Apport de la génétique dans la prise en charge des tumeurs rénales :

I. Cancer du rein :

A. Caractéristiques:

- **Evolution lente**
- **Dissémination métastatique facile**, principalement **par voie vasculaire** et pouvant survenir très longtemps après le développement de la tumeur primitive
- Diagnostic basé sur la **confrontation de différents paramètres** : **macroscopiques, microscopiques, IHC et génétiques.** L'existence d'anomalies génétiques récurrentes est une particularité de ces carcinomes.
- Certaines tumeurs sont accessibles à une **thérapie ciblée.**

B. Carcinomes rénaux :

85% des KC du rein et 2 à 3 % des cancers.

Incidence :

- **Pic d'incidence** vers **60-70 ans**,
- Augmentée si
  - **Pathologies rénales chroniques,**
  - **Pathologies cystiques acquises**
  - **Présence de scléroses tubéreuses**
- **Plus importante dans les pays développés** avec **une tendance à l'augmentation d'environ 2% par an** et **une plus grande fréquence chez l'homme** (Sexe ratio H/F : 1,5/1)

Ce sont **principalement des cancers sporadiques**, mais il existe des **formes familiales**, autosomiques dominantes généralement chez des **individus plus jeunes.**

C. Diagnostic des carcinomes rénaux :

Le Diagnostic se base sur :

- **L'aspect macroscopique** des tumeurs
- **L'aspect microscopique**
- Des **paramètres IHC**
- Des **paramètres génétiques**

➔ **Que l'on va confronter pour arriver à un Diagnostic**

D. Classification des Tumeurs rénales :

a) Généralités :

Les tumeurs du rein sont classées selon des caractéristiques définies par l'OMS en 2004, ainsi on distingue :

- 9 groupes
- 40 types histologiques
- 12 types de tumeurs à cellules rénales dont les principaux :
  - **Carcinomes rénaux à cellules claires**
  - **Carcinomes rénaux papillaires**
  - **Carcinomes rénaux chromophobes**
  - **Carcinomes rénaux liés à la translocation Xp11.2** (très rare)

b) Historique de la classification

1613 : Sennert - **Première référence à une tumeur rénale**

1810 : Dr Miriel - **1er cas univoque de carcinome rénal**

1841 : **1ère description diagnostique + 1ère ébauche de classification en 3 catégories** à partir **d'observations macroscopiques**.

Le siècle suivant, les chercheurs ont délaissé la classification des tumeurs pour se focaliser sur leur origine.

1865 : Kuppfer - **Dégénérescence des restes néphrogéniques**

1876 : Waldeyer/Klebs :

- Tumeurs sous capsulaires massives = **dégénérescence de restes surrénaliens**, hypothèses basées sur **observations macroscopiques.**
- **Tumeurs papillaires d'origine rénale (**observation microscopique**).**
  - ➔ **Idée acceptée jusqu'en 1959,** on parlait alors **d'hypernéphrome**

1959 : ME : **aspect ultra-structural tubulaire.**

- ➔ **Découverte de l'origine tubulaire** des tumeurs rénales renommées en **carcinomes rénaux.**

Après la découverte de l'origine tubulaire des tumeurs rénales, on s'est de nouveau intéressé à leur classification :

Les carcinomes rénaux ont pendant **longtemps été considérés comme une entité unique** malgré leur **hétérogénéité macro et microscopique** ainsi que **leur évolution clinique variable.**

1986 : 1ère classification prenant en compte :

- **les aspects cytologiques** :
  - **Carcinomes rénaux à cellules claires**
  - **Carcinomes chromophiles**
  - **Carcinomes chromophobes**
- **l'aspect architectural** : compact, acineux, tubulaire ou papillaire
- **L'atypie nucléaire** permettant de les classer en différents grades (GI, GII, GIII)

E. Place de la génétique dans le classement des tumeurs :

Environ **4% de cancers familiaux.**
Existence de **syndromes héréditaires** dans lesquels on retrouve fréquemment des cancers du rein tels que le **$ de Von Hippel-lindau** ou le **Carcinome rénal papillaire héréditaire** (duplication du K7).

