



UNIL | Université de Lausanne

Unicentre

CH-1015 Lausanne

<http://serval.unil.ch>

Year : 2009

Le carcinome rénal à celélules chromophobes: une tumeur rare et de bon pronostic

ROTMAN, Samuel

ROTMAN, Samuel, 2009, Le carcinome rénal à celélules chromophobes: une tumeur rare et de bon pronostic

Originally published at : Thesis, University of Lausanne

Posted at the University of Lausanne Open Archive.
<http://serval.unil.ch>

Droits d'auteur

L'Université de Lausanne attire expressément l'attention des utilisateurs sur le fait que tous les documents publiés dans l'Archive SERVAL sont protégés par le droit d'auteur, conformément à la loi fédérale sur le droit d'auteur et les droits voisins (LDA). A ce titre, il est indispensable d'obtenir le consentement préalable de l'auteur et/ou de l'éditeur avant toute utilisation d'une oeuvre ou d'une partie d'une oeuvre ne relevant pas d'une utilisation à des fins personnelles au sens de la LDA (art. 19, al. 1 lettre a). A défaut, tout contrevenant s'expose aux sanctions prévues par cette loi. Nous déclinons toute responsabilité en la matière.

Copyright

The University of Lausanne expressly draws the attention of users to the fact that all documents published in the SERVAL Archive are protected by copyright in accordance with federal law on copyright and similar rights (LDA). Accordingly it is indispensable to obtain prior consent from the author and/or publisher before any use of a work or part of a work for purposes other than personal use within the meaning of LDA (art. 19, para. 1 letter a). Failure to do so will expose offenders to the sanctions laid down by this law. We accept no liability in this respect.

**UNIVERSITE DE LAUSANNE
FACULTE DE BIOLOGIE ET DE MEDECINE
INSTITUT UNIVERSITAIRE DE PATHOLOGIE**

**Le carcinome rénal à cellules chromophobes:
une tumeur rare et de bon pronostic**

Etude anatomo-clinique comparative de 234 carcinomes rénaux
provenant d'une seule institution

THESE

**préparée sous la supervision
du Professeur Louis Guillou**

**et présentée à la Faculté de biologie et de médecine de l'Université de Lausanne
pour l'obtention du grade de**

DOCTEUR EN MEDECINE

par

Samuel ROTMAN

Médecin diplômé de la Confédération Suisse

Originaire du Mont sur Lausanne(VD)

Lausanne

2009

Imprimatur

Vu le rapport présenté par le jury d'examen, composé de

Directeur de thèse Monsieur le Professeur Louis Guillou
Co-Directeur de thèse
Expert Monsieur le Professeur Michel Burnier
Directrice de l'Ecole Madame le Professeur Stephanie Clarke
doctorale

la Commission MD de l'Ecole doctorale autorise l'impression de la thèse de

Monsieur Samuel Rotman

intitulée

*Le carcinome rénal à cellules chromophobes : une tumeur rare
et de bon pronostic*

Lausanne, le 20 avril 2010

*pour Le Doyen
de la Faculté de Biologie et de Médecine*



*Madame le Professeur Stephanie Clarke
Directrice de l'Ecole doctorale*

Résumé

Il existe peu d'études dans la littérature comparant les caractéristiques anatomo-cliniques et évolutives des principales formes histologiques de carcinome rénal. Dans nombre de ces études, les carcinomes rénaux étudiés étaient de grades et de stades différents.

Buts de l'étude:

L'objet de notre étude était d'examiner les caractéristiques anatomo-cliniques d'une série de carcinome rénaux à cellules chromophobes (CRCCCh) et de les comparer à celles des carcinomes rénaux conventionnels (CRC) et des carcinomes rénaux papillaires de type 1 (CRP1), à grade et stade équivalents.

Matériel et méthodes

41 CRCCCh, 40 CRP1 et 153 CRC ont été examinés en se concentrant sur les paramètres suivants : âge et sexe du patient, taille de la tumeur, stade, grade et caractéristiques histologiques. Les survies globales, survies sans récurrence et survies sans métastase de chaque groupe tumoral ont été comparées, à grade et stade équivalents (méthode de Kaplan Meier). Les facteurs pronostiques les plus importants ont été recherchés (modèle de Cox).

Résultats

En analyse univariée, le CRCCCh est celui qui a le meilleur pronostic en terme de survie globale et de survie sans métastase parmi les tumeurs de grade et de stade équivalents. En analyse multivariée, l'histologie CRC est le facteur pronostique le plus important et le plus défavorable.

Conclusion

A grade et stade équivalents, le pronostic du CRCCCh est sensiblement le même que celui du CRP1 mais significativement meilleur que celui du CRC, avec lequel il ne doit pas être confondu.

Remerciements

J'exprime toute ma reconnaissance au Professeur Louis Guillou qui m'a soutenu durant toute la réalisation de cette thèse, et au Dr Pascal Chaubert pour son aide précieuse quant aux examens immunohistochimiques.

J'adresse également mes remerciements aux techniciennes pour la confection des coupes et des lames d'immunohistochimie.

Ma gratitude va également aux médecins traitants et leurs secrétaires qui m'ont permis d'obtenir les suivis cliniques des patients.

Finalement, je tiens à remercier mes parents et mes enfants, pour leur compréhension lors de mes nombreuses absences....

Table des matières

Introduction.....	5
Patients , matériel et méthodes.....	6
Sélection des patients.....	6
Matériel et méthodes.....	7
Analyses statistiques.....	8
Résultats.....	10
Données cliniques.....	10
Données anatomo-pathologiques.....	11
Evolution des patients et analyses statistiques.....	15
Discussion.....	24
Conclusion.....	30
Références.....	32
Figures 1 à 9.....	39
Tableaux 1 à 4.....	44
Figures 10 à 12.....	49

Introduction

Le carcinome rénal à cellules chromophobes (CRCCCh) a été décrit pour la première fois en 1985 par Thoenes et al. [1] et a été l'objet d'une attention qui n'a cessé d'augmenter durant les 15 dernières années. Ses critères morphologiques, immunohistochimiques, ultrastructuraux et génétiques ont été graduellement définis et affinés [2-16]. Son existence est maintenant largement reconnue et, logiquement, cette variante a donc été incluse dans la classification morphologique/génétique de Heidelberg des carcinomes rénaux [17]. Dans cette classification, les carcinomes rénaux (CR) ont été subdivisés en 5 sous-types différents sur la base de leurs profils morphologiques et génomiques: les CR communs ou conventionnels (à cellules claires, non papillaires) (environ 75% des CR), les CR papillaires (10-15% des CR), le CR à cellules chromophobes (CRCCCh) (2-5% des CR), le carcinome des tubes collecteurs de Bellini et le carcinome médullaire (1-2% des CR), ce dernier étant souvent associé avec la drépanocytose [18], et les CR non classés (3-5% des CR). La forme sarcomatoïde / peu différenciée des CR de haut grade n'est plus considérée comme une variante distincte mais plutôt comme un aboutissement possible (mais non obligatoire) des variantes décrites précédemment [19]. Sur le plan génétique, les CR à cellules chromophobes se caractérisent par la perte de multiples chromosomes ou fragments de chromosomes, résultant en un contenu de DNA hypodiploïde [2]. Les pertes chromosomiques touchent notamment les chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17 et 21, anomalies génétiques qui ne sont pas retrouvées dans les autres types de carcinomes rénaux.

Des études anatomo-cliniques portant sur un grand nombre de cas de carcinomes à cellules chromophobes ont déjà été publiées [4-16]. Ces études sont peu nombreuses, se concentrant souvent essentiellement sur les caractéristiques morphologiques,

immunohistochimiques et/ou génétiques de ce type tumoral. Sept grandes études seulement [7, 9, 10, 13, 14, 20, 21, 22], y compris une série de 102 cas [21], se sont intéressées au pronostic de cette tumeur inhabituelle. Dans ces études, le pronostic du carcinome à cellules chromophobes a été comparé au pronostic des CR conventionnels à cellules claires et au pronostic des CR papillaires. Dans l'ensemble, le CR à cellules chromophobes a un pronostic meilleur que celui du CR conventionnel à cellules claires. Dans quatre études seulement [9, 10, 20, 21], le pronostic du carcinome à cellules chromophobes a été confronté à celui du CR conventionnel et du CR papillaire, à grade et stade équivalents. Dans les études de Onishi et al. [10], Ljungberg et al. [20] et Cheville et al. [21], le type histologique chromophile garde son pronostic favorable dans ces conditions, alors que dans l'étude de Crotty et al [9], cette donnée n'a pas pu être confirmée sur le plan statistique.

Les buts de notre étude étaient d'examiner les caractéristiques anatomo-cliniques d'une série de carcinomes à cellules chromophobes et de comparer le pronostic de ce type tumoral à celui des CR conventionnels à cellules claires et papillaires de type I, à grade et stade équivalents.

Patients, matériels et méthodes

Sélection des patients

Une révision histologique de plus de 1000 cas consécutifs de CR figurant dans les dossiers de l'Institut Universitaire de Pathologie de Lausanne entre 1977 et 1998 a permis d'identifier 41 CR à cellules chromophobes. Cet échantillon a été comparé à 40 CR papillaires de type I et à 153 CR conventionnels à cellules claires identifiés au cours de la

même procédure et pour lesquels des informations concernant l'évolution clinique étaient disponibles.

Les données concernant l'âge des patients, le sexe, les antécédents médicaux, les signes d'appel de la tumeur, le côté atteint (rein gauche *versus* rein droit), la taille de la tumeur et sa localisation exacte dans le rein, les modalités thérapeutiques et le suivi clinique ont été colligées à partir des dossiers médicaux ou bien obtenues auprès des médecins traitants (cf. remerciements).

Les patients qui présentaient des métastases à distance (poumons, foie, ganglions lymphatiques) ou une dissémination péritonéale de la maladie au moment du diagnostic ont été considérés comme métastatiques d'emblée. La récurrence locale a été définie comme la réapparition d'une tumeur rétropéritonéale après exérèse macroscopiquement complète de la tumeur initiale. Une maladie tumorale rétropéritonéale réapparaissant après une exérèse initiale incomplète a été considérée comme une poursuite évolutive.

Matériels et méthodes

Carcinome rénaux à cellules chromophobes :

Les informations concernant l'aspect macroscopique des tumeurs ont été obtenues à partir des rapports de pathologie, lorsque celles ci étaient disponibles. Toutes les coupes histologiques à disposition, colorées par l'hématoxyline-éosine (HE), ont été revues par deux pathologistes (SR, LG). Entre 3 et 10 coupes HE par cas (moyenne : 5 coupes) étaient à disposition. Au cours de cette revue histologique, une attention particulière a été portée à l'aspect cytomorphologique des cellules tumorales, au grade nucléaire selon les critères de Fuhrman [23], à la présence ou non de nécrose tumorale, à la présence ou non d'embolies ou de thromboses vasculaires tumorales, à la présence ou non d'une infiltration tumorale du tissu adipeux périrénal ou du hile rénal. Les tumeurs ont été classées selon les critères

de la classification UICC/TNM 2002 [24]. Pour tous les cas, des lames additionnelles de 4µm d'épaisseur ont été colorées par la coloration au fer colloïdal (coloration de Hale).

Des coupes en paraffine supplémentaires ont pu être obtenues pour 35 CR à cellules chromophobes, et un examen immunohistochimique effectué. Ce dernier a fait appel aux anticorps monoclonaux suivants : vimentine (clone 3B4, dilution 1/50, Boehringer, Mannheim, Germany), antigène des membranes épithéliales (EMA) (clone E29, dilution 1/50, Dakopatts, Glostrup, Denmark), cytokératines (clone C-11, dilution 1/10, Novocastra Laboratories Inc., Dedham, MA, USA). L'examen immunohistochimique a fait appel à la méthode ABC (avidine-biotine-complexe)-peroxydase de Hsu et al. [25]. Les coupes tissulaires ont fait l'objet d'un démasquage antigénique préalable par la chaleur (four micro-ondes) durant 15 minutes pour tous les anticorps testés. Les cellules épithéliales des tubes rénaux normaux adjacents à la tumeur ont été utilisées comme contrôles internes positifs. Les contrôles négatifs ont été effectués en remplaçant l'anticorps primaire spécifique par un antisérum non immun. Le chromogène utilisé a été la diaminobenzidine. Toutes les étapes ont été exécutées à température ambiante.

