'expression immunohistochimique dans 3 des protéines (SMARCB1/INI1 (1/31), ARID1A (2/31), SMARCC1 (1/29) sans corrélation avec la morphologie et en particulier sans lien avec la présence d'un contingent sarcomatoïde et sans mutation de SMARCB1 ou ARID1A identifiée (SMARCC1 non recherché) (45). Comme pour le RCC SDH déficient, le diagnostic de RCC *FH* déficient porté par les pathologistes doit conduire à une consultation d'oncogénétique pour confirmer la présence d'une variation constitutionnelle dans le gène *FH*.

### **Les tumeurs du rein rencontrées dans la maladie de von Hippel-Lindau**

Parmi l'ensemble des syndromes de prédisposition, la maladie de von Hippel-Lindau (VHL) (OMIM 193300) est de loin le plus fréquent avec une incidence de 1/36000 naissances (46). Ce syndrome appartient au groupe des phacomatoses et doit son nom aux deux médecins ayant contribué aux premières descriptions, Eugen von Hippel, ophtalmologiste allemand (1895) et Arvid Lindau, pathologiste suédois (1928) (46). Il est dû à une mutation constitutionnelle du gène *VHL*, gène suppresseur de tumeur identifiée en 1993 grâce à l'étude de familles de VHL (47) et dont la découverte a ouvert la voie à des traitements anti-angiogéniques ciblant le VEGF dans les RCC métastatiques (46). Le gène *VHL* code la protéine pVHL qui appartient au complexe VHL/HIF (Hypoxia inducible factor) impliqué dans la régulation de l'hypoxie. Selon la théorie de Knudson, la perte de fonction survient au cours d'un second évènement somatique sur le deuxième allèle. La région 3p qui contient le gène *VHL* situé en 3p25 est en effet fréquemment perdue dans les carcinomes rénaux à cellules claires ccRCC entraînant l'inactivation de *VHL* et l'activation de la voie HIF, point commun et précoce de l'oncogenèse des ccRCC (6,48). L'inactivation de pVHL mime un état d'hypoxie de la cellule (pseudo-hypoxie) et empêche la dégradation normale du facteur de transcription HIF (HIF1 $\alpha$ -HIF2 $\alpha$ ) par ubiquitination. Celui-ci va activer de nombreux gènes cibles dont ceux impliqués dans l'angiogenèse (VEGF), la croissance cellulaire (TGF $\alpha$ , PDGF), les transporteurs du glucose (GLUT1), l'érythropoïèse (EPO, transferrine...) ou la balance acide base (anhydrase carbonique IX (CA-IX) (48,49).

La maladie de VHL se révèle dans 90% des cas par des manifestations extrarénales (Tableau 1). La pénétrance est quasi complète à 60 ans. Les manifestations rénales ne sont révélatrices que dans 10% des cas. Les patients VHL développent des cancers du rein dans 25 à 45% à un âge moyen de 37 ans (16-67 ans) (50). Leur incidence atteint 70% à 60 ans. Ils constituent la première cause de mortalité chez ces patients. Le dépistage rénal chez les patients porteurs est recommandé précocement à partir de 16 ans.

Les cancers du rein des patients VHL correspondent quasi exclusivement à des carcinomes rénaux à cellules claires (ccRCC), sous-type qui est aussi le plus représenté dans les formes sporadiques. De rares cas de carcinomes papillaires à cellules claires ont été décrits (51,52). A la différence des formes sporadiques, les patients VHL développent des ccRCC souvent multiples et bilatéraux (Figure 5). Dans une des plus grandes cohortes de patients VHL (144

patients avec tumeurs rénales), le nombre de tumeurs allait de 1 à 10 (53). La présence de nodules microscopiques était également observée. L'atteinte rénale comporte également le développement de multiples kystes dans 60% des cas et une partie des ccRCC se développeront sur des kystes préexistants (48) (Figure 5). Ces kystes, uni ou multiloculaires, sont revêtus de cellules claires (54). Le revêtement peut être unistratifié sans atypie (kyste bénin) ou comporter deux à trois couches de cellules claires avec ou sans atypies (kystes atypiques), la présence de plus de 3 couches de cellules et de petits nodules correspondant plutôt à des ccRCC kystiques à cellules claires.

En dehors de ces particularités, les ccRCC ont les mêmes caractéristiques macroscopiques et microscopiques que les formes sporadiques. Une étude de surveillance des tumeurs chez les patients VHL a permis de montrer que la croissance des tumeurs était de 0,287 cm/an soit une croissance moyenne par an de 0,42% avec un temps de doublement tumoral moyen de 27 mois. Chez les patients présentant des tumeurs synchrones, la cinétique peut varier d'une tumeur à l'autre avec des profils de croissance rapide, modérée ou lente (53). Afin d'éviter ou limiter le risque d'évolution métastatique, une chirurgie conservatrice est recommandée à partir de 3 cm (55).

Sur le plan génétique et moléculaire, l'inactivation de *VHL* est un point commun et précoce de l'oncogenèse des ccRCC qu'ils soient sporadiques ou liés au syndrome de VHL. L'expression membranaire diffuse en cadre de CA-IX détectable en immunohistochimie en routine, est secondaire à l'inactivation de *VHL* et caractéristique des ccRCC (Figure 5). Les études moléculaires effectuées dans les ccRCC des patients VHL restent rares mais fournissent des résultats intéressants par rapport aux ccRCC sporadiques. Les pertes de 3p initiant la tumorigenèse des ccRCC sont distinctes d'une tumeur à l'autre chez un même patient, de même que les événements somatiques secondaires (étude effectuée dans 4 tumeurs développées chez un même patient VHL de 33 ans) (56). La charge mutationnelle est réduite et l'hétérogénéité intra-tumorale est plus limitée (57) par rapport aux ccRCC sporadiques (49).

Enfin, de rares cas de carcinomes rénaux papillaires à cellules claires présentant le même phénotype que les formes sporadiques (CK7 diffusément positive, P504S négative, CA-IX + en cup basolatéral) ont été décrit chez les patients VHL (51,52,58) (Figure 5). Ces carcinomes sont majoritairement kystiques et peuvent parfois être multiples (52). Le développement de ces tumeurs est étonnant dans ce contexte compte tenu du fait que les carcinomes rénaux papillaires à cellules claires sporadiques, contrairement aux ccRCC sporadiques, ne présentent pas d'anomalies de VHL. Aucune étude moléculaire n'a été faite spécifiquement dans ce contexte de VHL à ce jour.

### **Tumeurs du rein rencontrées dans le syndrome de Birt-Hogg-Dubé**

Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD, OMIM 135150) est une génodermatose dont l'incidence est estimée à 1/100.000. Les manifestations sont dominées par des lésions cutanées bénignes suivies de kystes pulmonaires pouvant se compliquer de pneumothorax. Le gène *FLCN* responsable de ce syndrome, a été découvert en 2002 et code pour la folliculine, une protéine contrôlant l'homéostasie énergétique en interagissant avec la voie mTOR et le métabolisme oxydatif de la mitochondrie. La surveillance du rein est recommandée à partir de 20 ans chez les porteurs (59–61). Environ 30% des porteurs développent des tumeurs du rein à un âge médian de 46-50 ans (20-86 ans) (59,62). Parmi les familles ayant présenté des tumeurs rénales (41%), 88% n'avaient qu'un seul membre de la famille ayant développé une tumeur rénale (63). Les tumeurs sont multiples dans 40 à 77% et bilatérales dans 60% avec des sous-types distincts dans 20% des cas (59,62). Plusieurs sous-types de tumeurs rénales peuvent en effet s'observer dans ce syndrome, le groupe des tumeurs hybrides, chromoRCC

et oncocytomes représentant 70%- 89% des tumeurs (59,62). Dans une étude de 2002 intéressant 130 tumeurs chez 30 patients issus de 19 familles, les tumeurs rencontrées par ordre décroissant étaient des tumeurs hybrides (50%) caractérisées par la coexistence de secteurs oncocytaires et chromophobes, des chromoRCC (34%), et plus rarement des oncocytomes purs (5%), des ccRCC (9%) et des papRCC (non type I) (2%) (62). Les tumeurs uniques étaient surtout des papRCC (100%) et des ccRCC (25%) et rarement des oncocytomes (14%) ou des tumeurs hybrides (2%). Une oncocytomatose rénale, définie par la présence de multiples oncocytomes souvent sous formes de nodules microscopiques oncocytaires, était retrouvée dans le parenchyme rénal adjacent dans 58% des cas (62) (Figure 6). Plus récemment, parmi les entités émergentes, un cas de carcinome rénal papillaire biphasique alvéolo-squamoïde (biphasique papRCC) a été décrit chez un patient BHD associé à 4 tumeurs hybrides/chromoRCC (13). Des altérations somatiques de *FLCN* sont retrouvées également dans 86% des tumeurs testées (88% mutation / 12% perte d'hétérozygotie) et sont distinctes d'une tumeur à l'autre (61,62). De rares formes métastatiques ont été décrites dans 2 cas de chromoRCC et une tumeur hybride (59).

### **Les tumeurs du rein rencontrées dans le carcinome papillaire rénal héréditaire**

Le carcinome papillaire héréditaire (HPRCC) (OMIM 605074) est extrêmement rare avec une incidence estimée à 1/500 000 (64). Il est dû à une mutation activatrice constitutionnelle du proto-oncogène *MET* (7q31) (65) codant pour le récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase MET activé par l'Hepatocyte growth factor (HGF). L'activation de MET induit l'activation de plusieurs voies de signalisation, notamment celle des MAPKinases et de PI3K-AKT, jouant un rôle dans la régulation de la prolifération, de la survie, l'angiogenèse, la migration et l'invasion (48).

A la différence des autres syndromes, les manifestations sont uniquement rénales et associées au développement exclusif de carcinomes papillaires de type I (papRCC de type I). Récemment, des cas de papRCC biphasiques alvéolo-squamoïdes ont cependant été rapportés chez deux patients apparentés (14). Ces tumeurs, décrites depuis 2012, semblent plutôt correspondre à un variant de papRCC de type I, partageant avec ces derniers, des trisomies 7 et 17 et un aspect de prolifération papillaire classique de type I disposée autour du deuxième contingent dit squamoïde, constitué lui, de cellules plus éosinophiles et larges exprimant BCL1, présentant des images d'empéripolèse, des noyaux de plus haut grade et quelques mitoses (13) (Figure 7).

La pénétrance de l'atteinte rénale est quasi complète à 80 ans. La présentation est souvent asymptomatique, les tumeurs étant fréquemment découvertes sur des bilans d'imageries. Les formes métastatiques sont évidemment possibles, comme dans les formes sporadiques de papRCC de type I (66). Ces RCC se développent à un âge médian de 43 ans (18-79 ans) et dans la moitié des cas avant 55 ans. Ils sont souvent multiples (75%), bilatéraux (59%), de bas grade nucléaire (grade 1-2) et associés à des adénomes papillaires microscopiques dans le parenchyme rénal adjacent pouvant atteindre plusieurs centaines (66) (Figure 7). La chirurgie est recommandée à partir de 3 cm, comme dans le cadre du ccRCC (67). Sur le plan thérapeutique, il a été montré dans une étude de phase II avec le Foretinib, un des traitements anti-tyrosine kinase ciblant MET, RON, AXL, TIE-2, and VEGFR, que les patients présentant une mutation constitutionnelle de *MET* étaient meilleurs répondeurs (50% de réponse partielle versus 9%) (68). En effet, *MET* est un des gènes clés du développement des papRCC de type I en raison de gain de *MET* lié à la trisomie 7 retrouvés dans 81% des formes sporadiques. Des mutations activatrices ne sont retrouvées en revanche que dans 21,6% des papRCC type I sporadiques (69). Ces trisomies 7 sont également présentes dans les papRCC associés aux formes héréditaires et il a été montré que la duplication du chromosome 7 survenait de façon

non aléatoire sur l'allèle muté de *MET* induisant une augmentation du ratio de l'allèle pathogène (70).

### **Les tumeurs du rein rencontrées dans la Sclérose tubéreuse de Bourneville**

La Sclérose tubéreuse de Bourneville (OMIM 191100) ou TSC (Tuberous sclerosis complexe) dont l'incidence est estimée entre 1/6000 à 1/10000 naissance est une phacomatose caractérisée par des manifestations cliniques essentiellement cutanées, neurologiques et rénales (71). Son diagnostic repose soit sur l'association de critères cliniques majeurs et mineurs définis par la dernière conférence de consensus internationale sur la TSC de 2012 (deux majeurs ou un majeur et deux mineurs) (tableau 1), soit sur l'identification d'une variation pathogène constitutionnelle sur un des deux gènes, *TSC1*, ou *TSC2*. Le diagnostic de TSC effectué de la naissance à 69 ans peut être difficile compte tenu du spectre large de lésions, de la pénétrance variable et de l'absence d'histoire familiale liée en grande partie à la présence de mutation survenant *de novo* dans deux tiers des cas (71,72).

Les gènes *TSC1* (9q34) et *TSC2* (16p13) codent respectivement l'hamartine et la tubérine, deux protéines du complexe TSC dont les fonctions sont d'inhiber le complexe 1 de mTOR (mammalian target of rapamycin) via l'activation de la protéine Rheb. La perte de fonction du complexe TSC secondaire à une inactivation bi allélique va induire une activation de la voie de signalisation de mTOR dont le rôle notamment dans la prolifération, la croissance et la survie cellulaire va être à l'origine de tumeurs (72). Des traitements ciblant spécifiquement la voie mTOR, comme le sirolimus ou l'everolimus ont montré leur efficacité dans plusieurs manifestations de la TSC (71).

Contrairement aux autres syndromes, la TSC expose au développement dans le rein de lésions principalement bénignes, angiomyolipomes (AML) et kystes. Les angiomyolipomes, souvent bilatéraux et volumineux, sont la principale cause de mortalité et morbidité en raison des risques d'insuffisance rénale et d'hémorragie. La présence d'au moins deux AML figure parmi les critères majeurs tandis que la présence de multiples kystes rénaux est intégrée aux critères mineurs. Bien qu'ils ne soient pas inclus dans les critères cliniques de TSC l'incidence des carcinomes rénaux, est augmentée, estimée entre 1 et 4 %. Les sous-types de carcinomes associés à la TSC ont été mieux définis à partir de 2014 (15). De rares cas de mutation constitutionnelle délétère de la région 16p13.3 emportant à la fois le gène *TSC2* et le gène *PKD1* responsable de la polykystose rénale autosomique dominante peuvent survenir et entraîner un syndrome des gènes contigus associant une polykystose rénale et des angiomyolipomes multiples (73) (Figure 8).

D'après le registre international des manifestations cliniques des patients atteints de TSC (registre TOSCA) ayant recensé 2093 patients, 47% des patients ont développé des angiomyolipomes (42,5% homme/57,5% femme), 24% des kystes rénaux et 1,1% des carcinomes rénaux. Parmi les patients ayant eu une analyse génétique (45%), des mutations de *TSC1* et de *TSC2* ont été identifiées dans 19,7% et 64,4%. Aucune mutation n'était identifiée dans 14,4% et des mutations dans les 2 gènes étaient présentes dans moins de 1% (74). Les angiomyolipomes, dont l'incidence varie selon les autres séries entre 51% et 80%, sont diagnostiqués à un âge moyen de 17 ans (<1-67 ans), sont asymptomatiques dans 84% des cas et sont souvent multiples (88%) et bilatéraux (84%) (75). Certains AML sont dépourvus de graisse présentant un aspect leiomyoma-like. Un tiers des AML mesure plus de 3 cm et 21% ont présenté une augmentation de taille avec un délai de surveillance de 1,3 ans. Sur les 309 patients, la moyenne des angiomyolipomes traités est de 29% avant 40 ans et, proche de 50% après 40 ans. Plusieurs modalités de traitement sont possibles, isolées ou en combinaison incluant l'embolisation. La conférence de consensus de 2012 recommande d'utiliser en première ligne les inhibiteurs de mTOR pour les angiomyolipomes

asymptomatiques de plus de 3 cm et d'éviter la néphrectomie (74). Les patients porteurs de mutations *TSC2* ont plus d'angiomyolipomes que ceux porteurs de mutations de *TSC1* (59,2% versus 33,3%,  $p < 0,01$ ) et plus de kystes rénaux (33% versus 13,7%). Enfin, les angiomyolipomes épithélioïdes semblent plus fréquents chez les patients porteurs de TSC. En effet, dans une large série de 33 AML épithélioïdes, 21 patients étaient porteurs de ce syndrome (76).