➔ **On a ainsi intégré des données génétiques dans la classification.**

II. Diagnostic :

A. Signes cliniques :

3 signes cliniques typiques :

- **Douleur costo-vertébrale** : *rare en raison du tissus adipeux qui entoure les reins ; la tumeur peux s'étendre longtemps avant de comprimer quelque chose de douloureux.*
- **Masse palpable :** *rare en raison de la position rétro-péritonéale des reins.*
- **Hématurie** : signe observé **le plus fréquemment**, souvent **intermittent** et **parfois microscopique.**
  - ➔ Ces signes ne sont **observés que dans 10 % des cas** et signant une masse importante**, les tumeurs restent le plus souvent silencieuses**.

Possibles symptômes aspécifiques, chez les vieux +++ (fièvre, malaise, fatigue perte de poids,…)
Les tumeurs sont le plus souvent **découvertes accidentellement** à un **stade asymptomatique**, lors d'une imagerie réalisée pour une autre indication. Ce qui explique l'incidence plus importante dans les pays développés avec des symptômes relativement discrets et atypiques.

B. Imagerie :

Observations des tumeurs par écho ou scan, mais diagnostic histologique obligatoire.

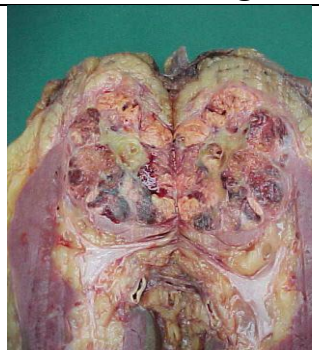
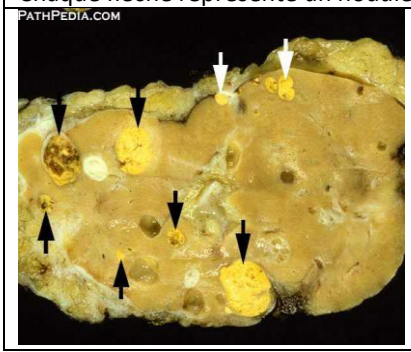
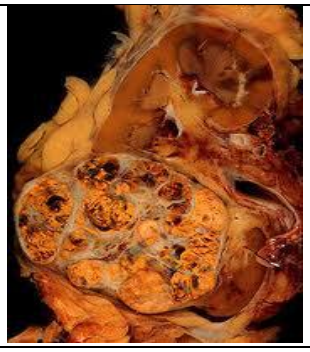
III. Chirurgie :

- **Considérée comme la seule approche curative** pour les carcinomes rénaux.
- **Exérèse partielle privilégiée** afin de conserver du parenchyme fonctionnel.
- **La néphrectomie radicale** réalisée **préférentiellement par coelioscopie**, pour les carcinomes rénaux de types 2 l'exérèse se fait par laparoscopie.
- Pour les **tumeurs épithéliales bénignes**, le diagnostic se base essentiellement sur l'histologie→ réalisation systématique de **prélèvements.**
- Dans de rares cas, de vérification de données cytologiques, on peut avoir une attitude d'attente.

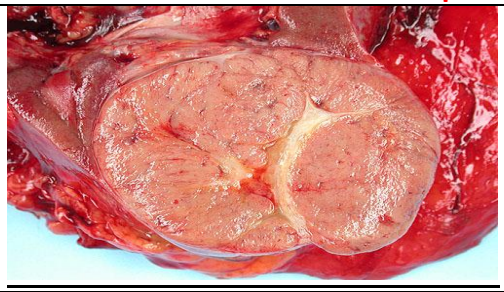
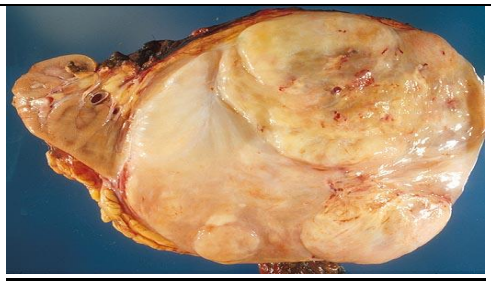
IV. Démarche diagnostique :

A. Observation macroscopique :

Assez pauvre sur le plan diagnostic mais extrêmement important car **il va conditionner l'examen microscopique**. En effet, il va falloir échantillonner au mieux ces tumeurs afin de réaliser des prélèvements satisfaisants pour l'histologie.