Carcinome rénaux à cellules claires et papillaires:

40 CR papillaires de type I et 153 CR conventionnels à cellules claires ont été sélectionnés sur la base de leur morphologie. Le nombre de lames disponibles pour la revue variait entre 3 et 10 par cas (moyenne : 6). Les lames ont été revues par les mêmes pathologistes ; les caractéristiques du patient et de la tumeur ont été soigneusement relevées.

Analyses statistiques

Les variables suivantes ont été étudiées pour leur valeur pronostique potentielle (analyses univariées): âge au moment du diagnostic, sexe, symptômes présents, taille de la tumeur,

latéralité et localisation dans le rein, invasion vasculaire, sous-type histologique (cellules claires *versus* cellules éosinophiles pour les CR à cellules chromophobes seulement), nécrose de la tumeur, grade nucléaire selon Fuhrman, infiltration du tissu adipeux périrénal et/ou du hile rénal, classification pT et l'état des marges chirurgicales.

Le degré d'association entre les variables a été évalué en utilisant le test du χ^2 de Pearson ou le test exact de Fisher, selon les besoins. La méthode de Kaplan-Meier [26] a été utilisée pour calculer la survie globale liée à la maladie (*disease specific survival* des anglophones), la survie sans rechute locale et la survie sans métastase à distance. La date du diagnostic a été considérée comme la date de départ. Le temps de survie globale a été défini comme le temps écoulé entre la date du diagnostic et la date du décès, ce dernier devant être lié au carcinome rénal. Le temps de survie sans récurrence locale correspondait au temps écoulé entre la date du diagnostic et la date de survenue de la première rechute locale (rétropéritonéale) de la maladie (sans tenir compte de la présence ou non de métastase concomitante). Le temps de survie sans métastase correspondait au temps écoulé entre la date du diagnostic et la date de survenue de la première métastase à distance de la maladie (sans tenir compte de sa localisation et de la présence ou non d'une récurrence locale concomitante). Les courbes de survie ont été comparées en utilisant le test du log-rank. Une valeur de $p \leq 5\%$ a été retenue comme statistiquement significative, avec un intervalle de confiance fixé à 95%. Les patients dont le décès n'était pas directement lié à la tumeur ont été censurés. Des études multivariées basées sur le modèle de Cox [27] ont été réalisées pour identifier les facteurs pronostiques les plus importants. L'entrée des variables dans le modèle s'est faite par étapes, les variables retenues étant celles qui avaient obtenu une valeur de $p \leq 5\%$ en analyses univariées. Les résultats des études multivariées ont été donnés en terme de risque relatif, avec des intervalles de confiance fixés à 95%. Les études

univariées et multivariées ont été réalisées en utilisant le logiciel JMP version 4.0.4 (JMP, SAS Institute Inc., Cary, NC).

Résultats

A Données cliniques

Les principales caractéristiques anatomo-cliniques concernant les patients et leurs tumeurs sont résumées dans le Tableau 1. Aucun de nos patients ne souffrait de maladie de von Hippel Lindau ou ne présentait de drépanocytose. Deux CR à cellules chromophobes et 22 CR conventionnels à cellules claires ont été embolisés avant la chirurgie. Un patient avec un CR à cellules chromophobes était en trop mauvaise condition pour être opéré ; il n'a reçu ni radiothérapie, ni chimiothérapie et est décédé un mois plus tard d'une bronchopneumonie sévère confirmée à l'autopsie. Trois patients présentant un CR conventionnel à cellules claires n'ont pas été opérés. Deux d'entre eux qui présentaient une forme sarcomatoïde de carcinome rénal, pT4, mesurant respectivement 8 et 15cm de diamètre maximal, sont décédés de leur tumeur, respectivement un et deux mois après le diagnostic. Tous les deux étaient multimétastatiques au moment de leur décès. Le troisième patient qui avait un CR pT4 de 12cm est décédé de métastases pulmonaires associées à une bronchopneumonie sévère, un mois après le diagnostic. Trois patients présentant un CR conventionnel à cellules claires ont été irradiés, et trois autres ont reçu une combinaison de radiothérapie et de chimiothérapie. Un patient avec un CR papillaire a reçu, après la chirurgie, une chimiothérapie (5-fluoro-uracile) et une immunothérapie adjuvantes (Interleukin-2 et α -interferon). Un autre patient, en mauvaise condition physique, n'a pas été opéré et n'a pas reçu de traitement adjuvant. Il est décédé 2 mois plus tard d'une embolie carcinomateuse massive avec de multiples métastases à distance concomitantes (poumons, cœur, rétro-péritoine), confirmée par l'autopsie.

B Données anatomo-pathologiques

Carcinome rénal à cellules chromophobes (n=41)

Le rein droit était atteint chez 22 patients (53.6%), le rein gauche chez 18 patients; un patient présentait une atteinte des 2 reins. Seize tumeurs étaient observées dans le tiers supérieur du rein, 21 dans le tiers inférieur et 3 dans la région médio-rénale ; la localisation de la tumeur dans le rein n'était pas précisée chez un patient.

Les carcinomes à cellules chromophobes mesuraient entre 2 et 18 cm (médiane : 6,5cm, moyenne 7,4cm). Des informations concernant l'aspect macroscopique de la lésion étaient disponibles dans 36 cas seulement. 33 lésions (91,6%) se présentaient sous la forme d'une masse intrarénale unique et bien délimitée (Fig. 1), alors que 3 lésions présentaient un aspect multinodulaire. A la coupe, 15 tumeurs avaient un aspect blanchâtre à jaunâtre, 10 étaient à prédominance brunâtre, alors que 6 montraient un mélange de zones blanchâtres, jaunâtres et brunâtres. Pour 10 tumeurs, nous n'avons pas eu d'information quant à l'aspect de la tranche de section. Des zones nécrotiques et/ou hémorragiques ont été focalement observées dans 75% des tumeurs dont 2 avaient été précédemment embolisées. Il n'a pas été observé de relation entre l'aspect macroscopique des lésions et leur composition au niveau microscopique. Par exemple, les lésions brunâtres et jaunâtres/blanchâtres étaient toutes composées de cellules claires et éosinophiles dans des proportions quasi égales (p=0.98). Une tumeur montrait une cicatrice centrale stellaire similaire à celle observée dans les oncocytomes.

A l'examen microscopique, les cellules tumorales des CR à cellules chromophobes se disposaient essentiellement en travées plus ou moins épaisses, séparées par un fin stroma fibrovasculaire ou bien montrait un type de croissance plus solide. Le cytoplasme des

cellules tumorales était abondant, pâle/clair, parfois éosinophile et granulaire avec des bordures distinctes, bien délimitées, lui conférant un aspect pseudo-végétal (Fig. 2). Vingt tumeurs étaient composées essentiellement de cellules claires, vingt autres étaient composées essentiellement de cellules éosinophiles et un néoplasme contenait les deux types cellulaires en proportions égales. Les noyaux des cellules tumorales étaient, de manière caractéristique, de tailles variées. Certains d'entre eux étaient petits, denses et foncés avec des bordures angulaires, d'autres étaient de plus grande taille, de forme ronde et contenaient souvent un petit nucléole. On a presque toujours pu observer des cellules binucléées et/ou des cellules avec des halos clairs périnucléaires rappelant des koilocytes (Fig. 3). La répartition des tumeurs en fonction du grade nucléaire et du pT de la classification TNM est présentée dans le Tableau 1. Deux CR à cellules chromophobes (une constituée de cellules éosinophiles et une de cellules claires) contenaient des foyers de différenciation sarcomatoïde (Fig. 4) ; les détails concernant ces deux tumeurs sont exposés dans le Tableau 2. 19 CR à cellules chromophobes (46%) ont été classés pT1 selon la classification TNM 2002 (tumeur \leq 7 cm, limitée au rein), 13 (32%) classés pT2 (tumeur $>$ 7 cm, limitée au rein) ; 5 classés pT3a (tumeur envahissant directement la glande surrénale et/ou le tissu périrénal mais pas au delà du fascia de Gerota), et 4 classés pT3b (invasion dans la veine rénale ou de la veine cave en dessous du diaphragme). Parmi les 4 CR à cellules chromophobes qui s'accompagnaient d'invasion vasculaire, trois étaient de grade 2 et un de grade 4 ; tous les quatre mesuraient \geq 7cm. Vingt et une tumeurs comportaient des foyers de nécrose tumorale, y compris les deux tumeurs embolisées avant la chirurgie. (ces deux dernières tumeurs n'étaient pas des carcinomes sarcomatoïdes). Des remaniements hémorragiques étaient observés occasionnellement. A l'examen microscopique, toutes les tumeurs réséquées chirurgicalement l'ont été avec des marges en tissu sain.

Sur le plan histochimique, tous (n=41) les CR à cellules chromophobes étaient positifs à la coloration au fer colloïdal de Hale (Fig. 5), y compris les deux CR à cellules chromophobes qui montraient des zones de différenciation sarcomatoïde. Dans ces 2 dernières tumeurs, la coloration était positive aussi bien dans les zones de haut grade que dans les zones de bas grade.

Parmi les 35 cas examinés sur le plan immunohistochimique, 33 étaient négatifs pour la vimentine alors qu'une réaction focale était observée dans les foyers sarcomatoïdes lorsqu'ils étaient présents. L'expression de cytokératines (clone C11) était diffuse dans 20 tumeurs et focale dans 15 cas. Cette expression était observée au niveau du cytoplasme et de la membrane plasmique dans 23 tumeurs (avec une intensité accrue au niveau de la membrane plasmique pour 20 tumeurs), seulement au niveau de la membrane plasmique dans 10 lésions (Fig.6), et uniquement au niveau du cytoplasme dans 2 tumeurs.

Tous les CR à cellules chromophobes testés présentaient une immunoréactivité pour l'antigène des membranes épithéliales (EMA), soit diffuse (31 cas) soit focale seulement (4 cas).). Dans 17 tumeurs, le marquage était purement cytoplasmique (Fig. 7). Dans 13 cas additionnels, la positivité pour EMA était cytoplasmique et membranaire, avec, pour 12 cas, un marquage accru du cytoplasme par rapport à celui des membranes cellulaires. Dans 4 cas, le cytoplasme de la cellule tumorale et la membrane cellulaire sont marquées de manière équivalente en terme d'intensité. Une tumeur seulement montrait une expression uniquement membranaire d'EMA.

Carcinome rénal papillaire de type I (n=40)

Le rein droit était atteint chez 21 patients (52.5%) ; le rein gauche chez 18 patients, et un patient présentait une atteinte bilatérale. Dix-huit tumeurs étaient observées dans le tiers

supérieur du rein, 13 dans le tiers inférieur et 7 dans la région médio-rénale ; la localisation exacte de la tumeur dans le rein n'était pas précisée chez 2 patients.

La taille de la tumeur, connue pour tous les patients, variait entre 2.5 et 15 cm (médian: 6 cm, moyenne 6.9 cm).

Dans le carcinome papillaire de type 1, les cellules tapissant les papilles étaient de petite taille, cubo-cylindriques, avec un cytoplasme peu abondant, des noyaux souvent petits et des nucléoles rares ou invisibles [28, 29] (Fig. 8). Des macrophages spumeux étaient fréquemment observés dans l'axe des papilles, coexistant occasionnellement avec des corps psammeux. (Fig. 8). La distribution des tumeurs papillaires en fonction du grade nucléaire est donnée dans le Tableau 1. Toutes les tumeurs de grade 4 contenaient des foyers de différenciation sarcomatoïde. Il y avait 19 (47.5%) CR papillaires pT1, 6 (15%) pT2, 6 pT3a, 6 pT3b, 1 pT3c, et 2 pT4. Les 4 CR sarcomatoïdes papillaires correspondaient à deux néoplasmes pT3b, un pT3c, et un pT4. Vingt-sept tumeurs étaient nécrotiques, au moins focalement, y compris trois d'entre elles qui avaient été embolisées précédemment. Tous les CR papillaires sarcomatoïdes contenaient des foyers de nécrose bien qu'aucun d'entre eux n'ait été embolisé. Toutes les tumeurs réséquées chirurgicalement ont été excisées avec des marges en tissu sain à l'examen microscopique.