Concernant les carcinomes rénaux survenant dans la TSC, deux grandes cohortes anatomopathologiques ont permis de redéfinir en 2014 les carcinomes développés dans ce contexte, décrivant 57 et 46 carcinomes rénaux développés chez 18 et 19 patients (15,16). Ces carcinomes surviennent à un âge moyen de 42 ans (7-65 ans) ou 30 ans (7-59 ans) plus fréquemment chez les femmes. Les tumeurs étaient multiples dans 42% et 50% des cas (entre 2- 50 tumeurs), et bilatérales dans 26% à 28% des cas. Des angiomyolipomes étaient présents dans 56-94% des cas, multiples (88%) ou associés à des kystes (50-56%). Avec un suivi moyen de 48 (3-147 mois) ou 52 mois (6-198), aucun cas de métastase viscérale n'a été identifié. Dans les deux études, les tumeurs du groupe chromophile ou hybride oncocytaire-chromophile étaient retrouvées dans 59% et 32%. L'autre groupe de tumeur prédominant correspond à l'entité émergente dénommée RCC à stroma léiomyomateux avec expression diffuse de la CK7+ et absence d'expression de la P504S. Ces tumeurs ont été retrouvées dans 30% des cas de la cohorte de Guo *et al* (15) et dans 52% de la cohorte de Yang *et al*, sous une autre appellation intitulée « carcinomes rénaux papillaires associées à la TSC » avec le phénotype commun CK7+ diffus. Dans cette étude, le phénotype avait été plus complet (P504S-, CA-IX +) permettant à la fois de distinguer ces nouveaux RCC du ccRCC et du papRCC (16). En revanche, la perte de SDHB décrite, semble avec le recul plutôt correspondre à une expression très faible de SDHB, surtout quand les cellules ont un cytoplasme clarifié. Nous avons également brièvement rapporté une incidence élevée de TSC (6/17 patients soit 35%) dans une série de RCC à stroma léiomyomateux (77). Une autre étude a montré un cas familial avec 3 apparentés atteints de RCC à stroma léiomyomateux dont des RCC multiples chez le cas index. Cette famille présentait une variation pathogène constitutionnelle de *TSC2* R905Q plutôt associé à un phénotype léger de TSC sans atteinte notamment neurologique (78). Au total au moins 4 cas de RCC à stroma léiomyomateux ont présenté une extension ganglionnaire loco-régionale sans évolution métastatique associée (15,16,77,78). Récemment, des mutations somatiques de *MTOR*, *TSC1*, *TSC2* ont été identifiées dans les formes sporadiques, les rapprochant des mécanismes d'oncogenèse des formes héréditaires (79).

Enfin, un autre sous-type de tumeurs rénales à cellules éosinophiles en partie kystique a été également rapporté dans 11% des RCC associé la TSC, correspondant à ce qui a été décrit comme étant des RCC éosinophiles solides et kystiques dont une des particularités immunohistochimiques est d'exprimer notamment la CK20 (17). Dans cette entité émergente, des mutations somatiques de *TSC1* et *TSC2* ont également été récemment décrites dans les formes sporadiques permettant d'en faire une entité homogène sur le plan moléculaire (80). D'autres carcinomes (15%) sont restés inclassés dans la série de Yang *et al* (16).

### **Les tumeurs du rein rencontrées dans le syndrome de Cowden**

Le syndrome de Cowden lié à des mutations du gène *PTEN* (tumor suppressor gene phosphatase and tensin homolog (OMIM 158350) présente une prévalence estimée à environ 1 pour 200 000 et une pénétrance proche de 90 % dans la deuxième décennie (81). La présentation clinique est très polymorphe et le diagnostic requiert une combinaison de lésions pathognomoniques, de critères majeurs ou mineurs établis par le Consortium Cowden International (CCI) (tableau 1) (82). Il entraîne également un risque accru de carcinomes

rénal dont l'incidence est évaluée à 34% (83). Une imagerie rénale biannuelle est recommandée entre l'âge de 35 et 40 ans. Les tumeurs du rein peuvent être des chromoRCC, des papRCC et des ccRCC (82). Il faut noter que *PTEN* étant un gène fréquemment remanié dans les formes sporadiques de ccRCC et de chromoRCC, la perte éventuelle d'expression dans ces sous-types en immunohistochimie ne permettra pas d'affirmer l'origine constitutionnelle.

### **Les tumeurs du rein rencontrées dans le syndrome de prédisposition aux tumeurs BRCA1-associated protein-1 (BAP1)**

Le gène *BAP1* est un gène suppresseur de tumeur situé en 3p21.1, une région fréquemment perdue dans les ccRCC (49). Il code pour la protéine BAP1 (BRCA associated protein 1) qui appartient au complexe polycomb de dé-ubiquitination de l'histone H2A et HCF1 agissant sur la chromatine (84). Le spectre des tumeurs survenant dans le syndrome de prédisposition aux tumeurs BAP1 décrit en 2011 s'est enrichi, comme le montre la revue de 181 familles porteuses de 140 variants de *BAP1* (104 non-sens et 9 faux sens) classés en variants pathogènes ou variants de signification inconnue. Les principales manifestations extra-rénales incluent des mésothéliomes malins et des mélanomes cutanés ou uvéaux (tableau 1). L'association aux cancers du rein a été décrite en 2013 (85,86). Dans l'étude du TCGA, l'incidence des variations constitutionnelles de *BAP1* est de 0,8%. Dans les ccRCC sporadiques, 10 à 15% présentent également des mutations somatiques de *BAP1* (10). Un cas de chromoRCC et un cas de papRCC, tous deux associés à un ccRCC, ont également été décrits (11).

Chez les patients porteurs de variation de *BAP1* de type non-sens (87,9%) ou faux sens, la survenue de carcinomes rénaux est de 5,7%. La perte d'expression nucléaire de BAP1 en immunohistochimie semble bien corrélée à la présence d'une inactivation du gène *BAP1* dans les ccRCC, chromoRCC (11) mais ne permet pas de distinguer une forme sporadique d'une forme héréditaire. Ce marquage, s'il est perdu pourrait toutefois s'avérer utile pour confirmer la pathogénicité d'un variant constitutionnel.

### **Autres formes héréditaires rares de cancers du rein**

#### **Syndrome hyperparathyroïdie-tumeur de la mandibule.**

Ce syndrome d'hyperparathyroïdie-tumeur de la mandibule (OMIM 145001) est dominé par la présence d'une hyperparathyroïdie (80%) et est associé au développement de fibrome ossifiant de la mandibule ou du maxillaire (30 à 50%) et de carcinome des parathyroïdes (10-15%). Il est secondaire à une mutation du gène *CDC73* codant pour la parafibromine (1q25). Celle-ci appartient à la famille du complexe Paf1, associée avec une sous-unité de la RNA polymérase II (POLR2A) et au complexe histone méthyltransférase dont la fonction est de méthyliser le complexe H3 sur la lysine 4. La parafibromine peut aussi se lier directement à la beta-caténine et agir de façon synergique avec la voie de signalisation Wnt. L'âge médian de diagnostic est de 27 ans (12-58 ans). Parmi les autres manifestations possibles, les manifestations rénales touchent 20% des patients sous la forme de kystes, d'hématomes et, plus rarement, de néphroblastomes. Un unique cas de carcinome papillaire, a été rapporté chez un homme. Des cas de tumeurs mixtes épithéliales et stromales rénale ont également été identifiées dans une famille (87).

#### **Tumeurs du rein associées au variant MTF E318K**

Les patients porteurs du variant constitutionnel rare, *MITF E318K* (substitution faux-sens), du gène *MITF* (microphthalmia-associated transcription factor) ont un risque cinq fois plus élevé de développer un mélanome et/ou un carcinome rénal. Le variant *MITF-E318K* altère la SUMOylation du *MITF*, améliorant la liaison de la protéine MITF au promoteur HIF1 $\alpha$  et augmentant son activité transcriptionnelle par rapport à la forme sauvage de MITF (88).

**Les translocations constitutionnelles du chromosome 3** situées au niveau des locus p13-14, sont associées à l'apparition de ccRCC multiples et bilatéraux. Le gène et la protéine impliqués ne sont pas connus (89).

**Le carcinome papillaire de la thyroïde familial**, associé à une altération du chromosome 1 au locus q21 dont le gène n'est pas encore connu, entraîne le développement de carcinomes papillaires au niveau de la thyroïde et du rein, ainsi que des oncocytomes rénaux. Cette altération n'a été rapportée à ce jour que dans une famille (90) dans laquelle les carcinomes rénaux sont survenus chez des femmes.

**Conclusion :** L'évolution des classifications des carcinomes rénaux et l'apparition de nouvelles entités ainsi que la mise à disposition d'anticorps diagnostiques des formes héréditaires de RCC déficient en FH ou en SDHx permet de proposer un nouvel algorithme de corrélation entre le syndrome de prédisposition et le sous-type de tumeurs rénales. Cet algorithme restera un guide utile pour appuyer et orienter les cliniciens et onco-généticiens dans la prise en charge des cancers du rein, même à l'heure des panels de gènes.

**Liens d'intérêts :** Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Rapport - Volume 1 - Tumeurs solides - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - juillet 2019 - Ref : RATSINCENAT19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Rapport-Volume-1-Tumeurs-solides-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018-juillet-2019>
2. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 1 juill 2016;70(1):93-105.
3. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : prise en charge du cancer du rein | Urofrance [Internet]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-actualisation-6>
4. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Vol. 70, World Health Organization classification of tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016. 106-119 p.
5. Predir [Internet]. Disponible sur: <http://www.predir.org/View/index.aspx>
6. Linehan WM. Genetic basis of kidney cancer: Role of genomics for the development of disease-based therapeutics. *Genome Res*. 1 nov 2012;22(11):2089-100.
7. Carlo MI, Hakimi AA, Stewart GD, Bratslavsky G, Brugarolas J, Chen Y-B, et al. Familial Kidney Cancer: Implications of New Syndromes and Molecular Insights. *Eur Urol*. déc 2019;76(6):754-64.
8. Jafri M, Wake NC, Ascher DB, Pires DEV, Gentle D, Morris MR, et al. Germline Mutations in the CDKN2B Tumor Suppressor Gene Predispose to Renal Cell Carcinoma. *Cancer Discov*. 1 juill 2015;5(7):723-9.
9. Rebouissou S, Vasiliu V, Thomas C, Bellanné-Chantelot C, Bui H, Chrétien Y, et al. Germline hepatocyte nuclear factor 1alpha and 1beta mutations in renal cell carcinomas. *Hum Mol Genet*. 1 mars 2005;14(5):603-14.
10. Huang K, Mashl RJ, Wu Y, Ritter DI, Wang J, Oh C, et al. Pathogenic Germline Variants in 10,389 Adult Cancers. *Cell*. avr 2018;173(2):355-370.e14.
11. Carlo MI, Mukherjee S, Mandelker D, Vijai J, Kemel Y, Zhang L, et al. Prevalence of Germline Mutations in Cancer Susceptibility Genes in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2018;4(9):1228-35.



12. Benusiglio PR, Couvé S, Gilbert-Dussardier B, Deveau S, Le Jeune H, Da Costa M, et al. A germline mutation in PBRM1 predisposes to renal cell carcinoma. *J Med Genet.* juin 2015;52(6):426-30.
13. Trpkov K, Athanazio D, Magi-Galluzzi C, Yilmaz H, Clouston D, Agaimy A, et al. Biphasic papillary renal cell carcinoma is a rare morphological variant with frequent multifocality: a study of 28 cases. *Histopathology.* avr 2018;72(5):777-85.
14. Chartier S, Méjean A, Richard S, Thiounn N, Vasiliu V, Verkarre V. Biphasic Squamoid Alveolar Renal Cell Carcinoma: 2 Cases in a Family Supporting a Continuous Spectrum With Papillary Type I Renal Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(7):1011-2.
15. Guo J, Tretiakova MS, Troxell ML, Osunkoya AO, Fadare O, Sangoi AR, et al. Tuberous sclerosis-associated renal cell carcinoma: a clinicopathologic study of 57 separate carcinomas in 18 patients. *Am J Surg Pathol.* nov 2014;38(11):1457-67.
16. Yang P, Cornejo KM, Sadow PM, Cheng L, Wang M, Xiao Y, et al. Renal cell carcinoma in tuberous sclerosis complex. *Am J Surg Pathol.* juill 2014;38(7):895-909.
17. Siadat F, Trpkov K. ESC, ALK, HOT and LOT: Three Letter Acronyms of Emerging Renal Entities Knocking on the Door of the WHO Classification. *Cancers.* janv 2020;12(1):168.
18. Kushnir I, Kirk L, Mallick R, Kim RH, Graham GE, Breau RH, et al. Application of Hereditary Renal Cell Carcinoma Risk Criteria to a Large Prospective Database. *Clin Oncol.* janv 2020;32(1):e10-5.
19. Beaugerie A, Verkarre V, Audenet F, Le Guilchet T, Hurel S, Richard S, et al. [Cancer genetic screening for patient with multiple renal tumors: What is the current practice for what results?]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* juin 2016;26(8):442-9.
20. Nguyen KA, Syed JS, Espenschied CR, LaDuca H, Bhagat AM, Suarez-Sarmiento A, et al. Advances in the diagnosis of hereditary kidney cancer: Initial results of a multigene panel test: Multigene Panel Test for Kidney Cancer. *Cancer.* 15 nov 2017;123(22):4363-71.
21. Oncogénétique en 2015 - Consultations et laboratoires - Ref : ONCOGENCONLAB16 [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Oncogenetique-en-2015-Consultations-et-laboratoires>
22. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernion JB, Belldegrun A. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol.* févr 2000;163(2):426-30.
23. Ricketts CJ, Shuch B, Vocke CD, Metwalli AR, Bratslavsky G, Middleton L, et al. Succinate Dehydrogenase Kidney Cancer: An Aggressive Example of the Warburg Effect in Cancer. *J Urol.* déc 2012;188(6):2063-71.
24. Gill AJ, Šedivcova M, Andresen PA, Kedziora A, Toon CW, Chou A, et al. Succinate Dehydrogenase (SDH)-deficient Renal Carcinoma: A Morphologically Distinct Entity. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(12):15.

