

Article pour le numéro hors série Carrefour Pathologie 2009

**IMPORTANCE DE L'EXAMEN MACROSCOPIQUE ET DU COMPTE RENDU
HISTOLOGIQUE POUR LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES
PATIENTS ATTEINTS D'UN CARCINOME DU REIN**

HANDLING AND REPORTING OF RENAL CELL CARCINOMA

Nathalie RIOUX-LECLERCQ

**Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Pôle Cellules et Tissus,
CHU Pontchaillou, 35033 Rennes Cédex et CNRS/UMR 6061, IFR 140,
Faculté de Médecine, Université de Rennes 1**

Correspondance : Nathalie RIOUX-LECLERCQ, Service d'Anatomie et Cytologie
Pathologiques, Pôle Cellules et Tissus, CHU Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033
Rennes Cedex 9

Tél : 02 99 28 42 79

Fax : 02 99 28 42 84

Adresse e-mail : nathalie.rioux@chu-rennes.fr

Titre courant : Compte rendu macroscopique et histologique des carcinomes du rein

Résumé :

Les paramètres pronostiques les plus importants dans la prédiction du risque évolutif des carcinomes du rein sont le stade TNM clinique et pathologique, le grade nucléaire de Fuhrman et le sous type histologique. Plus récemment avec l'utilisation des thérapies ciblées en particulier à visée anti angiogénique, le rôle du pathologiste est devenu incontournable et décisif pour la prise en charge thérapeutique du patient de part son implication directe dans la prise en charge macroscopique de la pièce opératoire de résection rénale et de part ses conclusions histologiques. Il est de plus devenu très important de différencier les sous types histologiques des tumeurs du rein compte tenu d'un pronostic radicalement différent et de la spécificité des thérapies ciblées en fonction de chaque sous type histologique. Le pathologiste doit donc suivre les recommandations et les bonnes pratiques définies par nos sociétés savantes afin de pratiquer une recoupe macroscopique de qualité et de rendre un compte rendu standardisé qui pourront permettre de poser un diagnostic fiable, et de déterminer le grading et le stade de la tumeur rénale nécessaires à une bonne prise en charge thérapeutique.

Summary : The most important parameters in predicting outcome in renal cell carcinoma are the pathologic and clinical stage, nuclear grade and histologic type. The recent literature has highlighted the increasing importance of pathologic findings in decision making for patients with renal tumors. A checklist based approach to reporting the relevant pathologic details of renal cell carcinoma resection specimens improves the completeness of the report. First the importance of distinguishing different tumor types has been underscored by dramatic

variation in prognosis and the development of targeted therapies for specific subtypes. Second, the increasing number of recognized renal neoplasms has implications for handling renal resection specimens. Guidelines for handling of renal resection specimens will focus on problem areas in the evolving practice of diagnosis, grading, and staging of renal tumors for an optimal therapy.

Mots-Clés : Carcinome rénal ; prise en charge macroscopique ; diagnostic histologique.

Key words : Surgical pathology ; renal cell carcinoma : staging ; histology.

INTRODUCTION :

La classification des tumeurs rénales s'est modifiée ces dernières années avec l'apparition d'un grand nombre de sous types histologiques dont le pronostic et la prise en charge thérapeutique sont très différents. Cependant, le diagnostic histologique d'une tumeur rénale et la détermination de ses facteurs pronostiques dépendent de la prise en charge macroscopique de la pièce opératoire par le pathologiste.

Ces dernières années, un certain nombre d'interrogations sont apparues concernant la prise en charge macroscopique et le diagnostic histologique de ces tumeurs : les tumeurs rénales bien différenciées posent peu de problème diagnostique à l'inverse des carcinomes du rein de haut grade dont il est parfois difficile de définir le sous type histologique. Le grade nucléaire tel qu'il a été proposé par Fuhrman en 1982 [1] a été décrit à une époque où étaient définis moins de 10 sous types histologiques dans la classification OMS alors qu'actuellement plus d'une trentaine de sous types histologiques sont individualisés remettant en cause l'utilisation systématique du grade de Fuhrman, qui pour certains auteurs devrait être appliqué uniquement au carcinome à cellules claires du rein.

La prise en charge thérapeutique du patient dépend essentiellement de facteurs d'agressivité de la tumeur qui sont estimés dès la prise en charge macroscopique de la pièce de résection chirurgicale et confirmés histologiquement. Les prélèvements macroscopiques doivent donc répondre aux recommandations de l'AJCC 2002 (2002 American Joint Committee of Cancer) et du stade TNM [2,3].