Carcinome rénal conventionnel à cellules claires (n=153)

Le rein droit était affecté dans 70 cas (46%) et le rein gauche dans 83 cas (54%). Cinquante huit (38%) tumeurs étaient observées dans le tiers supérieur du rein, 52 (34%) dans le tiers inférieur et 23 (15%) dans la région médio-rénale. Pour 7 patients (4.6%), la tumeur avait complètement remplacé le rein. La localisation exacte de la tumeur dans le rein n'était pas précisée chez 13 patients.

La taille de la tumeur, connue pour l'ensemble des 153 patients, variait entre 0.1 (multiples petits nodules tumoraux) et 15cm (médian: 7.1 cm, moyenne 7.3 cm).

Histologiquement, les CR conventionnels (à cellules claires) étaient constitués de cellules tumorales au cytoplasme clair ou éosinophile, parfois abondant. (Fig. 9). Les noyaux étaient de taille variable avec parfois des nucléoles bien visibles. Le stroma était, de façon caractéristique, bien vascularisé. Les cellules tumorales s'aggeçaient en travées, îlots, tubules, alvéoles ou ou montraient une croissance de type solide. Les modifications kystiques et hémorragiques étaient fréquentes. La répartition des tumeurs en fonction du grade est montrée dans le Tableau 1. Quarante-trois tumeurs contenaient des foyers de différenciation sarcomatoïde. La répartition des tumeurs en fonction du pT de la classification TNM 2002 était la suivante. 47 (31%) tumeurs étaient classées pT1, 17 (11%) pT2, 26 (17%) pT3a, 46 (30%) pT3b, une (1%) pT3c, et 16 (10%) pT4. La répartition des 43 cas montrant une différenciation sarcomatoïde a été la suivante : 7 pT1, 6 pT2, 11 pT3a, 17 pT3b, et 2 pT4. 109 néoplasmes contenaient de la nécrose tumorale, au moins focalement ; 22 d'entre eux ont été embolisés avant la chirurgie. Tous les CR sarcomatoïdes étaient focalement nécrotiques, y compris un qui avait été embolisé.

Quatre tumeurs n'étaient pas excisées complètement à l'examen macroscopique, et deux autres montraient des marges positives à l'examen microscopique. Toutes les autres tumeurs avaient des marges histologiquement saines.

C Evolution des patients et analyses statistiques

Carcinome rénal à cellules chromophobes

Les informations concernant le suivi clinique des patients sont colligées dans le Tableau 1.

Un patient avait une métastase dans un ganglion du hile de la rate au moment du diagnostic, 5 patients sont décédés de leur tumeur à 12, 48, 51 et 60 mois, et un patient a

developé une récidive locale 75 mois après la chirurgie. Ce dernier patient présentait une tumeur de grade 2, classée pT3b qui avait été complètement réséquée *ab initio* avec des marges microscopiquement en tissu sain. Cinq patients (12%) ont développé des métastases à distance 4, 8, 25, 34 et 75 mois après la chirurgie. Les principales caractéristiques anatomo-cliniques de ces CR à cellules chromophobes agressifs sont rapportées dans le Tableau 2.

Les survies globales (*disease-specific survivals - DSS*) pour le groupe des 41 patients et pour les 40 patients avec maladie localisée au moment du diagnostic sont montrées dans la Fig. 10 et 11. Les proportions de patients survivants à 5 ans et à 10 ans, en survie globale, en survie sans récidive locale et en survie sans métastase sont montrées dans le Tableau 3. Les médianes de survie globale, de survie sans récidive locale et de survie sans métastase n'ont pas pu être calculées en raison d'un nombre trop faible d'événements.

L'âge et le sexe des patients, la taille de la tumeur, le côté du rein atteint (droit *versus* gauche) et la localisation de la tumeur à l'intérieur du rein ne montraient pas d'impact sur la survie globale, quelle que soit la population de patients examinée (patients avec une maladie localisée au moment du diagnostic versus patients métastatiques au diagnostic) (stratifications faites pour les tailles suivantes : 2.5, 4, 5, 6, 7 et 10cm et pour les âges suivants : 55, 60, 65 et 70 ans). Les patients présentant la triade classique associant douleur, hématurie et masse rénale ont montré une survie globale significativement plus courte que ceux qui ne présentaient pas de symptômes spécifiques et que ceux dont la tumeur a été découverte fortuitement ($p = 0.046$). La nécrose tumorale (présence *versus* absence) et le sous-type histologique (cellules éosinophiles *versus* cellules claires) n'avait pas d'effet sur la survie globale ($p = 0.44$ et 0.74 , respectivement). Les tumeurs de grade 1 (19 patients, pas de métastase, pas de décès) se comportent significativement mieux que les néoplasmes de grade 2 (18 patients, 4 métastases, 3 décès) ($p = 0.0396$ pour DSS; $p =$

0.0177 pour la survie sans métastase). Si l'on compare la survie globale (DSS) des patients porteurs de tumeurs de bas grade (grade 1 + grade 2) avec celle des patients porteurs de tumeurs de haut grade (grade 3 + grade 4), on constate que les tumeurs de bas grade ont bien meilleur pronostic ($p = 0.0146$). L'infiltration du tissu adipeux périrénal était aussi associée à une survie globale significativement raccourcie ($p = 0.0002$). Ceci n'était pas observé pour l'invasion vasculaire ($p = 0.11$) mais le nombre de CR à cellules chromophobes présentant une invasion vasculaire ($n=4$) était trop petit pour permettre d'en tirer des conclusions fiables. En raison du nombre remarquablement bas d'événements métastatiques, l'impact des variables examinées préalablement sur la survie sans métastase n'a pas pu être estimé.

Les analyses univariées ont montré qu'un pT avancé (pT3+pT4) dans la classification TNM, un grade nucléaire élevé (G3+G4) et la présence de changements sarcomatoïdes étaient associés à un risque significativement augmenté de décès lié au cancer, contrairement à d'autres facteurs comme l'âge du patient, la présence de nécrose tumorale et une taille tumorale >7 cm.

Carcinome rénal de type papillaire (type I)

Les informations concernant le suivi des patients sont résumées dans le Tableau 1. Quatre patients avaient des métastases ganglionnaires de leur cancer au moment du diagnostic. Cinq patients ont développé une ou plusieurs métastases à distance, 7, 8, 23, 67 et 120 mois après le diagnostic ; ces métastases ont été découvertes dans les poumons (3), le foie (3), le tissu sous-cutané (1) et le péritoine (1). Deux d'entre eux ont également développé des récurrences locales à 9 et 120 mois. Un patient supplémentaire a développé une récurrence locale à 40 mois sans métastase concomitante. Sept patients sont décédés de leur maladie entre 2 et 120 mois (médiane : 24 mois). Les courbes de survie globale (disease-specific

survival - DSS) pour tout le groupe de 40 patients et pour les patients présentant une atteinte localisée au moment du diagnostic sont montrées dans les Fig 10 et Fig 11, respectivement. Les survies médianes et les proportions de patients en vie à 5 et 10 ans sont montrées dans le Tableau 3. Les analyses univariées ont montré qu'un pT avancé (pT3+pT4) de la classification TNM, une taille tumorale >7cm, et la présence de foyers sarcomatoïdes étaient associés à un risque significativement augmenté de décès lié au cancer, contrairement à l'âge des patients et à la présence de nécrose tumorale.

Carcinome rénal conventionnel

Trente-deux patients (21%) étaient métastatiques d'emblée (Cf Tableau 1). Quarante neuf ont développé des métastases ganglionnaires et/ou des métastases à distance au cours de leur maladie. Vingt patients (13%) ont développé au moins une récurrence locale dans un intervalle de temps variant entre 2 et 134 mois après la chirurgie (médiane : 10,5 mois). Cinquante-quatre patients (35,3%) ont développé au moins une métastase à distance entre 1 et 141 mois après le diagnostic (médiane : 16,5 mois), y compris 4 patients avec métastases ganglionnaires. Les métastases siégeaient dans le poumon (n=17), l'os (n=8), le cerveau (n=1) et dans des sites inhabituels tels que la thyroïde, le tissu sous-cutané et la surrénale (n=5). Vingt-trois patients additionnels présentaient une dissémination métastatique multi-organique. Soixante-sept patients sont décédés de leur cancer entre 1 et 144 mois après le diagnostic (médiane : 12 mois ; moyenne : 28 mois).

Les Fig. 10 et 11 montrent respectivement les courbes de survie globale (DSS) pour le groupe entier des 153 patients et pour les 121 patients présentant une maladie localisée au moment du diagnostic. Les médianes de survie globale (DSS), de survie sans récurrence locale et de survie sans métastase sont données dans le Tableau 3. Les proportions de patients en vie, de patients vivants sans récurrence locale et de patients vivants sans métastase

à 5 et 10 ans sont aussi montrées dans le Tableau 3. En analyse univariée, un pT avancé (pT3+pT4) de la classification TNM, un grade nucléaire élevé (G3+G4), une taille tumorale > 7 cm, la présence d'une histologie sarcomatoïde et la présence de foyers de nécrose tumorale étaient des facteurs associés à un risque significativement augmenté de décès dû au cancer (alors que l'âge du patient ne l'était pas).

Relation entre les variables et comparaison des caractéristiques clinico-pathologiques par sous-type histologique (n=234)

Les caractéristiques clinico-pathologiques du CR à cellules chromophobes, du CR papillaire et du CR conventionnel à cellules claires sont résumées dans le Tableau 1. Il existait une forte corrélation entre le grade nucléaire d'une part et, d'autre part, le pT de la classification TNM ($p < 0.0001$), l'invasion vasculaire ($p < 0.0001$), l'infiltration de la graisse périrénale ($p < 0.0001$), la nécrose tumorale ($p < 0.0001$) et la présence de métastases au moment du diagnostic ($p < 0.0001$).

Une relation a aussi été observée entre le sous-type histologique d'une part, et, d'autre part, la présence de symptômes (la triade classique était plus fréquente parmi les patients avec un CR à cellules chromophobes ; $p = 0.006$), le grade nucléaire (les CR à cellules chromophobes sont essentiellement de bas grade comparés aux CR papillaires et non papillaires, $p < 0.0001$), le pT de la classification TNM (les CR à cellules chromophobes et papillaires ont une prédominance de tumeurs pT1+T2 alors que les CR non papillaires ont essentiellement des lésions pT3+T4 ; $p < 0.0001$), l'invasion vasculaire (les CR à cellules chromophobes et les CR papillaires contiennent rarement des images d'invasion vasculaire par opposition aux CR conventionnels, $p = 0.0006$), l'invasion de la graisse périrénale (les CR à cellules claires conventionnels sont plus fréquemment associés avec une infiltration de la graisse périrénale, $p = 0.003$), la présence de métastases lors du diagnostic (la

présence de métastases ganglionnaires et/ou de métastases à distance lors du diagnostic est significativement plus fréquente chez les patients avec des CR à cellules claires conventionnels, $p = 0.0017$) et la présence d'une histologie sarcomatoïde (les foyers sarcomatoïdes sont plus fréquents dans les CR conventionnels que dans les CR à cellules chromophobes et les CR papillaires ; $p = 0.0003$). Il n'y avait pas de relation entre le sous-type histologique et l'âge du patient, la taille de la tumeur et la présence ou non de nécrose tumorale. 60% des CR papillaires présentait un certain degré de nécrose mais ceci n'avait néanmoins pas d'impact significatif sur la survie globale (DSS).