Observation d'un rein non tumoral	Observation d'une tumeur volumineuse	Observation d'une tumeur hétérogène
		
Tumeurs multifocales : Chaque flèche représente un nodule	**Tumeur hétérogène :** Zones de tonalités différentes :	
		

Il existe cependant des lésions très évocatrices de certaines tumeurs sur le plan macroscopiques mais qui nécessiteront quand même une microscopique.

Carcinomes à cellules chromophobes : **Lésions cicatricielles caractéristiques**	Contingent sarcomatoïde : **Aspect blanchâtre fibreux**
	

B. Aspect micro :

1) Analyse architecturale :

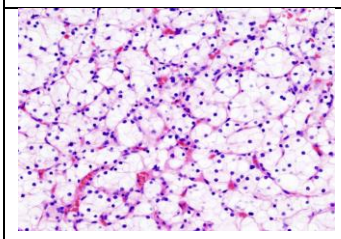
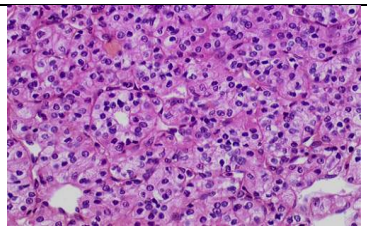
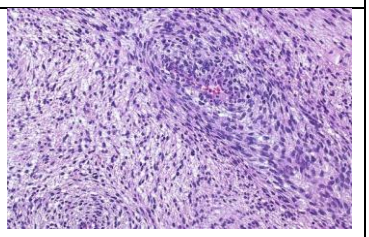
Sous **forme d'îlots = cellules jointives** les unes aux autres ou organisation différente.

2) Analyse cytologique :

Description **des formes** des cellules et **de la couleur de leur cytoplasme.**

L'analyse microscopique permet d'avoir **une description précise**.

On peut cependant **retrouver plusieurs contingents dans une même tumeur (= tumeur hétérogène**) qu'il va falloir quantifier (démarche un peu plus complexe).

Cellules à cytoplasme très claire	Cellules à cytoplasme Rose +++	Description de cellules fusiformes
		

C. Principe du diagnostic par IHC :

Une **protéine = Ag** est reconnue spécifiquement par un **AC primaire**, lui-même reconnu par un **Ac secondaire** couplé à **un complexe enzymatique**.

Ce **complexe enzymatique**, lorsque **l'Ac secondaire** s'est fixé sur **l'Ac primaire**, va pouvoir être révélé en donnant une couleur et, ainsi, être détecté en microscopie.



Figure 7: Two-step indirect method: Enzyme-labelled *secondary* antibody reacts with *primary* antibody bound to tissue antigen.

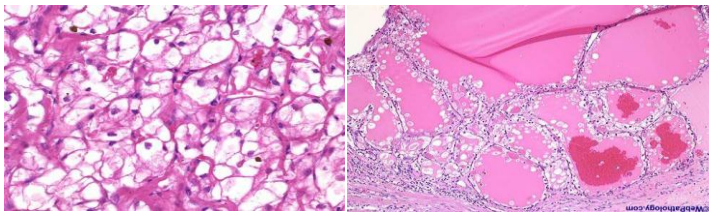
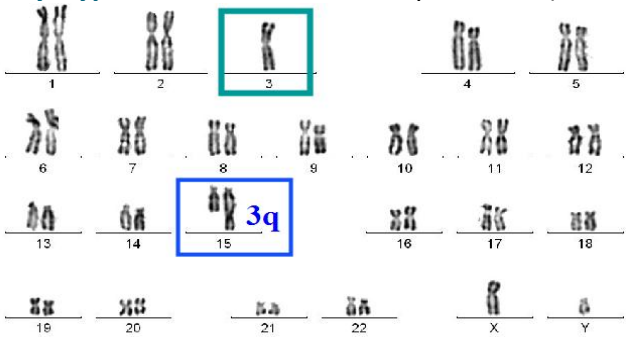
Pour une structure donnée, on sait qu'un Ac se fixera plus ou moins bien selon que le tissu soit sain ou tumoral.