Pendant de très nombreuses années le traitement des carcinomes à cellules rénales localement avancés était la chirurgie et en particulier la néphrectomie radicale, la néphrectomie partielle n'étant réservée qu'à certaines indications : rein unique, indications de conservation rénale... [4,5]. Plus récemment il a été démontré que les néphrectomies partielles pouvaient être proposées pour des tumeurs de petite taille localisées et périphériques avec un excellent

contrôle tumoral à long terme. Le problème majeur de cette chirurgie est l'aspect parfois fragmenté ou morcelé de la pièce opératoire (néphrectomie partielle ou tumorectomie) pouvant rendre difficile l'évaluation macroscopique par le pathologiste. Plus récemment, les traitements et leurs indications se sont modifiés : ainsi la chirurgie peut être proposée en cas d'extension tumorale dans la veine rénale, la veine cave inférieure voire l'oreillette droite et des thérapies ciblées sont proposées en première intention dans le cadre d'essais cliniques pour les patients atteints d'un carcinome rénal métastatique.

PRISE EN CHARGE MACROSCOPIQUE D'UN CARCINOME RENAL

Que la résection tumorale rénale soit une néphrectomie partielle ou radicale, la classification AJCC/TNM est la suivante :

| AJCC/TNM (2002) | | Statut |
|-----------------|-----|--|
| Tumeur (T) | Tx | Le statut tumoral ne peut être défini |
| | T0 | Pas de tumeur retrouvée |
| | T1a | Tumeur \leq à 4 cm localisée au rein |
| | T1b | Tumeur localisée au rein $>$ à 4 cm et \leq à 7 cm |
| | T2 | Localisée au rein $>$ à 7 cm |
| | T3a | Tumeur envahissant par contiguïté la glande surrénale ou le tissu adipeux péri rénal et/ou le tissu adipeux hilair mais pas le fascia de Gerota |
| | T3b | Tumeur s'étendant macroscopiquement dans la veine rénale ou dans l'une de ses branches (avec présence d'une paroi musculaire) ou dans la veine cave sous le diaphragme |
| | T3c | Tumeur s'étendant macroscopiquement dans la |

| | | |
|---|----|--|
| | | veine cave au dessus du diaphragme ou envahissant la paroi musculaire de la veine cave |
| | T4 | Tumeur infiltrant au-delà du fascia de Gerota |
| Extension dans les ganglions lymphatiques régionaux (N) | Nx | Le statut ganglionnaire ne peut être défini |
| | N0 | Pas de métastase ganglionnaire régionale |
| | N1 | Métastase dans un ganglion lymphatique régional |
| | N2 | Métastase dans plus d'un ganglion lymphatique régional |
| Métastase à distance (M) | Mx | Le statut métastatique ne peut être défini |
| | M0 | Pas de métastase à distance |
| | M1 | Métastase à distance |

Lors de la prise en charge macroscopique d'une pièce opératoire, un certain nombre d'items doivent être d'emblée définis :

- l'état de la pièce opératoire à sa réception : non fixée, fixée, intacte, fragmentée, morcelée, etc...
- si la pièce opératoire a bien été identifiée (nom du patient, prénom du patient, date de naissance, etc...) et le côté de la chirurgie (côté droit, côté gauche).

A l'état frais en cas de néphrectomie radicale, le fascia de Gerota doit être examiné pour savoir s'il existe une extension au-delà du fascia. Toute la surface de la pièce de néphrectomie peut être encrée. Le hile rénal sera individualisé ainsi que l'uretère et éventuellement les

marges chirurgicales vasculaires, artérielle et veineuse. L'uretère peut être cathétérisé jusqu'au bassin.

La limite urétérale sera systématiquement prélevée dans le cas où la tumeur se révélerait être histologiquement une tumeur urothéliale.

La veine rénale doit être ouverte, le rein étant totalement ouvert en deux préférentiellement et lorsque cela est possible le long du trajet de la veine rénale. Cette approche permet ainsi de mettre plus facilement en évidence un embol tumoral macroscopiquement visible dans la veine rénale (Fig.1).

En cas de néphrectomie partielle les marges d'exérèse chirurgicale pourront être encrées. Il n'y a en général pas d'artère ou de veine rénale ou de structure urétérale sur ces pièces de néphrectomie partielle mais la graisse péri rénale ou la graisse hilare peuvent être présentes.