Comparaison des survie par sous-type histologique

Pour les patients se présentant avec une maladie localisée au moment du diagnostic (quels que soient la catégorie pT et le grade nucléaire), les proportions de patients vivants (DSS) à 5 ans et à 10 ans étaient sensiblement les mêmes pour le CR à cellules chromophobes et le carcinome papillaire (84% pour l'histologie chromophobe *versus* 86.15% pour l'histologie papillaire, à 5 ans comme à 10 ans). Les CR conventionnels avaient une survie nettement plus mauvaise (84% pour les CR à cellules chromohobes *versus* 65,43% pour les carcinomes conventionnels à 5 ans ; 84% *versus* 54,54% à 10 ans ; $p = 0.0023$) (cf. Tableau 3, et Fig 11). L'impact favorable de l'histologie chromophobe sur la survie des patients se maintient même si l'on compare les tumeurs à stade et grade équivalents. Si l'on compare les tumeurs de faible grade (grades 1+2) d'histologie chromophobe ($n=37$) à celles de faible grade d'histologie CR conventionnel ($n=75$) (tous localisées au diagnostic, sans tenir compte du stade), on constate que les patients avec un CR à cellules chromophobes ont un pronostic significativement meilleur que les patients avec un CR conventionnel, que ce soit en survie globale (DSS à 10 ans: 85.58% pour l'histologie

chromophile versus 64.46% pour l'histologie CR conventionnel, $p = 0.0282$) ou en survie sans métastase (MFS) (MFS à 10 ans: 80.02% versus 54.58%, $p = 0.0126$).

L'histologie chromophile et l'histologie papillaire ($n=25$) ont une évolution similaire dans ce sous-groupe des carcinomes de faible degré de malignité (carcinomes G1+G2, localisés au moment du diagnostic), tant en survie globale (DSS) qu'en survie sans métastase (MFS). Si l'on s'intéresse spécifiquement aux tumeurs limitées au rein (pT1 + pT2 de la classification TNM, toutes localisées au moment du diagnostic, quel que soit le grade nucléaire), on constate que l'histologie chromophile ($n=32$) garde son bon pronostic par rapport au carcinome rénal conventionnel ($n=63$) en termes de survie globale (DSS à 10 ans : 95% versus 66.44%, $p = 0.0102$) et de survie sans métastase (MFS à 10 ans : 96.77% versus 46.9%, $p = 0.0006$). Les patients avec une histologie papillaire ($n=25$) ont une survie globale (DSS) similaire à ceux qui sont porteurs d'un carcinome à cellules chromophiles mais une survie sans métastase significativement plus mauvaise (MFS à 10 ans : 76.3% pour l'histologie papillaire versus 96.7% pour l'histologie chromophile; $p=0.05$). Si maintenant on se concentre sur les tumeurs de faible degré de malignité (G1 + G2) qui sont limitées au rein et non métastatiques au moment du diagnostic, on constate que l'histologie chromophile ($n=31$) tend à garder son bon pronostic par rapport aux CR conventionnels ($n=45$), que ce soit en terme de survie globale ($p = 0.0768$) qu'en terme de survie sans métastase (MFS à 10 ans : 96.7% pour l'histologie chromophile versus 61.58% pour le CR conventionnel ; $p=0.0052$) (Fig. 12.). La même observation a été faite lorsqu'on compare les tumeurs chromophiles ($n=31$) et papillaires ($n=20$) de faible degré de malignité (G1 + G2) qui sont limitées au rein. La survie globale est sensiblement la même dans les deux groupes de patients mais, en revanche, la survie sans métastase est significativement meilleure dans le groupe d'histologie chromophile (96.67% pour l'histologie chromophile versus 75.3% pour l'histologie papillaire, $p = 0.0394$) (Fig. 12.).

Le faible nombre de tumeurs chromophobes et papillaires de haut grade de malignité et de haut pT n'a pas permis d'effectuer d'analyses statistiques.

Une différence en terme de survie sans récurrence locale (LRFS : *local recurrence-free survival*) a été observée entre les CR à cellules chromophobes (n=40) et les CR conventionnels (n=121) (tumeurs localisées lors du diagnostic ; survie sans récurrence à 10 ans : 90% pour les CR à cellules chromophobes versus 78.11% pour les CR conventionnels, $p = 0.025$), mais pas entre les CR à cellules chromophobes et les CR papillaires (n=36) ($p = 0.082$). Une excision chirurgicale avec marges positives à l'examen microscopique montrait un impact négatif sur la survie sans récurrence locale ($p = 0.0165$) (même si le nombre d'excisions incomplètes était trop petit (n=6) pour en tirer des conclusions fiables). La survie sans récurrence locale était significativement raccourcie dans les sous-populations de patients avec des tumeurs de haut grade (n=60) ou de pT élevé (n=77) comparativement aux tumeurs de bas grade (n=137) ou avec un pT bas (n=120) (LRFS à 10 ans : 83.12% versus 63.26% pour les tumeurs de bas grade versus haut grade, $p=0.0057$; 81,20% versus 70% pour les tumeurs avec un pT bas versus un pT élevé, $p=0.0163$; toutes les tumeurs étant localisées au moment du diagnostic). Les patients avec des carcinomes sarcomatoïdes (n=31) présentaient une survie sans récurrence locale significativement réduite par rapport à ceux qui ne présentaient pas de transformation sarcomatoïde (n=166) (LRFS à 10 ans : 82.07% versus 60.8%, $p=0.0014$, toutes les tumeurs étant localisées au diagnostic). La taille des tumeurs prise isolément n'avait pas d'impact sur la survie sans récurrence (stratifications faites pour 2.5, 4, 5, 6, et 7 cm).

Les analyses multivariées ont montré que, pour les patients avec une maladie localisée au moment du diagnostic et pour lesquels les informations concernant tous les facteurs pronostiques importants étaient disponibles, (n=172 dont 38 CR à cellules chromophobes,

33 CR papillaires et 101 CR conventionnels à cellules claires), les facteurs qui influent négativement sur la survie globale (DSS : *disease specific survival*) étaient, par ordre décroissant d'importance, une histologie de CR conventionnel à cellules claires, la nécrose tumorale et un pT avancé (pT3 + pT4) (Tableau 4). Pour la survie sans métastase, les facteurs péjoratifs les plus importants étaient (par ordre décroissant d'importance) une histologie de CR conventionnel à cellules claires, un pT avancé (pT3 + pT4) et un grade nucléaire élevé (G3 + G4). D'autres facteurs tels qu'un âge > 55 ans et une taille > 4cm étaient également des facteurs péjoratifs indépendants mais n'apportaient pas d'informations pronostiques supplémentaires une fois que les facteurs principaux étaient pris en considération. Après avoir retiré le pT du TNM des variables prise en considération dans le modèle de Cox, les facteurs liés à une survie globale et à une survie sans métastase raccourcies étaient respectivement une histologie de CR conventionnel et la présence de nécrose d'une part, et une histologie de CR conventionnel et une infiltration du tissu adipeux périrénal, d'autre part. Le même résultat a été obtenu lorsque le pT et le grade nucléaire étaient omis des variables considérées. Un âge > 55 ans et la présence de nécrose tumorale arrivaient respectivement troisième dans l'ordre d'importance dans les modèles de Cox, que ce soit en survie globale (DSS) comme en survie sans métastase (MFS), sans être toutefois significatifs. Une taille tumorale > 4cm n'a pas été retenue comme un facteur pronostique significatif dans les analyses multivariées, comparativement aux facteurs précédents. Il n'a pas été possible d'effectuer des analyses multivariées sur les sous-populations de patients avec des CR à cellules chromophobes et des CR papillaires en raison d'un nombre trop restreint de patients dans chaque catégorie. Dans la sous-population de patients porteurs d'un CR conventionnel, la nécrose tumorale spontanée était le facteur pronostique le plus important (et le seul) qui influençait négativement la survie globale (DSS). Le grade de la tumeur et le stade pT de la classification TNM n'étaient pas

retenus par les modèles ($p=0.07$ chacun) dans lesquels figurait la nécrose tumorale. Le pT de la classification TNM était le facteur prédictif de survie sans métastase raccourcie le plus important. La nécrose tumorale, qui venait en second, n'était pas significative ($p=0.08$).

Discussion

En 1985, Thoenes et al.[1] ont rapporté 12 cas de carcinomes rénaux se caractérisant par un aspect pseudo-végétal particulier, pour lesquels ils ont proposé le terme de *carcinome rénal à cellules chromophobes*. L'expérience a montré par la suite qu'il existait deux variantes de carcinome rénal à cellules chromophobes : une variante à cellules claires qui répond vraiment à la définition de la tumeur chromophobe et une variante à cellules éosinophiles qui n'est pas chromophobe au sens strict du terme mais qui est importante à connaître car elle peut facilement être confondue avec un carcinome rénal conventionnel à cellules éosinophiles et avec un oncocytome. Depuis 1985, plusieurs séries de carcinomes à cellules chromophobes ont été publiées, incluant souvent un nombre limité de cas [3-16, 30, 31, 32]. Sur la base de notre étude et des séries les plus importantes rapportées jusqu'à présent [7, 9-14, 20, 21, 22], on relève que les CR à cellules chromophobes apparaissent essentiellement chez des adultes d'âge moyen à avancé (médiane : 60-65 ans), avec une prédilection pour le sexe masculin (comme pour les CR conventionnels et papillaires). Les signes d'apparition sont les mêmes que ceux des autres carcinomes à cellules rénales. Dans notre étude, la triade classique combinant une hématurie, des douleurs et une masse palpable était plus fréquemment observée dans la sous-population chromophobe que dans les CR papillaires et conventionnels, contrastant avec les données de la littérature [33]. Contrairement aux CR conventionnels, les CR à cellules chromophobes ne montrent pas d'association avec la maladie de von Hippel-Lindau. Ils sont observés aussi bien dans le

rein droit que gauche et, dans notre collectif, les tumeurs étaient très souvent localisées à un pôle rénal, contrastant avec la série princeps de Thoenes et al. [7] dans laquelle les CR à cellules chromophobes étaient souvent observés en situation médiorénale. Macroscopiquement, les CR à cellules chromophobes apparaissent comme des masses intrarénales bien délimitées, uniques, non nécrotiques, jaunâtres à brunâtres, mesurant entre 1.5 et 22cm (médiane 7-9cm) [3, 4, 7-15, 20, 21, 22]. Ils ressemblent souvent à des CR conventionnels ou à des oncocytomes lorsqu'ils sont composés essentiellement de cellules éosinophiles, une ressemblance qui peut être occasionnellement accentuée par la présence d'une cicatrice centrale hyaline stellaire [9, un cas dans notre collectif].

Les aspects microscopiques du CR à cellules chromophobes ont déjà été décrits longuement dans la littérature et le lecteur devra se référer aux descriptions précédentes concernant les détails morphologiques [3-16]. Brièvement, nos cas correspondent aux données de la littérature. L'aspect pseudo-végétal des cellules tumorales, le noyau dense et la présence fréquente de cellules binucléées et/ou avec des halos clairs périnucléaires sont caractéristiques de l'entité. Dans notre collectif, les variantes à cellules claires et à cellules éosinophiles étaient observées en proportions égales. En fait, de nombreuses tumeurs sont composées d'un mélange variable de cellules claires et de cellules éosinophiles et la prédominance d'un type cellulaire donne à la tumeur son aspect clair ou éosinophile [13]. Les figures de mitose et les foyers de nécrose (20% des cas) sont assez rares [14, 21]. Les CR à cellules chromophobes sont constamment positifs à la coloration du fer colloïdal (coloration de Hale). Sur le plan pronostique, la plupart des CR à cellules chromophobes sont de bas grade nucléaire (grade 1 ou grade 2 dans le système de Furhman) [9, 11, 14, 21, 22] mais, comme pour le CR conventionnel, il existe aussi des formes histologiques agressives de haut grade nucléaire [32] et de rares cas de transformation sarcomatoïde [34, 35, 2 cas dans notre collectif]. La majorité des CR à cellules chromophobes est limitée au

rein au moment du diagnostic (niveau pT1 et pT2 de la classification TNM 2002, 6^{ème} édition) [11-14, 20, 21]. Entre 12% et 35% (22% dans notre collectif) montrent une extension extrarénale et/ou des images d'invasion vasculaire [6, 9, 11-14, 20, 21, 30, 31]. La valeur pronostique du sous type histologique de CR à cellules chromophobes (cellules claires versus cellules éosinophiles) est sujet à controverse. Selon Onishi et al. [6] la variante éosinophilique serait de meilleur pronostic que la variante à cellules claires, une tendance que nous n'avons pas observée dans notre collectif.