Ex : Dans le carcinome à cellulaire claire, le marqueur AE1-AE3 est exprimé dans 35% des cas et le marqueur Vim dans 54,5 % des cas (Cf tableau diapos35).

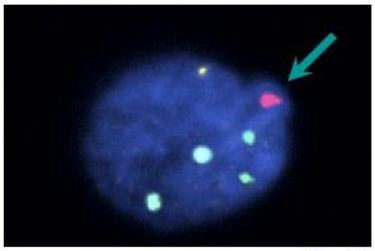
On va donc tester un certain nombre d'Ac sur la tumeur, en fonction du profil d'expression, on s'orientera vers un type plutôt qu'un autre.

V. Profil génétique

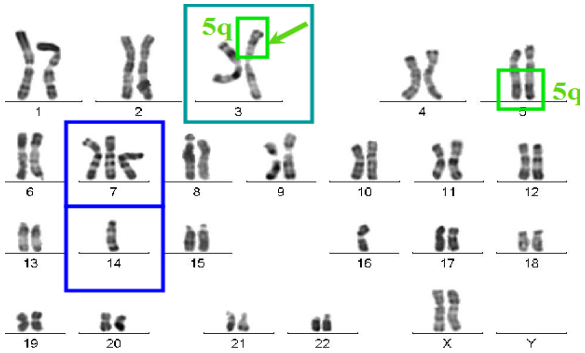
Carcinome rénal à cellule claire :

Définition	Tumeur **maligne**, Cellules à **cytoplasme** soit **claire** soit **rose/éosinophile,** **Réseau vasculaire fin**. ✓ ***Définition non systématisée,*** *aspects variables*
Histopathologie	Architecture : Solide, alvéolaire, acineux. Réseau vasculaire : **Vaisseaux fins**, réseau dense. Cytoplasme : **Riche en lipides et glycogène**, claire en MO car dissous par préparation.  Petits kyste dans la tumeur = Variation architecturale
Plan IHC	**CD 10 + dans la majorité des cas**; Vimentine + ; CK7 -, P504 -, E-cadhérine-
Niveau génétique	**Délétion du bras court du K3** (majorité des cas sporadiques) dans lequel on retrouve le territoire du **gène VHL**. **Inactivation de ce gène** par délétion, méthylation, phénomènes épigénétiques ou autre. Anomalies moins fréquentes possibles : - Trisomie 5 - Monosomie 14 - Perte de 9p
Diagnostic cytogénétique :	Caryotype : Translocation non équilibrée t (3 ; 15)  Une partie du bras long du K3 s'est déplacée sur le K 15 et le bras court a disparu. FISH : même exemple **FISH ciblée sur le gène VHL**, 2 signaux pour le **K17** et le **K 7** et un seul signal pour le **K3**.


gène *VHL*


monosomie 3

Caryotype : Translocation non équilibrée t(3 ;5) + Monosomie 14 et Trisomie 7 :



Un Morceau supplémentaire du K5 est venu remplacer une partie du bras court de K3 qui manque → **monosomie 3p + trisomie 5q**

Mutations secondaires non spécifiques :

- mononsomie 14,
- trisomie 7,
- perte Y

Cas clinique : H, 52a, néphrectomie, carcinome inclassable :

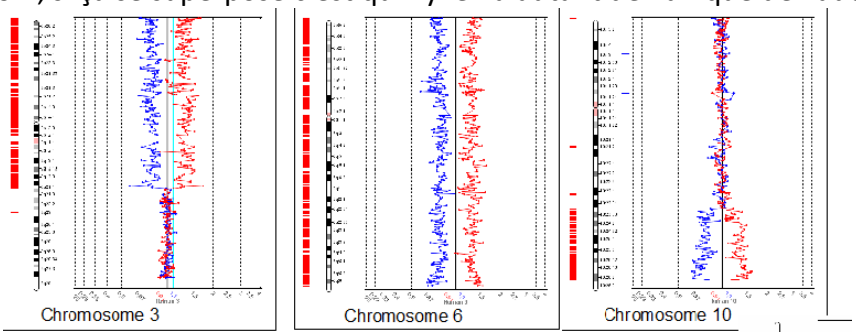
Cf diapo 56, je n'arrive pas à copier celle- ci ☹