Après fixation la tumeur sera décrite comme suit : topographie (pôle supérieur/inférieur, médian, face externe...), localisation corticale ou médullaire, taille tumorale dans ses trois dimensions, coloration, consistance et degré d'hétérogénéité, aspect friable de la tumeur, présence de nécrose (présente, absente, ou < ou > à 50%) ou de zones hémorragiques. Tout territoire d'aspect plus homogène, chair de poisson ou blanchâtre doit être recherché car représentant le plus souvent un territoire de haut grade de malignité ou sarcomatoïde histologiquement.

L'une des principales difficultés de la prise en charge macroscopique d'une pièce de résection tumorale rénale est la relation entre la tumeur et la graisse péri rénale ou hilare.

Il est fréquent que les tumeurs rénales bombent sous la capsule rénale vers la graisse péri rénale (« pushing border ») mais sans envahissement histologique du tissu adipeux. Il faut donc avoir la confirmation histologique pour pouvoir affirmer une infiltration de la graisse qu'elle soit périrénale ou hilare. Actuellement l'envahissement de la graisse hilare a été reclassé dans la dernière classification TNM 2002 en stade pT3a [6,7]. Il a été également

démontré que les carcinomes du rein pT1 ou pT2 avait un risque métastatique accru dans le groupe présentant une infiltration de la graisse hilare par rapport au groupe des patients sans infiltration de la graisse hilare [8,9]. Il a également été démontré par Bonsib qu'il existe une relation directe entre la taille tumorale et l'infiltration de la graisse hilare et/ou péri-rénale avec une infiltration graisseuse dans 60 % des cas de tumeurs mesurant entre 4 et 5 cm et de 90 % lorsque la taille tumorale était supérieure à 7 cm [10]. Ces résultats indiquent donc que de nombreux prélèvements doivent être réalisés à l'interface tumeur-graisse hilare et tumeur-graisse périrénale, si histologiquement les premiers prélèvements n'ont pas retrouvé d'infiltration de la graisse d'autant plus que la taille tumorale est > 7 cm (Fig.2). Un des signes macroscopiques qui pourraient faire envisager une infiltration graisseuse est la présence d'un contour tumoral irrégulier à l'interface tumeur graisse contre un contour tumoral bien limité.

L'identification d'un nodule isolée dans la graisse péri rénale à l'examen macroscopique fait classer d'emblée la tumeur en stade pT3a.

Il est donc recommandé de sectionner toute la graisse hilare tous les 5 mm à partir des limites vasculaires et d'inclure 2 sections au minimum à l'interface tumeur-graisse hilare.

Un des pièges est également l'infiltration de la graisse hilare par des oncocytomes qui ne doit pas faire modifier le diagnostic histologique.

Une autre problématique rencontrée lors de la prise en charge macroscopique des tumeurs est la détermination d'une infiltration ou non de la veine rénale. La découverte d'un embole dans la veine rénale macroscopiquement visible fait classer d'emblée la tumeur en stade pT3b. Cette classification est valable s'il s'agit d'un thrombus carcinomateux dans la lumière de la veine rénale ou s'il y a un envahissement du mur de la paroi de la veine rénale. La difficulté est lorsque macroscopiquement il n'existe pas d'embole dans la veine rénale mais

qu'histologiquement les prélèvements de la graisse hilaire retrouvent une invasion angiolymphatique microscopique. Certains auteurs ont montré que la présence d'embolus vasculaires microscopiques dans la graisse hilaire sont des facteurs pronostiques indépendants pour la survie, mais actuellement cette lésion ne modifie pas le stade TNM 2002 et à priori n'apparaîtra pas non plus dans la nouvelle classification TNM 2010.

Actuellement l'envahissement des cavités pyélocalicielles ou du bassinnet ne modifie pas le stade TNM même si cette infiltration apparaît pour certains auteurs de mauvais pronostic [11]. Concernant la glande surrénale, la surrénalectomie n'est plus réalisée systématiquement lors d'une néphrectomie totale. L'envahissement par continuité de la glande surrénale fait classer la tumeur en stade pT3a. Par contre une métastase surrénalienne de la tumeur rénale correspond à un stade M1 et n'affecte pas la classification pT. De nombreux auteurs ont proposé que l'invasion par continuité de la glande surrénale soit reclassée en stade pT4. Il apparaît donc très important en macroscopie de bien sectionner la glande surrénale tous les 2 mm ainsi que le tissu graisseux entre la tumeur rénale et la surrénale pour mettre en évidence cet envahissement par continuité ou par métastase [12-15].