25. Sulkowski PL, Sundaram RK, Oeck S, Corso CD, Liu Y, Noorbakhsh S, et al. Krebs-cycle-deficient hereditary cancer syndromes are defined by defects in homologous-recombination DNA repair. *Nat Genet.* 2018;50(8):1086-92.
26. 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.* oct 2013;37(10):1469-89.
27. Vanharanta S, Buchta M, McWhinney SR, Virta SK, Peçzkowska M, Morrison CD, et al. Early-onset renal cell carcinoma as a novel extraparaganglial component of SDHB-associated heritable paraganglioma. *Am J Hum Genet.* janv 2004;74(1):153-9.
28. Gill AJ. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient neoplasia. Vol. 72, *Histopathology.* 2018. p. 106-16.
29. Ricketts CJ, Forman JR, Rattenberry E, Bradshaw N, Lalloo F, Izatt L, et al. Tumor risks and genotype-phenotype-proteotype analysis in 358 patients with germline mutations in SDHB and SDHD. *Hum Mutat.* 2010;31(1):41-51.
30. van Nederveen FH, Gaal J, Favier J, Korpershoek E, Oldenburg RA, de Bruyn EMCA, et al. An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and pheochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis. *Lancet Oncol.* août 2009;10(8):764-71.
31. Gupta S, Swanson AA, Chen Y-B, Lopez T, Milosevic D, Kipp BR, et al. Incidence of succinate dehydrogenase and fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma based on immunohistochemical screening with SDHA/SDHB and FH/2SC. *Hum Pathol.* sept 2019;91:114-22.
32. Williamson SR, Eble JN, Amin MB, Gupta NS, Smith SC, Sholl LM, et al. Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma: detailed characterization of 11 tumors defining a unique subtype of renal cell carcinoma. *Mod Pathol.* janv 2015;28(1):80-94.
33. Kuroda N, Yorita K, Nagasaki M, Harada Y, Ohe C, Jeruc J, et al. Review of succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Pol J Pathol.* 2016;1:3-7.
34. Tomlinson IPM, Alam NA, Rowan AJ, Barclay E, Jaeger EEM, Kelsell D, et al. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet.* 25 avr 2002;30(4):406-10.
35. Gardie B, Remenieras A, Kattygnarath D, Bombled J, Lefèvre S, Perrier-Trudova V, et al. Novel FH mutations in families with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) and patients with isolated type 2 papillary renal cell carcinoma. *J Med Genet.* 2011;48(4):226-34.
36. Merino MJ, Torres-Cabala C, Pinto P, Marston Linehan W. The Morphologic Spectrum of Kidney Tumors in Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma (HLRCC) Syndrome: *Am J Surg Pathol.* oct 2007;31(10):1578-85.
37. Trpkov K, Hes O, Agaimy A, Bonert M, Martinek P, Magi-Galluzzi C, et al. Fumarate Hydratase-deficient Renal Cell Carcinoma Is Strongly Correlated With Fumarate

Hydratase Mutation and Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma Syndrome: Am J Surg Pathol. juill 2016;40(7):865-75.

38. Muller M, Ferlicot S, Guillaud-Bataille M, Le Teuff G, Genestie C, Deveaux S, et al. Reassessing the clinical spectrum associated with hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome in French *FH* mutation carriers. Clin Genet. déc 2017;92(6):606-15.
39. Lau HD, Chan E, Fan AC, Kunder CA, Williamson SR, Zhou M, et al. A Clinicopathologic and Molecular Analysis of Fumarate Hydratase-deficient Renal Cell Carcinoma in 32 Patients: Am J Surg Pathol. janv 2020;44(1):98-110.
40. Forde C, Lim DHK, Alwan Y, Burghel G, Butland L, Cleaver R, et al. Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer: Clinical, Molecular, and Screening Features in a Cohort of 185 Affected Individuals. Eur Urol Oncol. 9 déc 2019;
41. Muller M, Guillaud-Bataille M, Salleron J, Genestie C, Deveaux S, Slama A, et al. Pattern multiplicity and fumarate hydratase (FH)/S-(2-succino)-cysteine (2SC) staining but not eosinophilic nucleoli with perinucleolar halos differentiate hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinomas from kidney tumors without FH gene alteration. Mod Pathol. juin 2018;31(6):974-83.
42. Vocke CD, Ricketts CJ, Merino MJ, Srinivasan R, Metwalli AR, Middleton LA, et al. Comprehensive genomic and phenotypic characterization of germline FH deletion in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma. Genes Chromosomes Cancer. 2017;56(6):484-92.
43. Smith SC, Sirohi D, Ohe C, McHugh JB, Hornick JL, Kalariya J, et al. A distinctive, low-grade oncocytic fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma, morphologically reminiscent of succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma. Histopathology. juill 2017;71(1):42-52.
44. Merino MJ, Torres-Cabala C, Pinto P, Marston Linehan W. The morphologic spectrum of kidney tumors in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) syndrome. Am J Surg Pathol. 2007;31(10):1578-85.
45. Agaimy A, Amin MB, Gill AJ, Popp B, Reis A, Berney DM, et al. SWI/SNF protein expression status in fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma: immunohistochemical analysis of 32 tumors from 28 patients. Hum Pathol. 2018;77:139-46.
46. Richard S, Gardie B, Couvé S, Gad S. Von Hippel-Lindau: how a rare disease illuminates cancer biology. Semin Cancer Biol. févr 2013;23(1):26-37.
47. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. Science. 28 mai 1993;260(5112):1317-20.
48. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 8 déc 2005;353(23):2477-90.

49. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Math M, Larkin J, Endesfelder D, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med*. 8 mars 2012;366(10):883-92.
50. Richard S, Beroud C, Joly D, Chretien Y, Benoit G. [Von Hippel-Lindau disease and renal cancer: 10 years of genetic progress. GEFVHL (French-Speaking Study Group on von Hippel-Lindau disease)]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. juin 1998;8(3):330-9.
51. Rao P, Monzon F, Jonasch E, Matin SF, Tamboli P. Clear cell papillary renal cell carcinoma in patients with von Hippel-Lindau syndrome--clinicopathological features and comparative genomic analysis of 3 cases. *Hum Pathol*. sept 2014;45(9):1966-72.
52. Tordjman M, Dbjay J, Chamouni A, Morini A, Timsit MO, Mejean A, et al. Clear Cell Papillary Renal Cell Carcinoma: A Recent Entity With Distinct Imaging Patterns. *AJR Am J Roentgenol*. 26 nov 2019;1-9.
53. Schuhmacher P, Kim E, Hahn F, Sekula P, Jilg CA, Leiber C, et al. Growth characteristics and therapeutic decision markers in von Hippel-Lindau disease patients with renal cell carcinoma. *Orphanet J Rare Dis*. 28 oct 2019;14(1):235.
54. Walther MM, Lubensky IA, Venzon D, Zbar B, Linehan WM. Prevalence of microscopic lesions in grossly normal renal parenchyma from patients with von Hippel-Lindau disease, sporadic renal cell carcinoma and no renal disease: clinical implications. *J Urol*. déc 1995;154(6):2010-4; discussion 2014-2015.
55. Duffey BG, Choyke PL, Glenn G, Grubb RL, Venzon D, Linehan WM, et al. The relationship between renal tumor size and metastases in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Urol*. juill 2004;172(1):63-5.
56. Fei SS, Mitchell AD, Heskett MB, Vocke CD, Ricketts CJ, Peto M, et al. Patient-specific factors influence somatic variation patterns in von Hippel-Lindau disease renal tumours. *Nat Commun*. 13 2016;7:11588.
57. Fisher R, Horswell S, Rowan A, Salm MP, de Bruin EC, Gulati S, et al. Development of synchronous VHL syndrome tumors reveals contingencies and constraints to tumor evolution. *Genome Biol*. 27 août 2014;15(8):433.
58. Williamson SR, Gupta NS, Eble JN, Rogers CG, Michalowski S, Zhang S, et al. Clear Cell Renal Cell Carcinoma With Borderline Features of Clear Cell Papillary Renal Cell Carcinoma: Combined Morphologic, Immunohistochemical, and Cytogenetic Analysis. *Am J Surg Pathol*. nov 2015;39(11):1502-10.
59. Benusiglio PR, Giraud S, Deveau S, Méjean A, Correas J-M, Joly D, et al. Renal cell tumour characteristics in patients with the Birt-Hogg-Dubé cancer susceptibility syndrome: a retrospective, multicentre study. *Orphanet J Rare Dis*. 29 oct 2014;9:163.
60. Schmidt LS, Linehan WM. FLCN: The causative gene for Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Gene*. 15 janv 2018;640:28-42.

61. Hasumi H, Furuya M, Tatsuno K, Yamamoto S, Baba M, Hasumi Y, et al. BHD-associated kidney cancer exhibits unique molecular characteristics and a wide variety of variants in chromatin remodeling genes. *Hum Mol Genet.* 01 2018;27(15):2712-24.
62. Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, Hewitt SM, Zbar B, Linehan WM, et al. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol.* déc 2002;26(12):1542-52.
63. Toro JR, Wei M-H, Glenn GM, Weinreich M, Toure O, Vocke C, et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dubé syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *J Med Genet.* juin 2008;45(6):321-31.
64. Schmidt LS, Nickerson ML, Angeloni D, Glenn GM, Walther MM, Albert PS, et al. Early onset hereditary papillary renal carcinoma: germline missense mutations in the tyrosine kinase domain of the met proto-oncogene. *J Urol.* oct 2004;172(4 Pt 1):1256-61.
65. 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.* mai 1997;16(1):68-73.
66. 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.* août 1999;155(2):517-26.
67. Walther MM, Choyke PL, Glenn G, Lyne JC, Rayford W, Venzon D, et al. Renal cancer in families with hereditary renal cancer: prospective analysis of a tumor size threshold for renal parenchymal sparing surgery. *J Urol.* mai 1999;161(5):1475-9.
68. 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.* 10 janv 2013;31(2):181-6.
69. 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 CGH array and matching gene expression array. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 juill 2014;20(13):3411-21.
70. Zhuang Z, Park WS, Pack S, Schmidt L, Vortmeyer AO, Pak E, et al. Trisomy 7-harboring non-random duplication of the mutant MET allele in hereditary papillary renal carcinomas. *Nat Genet.* sept 1998;20(1):66-9.
71. Lam HC, Siroky BJ, Henske EP. Renal disease in tuberous sclerosis complex: pathogenesis and therapy. *Nat Rev Nephrol.* nov 2018;14(11):704-16.
72. Caban C, Khan N, Hasbani DM, Crino PB. Genetics of tuberous sclerosis complex: implications for clinical practice. *Appl Clin Genet.* 2017;10:1-8.
73. Martignoni G, Bonetti F, Pea M, Tardanico R, Brunelli M, Eble JN. Renal Disease in Adults With TSC2/PKD1 Contiguous Gene Syndrome: *Am J Surg Pathol.* févr 2002;26(2):198-205.

74. Kingswood JC, d'Augères GB, Belousova E, Ferreira JC, Carter T, Castellana R, et al. TuberOus Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):2.
75. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJR, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int.* nov 2006;70(10):1777-82.
76. Nese N, Martignoni G, Fletcher CD, Gupta R, Pan CC, Kim H, et al. Pure epithelioid PEComas (so-called epithelioid angiomyolipoma) of the kidney: A clinicopathologic study of 41 cases: Detailed assessment of morphology and risk stratification. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(2):161-76.
77. Verkarre V, Leroy X, Sibony M, Mensah A, Timsit M, Richard S, et al. Étude anatomo-clinique rétrospective d'une série de 17 cas de carcinomes rénaux à stroma leiomyomateux identifiant une association forte avec la Sclérose Tubéreuse de Bourneville. *Prog En Urol.* 1 nov 2014;24(13):835-6.
78. Bah I, Fahiminiya S, Bégin LR, Hamel N, D'Agostino MD, Tanguay S, et al. Atypical tuberous sclerosis complex presenting as familial renal cell carcinoma with leiomyomatous stroma. *J Pathol Clin Res.* 2018;4(3):167-74.
79. Shah RB, Stohr BA, Tu ZJ, Gao Y, Przybycin CG, Nguyen J, et al. « Renal Cell Carcinoma With Leiomyomatous Stroma » Harbor Somatic Mutations of TSC1, TSC2, MTOR, and/or ELOC (TCEB1): Clinicopathologic and Molecular Characterization of 18 Sporadic Tumors Supports a Distinct Entity. *Am J Surg Pathol.* 31 déc 2019;
80. Mehra R, Vats P, Cao X, Su F, Lee ND, Lonigro R, et al. Somatic Bi-allelic Loss of TSC Genes in Eosinophilic Solid and Cystic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2018;74(4):483-6.
81. Nelen MR, Kremer H, Konings IB, Schoute F, van Essen AJ, Koch R, et al. Novel PTEN mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype-phenotype correlations. *Eur J Hum Genet EJHG.* avr 1999;7(3):267-73.
82. Cavaillé M, Ponelle-Chachuat F, Uhrhammer N, Viala S, Gay-Bellile M, Privat M, et al. Early Onset Multiple Primary Tumors in Atypical Presentation of Cowden Syndrome Identified by Whole-Exome-Sequencing. *Front Genet.* 2018;9:353.
83. Tan M-H, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime Cancer Risks in Individuals with Germline PTEN Mutations. *Clin Cancer Res.* 15 janv 2012;18(2):400-7.
84. Wang XY, Wang Z, Huang JB, Ren XD, Ye D, Zhu WW, et al. Tissue-specific significance of BAP1 gene mutation in prognostic prediction and molecular taxonomy among different types of cancer. *Tumor Biol.* 2017;39(6).
85. Popova T, Hebert L, Jacquemin V, Gad S, Caux-Moncoutier V, Dubois-d'Enghien C, et al. Germline BAP1 mutations predispose to renal cell carcinomas. *Am J Hum Genet.* 6 juin 2013;92(6):974-80.

86. Walpole S, Pritchard AL, Cebulla CM, Pilarski R, Stautberg M, Davidorf FH, et al. Comprehensive Study of the Clinical Phenotype of Germline BAP1 Variant-Carrying Families Worldwide. *J Natl Cancer Inst.* 01 2018;110(12):1328-41.
87. Vocke CD, Ricketts CJ, Ball MW, Schmidt LS, Metwalli AR, Middleton LA, et al. CDC73 Germline Mutation in a Family With Mixed Epithelial and Stromal Tumors. *Urology.* 2019;124:91-7.
88. Bertolotto C, Lesueur F, Giuliano S, Strub T, de Lichy M, Bille K, et al. A SUMOylation-defective MITF germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma. *Nature.* 19 oct 2011;480(7375):94-8.
89. Foster RE, Abdulrahman M, Morris MR, Prigmore E, Gribble S, Ng B, et al. Characterization of a 3;6 translocation associated with renal cell carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer.* avr 2007;46(4):311-7.
90. Malchoff CD. Papillary Thyroid Carcinoma Associated with Papillary Renal Neoplasia: Genetic Linkage Analysis of a Distinct Heritable Tumor Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mai 2000;85(5):1758-64.