Formule chromosomique : **44, XY,-3,-6,add(10)(q26),-Y**

Traduction : Monosomie 3 et 6, 10 bizarre + perte du Y

CGH :

Explication du CGH : on compare le matériel de la tumeur à un matériel témoin, si ça se superpose c'est qu'il y en a autant de l'un que de l'autre.

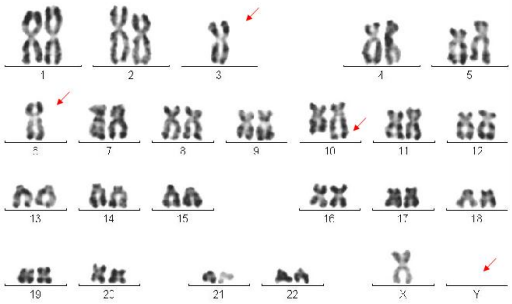


K3 : Pas de superposition au niveau du bras court → délétion du bras court,

K6 : il manque un 6

K10 : Différence entre matériel génétique tumoral et témoin

Caryotype :



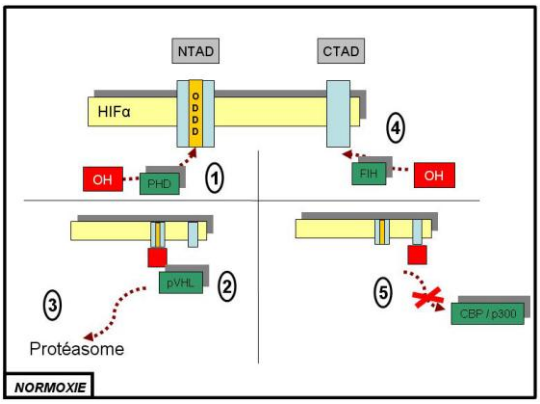
Monosomie 3,
Le bras long du K3 s'est déplacé au niveau du K10 (invisible avec leCGH).

➔ **Info complémentaires CGH/carytoype**

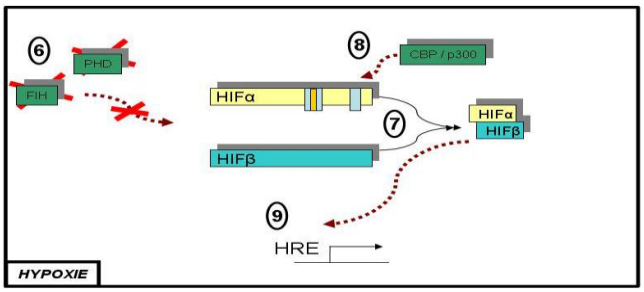
Mécanisme moléculaire :

Le gène VHL est impliqué dans le devenir de la protéine HIF au niveau de sa **sous-unité α** :
Cette protéine HIF possède **deux zones de régulation**.

- **EN NORMOXIE :** ces zones de régulation sont **hydroxylées** par deux protéines : **FIH et PHD**, permettant **la fixation de VHL sur la protéine HIF**. Ainsi **VHL va conduire HIF dans le protéasome** où elle va être détruite.



- **EN HYPOXIE : Pas d'hydroxylation → pas de couplage de HIF avec VHL** donc **pas de dégradation par le protéasome → stabilisation de la sous-unité α** qui va **pouvoir se coupler à la su β→**Le **dimère α-β** va rentrer dans le noyau jouer le rôle de **facteur de transcription**, se fixer sur des promoteurs de gènes et induire l'expression d'un certain nombre de gènes modifiant ainsi le fonctionnement de la cellule.