La recherche de ganglions lymphatiques doit être également réalisée en particulier dans la graisse hilaire. Cependant il a été démontré que 80 % des pièces de néphrectomie radicale ne comportaient pas de ganglion lymphatique dans le hile [16]. Une étude sur 1000 cas de néphrectomie radicale a été réalisée et dans seulement 5 % des cas des ganglions lymphatiques ont été retrouvés dans la graisse hilaire. De plus, le rapport de l'AJCC définit un curage ganglionnaire comme devant comporter au minimum 8 ganglions lymphatiques [17].

En ce qui concerne le rein non tumoral, il est recommandé d'effectuer systématiquement un prélèvement sur le rein non tumoral le plus à distance de la tumeur. Les prélèvements permettront avec des colorations spécifiques incluant au minimum les colorations PAS, HES, coloration argentique et trichrome d'évaluer d'éventuelles lésions glomérulaires ou des

compartiments tubulo-interstitiels ou vasculaires. En effet il est assez fréquent de retrouver des néphropathies associées (diabète, lésions de l'HTA, glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA ...) chez les patients atteints de cancer du rein [18].

Il n'existe actuellement pas de tumorothèque à visée sanitaire recommandée par l'INCa pour les tumeurs du rein. Cependant devant un aspect macroscopique particulier de la tumeur (suspicion de lymphome ou de sarcome....), une congélation peut être réalisée. Une étude cytogénétique sur fragment frais peut également être envisagée dans certaines conditions en particulier sujet jeune (moins de 30 ans), tumeurs bilatérales et/ou multiples.....

Au total, sur une pièce de résection tumorale rénale, un certain nombre de prélèvements doivent être systématiquement réalisés lors de l'examen macroscopique :

- recoupe urétérale et vasculaires
- prélèvements sériés sur la graisse hilaire
- ganglions du hile
- surrénale avec coupes sériées entre tumeur et surrénale
- prélèvements multiples à l'interface tumeur-graisse péri rénale
- tumeur seule sur les zones macroscopiquement classiques et les zones macroscopiquement atypiques (environ 1 prélèvement / 2 cm de tumeur)
- prélèvements sur le bassinet et les cavités pyélocalicielles
- rein non tumoral le plus à distance de la tumeur

Quand la lésion est majoritairement kystique sans zones charnues ou pleines, des prélèvements multiples doivent être réalisés voire la lésion incluse en totalité, à la recherche de foyers carcinomateux entre les kystes.

PLACE DE LA BIOPSIE DEVANT UNE MASSE TUMORALE RENALE

Le plus souvent les biopsies de masse rénale se font en cas de suspicion de tumeur bénigne en particulier d'oncocytome, afin de proposer un traitement conservateur voire une simple surveillance. Le diagnostic peut être extrêmement complexe voir impossible en cas de lésion kystique. Cependant certaines équipes ont de plus en plus recours aux biopsies de tumeurs rénales [19]. Les biopsies de tumeur rénale ne doivent être réalisées que si le diagnostic histologique a un impact sur la prise en charge thérapeutique du patient. Avec l'avènement de nouvelles thérapies ciblées, la biopsie peut devenir également le seul matériel diagnostic disponible, en particulier dans les carcinomes à cellules claires du rein métastatiques qui peuvent bénéficier d'un traitement néo adjuvant avant la chirurgie [20].

L'intérêt de la biopsie est alors de différencier une tumeur bénigne d'une tumeur maligne.

En aucun cas une biopsie ne doit être réalisée sur une lésion kystique.

PLACE DE L'EXAMEN EXTEMPORANE

Il n'est plus d'actualité de réaliser d'examen extemporané sur des marges d'exérèse chirurgicale lors de tumorectomie ou de néphrectomie partielle. Le chirurgien estime en opératoire la qualité de son exérèse.

Aucun examen extemporané ne doit être demandé sur une masse kystique.

Dans certains cas le chirurgien peut être amené à demander un examen extemporané en cas de tumeurs multiples et/ou bilatérales afin d'avoir un diagnostic histologique qui lui permettrait ou non d'envisager une préservation rénale [21-23].