**Tableau 1 : Syndromes héréditaires de tumeurs rénales incluant les gènes, les manifestations rénales et extra rénales**

**Table 1: hereditary syndrome to kidney tumor including gene, renal or extrarenal manifestations**

Syndrome	Gène localisation	Risque de cancer du rein	Type de tumeur rénale	Manifestations extrarénales
<b>von Hippel Lindau (VHL)</b>	<i>VHL</i> (3p25)	25-45%	ccRCC rares RCC papillaires à cellules claires; kystes	Hémangioblastome rétinien et du SNC Kystes et tumeur neuroendocrine du pancréas, phéochromocytome, tumeur du sac endolymphatique, kyste du ligament large ovarien, cystadénome de l'épididyme
<b>Birt-Hogg-Dubé (BHD)</b>	<i>FLCN</i> (17p11)	25-34%	chromoRCC ; tumeurs hybrides ; oncocytomes ; ccRCC; papRCC ; papRCC biphasique alvéolo-squamoïde; kystes	Peau : fibrofolliculomes, trichodiscomes, acrocordons; kystes pulmonaires, pneumothorax, oncocytomes parotidiens
<b>Carcinome papillaire héréditaire (HPRCC)</b>	<i>MET</i> (7q31)	100%	papRCC de type 1; adénomes papillaires ; papRCC biphasique alvéolo-squamoïde	Aucun
<b>Léiomyomatose Héréditaire avec Carcinome Rénal (HLRCC)</b>	<i>FH</i> (1q42-q43)	15-32%	RCC déficient en FH	léiomyomes cutanés, léiomyomes utérins, phéochromocytome



<b>Sclérose Tubéreuse de Bourneville (STB)</b>	<i>TSC1</i> (9q34) <i>TSC2</i> (16p13)	1.1-4%	AML ; AML épithélioïde; chromoRCC, RCC à stroma léiomyomateux, RCC éosinophile solide et kystique; ccRCC; Tumeur oncocytaire de haut grade; kystes	<u>Critères majeurs :</u> Dysplasie corticale incluant les tubers (cause d'épilepsie, de troubles neuropsychiatriques cognitifs et autistiques) ; nodule sous-épendymaire, SEGA (Astrocytomes subependymaires à cellules géantes), ≥2 angiomyolipomes rénaux ou autres ; ≥3 angiofibromes de la face, ≥2 fibromes unguéaux, ≥3 macules hypomélanotiques > 5 mm, peau de chagrin ; rhabdomyome cardiaque ; lymphangioéiomyomatose pulmonaire (femme) ; hamartomes nodulaires rétiens multiples <u>Critères mineurs :</u> Lésions cutanée confetti ; tâche rétinienne achromique ; ≥3 géodes dans l'émail dentaire ; ≥2 fibromes gingivaux ; hamartome non rénal, kystes rénaux multiples
<b>Paragangliome phéochromocytome associé à la succinate deshydrogénase (PPGL SDH)</b>	<i>SDHA</i> (5p15.33), <i>SDHB</i> (1p36.13), <i>SDHC</i> (1q23.3), <i>SDHD</i> (11q23.1),	10-15%	RCC déficient en SDH	Phéochromocytome, paragangliome, tumeur stromale gastrointestinale
<b>Cowden associé à PTEN</b>	<i>PTEN</i> (10q23)	10--35%	chromoRCC ; papRCC ; ccRCC	<u>Lésions pathognomoniques :</u> lésions cutanéomuqueuses : trichilemmomes faciaux, kératose acrale, papillomatose gingivale, maladie de Lhermitte-Duclos; <u>Critères majeurs :</u> macrocéphalie, cancer du sein, cancer de la thyroïde, cancer de l'endomètre; <u>Critères mineurs :</u> hamartomes

				multiples, goitre, adénomes vésiculaires, maladie fibrokystique du sein, polypes hamartomateux gastro-intestinaux; lipomes sous-cutanés
<b>Translocation constitutionnelle du chromosome 3</b>	3p13-14 (gène ?)	30-70%	ccRCC	Aucune
<b>Prédisposition aux cancers BAP1</b>	<i>BAP1</i> (3p21.1)	6%	ccRCC isolé ou associé à: chromoRCC; papRCC	Mélanomes uvéaux et cutanés ; mésothéliome malin, rares adénocarcinomes : poumon, ovaire, pancréas, méningiome
<b>Hyperparathyroïdisme-tumeur de Jaw</b>	<i>CDC73</i> (1q25)	<10%	papRCC ; tumeur mixte épithéliale et stromale, néphroblastome	Tumeur des parathyroïdes ; tumeurs fibro-osseuses mandibulaires
<b>Susceptibilité au mélanome et cancer rénal associé à MITF</b>	<i>MITF</i> (3p14.1-p12.3)	<10%	RCC	Mélanome
<b>Association de kystes rénaux et diabète MODY</b>	<i>HNF1B</i> (17q12)		chromoRCC (isolé); kystes	Malformation urogénitale, diabète MODY 3
<b>Carcinome papillaire de la thyroïde familial</b>	1q21 (gène?)		PapRCC; Oncocytome	Carcinome papillaire de la thyroïde

RCC : Renal Cell Carcinoma /carcinome à cellules rénales; ccRCC : carcinomes rénaux à cellules claires/ clear cell RCC , papRCC : RCC papillaires/papillary RCC; chromoRCC : carcinomes rénaux chromophobes/chromophobe RCC ; AML : angiomyolipome/angiomyolipoma ; RCC-HLRCC : carcinome rénal associé à la léiomyomatose héréditaire avec cancer du rein/RCC associated to hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma; RCC SDH déficient : carcinome rénal déficient en succinate déshydrogénase/RCC succinate déshydrogénase deficient

**Tableau 2: Nombre de cas index et d'apparentés identifiés par prédisposition en 2015 d'après (INCa oncogénétique) (21)**

**Table 2: Number of index and related cases identified in 2015 according to predisposition (21)**

Prédisposition	Gènes	CI+	APP+
von hippel Lindau	<i>VHL</i>	59	37
Birt-Hogg-Dubé	<i>FLCN</i>	55	34
Leiomyomatose héréditaire et Carcinome rénal	<i>FH</i>	10	18
Paragangliome phéochromocytome associé à la succinate deshydrogenase	<i>SDH</i>	98	110
Cowden associé à PTEN	<i>PTEN</i>	18	19
Hyperparathyroïdie-tumeur de Jaw	<i>CDC73</i>	13	8
prédisposition aux cancers BAP1	<i>BAP1</i>	3	3
Susceptibilité au mélanome et cancer rénal associé à MITF	<i>MITF</i>	7	0

CI+ : cas index identifiés en 2015 comme porteurs du gène mentionné

APP+ : Apparentés identifiés en 2015 comme porteurs d'une altération du gène mentionné

CI +: index cases identified in 2015 as carrying the mentioned gene

APP +: Relatives identified in 2015 as carrying an alteration of the mentioned gene

- **Points à retenir (1)**
- **Quand évoquer le Carcinome rénal SDH déficient ?**

**Y penser devant**

**Une tumeur rénale à cellules surtout éosinophiles comportant des vacuoles et/ou des inclusions éosinophiles**

Architecture variable et non spécifique : trabéculaire, acinaire, tubulaire, microkystique, contingent sarcomatoïde possible

**Profil immunohistochimique cKIT négatif et CK7 négatif (Vimentine hétérogène)**

**Aspect nécessitant de demander une immunohistochimie SDHB (recours au centre expert si besoin)**

**Diagnostic de RCC SDH déficient devant : la perte d'expression cytoplasmique de SDHB dans les cellules tumorales, avec contrôle interne positif en grain sur les vaisseaux, cellules immunes et rein adjacent (se méfier d'un marquage faible mais conservé dans la tumeur surtout si le cytoplasme est clarifié/vacuolisé)**

**Nécessite ensuite une consultation d'oncogénétique pour confirmer la présence d'une variation pathogène dans un des gènes du complexe SDH (SDHB/SDHA/SDHC/SDHD +++)**

- **Points à retenir (2)**

**Carcinome rénal associé à la léiomyomatose héréditaire et au cancer rénal (HLRCC) ou carcinome rénal déficient en fumarate hydratase**

**Tumeur rénale à haut risque métastatique**

Architecture de la tumeur variée souvent mixte : tubulaire, papillaire, micro/macro-kystique, sarcomatoïde, voir aspect oncocytaire.

Aspect des noyaux caractéristiques mais inconstants de pseudo inclusion virale

**Profil immunohistochimique de carcinome papillaire avec P504S positive, CK7 variable**

**Faire l'immunohistochimie anti-fumarate hydratase (FH) devant tout aspect évocateur de :**

**Carcinome rénal papillaire de type 2 ou inclassable**

**Carcinome rénal tubulo-kystique**

**Carcinome rénal des tubes collecteurs**

**Carcinome rénal inclassable ou sarcomatoïde**

**Tumeur oncocytaire rénale difficile à classer**

**Diagnostic devant une perte d'expression cytoplasmique de FH dans les cellules tumorales (avec contrôle interne positif en grain sur les vaisseaux, cellules immunes et rein adjacent)**

**Conclusion recommandée : Carcinome rénal avec perte de FH évoquant un carcinome rénal associé à la HLRCC et nécessitant une consultation d'oncogénétique pour rechercher une variation pathogène constitutionnelle du gène *FH***

## Légendes des figures

### Figure legends

#### Figure 1 : Réseau INCa PREDIR

A : Critères anatomocliniques motivant une consultation d'oncogénétique. B : Test génétique réalisé sur ADN constitutionnel avec analyse en panel de gène couvrant la totalité ou la quasi-totalité des gènes de prédispositions aux tumeurs du rein au sein d'un laboratoire de diagnostic génétique (Réseau Oncogénétique Tumeurs Rares INCa). C : Liste des centres de référence du réseau INCa PREDIR offrant un dépistage génétique, une surveillance et une prise en charge adaptée par des équipes spécialisées adaptée au risque, en cas de mise en évidence d'une variation pathogène dans un des gènes de prédisposition aux tumeurs rénales (VHL ou autres).

#### Figure 1 : INCa PREDIR network

A : Clinicopathological criterias to refer oncogenetic consultations. B: Genetic test on constitutional DNA with gene panel analysis covering all or almost all of the predisposing genes for kidney tumors in a genetic diagnostic laboratory (Rare Tumor Oncogenetic Network INCa) . C : List of reference centers of the INCa PREDIR network offering monitoring and appropriate management by specialized medical teams adapted to the risk, in case of detection of a germline pathogenic variation in one of the genes predisposing to renal tumors (VHL or others).

#### Figure 2 : Algorithme 2020 des gènes de prédispositions aux tumeurs rénales à rechercher en fonction des sous-types de tumeurs rénales

Légende : RCC : carcinome à cellules rénales; ccRCC : carcinome rénal à cellules claires, chromoRCC : carcinome rénal chromophile; RCC-SDH : carcinome rénal déficient en succinate deshydrogénase; RCC-ESK : RCC éosinophile solide et kystique; AML : Angiomyolipome; papRCC : carcinome rénal papillaire; RCC-FH : carcinome rénal déficient en fumarate hydratase; RCC-HLRCC : carcinome rénal associé à la léiomyomatose héréditaire et au cancer rénal ; HOT : tumeur oncocytaire de haut grade

#### Figure 2: Algorithm 2020 of genes involved in predisposition to renal tumors according to renal tumor subtypes

Legend: RCC: renal cell carcinoma; ccRCC: clear cells RCC; chromoRCC: chromophobe RCC; RCC SDH: succinate deshydrogenase deficient RCC; RCC-ESK: eosinophilic solid and cystic RCC; AML: Angiomyolipoma; papRCC: papillary RCC; RCC-FH: fumarate hydratase deficient RCC; RCC-HLRCC: RCC associated to hereditary leiomyomatous and RCC; HOT : high grade oncocytic tumor

**Figure 3 : Carcinome rénal SDH déficient avec variation pathogène constitutionnelle de *SDHB***

A. Néphrectomie totale pour une volumineuse tumeur de 18 cm localement avancée de stade pT3a avec invasion de la graisse sinusale (flèche orange). Tumeur d'aspect hétérogène solide beige chamois avec remaniements hémorragiques et kystiques; B-D : (HES) Aspect de la prolifération d'architecture ici compacte et tubulaire de cellules aux cytoplasmes éosinophiles, vacuolisés (B), aux cytoplasmes plus oncocytaires avec des noyaux réguliers peu nucléolés (C), aux cytoplasmes présentant des globules/inclusions éosinophiles (flèches) et des vacuoles (D); E : Négativité du cKIT sur les cellules tumorales (pas de marquage membranaire); F : Négativité de la CK7 sur les cellules tumorales ; G1-G2 : Marquage avec l'anticorps anti-SDHB (Sigma, HPA002868) : G1 : Perte du marquage cytoplasmique de SDHB dans les cellules tumorales avec contrôle interne positif au niveau des cellules du stroma (flèche) et (G2) conservation de SDHB des tubes rénaux adjacents (flèche) ; H : marquage cytoplasmique granulaire conservé dans les cellules tumorales avec l'anticorps anti-SDHA (Abcam, ab14715)

**Figure 3: SDH deficient renal carcinoma with germline pathogenic variation of *SDHB***

A: Total nephrectomy for a voluminous tumor of 18 cm locally advanced (stage pT3a) with invasion of sinus fat (orange arrow). Heterogeneous solid brown-beige tumor with hemorrhagic and cystic changes; B-D: (HES) compact and tubular proliferation of eosinophilic cells with vacuolated cytoplasms (B), with more oncocytic cytoplasms and regular nuclei and faint nucleoli (C), with cytoplasms presenting eosinophilic globules (arrows) and vacuoles (D); E: Negativity of cKIT on tumor cells (no membrane labeling); F: Negativity of CK7 on tumor cells; G1-G2: labeling with anti-SDHB antibody (Sigma, HPA002868): G1: loss of cytoplasmic labeling of SDHB in tumor cells with positive internal control in stroma cells (arrow) and (G2) retained expression of SDHB on adjacent renal tubes (arrow); H: granular cytoplasmic labeling retained in tumor cells with the anti-SDHA antibody (Abcam, ab14715)

**Figure 4 : carcinome rénal FH déficient ou carcinome rénal associé à la HLRCC avec variation pathogène constitutionnelle de *FH***

A : Tumorectomie rénale révélant une tumeur macroscopiquement beige, mal limitée, solide et kystique; B-D (HES) : tumeur d'architecture papillaire (B : faible grossissement) présentant au fort grossissement (C) des papilles bordées de cellules larges, éosinophiles pseudo-stratifiées, mimant un carcinome papillaire de type II avec des noyaux caractéristiques des tumeurs FH déficientes présentant un aspect de pseudo-inclusion virale avec de volumineux nucléoles éosinophiles cernés d'un halo clair; D : secteur avec contingent sarcomatoïde; E-F : Marquage avec l'anticorps anti-FH; perte de l'expression de FH dans les cellules tumorales avec conservation dans les cellules du stroma (témoin positif interne (flèche) (E)) et conservation du marquage en grain cytoplasmique dans le rein sain (flèche témoin positif) (F); G-H. Aspect d'une tumeur présentant un secteur piégeant de tumeur d'architecture acinaire avec des cellules oncocytaires sans les noyaux typiques (G : HES) avec perte du marquage avec l'anticorps anti-FH dans les cellules tumorales et conservation dans les cellules du stroma (flèche) (H).

#### **Figure 4: renal carcinoma associated with HLRCC or FH deficient renal carcinoma**

A: Partial nephrectomy revealing a macroscopically beige, ill-defined, solid and cystic tumor; B-D (HES): papillary tumor (B: low magnification) with at high magnification (C) papillae covered by large pseudo-stratified eosinophilic cells mimicking papillary carcinoma type II with nuclei characteristic of deficient FH tumors with ISUP 3 nucleolar grade associated with a pseudo-viral inclusion characterized by voluminous eosinophilic nucleoli surrounded by clear halo; D: area with sarcomatoid contingent; E-F: Immunostaining with anti-FH antibody showing loss of cytoplasmic FH expression in tumor cells (E) and retained staining in stromal cells (internal positive control (arrow) (E) and on adjacent healthy kidney (positive control arrow) (F); G-H: tumor presenting a predominant confusing sector of acinary oncocytic cells lacking typical nuclei of FH tumor (G: HES) with loss of FH staining in tumor cells and retained staining in the stroma cells (arrow) (H).