- **SI MUTATION** : l'absence de VHL provoque le mécanisme hypoxique en normoxie. On retrouve donc le **dimère α-β, qui va avoir** de **nombreuses cibles protéique et** va être responsable entre autre de :
  - **L'augmentation** du **transport des lipides et du glucose dans la cellule** → **cytoplasme claire,**
  - **L'augmentation de l'apport en 02 et donc de l'angiogénèse** → **maillage vasculaire important**
  - **La diminution de l'apoptose**
  - **L'invasion, (**migration cellulaire, destruction de la MEC, diminution de l'adhésion cellulaire).

    ➔ **Lien entre la génétique l'oncogénèse, l'aspect histologique et donc le Diagnostic**.

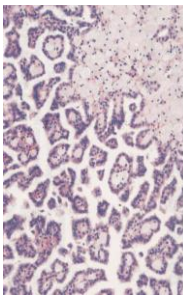
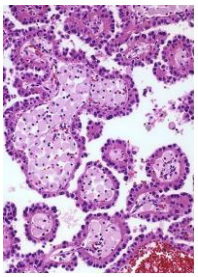
Thérapie ciblée : SUNITINIB

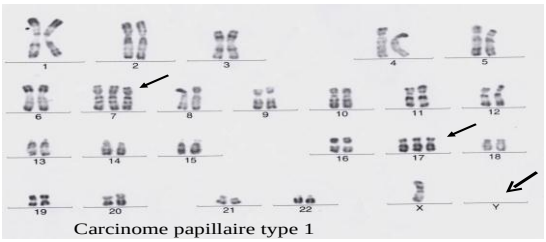
- Voie orale
- **Bloque les récepteurs couplés à la tyrosine kinase** impliqués, notamment, dans l'angiogenèse.

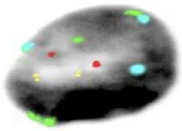
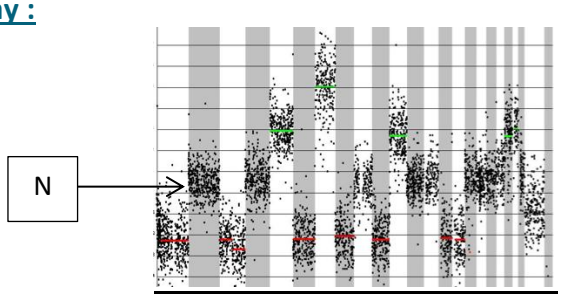
  ➔ Thérapies ciblées pertinentes dans ce type de tumeurs.

  ➔ Présence d'effets secondaires car ces récepteurs sont retrouvés partout.

B. Carcinome rénal papillaire : 15 % des carcinomes rénaux

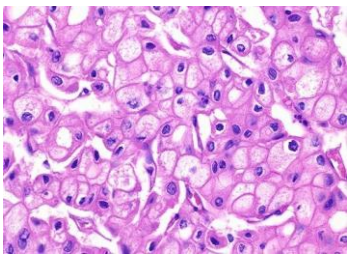
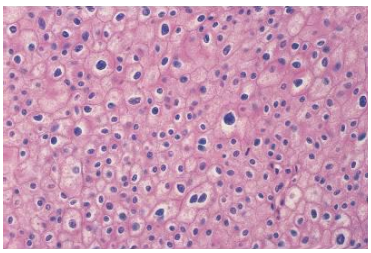
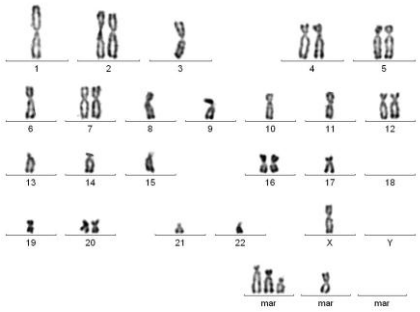
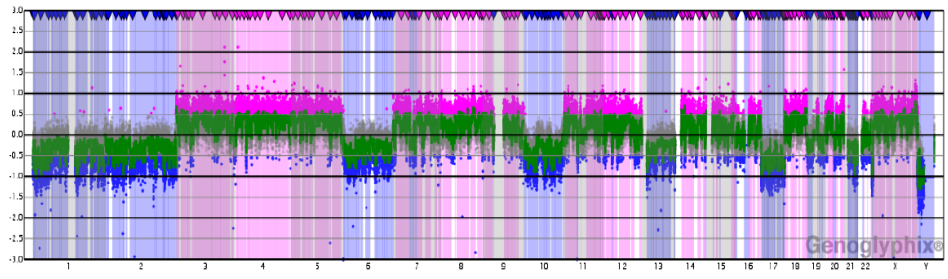
Définition	**Lésion maligne** du parenchyme rénal Architecture **papillaire ou tubulaire**
Histopathologie	Proportion variable de papilles et de tubes **Tube** = **axe conjonctivo-papillaire** pouvant comporter des **amas de macrophages, et des cristaux de cholestérols** **Papille** = **axe conjonctivo vasculaires** avec **à la surface éléments épithéliaux** le long desquels on retrouve les cellules tumorales
Cytologie	<u>Type 1 :</u> **Peu de cytoplasme** Cytoplasme **basophile** **Une seule couche** de cellules <u>Type 2 :</u> Cytoplasme **éosinophile** (rose) **Grade nucléaire plus élevé** Possible superposition des cellules → **Aspect pseudo-stratifié**  **Type 2**  **Type 1**
IHC	CD10+ ; Vimentine + ; CK7 - ; P504 - ; E-Cadhérine -