Sur le plan immunohistochimique, les cellules chromophobes sont classiquement négatives pour la vimentine, la N-cadherin et le CD10, par opposition aux CR conventionnels et papillaires. Elles expriment les cytokératines, la cytokératine 7, l'EMA, l'E-cadherin et le marqueur RCC (Renal Cell Carcinoma) [4, 7, 16, 36, 37, 38]. Etonnement, et comme illustré dans notre collectif, le mode d'expression des marqueurs épithéliaux dans le CR à cellules chromophobes est l'inverse de ce que l'on observe dans les carcinomes rénaux conventionnels, à savoir que le marquage par les cytokératines est membranaire au lieu d'être cytoplasmique et que le marquage par l'EMA est cytoplasmique au lieu d'être membranaire.

Sur le plan ultrastructural, les cellules chromophobes contiennent de nombreuses micro-vésicules dans leur cytoplasme, ce qui constitue une caractéristique unique et distinctive de ce type de tumeur [4, 5, 8]. La variante à cellules éosinophiles du CR à cellules chromophobes contient en plus de nombreuses mitochondries.

Sur le plan du diagnostic différentiel, le CR à cellules chromophobes doit être distingué essentiellement du CR conventionnel à cellules claires ou éosinophiles et de l'oncocytome. Le CR conventionnel est constitué de cellules qui expriment généralement les kératines, l'EMA, la vimentine et le CD10, alors que le CR à cellules chromophobes est négatif pour la vimentine et le CD10 [4, 16]. Le type de marquage « inversé » avec les anticorps

anti-cytokératines et anti-EMA, étonnamment peu souligné dans la littérature, permet aussi de distinguer un CR à cellules chromophobes d'un carcinome rénal conventionnel. La cytokératine 7 est un bon marqueur qui permet de faire la distinction entre un oncocytome (qui est aussi vimentine négatif) et un CR à cellules chromophobes ; elle est diffusément exprimée dans les CR à cellules chromophobes alors qu'elle est négative ou très focalement exprimée (quelques cellules ou groupes de cellules seulement) dans les oncocytomes [39, 40].

Un des buts de notre étude était de comparer le pronostic des CR à cellules chromophobes à ceux des CR papillaires de type I et des CR conventionnels. Nous avons montré que les caractéristiques clinico-pathologiques de nos trois sous-populations de patients étaient conformes aux données de la littérature, ce qui autorisait une étude pronostique statistique fiable.

Avec une survie globale médiane d'au moins 120 mois et une proportion de patients vivants à 5 et 10 ans de 80.2% (tous stades confondus), le pronostic des CR à cellules chromophobes est remarquablement meilleur que celui des CR conventionnels (DSS : 55.8% et 46.5% à 5 et 10 ans, respectivement pour les CR conventionnels ; $p = 0.0002$), ce qui est conforme aux données de la littérature [14, 22, 41]. Cet excellent pronostic est également observé dans la sous-population de patients présentant une maladie localisée au moment du diagnostic. Sur la base de ces résultats, il est clair que les CR à cellules chromophobes doivent être distingués des CR conventionnels. Le pronostic favorable de l'histologie chromophobe est conservé si l'on s'intéresse électivement aux tumeurs de grades et de stades équivalents, ce qui a rarement été fait dans la littérature. Plusieurs études [13, 14, 20, 21, 22], y compris la notre, ont montré que la plupart des CR chromophobes sont des tumeurs de bas grade et de bas pT, avec un risque métastatique

bas. Dans la sous-population de patients porteurs d'une tumeur de bas grade (grade 1+2, localisée lors du diagnostic), les CR à cellules chromophobes avaient un bien meilleur pronostic que les CR conventionnels ($p=0.0282$ pour la survie globale, $p=0.0126$ pour la survie sans métastase). En examinant spécifiquement les CR limitées au rein (pT1 + pT2 de la classification TNM 2002) et localisées au moment du diagnostic, les patients avec un CR à cellules chromophobe montraient également une évolution significativement meilleure que les CR conventionnels en termes de survie globale et de survie sans métastase. Le pronostic favorable de l'histologie chromophobe se maintenait au sein des sous-populations de patients porteurs de tumeurs de même grade (G1+G2) et de même pT (pT1+pT2) ($p = 0.0768$ pour la survie globale, $p=0.0052$ pour la survie sans métastase). Ces résultats donnent à penser que les CR à cellules chromophobes sont biologiquement moins agressifs que les CR conventionnels.

En comparant les CR à cellules chromophobes aux carcinomes papillaires de type I, on constate aussi que les premiers ont un pronostic sensiblement meilleur que les seconds même si la différence n'est pas significative. Le nombre de décès survenus dans la catégorie des CR papillaires était sensiblement plus élevé que dans la catégorie des CR à cellules chromophobes (7 versus 5), pour un nombre sensiblement équivalent de patients. De plus, le fait que les tumeurs de haut grade (grade 3 et 4), les tumeurs de haut pT (pT3+pT4), les tumeurs avec différenciation sarcomatoïde et les patients métastatique d'emblée étaient moins nombreux dans le sous-groupe chromophobe que dans le sous-groupe papillaire plaide en faveur d'un meilleur pronostic pour le CR à cellules chromophobes.

Au total, sur la base de ces résultats, le CR à cellules chromophobes pourrait représenter la forme la moins agressive de CR. Ceci est conforté par les données de la littérature [13, 14, 20, 21]. Ljungberg et al.[20] a montré que, dans un groupe de patients avec des tumeurs

limitées au rein (pT1-pT2, N0, M0), les CR conventionnels avaient une survie défavorable comparativement aux CR à cellules chromophobes et papillaires (p=0.075). Dans une analyse rétrospective de 2385 CR comprenant 1985 CR conventionnels (à cellules claires), 270 CR papillaires et 102 CR à cellules chromophobes, Cheville et al. [21] ont montré que les histologies chromophobe et papillaire étaient associées à une meilleure survie que les RC conventionnels, notamment pour les tumeurs limitées au rein (pT1 + pT2) et de bas grade (G1 + G2).

L'excellent pronostic des CR à cellules chromophobes et papillaires est souligné également par les analyses multivariées. Dans notre étude, l'histologie combinée chromophobe+papillaire était le facteur pronostic indépendant le plus important aussi bien pour la survie globale (DSS-disease specific survival) que pour la survie sans métastase. Le poids pronostique de l'histologie combinée chromophobe+papillaire se maintenait dans les modèles de Cox, même si l'on mettait en concurrence l'histologie avec des variables importantes comme le grade histologique ou le pT.

Dans notre population de CR à cellules chromophobes, les tumeurs de grade 1 se comportaient significativement mieux que les tumeurs de grade 2, aussi bien en terme de survie globale (DSS) qu'en terme de survie sans métastase. Cette différence de survie entre les tumeurs de grade 1 et de grade 2 n'a pas été observée dans les catégories histologiques papillaire et CR conventionnel. Ceci donne à penser que le grade nucléaire pourrait avoir une valeur pronostique dans la sous-population de patient avec un CR à cellules chromophobes de bas grade (G1+G2). Ceci reste néanmoins à confirmer sur un plus grand nombre de patients.

Conclusion

Le CR à cellules chromophobes, bien que rare, est une tumeur rénale dotée d'un excellent pronostic si la tumeur reste localisée au rein. Son pronostic est au moins aussi bon que celui du CR papillaire de bas grade et bien meilleur que celui du CR conventionnel, avec lequel il peut être facilement confondu.

Remerciements

Nous remercions les médecins et pathologistes suivants pour nous avoir fourni les cas et les informations sur le suivi lorsqu'elles étaient disponibles : Drs M. Rotman, O. Jallut, T. Aeschbach, M. Pahud, M. Bonard, F. Gomez, M. Burnier (Prof.), J.-P. Cornut, M. Morand, A. Flattet, J. Borovicka, E. Heraief, J.-P. Guigoz, R. Sangra, R. Saillen et J. Preitner, Lausanne; Drs A. Bretholz et Y. Elminger, Morges; Drs D.-P. Russ, Echallens; M. Freiburghaus, Neuchâtel; R. Larpin, Puidoux; J.-C. Fellay et M.-P. Fellay-Brand, Champéry; P. Schneider et J. Zadory, Ste-Croix; J.-B. Rochat et J. Dumas, Nyon; S. Rohner, Genève; J.-C. Simon, Ecublens; H. Hadjikhani, Epalinges; S. Cuttelod, Pully; P.-A. Nicod, Froideville; F. Chardonnens, Thierrens; J. Ammon, Begnins; A. Genton, St-Prex; J.-M. Languetin et S. Breiter, Yverdon ainsi que J.-J. Prahin, Lutry, Suisse. Nous sommes aussi redevables aux Dr P. Chaubert pour son assistance concernant l'immunohistochimie.

Références

1. Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ. Human chromophobe cell renal carcinoma. *Virchows Arch.B Cell Pathol.* 1985;48:207-217.
2. Bugert P, Gaul C, Weber K, Herbers J, Akhtar M, Ljungberg B, Kovacs G. Specific genetic changes of diagnostic importance in chromophobe renal cell carcinomas. *Lab.Invest.* 1997;76:203-208
3. Nagashima Y. Chromophobe renal cell carcinoma: clinical, pathological and molecular biological aspects. *Pathol.Int.* 2000;50:872-878.
4. Akhtar M, Kardar H, Linjawi T, McClintock J, Ali MA. Chromophobe cell carcinoma of the kidney. A clinicopathologic study of 21 cases. *Am.J.Surg.Pathol.* 1995;19:1245-1256.
5. Latham B, Dickersin GR, Oliva E. Subtypes of chromophobe cell renal carcinoma: an ultrastructural and histochemical study of 13 cases. *Am.J.Surg.Pathol.* 1999;23:530-535.
6. Onishi T, Oishi Y, Yanada S, Abe K, Hasegawa T, Maeda S. Prognostic implications of histological features in patients with chromophobe cell renal carcinoma. *BJU.Int.* 2002;90:529-532.

7. Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ, Moll R , Baum HP, Werner S. Chromophobe cell renal carcinoma and its variants--a report on 32 cases. *J.Pathol.* 1988;155:277-287.
8. Bonsib SM, Lager DJ. Chromophobe cell carcinoma: analysis of five cases. *Am.J.Surg.Pathol.* 1990;14:260-267.
9. Crotty TB, Farrow GM, Lieber MM. Chromophobe cell renal carcinoma: clinicopathological features of 50 cases. *J.Urol.* 1995;154:964-967.
10. Onishi T, Ohishi Y, Iizuka N, et al. Clinicopathological study on patients with chromophobe cell renal carcinoma. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1996;87:1167-1174.
11. Peyromaure M, Thiounn N, Vieillefond A, et al. Chromophobe cell renal cancer, a distinct entity. Report of a series of 35 cases (French). *Prog.Urol.* 2001;11:209-214.
12. Alvarado-Cabrero I, Atencio-Chan A, Rodriguez C, Sosa-Romero A. Chromophobe cell renal carcinoma. Clinico-pathologic study of 36 cases (Spanish). *Gac.Med.Mex.* 2002;138:421-425.
13. Amin MB, Amin MB, Tamboli P, et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am.J.Surg.Pathol.* 2002;26:281-291.
14. Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging

system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer*. 2000;89:604-614.

15. Usubutun A, Uygur MC, Ayhan A, Ozen H, Remzi D. Six chromophobe cell carcinomas and one mixed renal cell carcinoma with chromophobe cell features: clinical and pathological implications. *Br.J.Urol*. 1996;78:183-186.

16. Taki A, Nakatani Y, Misugi K, Yao M, Nagashima Y. Chromophobe renal cell carcinoma: an immunohistochemical study of 21 Japanese cases. *Mod. Pathol*. 1999;12:310-317.

17. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J.Pathol*. 1997;183:131-133.

18. Swartz MA, Karth J, Schneider DT, Rodriguez R, Beckwith JB, Perlman EJ. Renal medullary carcinoma: clinical, pathologic, immunohistochemical, and genetic analysis with pathogenetic implications. *Urology* 2002;60:1083-1089.

19. De Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, Tamboli P, Hailemariam S, Mihatsch M, Javidan J, Stricker H, Ro JY, Amin MB. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am.J.Surg.Pathol*. 2001;25:275-284.

20. Ljungberg B, Alamdari FI, Stenling R, Roos G. Prognostic significance of the Heidelberg classification of renal cell carcinoma. *Eur.Urol*. 199;36:565-569.

21. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am.J.Surg.Pathol.* 2003;27:612-624.
22. Gudbjartsson T, Hardarson S, Petursdottir V, Thoroddsen A, Magnusson J, Einarsson GV. Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma and their implications for survival: a retrospective nation-wide study of 629 patients. *Eur Urol.* 2005 Oct;48(4):593-600.
23. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am.J.Surg.Pathol.* 1982;6:655-663.
24. Sobin LH, Wittekind Ch., eds. *UICC TNM Classification of malignant tumours*. 6th ed. New York : Wiley-Liss, 2002.
25. Hsu SM, Raine L, Fanger H. The use of antiavidin antibody and avidin-biotin-peroxidase complex in immunoperoxidase technics. *Am.J.Clin.Pathol.* 1981;75:816-821.
26. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958 ; 53: 457-481.
27. Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc* 1972; 34: 187-220.

28. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod.Pathol.* 1997;10:537-544.
29. Amin MB, Corless CL, Renshaw AA, Tickoo SK, Kubus J, Schultz DS. Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases. *Am.J.Surg.Pathol* 1997;21:621-635.
30. Mai KT, Landry DC, Robertson SJ, et al. A comparative study of metastatic renal cell carcinoma with correlation to subtype and primary tumor. *Pathol.Res.Pract.* 2001;197:671-675.
31. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, Russo P, Mazumdar M, Reuter V. Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J.Clin.Oncol.* 2002;20:2376-2381.
32. Renshaw AA, Henske EP, Loughlin KR, Shapiro C, Weinberg DS. Aggressive variants of chromophobe renal cell carcinoma. *Cancer.* 1996;78:1756-1761.
33. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol.Oncol.* 2002;7:135-140.
34. Akhtar M, Tulbah A, Kardar AH, Ali MA. Sarcomatoid renal cell carcinoma: the chromophobe connection. *Am.J.Surg.Pathol* 1997;21:1188-1195

35. Itoh T, Chikai K, Ota S, et al. Chromophobe renal cell carcinoma with osteosarcoma-like differentiation. *Am.J.Surg.Pathol* 2002; 26:1358-1362.
36. Avery AK, Beckstead J, Renshaw AA, Corless CL. Use of antibodies to RCC and CD10 in the differential diagnosis of renal neoplasms. *Am.J.Surg.Pathol.* 2000;24:203-210.
37. McGregor DK, Khurana KK, Cao C, et al. Diagnosing primary and metastatic renal cell carcinoma: the use of the monoclonal antibody 'Renal Cell Carcinoma Marker'. *Am.J.Surg.Pathol.* 2001;25:1485-1492.
38. Bakshi N, Kunju LP, Giordano T, Shah RB. Expression of renal cell carcinoma antigen (RCC) in renal epithelial and nonrenal tumors: diagnostic Implications. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2007 Sep;15(3):310-5.
39. Kim SS, Choi YD, Jin XM, Cho YM, Jang JJ, Juhng SW, Choi C. Immunohistochemical stain for cytokeratin 7, S100A1 and claudin 8 is valuable in differential diagnosis of chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocytoma. *Histopathology.* 2009 Apr;54(5):633-5. Epub 2009 Mar 19.
40. Liu L, Qian J, Singh H, Meiers I, Zhou X, Bostwick DG. Immunohistochemical analysis of chromophobe renal cell carcinoma, renal oncocytoma, and clear cell carcinoma: an optimal and practical panel for differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2007 Aug;131(8):1290-7.

41. Delahunt B, Bethwaite PB, Nacey JN. Outcome prediction for renal cell carcinoma: evaluation of prognostic factors for tumours divided according to histological subtype. *Pathology*. 2007 Oct;39(5):459-65.

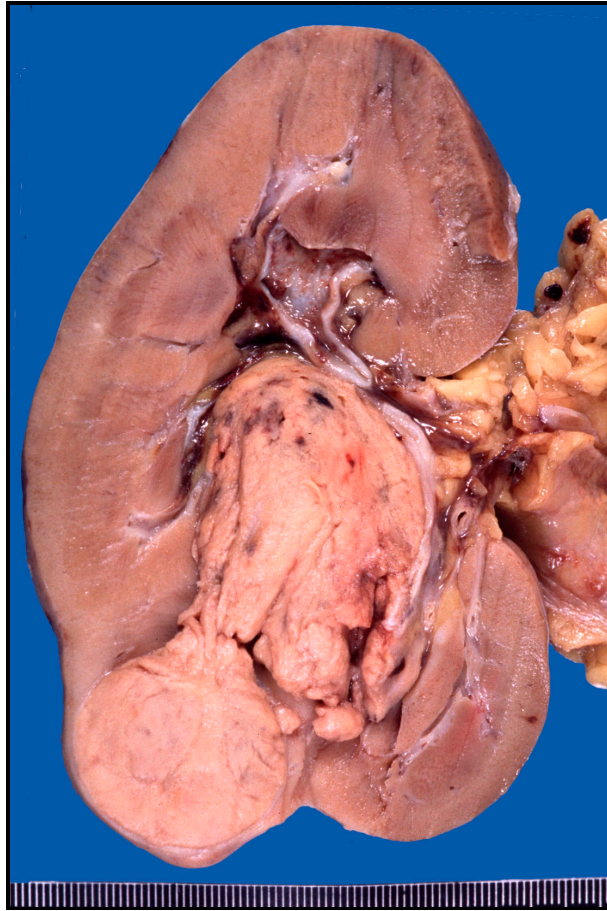


Fig. 1. Aspect macroscopique d'un carcinome rénal à cellules chromophobes. La tumeur est bien délimitée, non encapsulée, intrarénale, se moulant sur les cavités pyélo-calicielles.

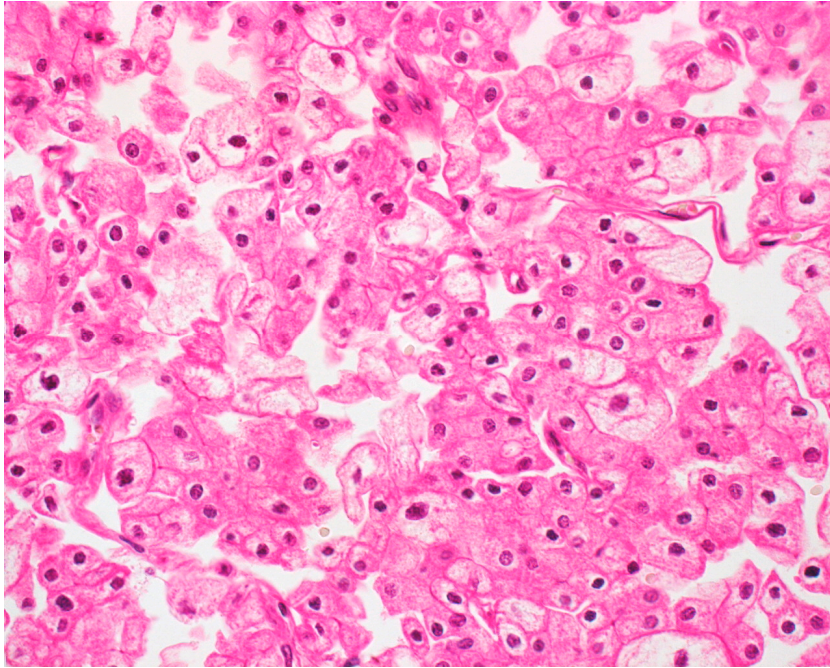


Fig. 2. CR à cellules chromophobes, variante éosinophile. Les cellules tumorales possèdent un cytoplasme abondant, éosinophile et des limites cellulaires distinctes, lui conférant un aspect pseudo-végétal.

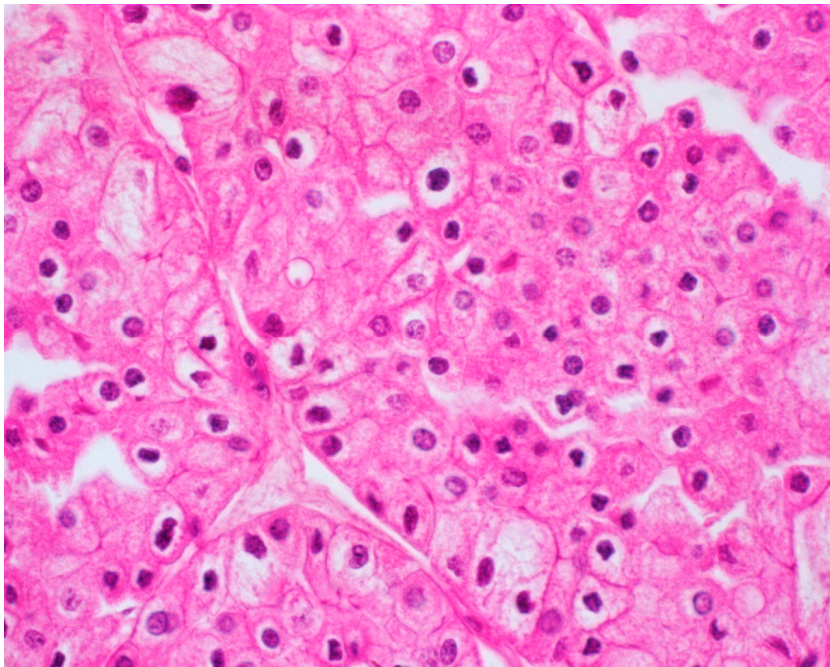


Fig. 3. CR à cellules chromophobes, variante éosinophile. Cellules binucléées et halos clairs périnucléaires sont fréquemment observés, donnant aux cellules une apparence de koilocytes.

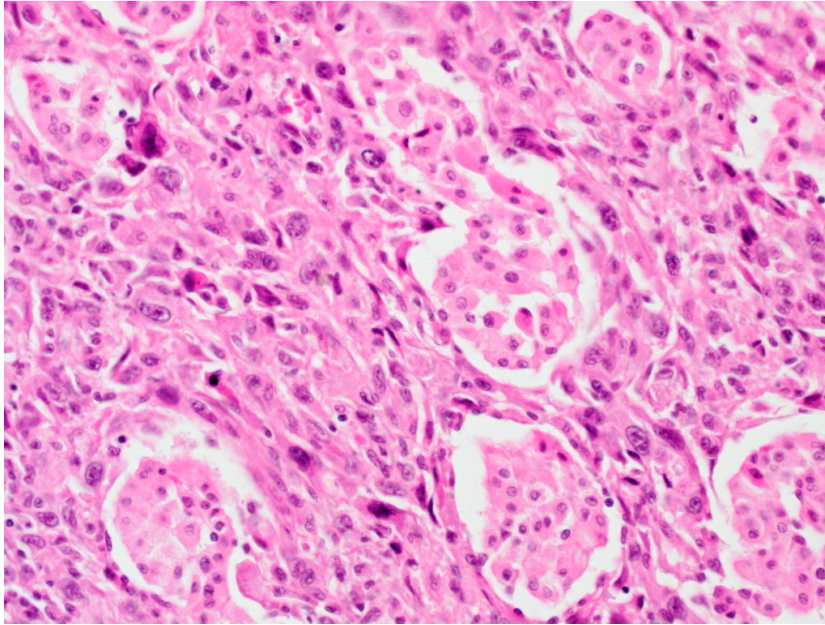


Fig. 4. CR à cellules chromophobes en transformation sarcomatoïde. Transition abrupte entre les régions sarcomatoïdes de haut grade et les zones de bas grade.