#### **Figure 5 : Tumeurs rénales développées chez les patients présentant un syndrome de von Hippel Lindau**

A : Aspect macroscopique d'une néphrectomie comportant de multiples carcinomes rénaux à cellules claires de couleur jaune orangé, soit solides, soit solides et kystiques ou kystiques associés à plusieurs kystes (tumeur nécrosée au pôle supérieur); B : Exemple de 4 petites tumorectomies rénales droites réalisées dans le même temps opératoire (4 tumeurs de 3 à 0.5 cm) associé à une résection de petit kyste (à droite); C-D-F (HES à faible grossissement) : C: carcinome à cellules claires d'aspect solide et kystique; D : petit carcinome à cellules claires débutant dans un kyste; F : kyste simple bordé d'une seule couche de cellules claires; E,G : Marquage membranaire en cadre avec l'anhydrase carbonique CA-IX au niveau des cellules tumorales du carcinome (E) et au niveau des cellules bordant le kyste (G); H-I petit carcinome papillaire à cellules claires de 0,9 cm découvert fortuitement présentant une ascension parabasale des noyaux de bas grade (H : HES à moyen grossissement) et une expression diffuse de la CK7 (I) (P504S négative non représenté ici).

#### **Figure 5: renal carcinomas in VHL patients**

A: Gross features of a total nephrectomy containing multiple clear cell renal cell carcinomas either yellow gold solid, or solid and cystic or cystic tumor associated with several cysts (necrotic tumor at the upper pole); B: Example of 4 small renal tumors resected by 4 tumorectomies (4 tumors of 3 to 0.5 cm) associated with a resection of a small cyst (on the right); C-D-F (HES at low magnification): C: clear cell carcinoma with a solid and cystic appearance; D: small clear cell carcinoma occurring in a cyst; F: simple cyst covered by a single layer of clear cells; E, G: In-frame membrane labeling with carbonic anhydrase CA-IX on tumor cells (E) and on clear cells covering the cyst (G); H-I: small clear cells papillary carcinoma of 0.9 cm detected on microscopical analysis with a parabasal ascension of low grade nuclei (H: HES at medium magnification) and a diffuse expression of CK7 (I) (P504S negative not shown here).



**Figure 6 : carcinomes rénaux associés au syndrome des carcinomes papillaires héréditaires (HPRCC)**

A : néphrectomie totale comportant de multiples tumeurs papillaires blanc-beiges, dont la plus grande au pôle supérieur mesure 8 cm; B-D (HES) : Aspect typique d'un carcinome papillaire de type I, bordés d'une assise de cellules de petites tailles basophiles avec présence de macrophages spumeux au centre des papilles et microcalcification (fort grossissement); C et D : deux adénomes papillaires millimétriques au sein du cortex rénal normal (faible grossissement); E-G : aspect typique de carcinome papillaire biphasique alvéolo-squamoïde (E-F : HES) (G : Cyclin D1): avec coexistence de deux contingents, un tubulo-papillaire constitué de « petites cellules » cernant un contingent de larges cellules éosinophiles dites « squamoïdes » disposées en amas (E-F : flèches) avec emperipolèse (F) et expression nucléaire de la cyclin D1 (BCL1).

**Figure 6: renal carcinomas associated with hereditary papillary renal cell carcinoma (HPRCC)**

A: total nephrectomy with multiple white-beige papillary tumors, the largest one measuring 8 cm at the upper pole; B-D (HES): typical appearance of a papillary carcinoma type I, covered by a unilayer of small basophilic cells with foamy macrophages in the center of the papillae and microcalcification (high magnification); C and D: two millimeter papillary adenomas within the normal renal cortex (low magnification); E-G: typical aspect of biphasic alveolo-squamoid papillary carcinoma (E-F: HES) (G: Cyclin D1): showing coexistence of two contingents, a tubulopapillary one of "small cells" surrounding a contingent of large eosinophilic cells called "squamoid" arranged in clusters (E-F: arrows) with emperipolesis (F) and nuclear expression of cyclin D1 (BCL1).

**Figure 7 : Tumeurs rénales associées au syndrome de Birt-Hogg Dubé (BHD)**

A : Tumorectomie rénale (à droite de l'image) complétée d'une néphrectomie (à gauche de l'image) comportant une oncocytomatose diffuse avec multiples oncocytomes (11 flèches dont une verte indiquant un nodule dans le sinus), tous bien limités de couleur brune à acajou; B-E (HES) montrant (B-C) 3 oncocytomes millimétriques (cernés par des flèches), (D) un kyste simple, (E) un aspect à fort grossissement d'oncocytome exprimant cKIT (F) et avec conservation de SDHB (G); H-J : (H : HES ; I : P504S (AMACR), J : CK7) coexistence de deux tumeurs adjacentes avec un adénome papillaire (étoile rouge) exprimant la P504S (AMACR) et la CK7 et un oncocytome (étoile verte) n'exprimant ni P504S ni la CK7.

**Figure 7: renal tumors associated with Birt-Hogg Dubé syndrome (BHD)**

A: partial nephrectomy (on the right of the image) immediately followed by total nephrectomy (on the left of the image) with aspect of diffuse oncocytomatosis with multiple oncocytomas (11 arrows including a green indicating a nodule in the sinus), all well limited and red-brown; B-E (HES) showing (B-C) 3 millimetric oncocytomas (surrounded by arrows),

(D) a simple cyst, (E) a high magnification appearance of oncocytoma expressing cKIT (F) with retained SDHB expression (G); H-J: (H: HES; I: AMACR, J: CK7) coexistence of two adjacent tumors with a papillary adenoma (red star) labeling by P504S (AMACR) and CK7 and an oncocytoma (blue star) negative for AMACR nor CK7.

**Figure 8 : Tumeurs rénales survenues chez une patiente de 56 ans suivie pour une sclérose tubéreuse de Bourneville et aspect d'un rein chez un patient présentant un syndrome des gènes contigus**

**A1-A9 : Tumeurs rénales survenues chez une patiente de 56 ans suivie pour une sclérose tubéreuse de Bourneville :** A1-A7: 3 tumorectomies rénales gauches (HES A1, A2, A3, A5, A7) comportant : **deux angiomyolipomes** de 3,4 cm (A1) et 1,5 cm (A2); **un carcinome rénal à stroma leïomyomateux** (A3-A7) montrant à faible grossissement une prolifération d'architecture solide, trabéculaire et tubulo-papillaire séparée par un stroma musculaire lisse délimitant des nodules ou disséquant la prolifération (A3) et à fort grossissement une prolifération papillaire bordée de cellules éosinophiles larges (A4) ou clarifiées (A7) exprimant de façon diffuse la CK7 (A5) et le CA-IX avec un marquage en cup basolatéral (A6) (P504S négative non représentée ici) et à gauche une tumorectomie (A8 –A9) montrant un **carcinome éosinophile solide et kystique** à faible grossissement (A8) avec une prolifération de cellules éosinophiles larges intriquées avec des amas inflammatoires riches en macrophages spumeux (marquage CK20 + non représenté ici). **B1-B3. Patient présentant un syndrome des gènes contigus :** B1 : Rein détruit et augmenté de taille par de multiples angiomyolipomes et kystes; B2 (HES): aspect microscopique de kystes séparés par des angiomyolipomes (ici sans graisse); B3 (HES) : aspect d'angiomyolipome étroitement intriqué avec le parenchyme rénal ;

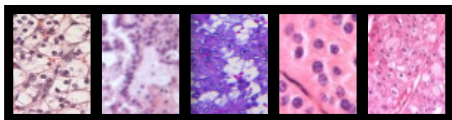
**Figure 8: Renal tumors in a patient with Tuberous Sclerosis and kidney lesions in another patient with contiguous gene syndrome**

**A1-A9: Renal tumors in a 56-year-old patient with tuberous sclerosis:** A1-A7: 3 left renal tumorectomies (HES A1, A2, A3, A5, A7) containing: **two angiomyolipomas** of 3.4 cm (A1) and 1.5 cm (A2); one **renal carcinoma with leiomyomatous stroma** (A3-A7) showing at low magnification a proliferation of solid, trabecular and tubulopapillary architecture separated by a smooth muscular stroma delimiting nodules or dissecting proliferation (A3) and at high magnification a papillary proliferation lined by large eosinophilic (A4) or clarified cells (A7) diffusely labeled by CK7 (A5) and CA-IX with basolateral cup labeling (A6) (negative AMACR not shown here) and on left partial nephrectomy (A8 –A9) showing an **eosinophilic solid and cystic renal carcinoma** at low magnification (A8) composed by a proliferation of large eosinophilic cells with inflammatory clusters rich in foamy macrophages (staining CK20 + not shown here)

# Réseau INCa PREDIR **PREDI**sposition aux tumeurs du **Rein**

Site web : [www.predir.org](http://www.predir.org)

- A** Consultation d'oncogénétique recommandée  
Devant 1 ou plusieurs critères suivants :
- Age de survenue précoce (< 45 ans) (ccRCC +++)
  - Sous-type non ccRCC (sauf si oncocytome unique)
  - Tumeurs rénales multiples ou bilatérales
  - ATCD familial de cancer du rein
  - Manifestations extrarénales évocatrices de forme syndromique personnelles ou familiales

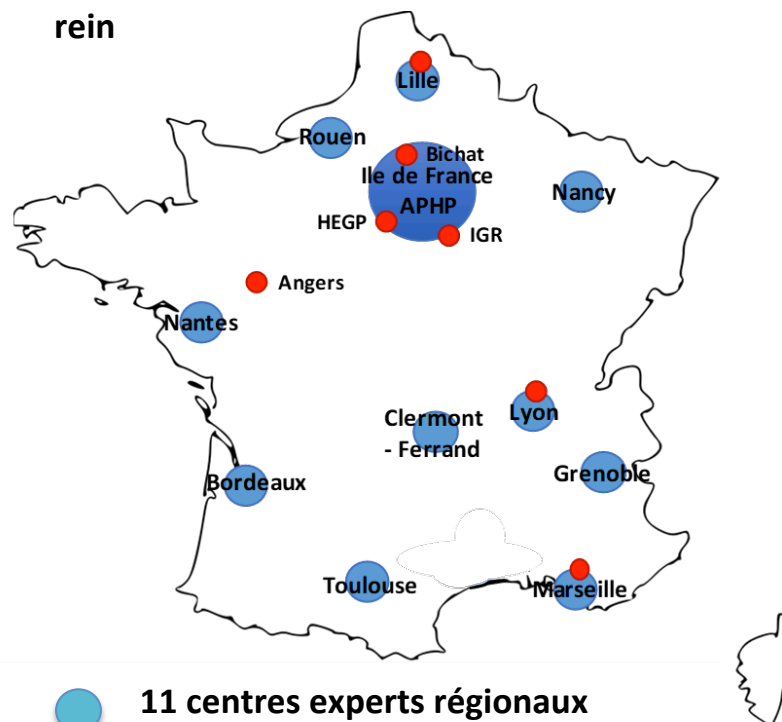


- B** Réalisation de test génétique sur ADN constitutionnel  
Analyse actuelle par séquençage NGS  
Panel de gènes incluant les gènes de prédisposition aux tumeurs rénales

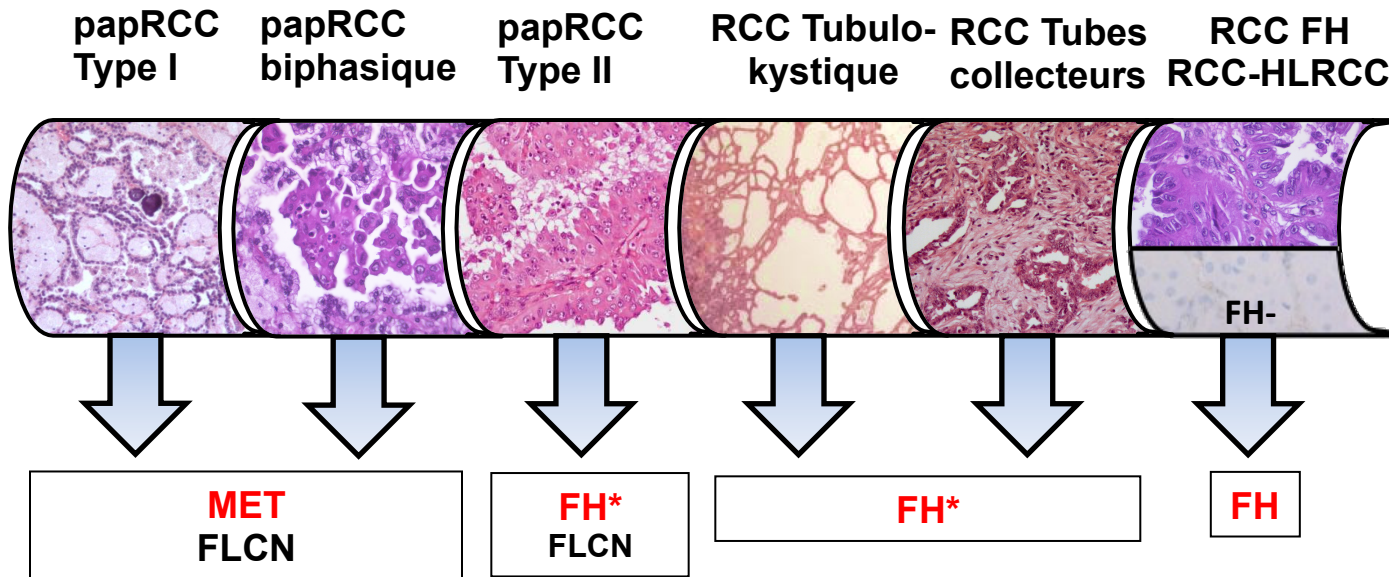
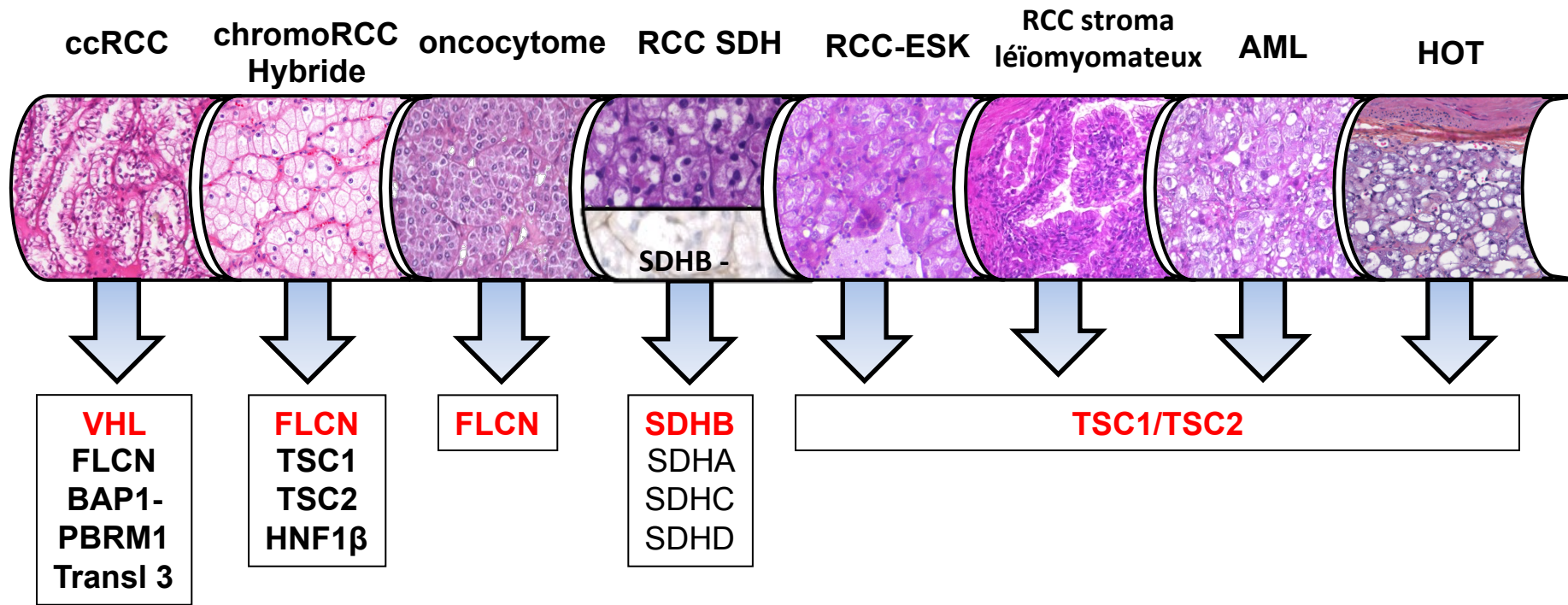