<table>
<tr>
<td>Aspect génétique du type 1</td>
<td>
<u>Carytoype :</u>

Carcinome papillaire type 1
Trisomie 7, 17 ; Absence de Y
Anomalie secondaire: Trisomie 12

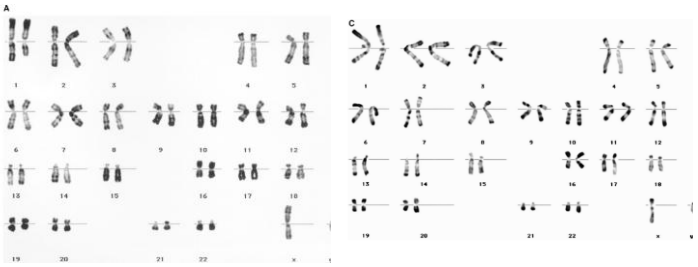
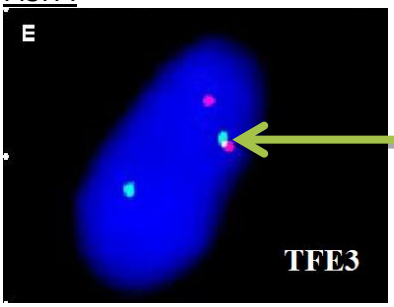
<u>FISH :</u>

On voit 3 K17, 3 K7, 2 K3 (N) et 2 K9p (N)
Il est très important d'utiliser des sondes témoins pour évaluer la ploïdie
<u>CGH Array :</u>


Voici un autre moyen de représenter les résultats de CGH array.
Chaque piste représente un K (piste 1 : K1, piste 2 K2, etc).
La quantité normale de matériel génétique est celle du K2.
Ici on a donc :
- Perte au niveau des K : 1 ; 3 ; 6 ; 8…
- Gain au niveau des K : 5 ; 7 ; 11…
La difficulté de cette technique est de définir la quantité normale de matériel génétique.
</td>
</tr>
<tr>
<td>Aspect génétique du type 2</td>
<td>
<u>Trois types :</u>
- Anomalies similaires au type 1
- Anomalies similaires au type 1 + anomalies surajoutées
- Profil différents
<u>Les carcinomes papillaires de type2 peuvent donc être :</u>
- des cousins très proches du type 1
- des cousins un peu plus éloignés
- des anomalies différentes du type 1
</td>
</tr>
</table>