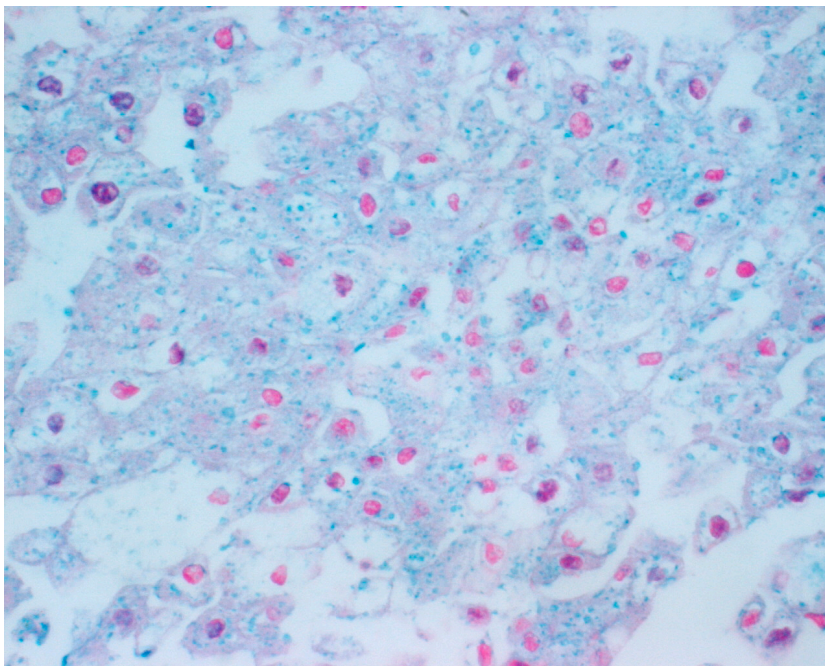


Fig.5. CR à cellules chromophobes. Le cytoplasme des cellules est coloré par la coloration de Hale (fer colloïdal).

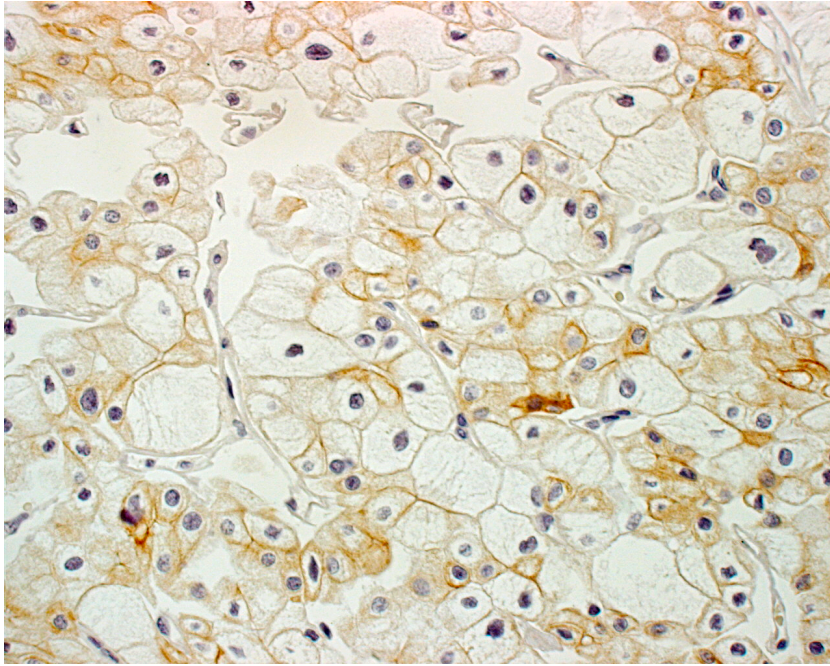


Fig. 6. CR à cellules chromophobes. Immunomarquage inversé par l'anticorps anti-cytokératines. Le marquage par l'anti-pancytokeratines (clone C11) est essentiellement membranaire (au lieu d'être cytoplasmique), à l'inverse de ce qui est communément observé dans les CR conventionnels.

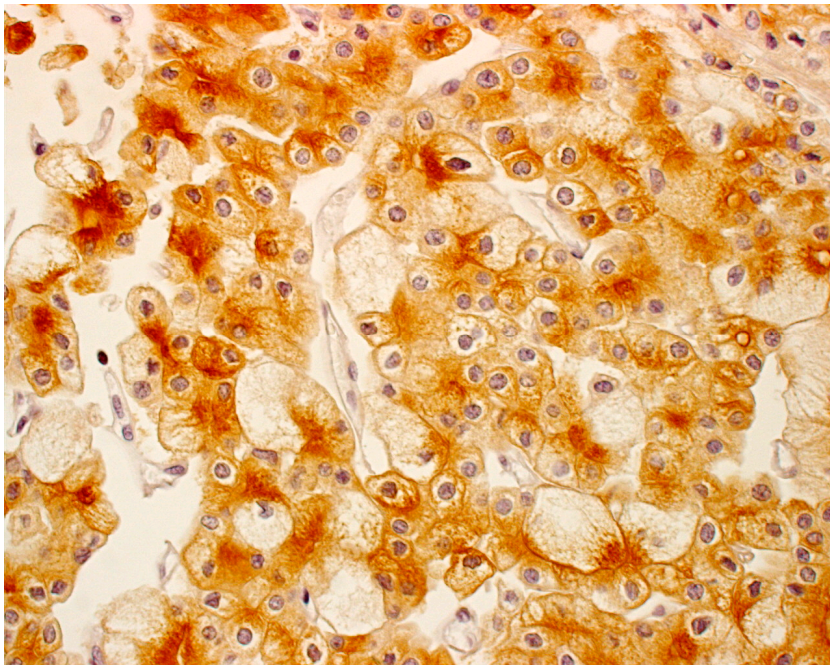


Fig. 7. CR à cellules chromophobes. Immunomarquage inversé par l'anticorps anti-EMA. Le marquage par l'anti-EMA est essentiellement cytoplasmique (au lieu d'être membranaire), à l'inverse de ce qui est communément observé dans les CR conventionnels.

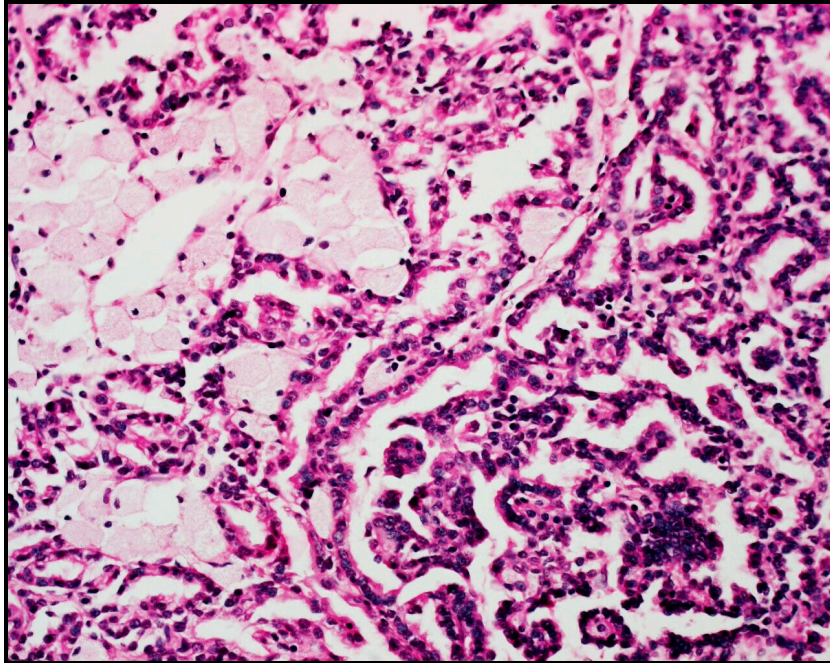


Fig. 8. CR papillaire de type I. Les papilles sont tapissées de petites cellules cuboïdales avec un noyau de bas grade. Les cœurs des papilles sont souvent remplis de macrophages spumeux.

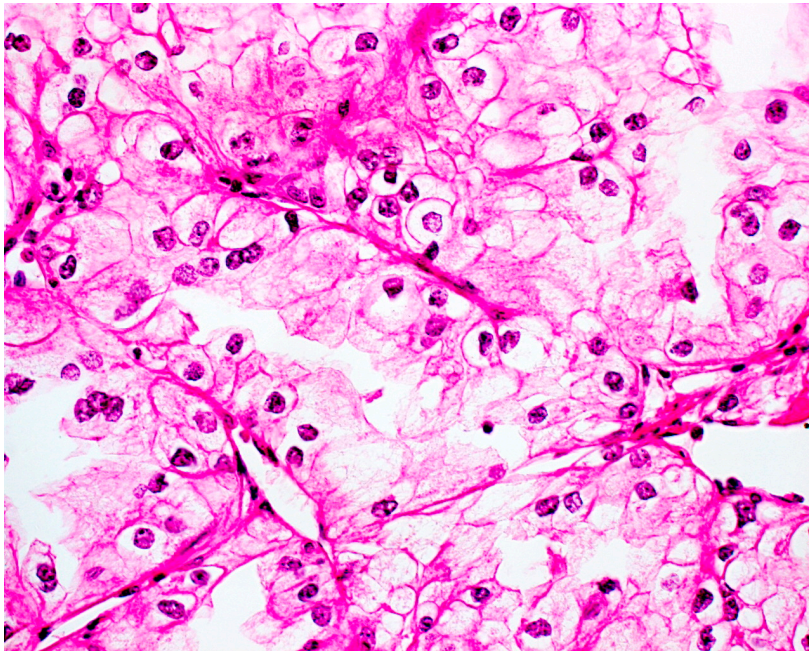


Fig. 9. CR conventionnel, à cellules claires. Les cellules tumorales ont un cytoplasme clarifié, des limites cytoplasmiques nettes, et des noyaux nucléolés (grade nucléaire 3 selon Furhman). Il n'y a pas de formation de papille.

Tableau 1. Caractéristiques anatomo-cliniques de 41 CR à cellules chromophobes, 40 CR papillaires et 153 CR conventionnels (à cellules claires)

Patients et caractéristiques des tumeurs	Chromophobe Nb (%)	Papillaire Nb (%)	Conventionnel Nb (%)
Sexe			
H	19 (46%)	28 (70%)	98 (64%)
F	22 (54%)	12 (30%)	55 (36%)
Age (années)			
Age au diagnostic (médiane; écart)	66, 40-92	66.5, 23-90	66, 28-94
≤60	11 (27%)	15 (37.5%)	49 (32%)
61-70	16 (39%)	12 (30%)	59 (38.5%)
>70	14 (34%)	13 (32.5%)	45 (29.5%)
Symptômes			
Triade (masse + hématurie + douleurs)	17 (41.5%)	5 (12.5%)	44 (29%)
Symptômes non spécifiques (fièvre, perte de poids, faiblesse générale)	3 (7%)	4 (10%)	35 (23%)
Découverte fortuite	11 (27%)	11 (27.5%)	43 (28%)
Données manquantes	10 (24.5%)	20 (50%)	31 (20%)
Localisation de la tumeur			
Droit	22 (54%)	21 (52.5%)	70 (46%)
Gauche	18 (44%)	18 (45%)	80 (52%)
Bilatéral	1 (2%)	1 (2.5%)	2 (1.3%)
Données manquantes	0	0	1 (0.7%)
Taille de la tumeur (cm)			
Taille (médiane; écart)	6.5, 2-18	6, 2.5-15	7.1, 0.1-15
≤4 cm versus >4 cm	13 (32%) vs 28 (68%)	8 (20%) vs 32 (80%)	28 (18%) vs 125 (82%)
≤7 cm versus >7 cm	23 (56%) vs 18 (44%)	27 (67.5%) vs 13 (32.5%)	76 (50%) vs 77 (50%)
Grade nucléaire de Fuhrman			
G1	19 (46%)	14 (35%)	58 (38%)
G2	18 (44%)	11 (27.5%)	26 (17%)
G3	2 (5%)	10 (25%)	22 (14%)
G4	2 (5%)	5 (12.5%)	47 (31%)
pT du system TNM (2002)			
pT1	19 (46%)	19 (47.5%)	47 (31%)

pT2	13 (32%)	6 (15%)	17 (11%)
pT3	9 (22%)	13 (32.5%)	73 (48%)
pT4	0	2 (5%)	16 (10%)
Infiltration du tissu adipeux périrénal			
Oui	6 (15%)	12 (30%)	63 (41%)
Non	35 (85%)	28 (70%)	90 (59%)
Invasion vasculaire			
Oui	4 (10%)	9 (22.5%)	54 (35%)
Non	37 (90%)	31 (77.5%)	99 (65%)
Nécrose tumorale			
Oui (nécrose spontanée)	19 (46%)	24 (60%)	87 (57%)
Oui (nécrose après embolisation)	2 (5%)	3 (7.5%)	22 (14%)
Non	20 (49%)	13 (32.5%)	44 (29%)
Transformation sarcomatoïde			
Oui	2 (5%)	5 (12.5%)	43 (28%)
Non	39 (95%)	35 (87.5%)	110 (72%)
Traitement			
Néphrectomie totale sans lymphadénectomie	35 (85.5%)	27 (67.5%)	124 (81%)
Néphrectomie totale avec lymphadénectomie	5 (12%)	12 (30%)	24 (16%)
Néphrectomie partielle avec lymphadénectomie	0	0	1 (0.5%)
Néphrectomie partielle sans lymphadénectomie	0	0	1 (0.5%)
Pas de chirurgie	1 (2.5%)	1 (2.5%)	3 (2%)
Traitement adjuvant*	0	1	6
Marges chirurgicales (nb de cas examinables)	(n=40)	(n=39)	(n=150)
Positives microscopiquement	0	0	6 (4%)
Négatives microscopiquement	40 (100%)	39 (100%)	144 (96%)
Patients avec maladie localisée au diagnostic			
Oui	40 (98%)	36 (90%)	121 (79%)
Non	1 (2%)	4 (10%)	32 (21%)
Suivi clinique (nb de cas, médiane, écart)	41, 51 mois, 5-168 mois	40, 36 mois, 1-120 mois	153, 36 mois, 1-144 mois

* radiothérapie; chimiothérapie, immunothérapie

Tableau 2: Caractéristiques anatomo-cliniques de 6 CR à cellules chromophobes d'évolution défavorable.