FLCN SDHD TSC2  
VHL SDHB SDHC FH  
PBRM1 SDHA  
MET PTEN BAP1  
TSC1 MITF  
CDKN2B HNF1B

- C** Centres experts pluridisciplinaires de prise en charge des patients atteints de maladie de VHL et autres prédispositions aux tumeurs du rein

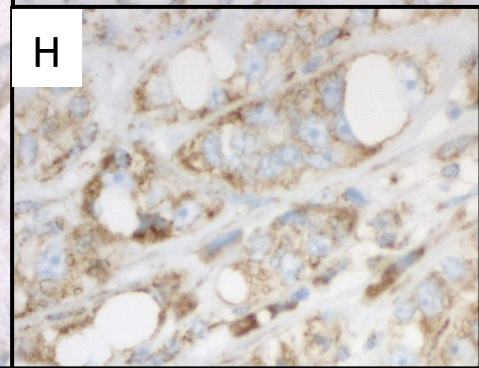
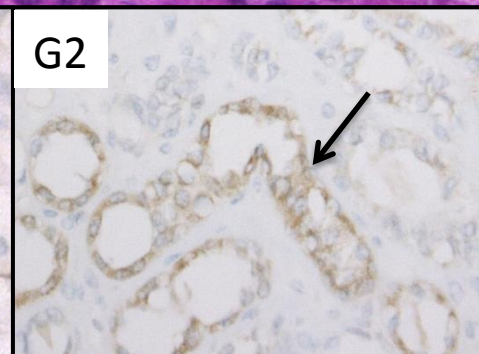
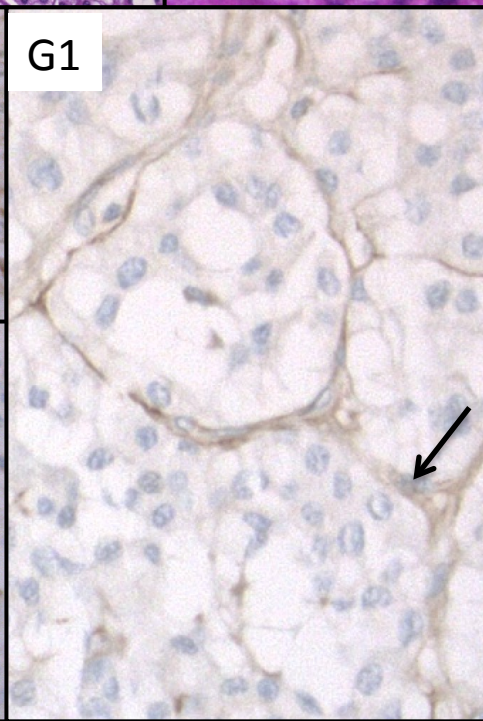
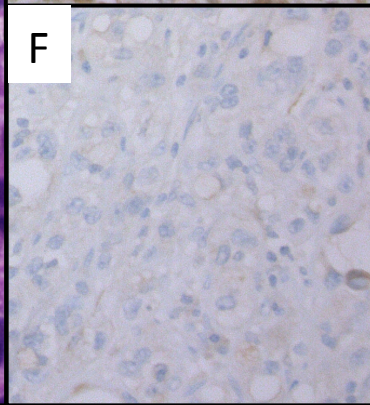
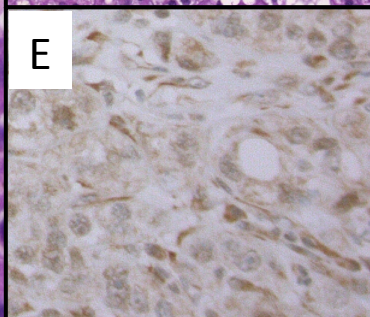
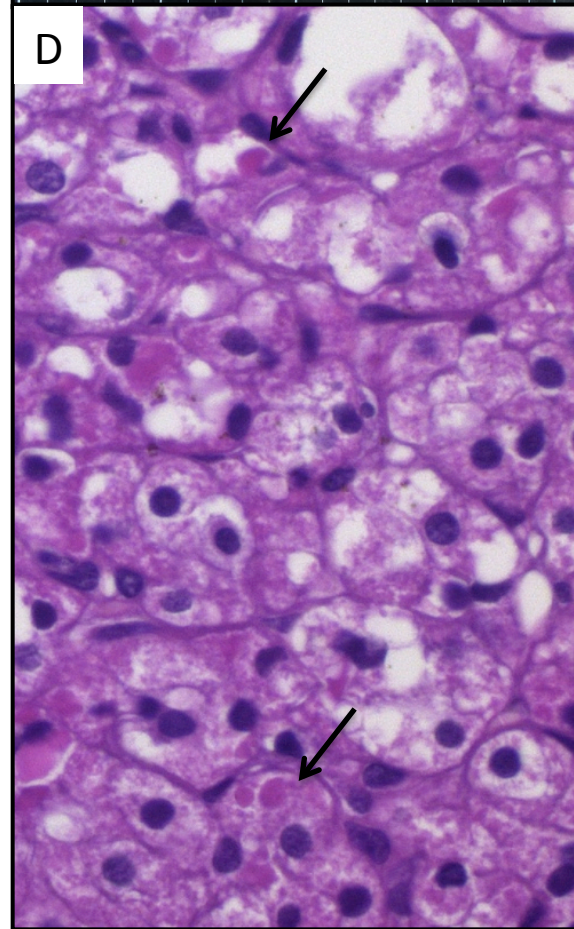
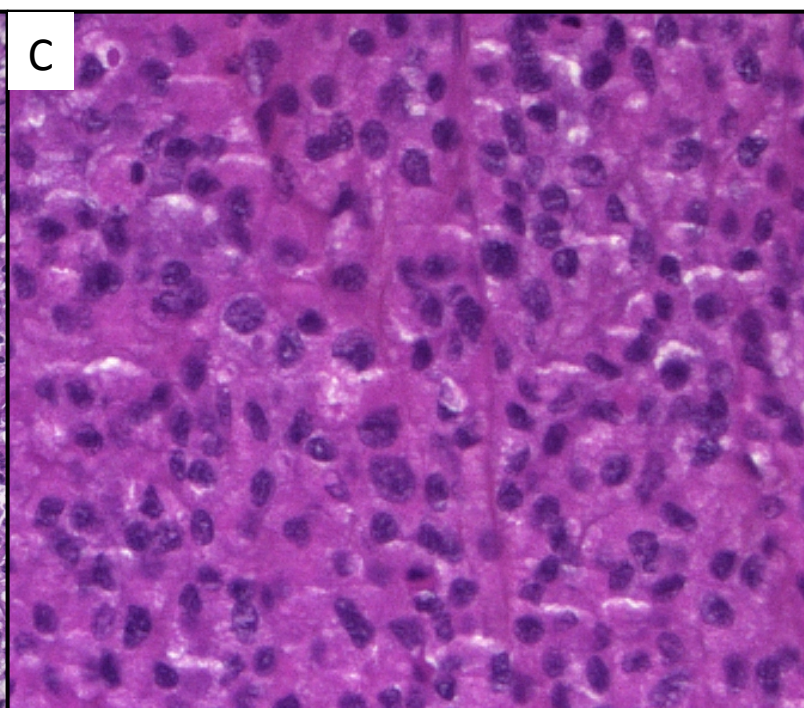
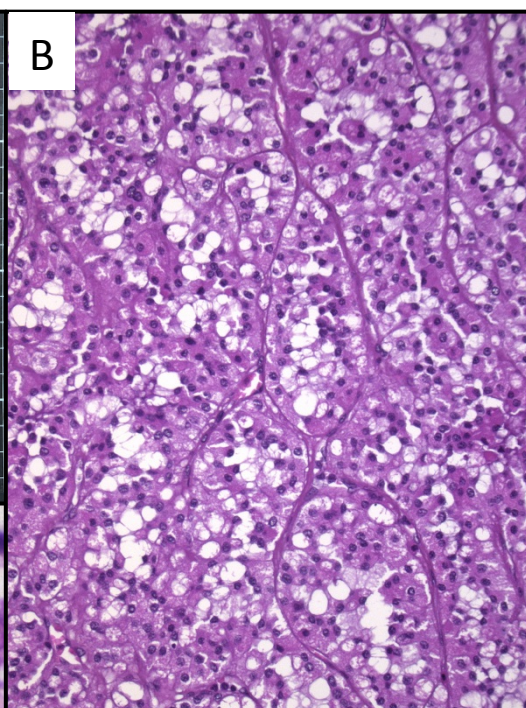
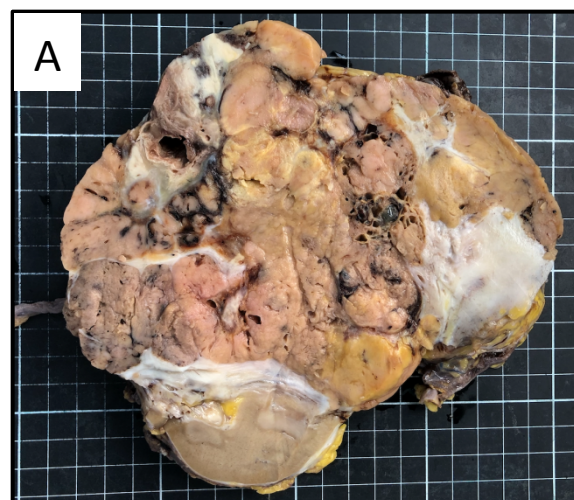


- 11 centres experts régionaux
- Centre expert national Coordonné par Bicêtre + AP-HP (HEGP, NEM, Cochin, Beaujon, Lariboisière) et IGR
- 7 laboratoires de diagnostic génétique

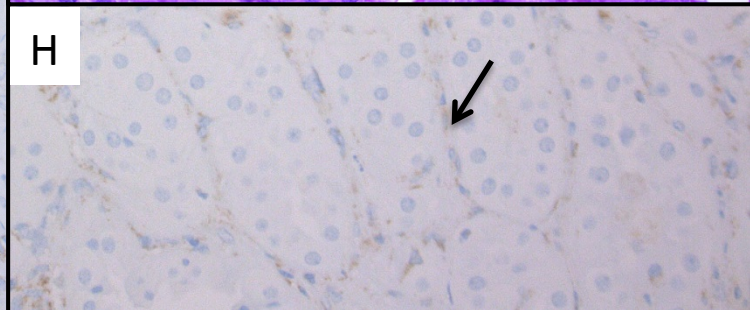
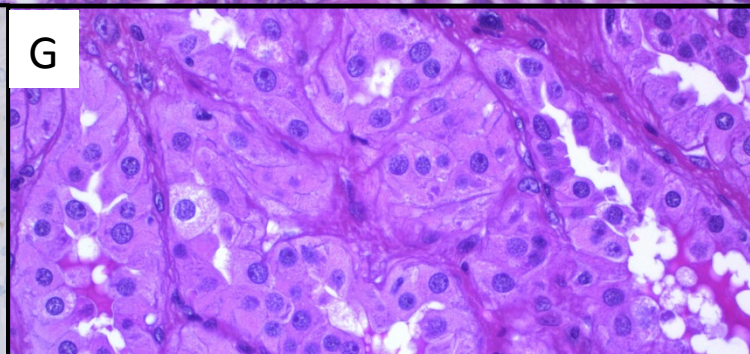
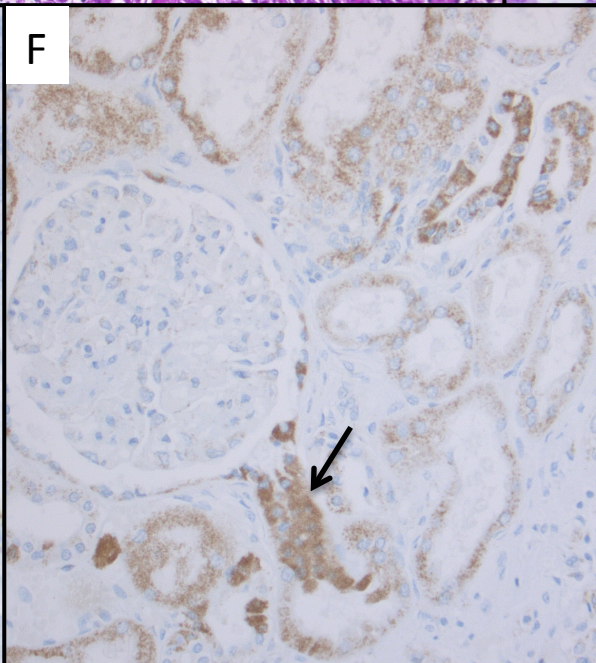
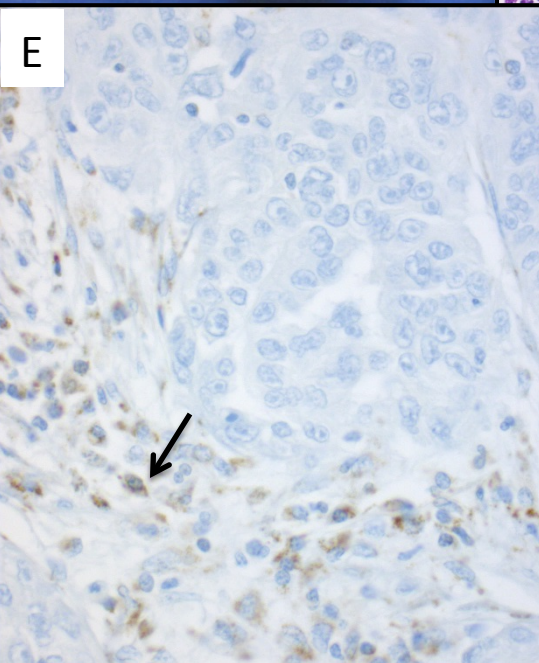
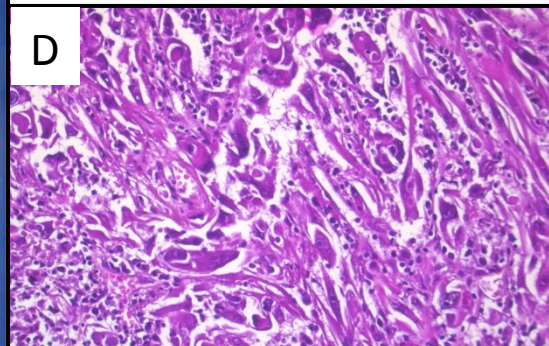
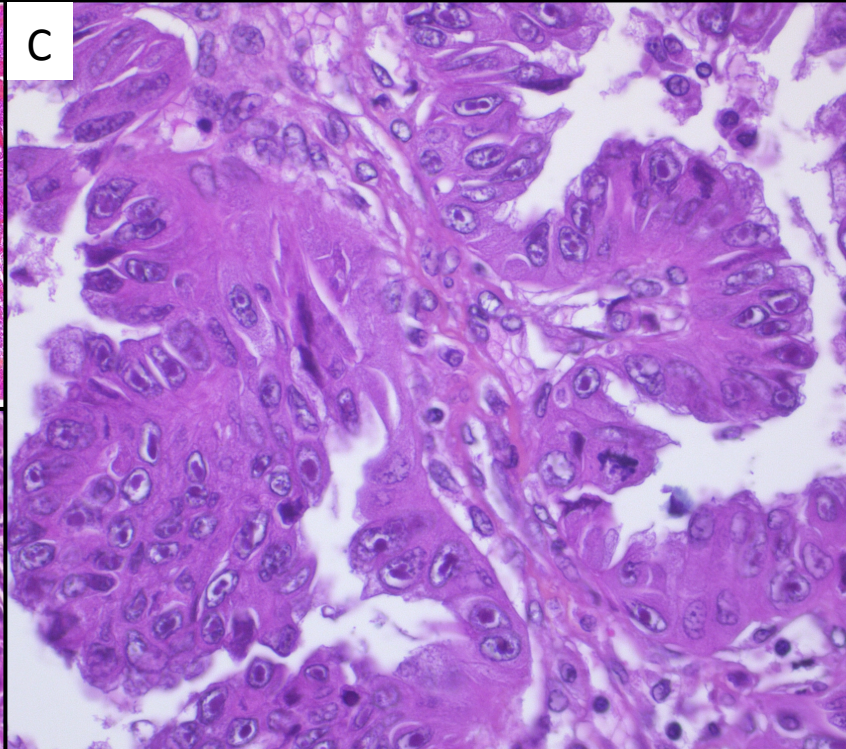
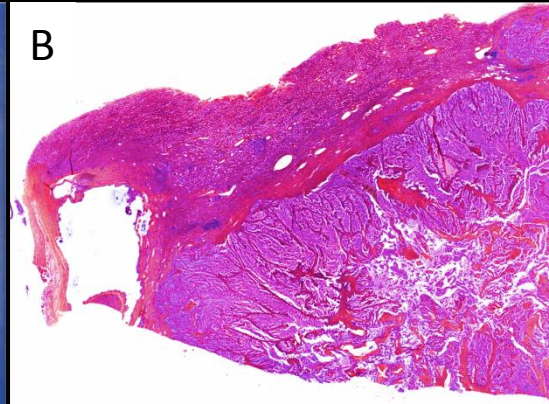