C. Carcinomes rénaux chromophobes :

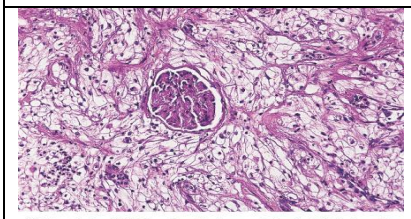
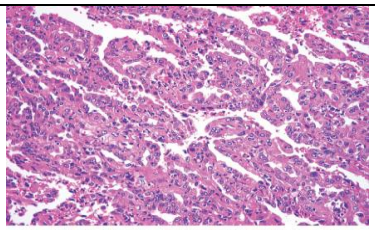
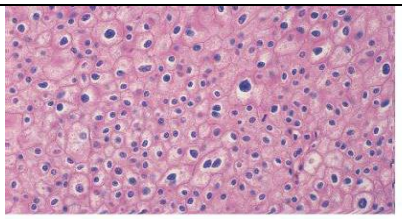
<table>
<tr><td>Description</td><td>Cellules larges pâles
Membrane cytoplasmique proéminente</td></tr>
<tr><td>Histopathologie</td><td>En général solides
Parfois glandulaires</td></tr>
<tr><td>Cytologie</td><td> 
En général cellules de grande taille
Membrane cytoplasmique bien visible
Présence possible de petites cellules éosinophiles
Halo péri nucléaire (= zone claire en périphérie du noyau)
Noyaux volontiers irréguliers, de plus grande taille.
✓ On note une certaine laxité dans la définition</td></tr>
<tr><td>Immuno-profil</td><td>CD 10 + ; Vimentine - ; CK7 + ; P504 - ; E-Cadhérine</td></tr>
<tr><td>Profil Génétique</td><td><u>Caryotype :</u>
Hypodiploïdie, perte de nombreux K

<u>CGH (puce oligo) :</u> Patient 42a, carcinome chromophobe

Profil type d’un carcinome chromophobe,
Hypodiploïdie : perte des K 1, 2, 10, 13, 17, 19, 21, et Y (visible en bleu)</td></tr>
</table>

D. Carcinome rénal à translocation Xp11.2 / fusion du gène TFE3

Définition	Différentes **translocations** possibles qui impliquent tous **X p11.2 = dénominateur commun = territoire du gène TFE3** Conséquence **: Fusion du gène TFE3** avec différents partenaires (cf tableau diapos 79)
Histopathologie	Architecture : **Papillaire** constituée de **cellules claires** Possible **architecture en nid**, Cytologie : Présence possible de **cellules éosinophiles** et de **cellules volumineuses.** ➔ **Architecture et cytologie très variable → dc très difficile à évoquer sur le plan histologique**
IHC	(Diapo que le prof a oublié de mettre dans son ppt) La translocation Xp11.2 a pour conséquence une **surexpression de la protéine TFE3.** Cette surexpression est mise en évidence par **l'AC anti TFE3** : - si **pas de mutation sur le tissus** →taux de **prot TFE3 N** → peu de détection par l'Ac Anti-TFE3 → **Fixation sous le seuil de détection** → **examen –** - **Si présence de mutation** dans le tissus → **surexpression de la protéine TFE3** → **Fixation au-delà du seuil de détection** → **examen +** ➔ L'examen IHC permet de **savoir si la prot est présente ou non** mais permet aussi de **localiser la surexpression** (dans le noyau ou non)
Profil génétique	Caryotype :  **t(X;1)(p11.2;q21)** **t(X;17)(p11.2;q25)** **D'après Perot et al, Cancer Genet Cytogenet 143 (2003) 93-9** FISH :  Visualisation du gène de fusion ➔ **Dc confirmé par la confrontation de l'ensemble des données** : **Histologiques**, **IHC**, **caryotypes** et **FISH** qui mettent en évidence **la translocation.**

Conclusion :

Le Diagnostic des carcinomes rénaux résulte de la confrontation de l'histologie, de l'IHC, et de l'aspect génétique.

Carcinome à cellule claires	Carcinomes Papillaires	Carcinomes chromophobes
Architecture massive Cellules claires **Perte de VHL Délétion K 3p**	Histologie variable Architecture papillaire **Trisomie 7 et 17** **Perte du Y**	Membranes épaissies Halo péri-nucléaire Lésions fibreuses cicatricielles évocatrices +++ **Perte de nombreux K**
		

- Si tout converge on arrive au Diagnostic,
- si tout ne converge pas on pèse le poids de chacun des arguments
- si « tout est dans le vague » il existe une **catégorie « inclassable »** qui regroupe soit les **carcinomes très évolués** soit **ceux dont la catégorie n'a pas encore été définie**.