Cas	Age (ans) au diagnostic	Sexe	Taille (cm)	pT (2002)	Grade	Type cellulaire	Transformation sarcomatoïde	Invasion tissu adipeux périrénal	Invasion vasculaire	Métastases	
										diagnostic	Suivi clinique
1	64	F	8	T3a	4	Eosinophile	oui	oui	non	non	Métas osseuses à 4 mois; DCD à 12 mois
2	72	H	10	T3b	2	Clair	non	non	oui	non	Métas osseuses à 25 mois; DCD à 51 mois
3	55	H	9	T3b	4	Clair	oui	oui	oui	oui	Métas ganglionnaire au diagnostic (hile de la rate); DCD à 60 mois
4	63	F	6	T1	2	Clair	non	non	non	non	Métas hépatiques à 8 mois; DCD à 48 mois
5	74	H	4.5	T3a	2	Eosinophile	non	oui	non	non	Métas hépatiques à 34 mois; DCD à 60 mois
6	77	H	7	T3b	2	Eosinophile	non	non	oui	non	Récidive locale et métas surrenaliennes controlatérales à 75 mois; VAM à 84 mois

DCD: Décès du à la maladie; VAM: vivant avec maladie ; métas : métastase(s)

Tableau 3. Analyse comparative des survies globales, survies sans métastase et survies sans récurrence locale de 41 CR à cellules chromophobes, 40 CR papillaires et 153 CR conventionnel (à cellules claires)						
	Chromophobe		Papillaire		Conventionnel	
	Tous les patients	Patients avec maladie localisée au diagnostic	Tous les patients	Patients avec maladie localisée au diagnostic	Tous les patients	Patients avec maladie localisée au diagnostic
Nb de patients	41	40	40	36	153	121
DSS médiane	--	--	120 mois	120 mois	84 mois	132 mois
% DSS à 5 ans	80.20%	84%	79.50%	86.15%	55.80%	65.43%
% DSS à 10 ans	80.20%	84%	79.50%	86.15%	46.50%	54.54%
MFS médiane	--	--	120 mois	120 mois	96 mois	84 mois
% MFS à 5 ans	88.40%	88%	91.26%	90.67%	59.80%	59.40%
% MFS à 10 ans	79.60%	79.30%	78.22%	77.72%	43.10%	42.90%
LRFS médiane	--	--	120 mois	120 mois	134 mois	134 mois
% LRFS à 5 ans	100%	100%	91.82%	91.58%	87.45%	86.93%
% LRFS à 10 ans	90%	90%	91.82%	91.58%	78.58%	78.11%

DSS: survie globale en relation avec la maladie ; MFS: survie sans métastase; LRFS: survie sans récurrence locale

Tableau 4. Résultats des études multivariées (modèle de Cox) en survie globale (DSS) et en survie sans métastase (MFS) lorsque le stade pT de la classification TNM 2002 et le grade sont inclus dans les variables.
 [Patients avec maladie localisée au diagnostic (n=172; papillaires:33, chromophobes:38, conventionnel à cellules claires:101)]

Evolution	Variables	Categories	Risk ratio	95% CI	valeur de P
DSS	Histologie(chromo+pap vs conv.)	conv.	3.87	1.7-8.81	0.0012
	Nécrose spontanée (oui vs non)	oui	3.08	1.38-6.84	0.0058
	pT (pT1+pT2 vs pT3+pT4)	pT3 +pT4	1.93	1.02-3.65	0.0425
MFS	Histologie(chromo+pap vs conv.)	conv.	2.93	1.4-6.15	0.0044
	pT (pT1+pT2 vs pT3+pT4)	pT3 +pT4	2.26	1.28-3.99	0.0048
	Grade nucléaire (G1+G2 vs G3+G4)	G3+G4	1.79	1.01-3.16	0.045

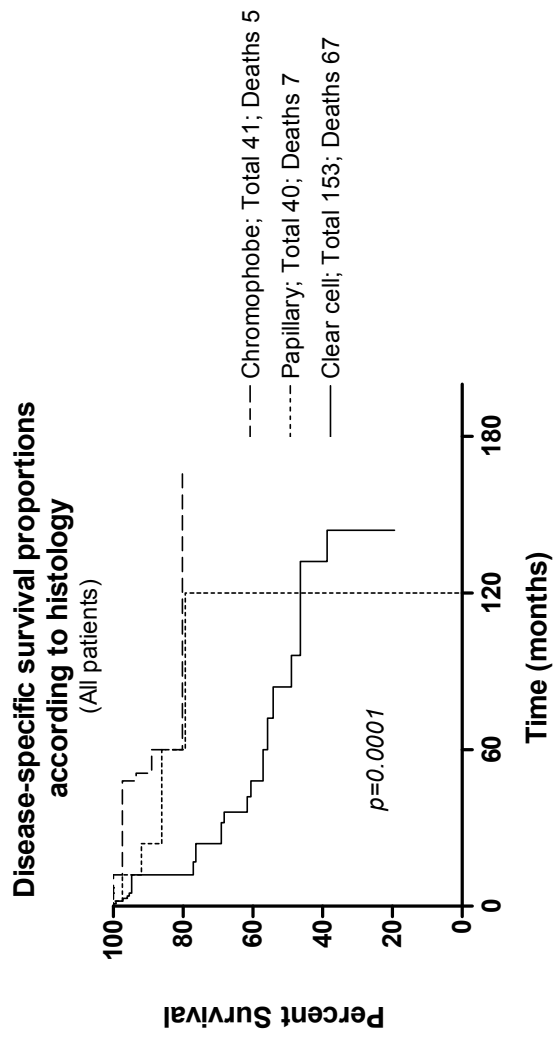


Fig. 10. Courbes de survie globale (*disease specific survival*) en fonction de l'histologie (tumeurs localisées et métastatiques au moment du diagnostic, n=234).

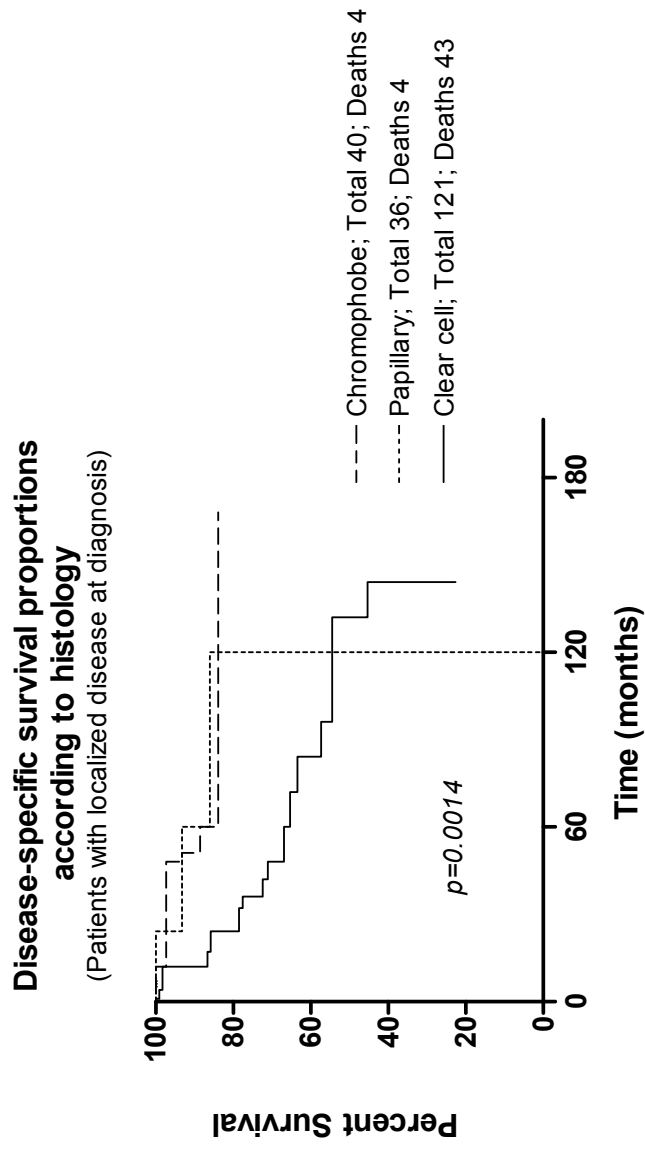


Fig.11. Courbes de survie globale (*disease specific survival*) en fonction de l'histologie (tumeurs localisées au moment du diagnostic, n=197).

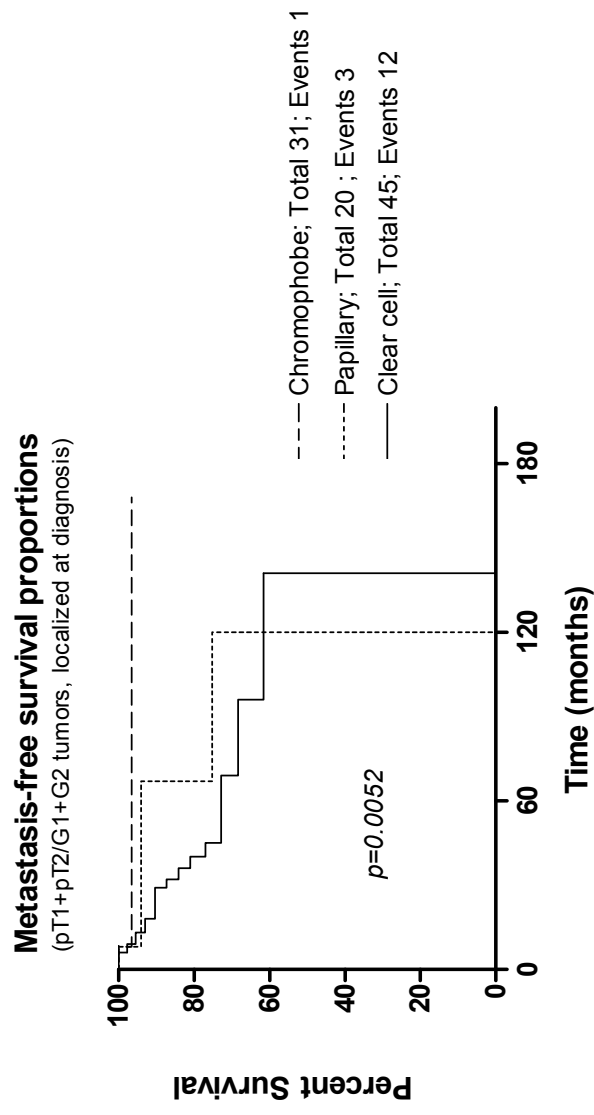


Fig. 12. Courbes de survie sans métastase en fonction de l'histologie (patients avec CR de bas grade (G1+G2) et de bas pT (pT1+pT2) (n = 96).