(\*même si immunomarquage FH conservé)

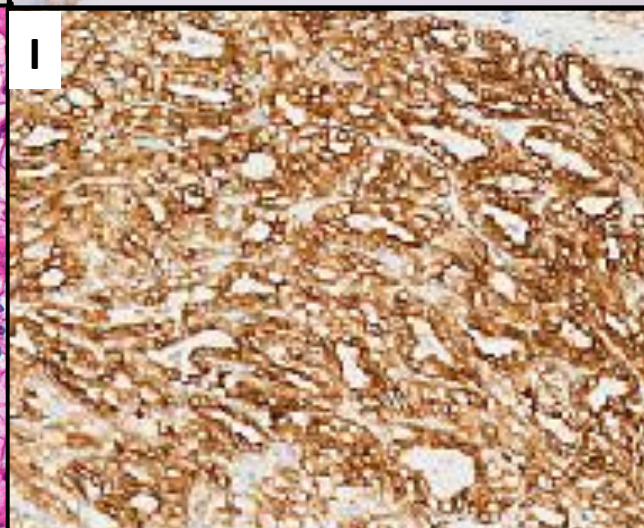
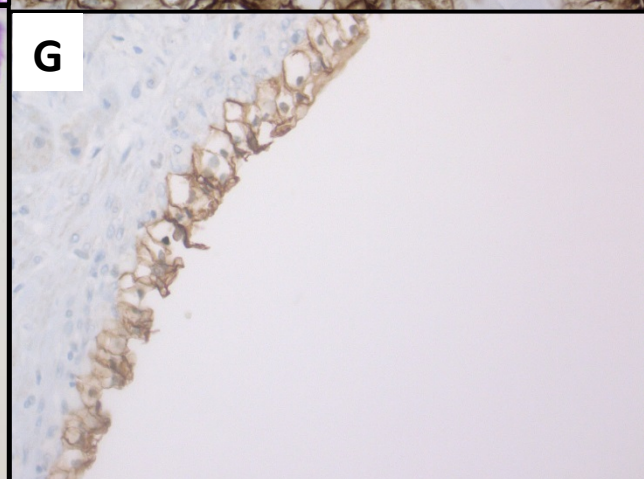
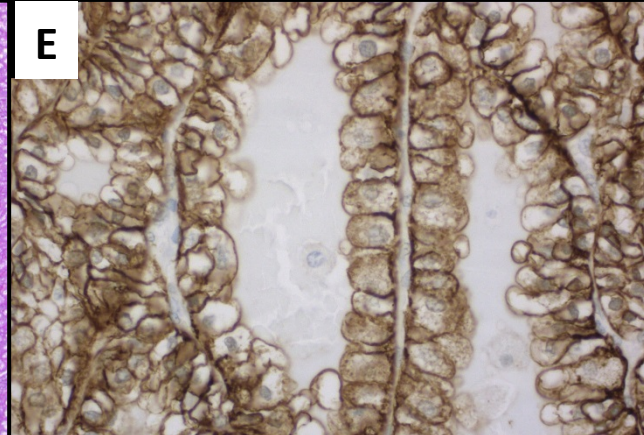
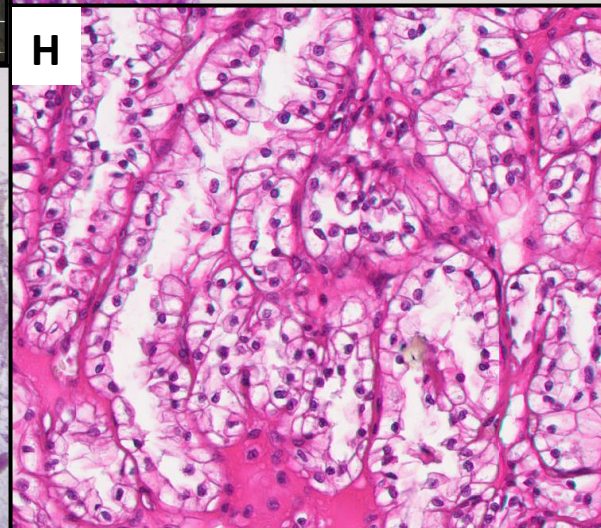
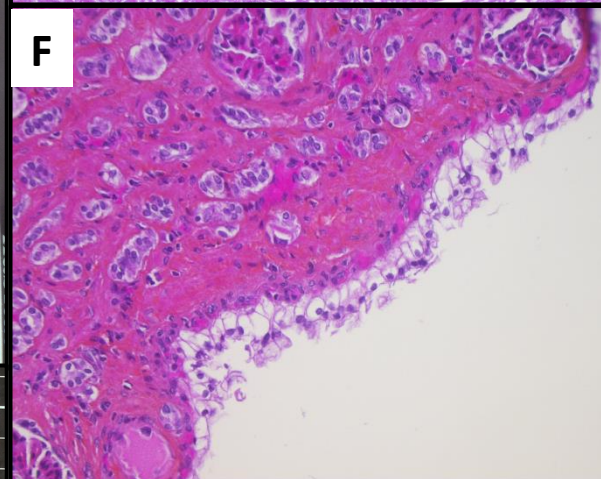
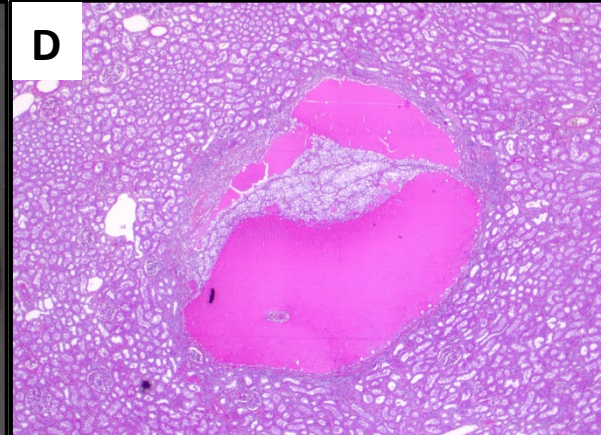
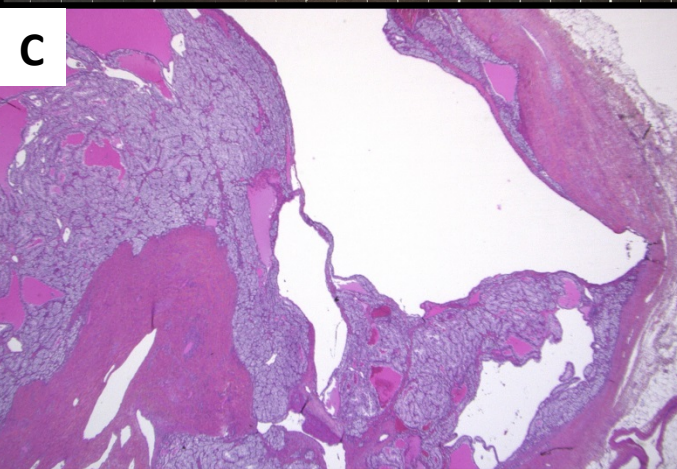




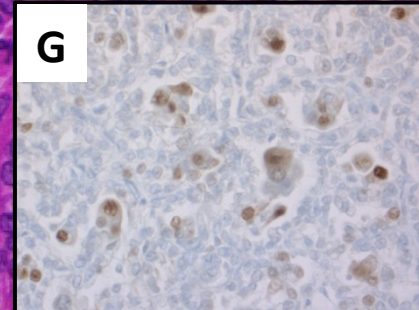
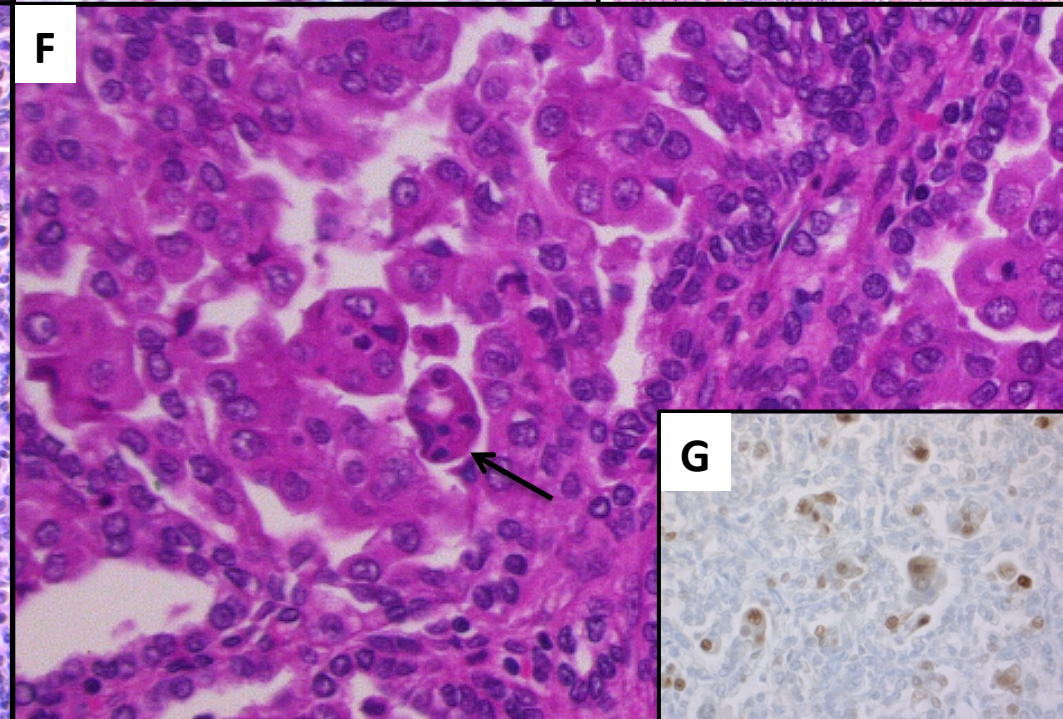
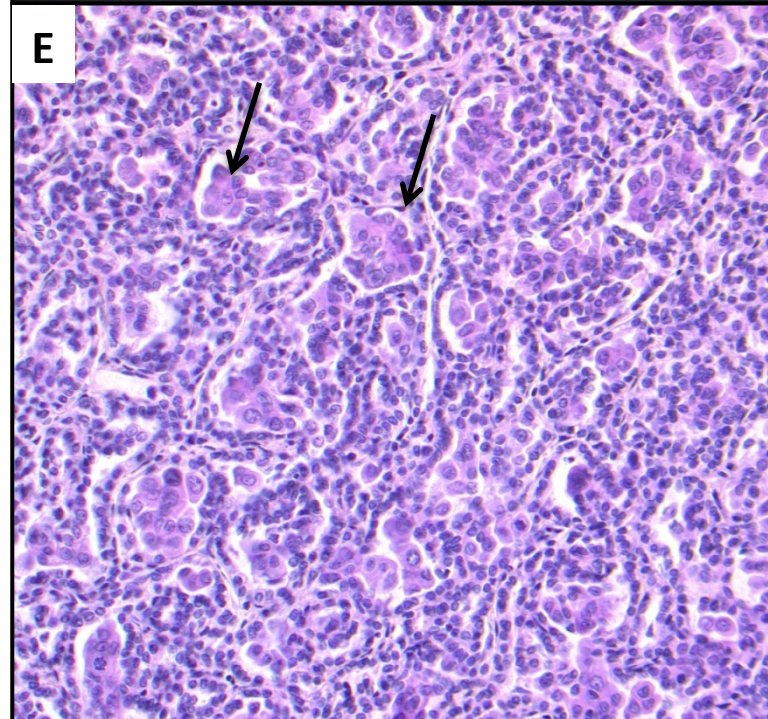
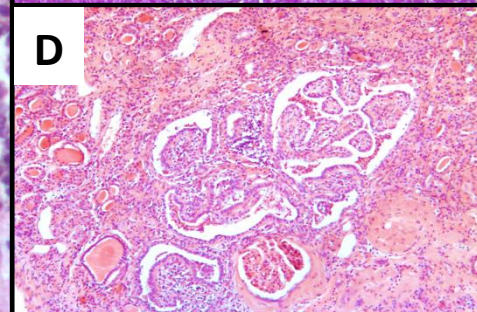
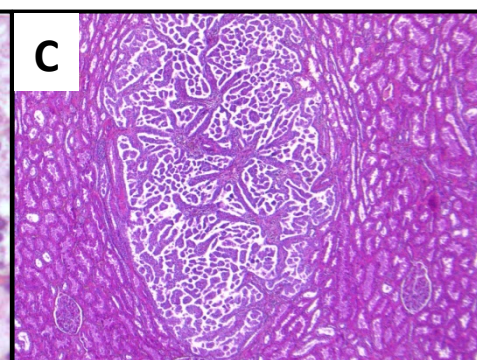
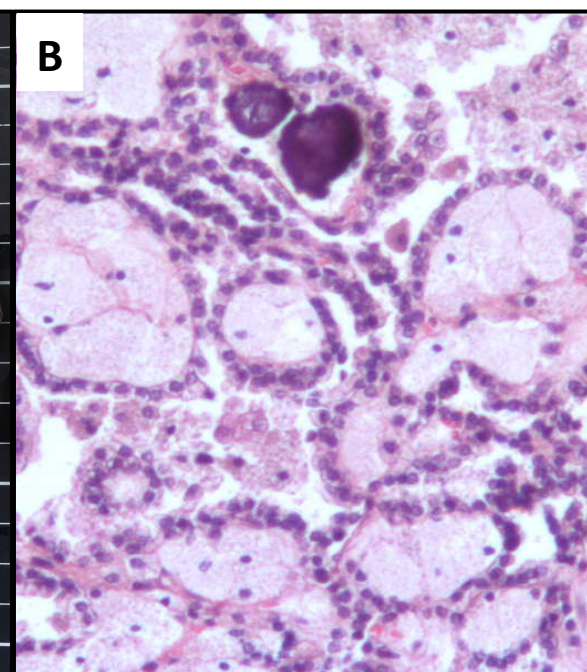
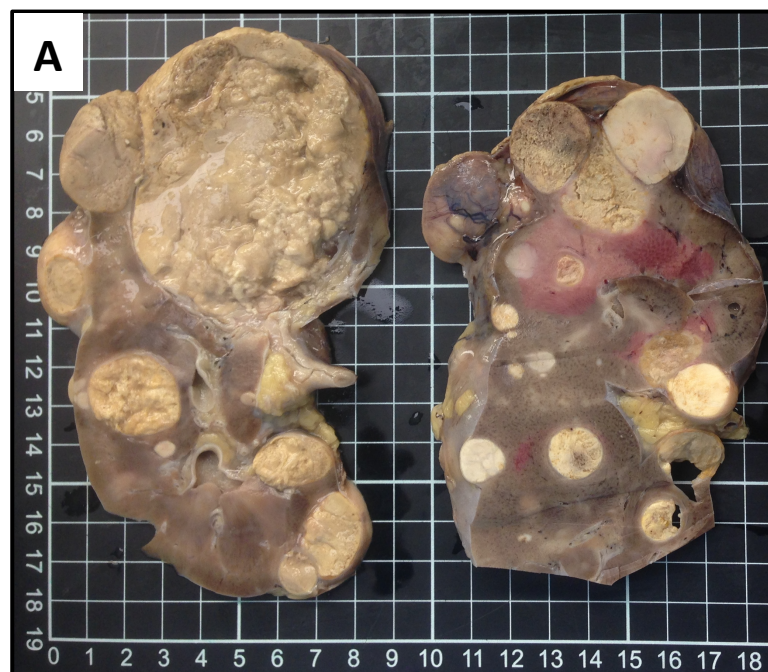




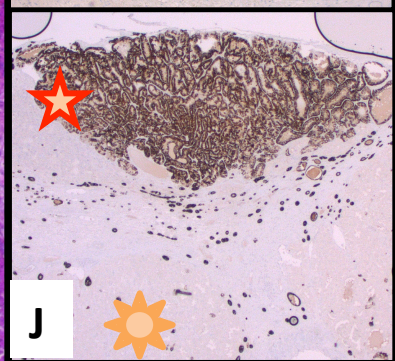
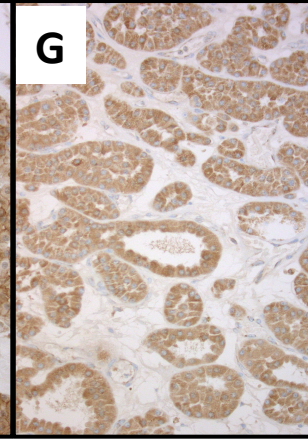
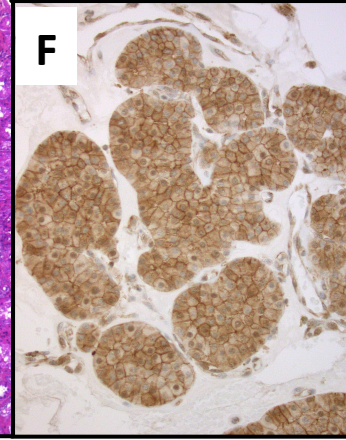
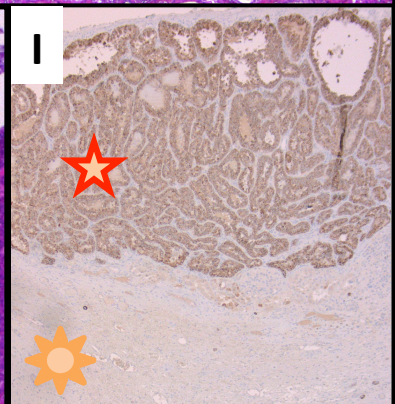
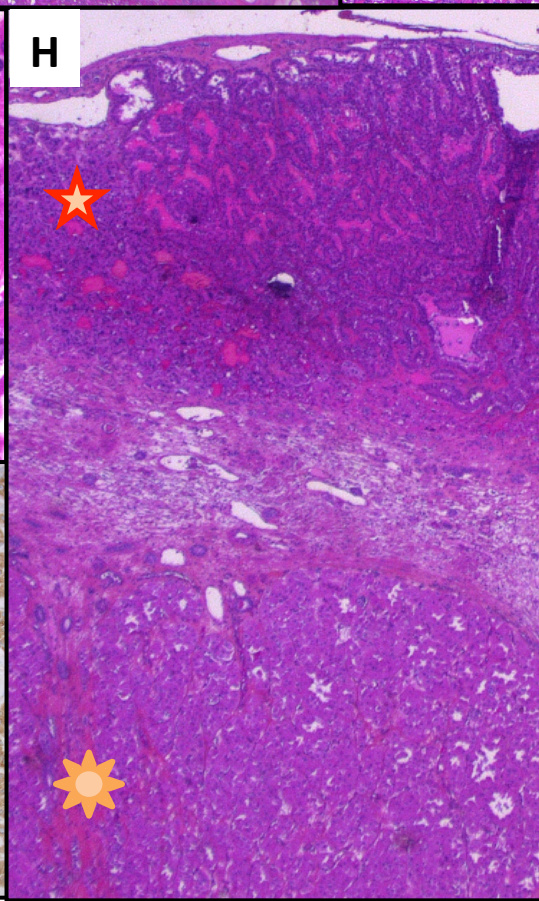
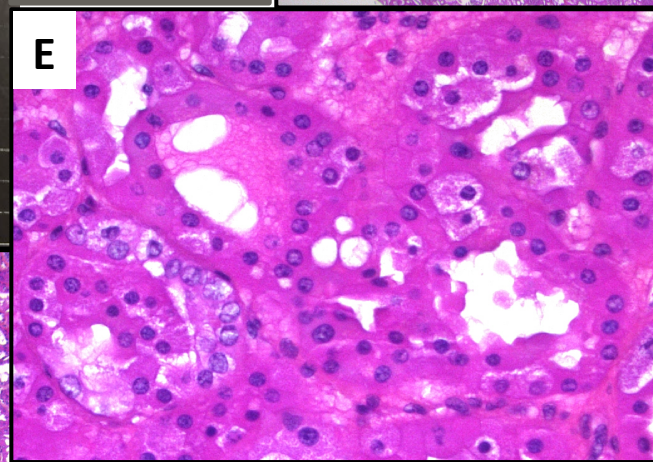
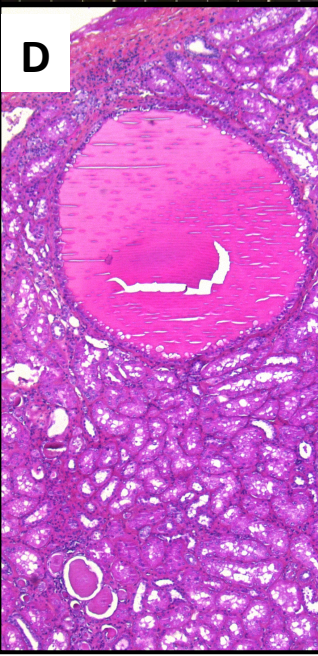
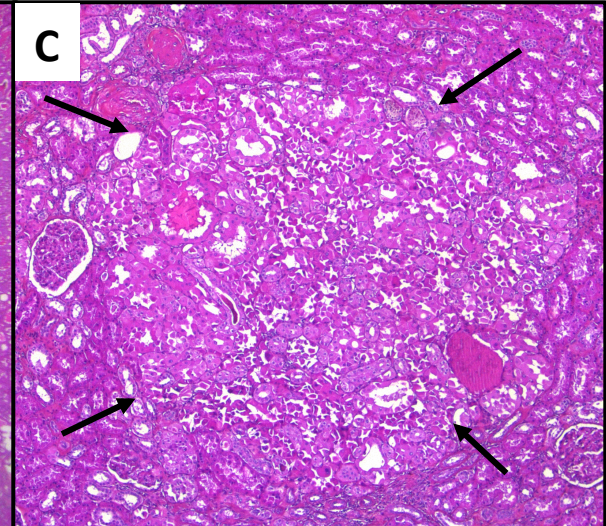
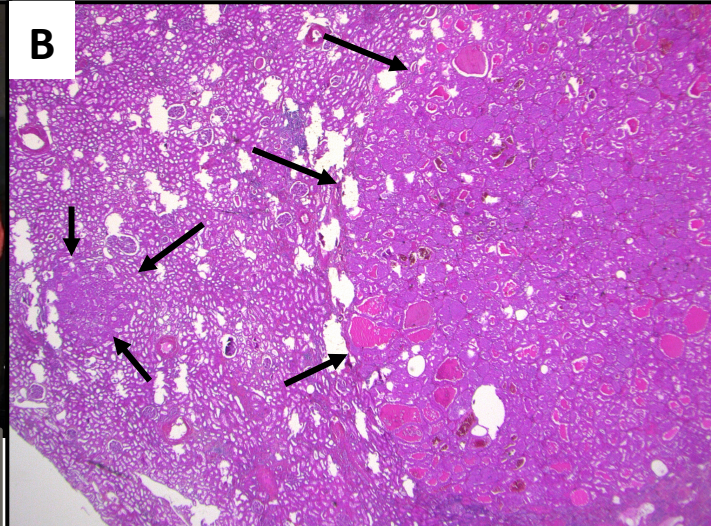
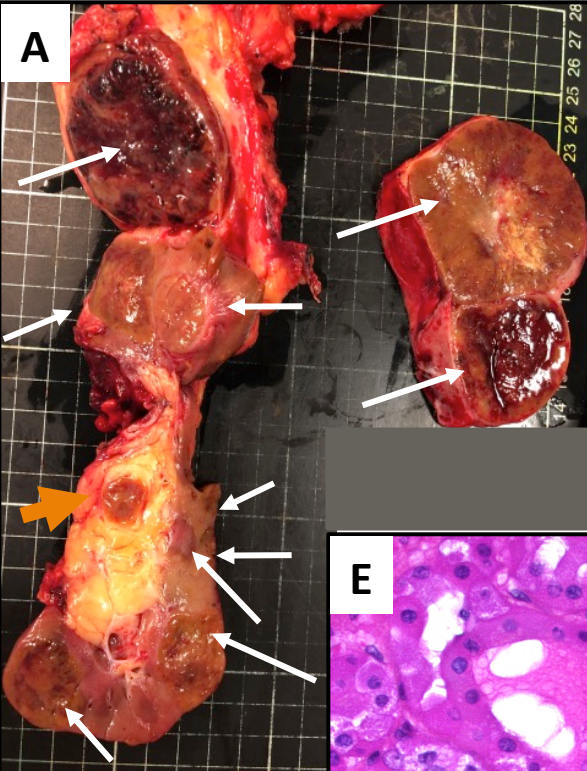














A

3 Tumorectomies rénales Gauche

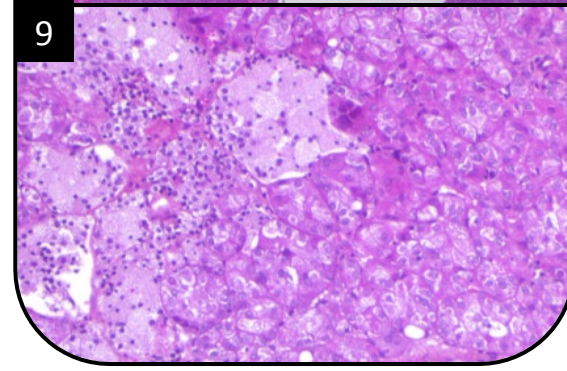
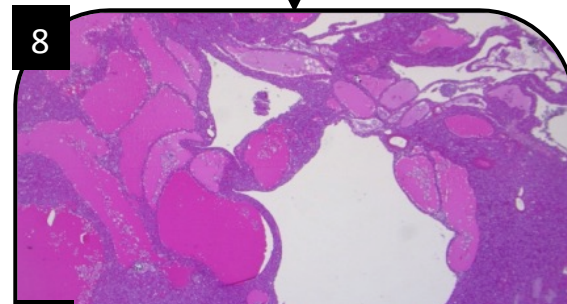
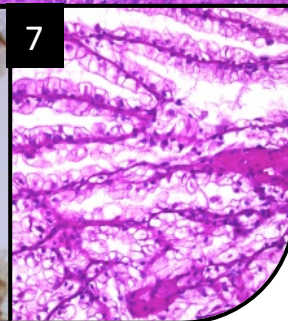
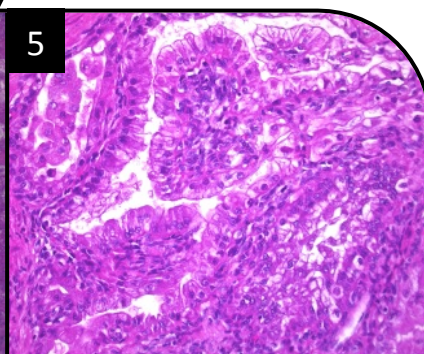
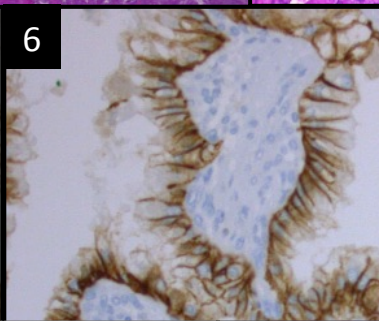
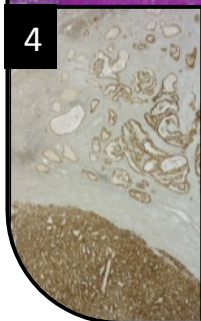
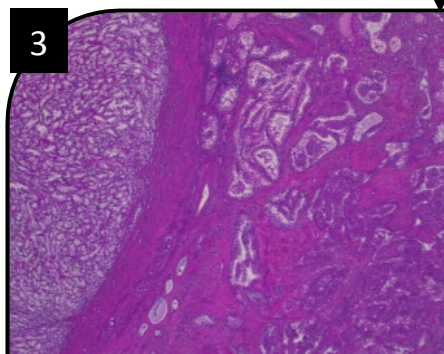
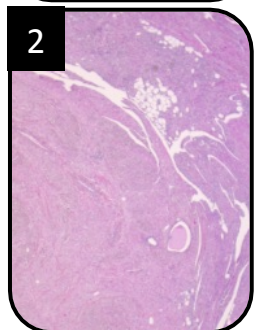
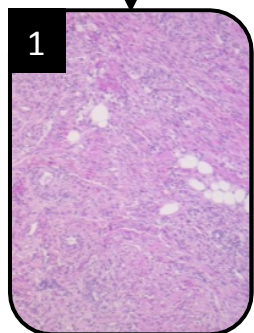
STB  
56a

1 Tumorectomie rénale Droite

2 AML de  
3,4 et 1,5 cm

CRSL de 2,8 cm

CESK de 5,2 cm



B