COMPTE RENDU HISTOLOGIQUE STANDARDISE

La prise en charge de la pièce de résection chirurgicale rénale à l'état frais, sa prise en charge macroscopique après fixation vont permettre de réaliser un compte rendu histopathologique dans lequel un certain nombre d'items doivent apparaître pour permettre une meilleure

classification du sous type histologique et des facteurs pronostiques de la tumeur selon les recommandations de collège américain des pathologistes [24] et donc une meilleure prise en charge thérapeutique du patient. Les items suivants doivent donc apparaître sur le compte rendu pathologique :

- type histologique
- grade nucléaire de Fuhrman
- présence d'une composante sarcomatoïde (estimation $<$ ou $\geq 50\%$)
- diamètre de la tumeur dans son plus grand axe
- présence ou absence d'envahissement de la graisse péri rénale et/ou de la graisse hilare
- présence ou absence d'une infiltration macroscopique de la veine rénale : embole ou infiltration de la paroi de la veine
- présence ou absence de nécrose
- présence ou absence d'embole vasculaire microscopique. Dans ce cas, même si l'embol est localisé dans la graisse hilare, le pathologiste le mentionnera dans sa conclusion mais cette lésion ne modifiera pas le stade TNM
- glande surrénale envahie ou non. Si oui par continuité ou de type métastatique
- en cas de néphrectomie partielle ou tumorectomie, état des marges de l'exérèse chirurgicale
- statut des ganglions lymphatiques régionaux, en particulier hilare
- lésions au niveau du rein non tumoral
- stade TNM

CONCLUSION

Le profil des tumeurs du rein s'est extrêmement modifié ces dernières années tant au niveau de leur classification histologique que de leur prise en charge thérapeutique. Le rôle du pathologiste devient ainsi incontournable et primordial de part sa responsabilité dans :

- la prise en charge à l'état frais de la pièce de résection chirurgicale,
- l'examen macroscopique de la tumeur
- le compte rendu histologique.

Une standardisation de ces étapes semble donc judicieuse afin que tous les patients puissent bénéficier d'une prise en charge thérapeutique optimale qui repose en partie sur l'expertise pathologique [25].

Figures

Figure 1 : Néphrectomie totale : volumineux embol tumoral dans la lumière de la veine rénale

Figure 1 : Radical nephrectomy : Renal vein tumor thrombus.

Figure 2 : Envahissement de la graisse péri-rénale par le carcinome rénal.

Figure 2 : Renal cell carcinoma invading perirenal fat

Références

[1] Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6:655-63.

[2] Greene FL, Page DL, Balch CM et al. *AJCC Cancer Staging Manual* (6th ed.). Philadelphia: Lipincott-Raven Press, 2002.

[3] Frank I, Blute ML, Leibovich BC et al. Independent validation of the 2002 American joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. *J Urol* 2005;173:1889-92.

[4] Novick AC. Partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urology* 1995;46:149-52.

- [5] Fergany A, Hafez KS, Novick AC. Long term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10 year follow up. *J Urol* 2000;163:442-5.
- [6] Jeong IG, Jeong CW, Hong SK, et al. Prognostic implication of capsular invasion without perinephric fat infiltration in localized renal cell carcinoma. *Urology* 2006;67:709-12.
- [7] Bonsib SM, Gibson D, Mhoon M, Greene GF. Renal sinus involvement in renal carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2000;24:451-8.
- [8] Bonsib SM. Renal lymphatics, and lymphatic involvement in sinus vein invasive (pT3b) clear cell renal cell carcinoma: a study of 40 cases. *Mod Pathol* 2006;19:746-53.
- [9] Poon SA, Gonzales JR, Benson MC, McKiernan JM. Invasion of renal sinus fat is not an independent predictor of survival in pT3a renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009[Epub ahead of print, Dec 22, 2008].
- [10] Bonsib SM. T2 clear cell renal cell carcinoma is a rare entity: a study of 120 clear cell renal cell carcinomas. *J Urol* 2005;174:1199-1202.
- [11] Uzzo RG, Cherullo FE, Myles J, Novick AC. Renal cell carcinoma invading the urinary collecting system: implications for staging. *J Urol* 2002;167:2392-6.
- [12] Kuczyk M, Munch T, Machtens S, et al. The need for routine adrenalectomy during surgical treatment for renal cell cancer: the Hannover experience. *BJU Int* 2002;89:517-22.
- [13] Siemer S, Lehmann J, Loch A, et al. Current TNM classification of renal cell carcinoma evaluated: revising stage T3a. *J urol* 2005;173:33-7.
- [14] Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, et al. Should direct ipsilateral adrenal invasion from renal cell carcinoma be classified as pT3a? *J Urol* 2005;173:918-21.
- [15] Tsui KH, Shvarts O, Barbaric Z, et al. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J Urol* 2000;163:437-44.
- [16] Goncalves PD, Srougi M, Dall'lio MF, et al. Low clinical stage renal cell carcinoma: relevance of microvascular tumor invasion as a prognostic parameter. *J Urol* 2004;172:470-4.

[17] Terrone C, Volpe A. The role of pathology for clinical decision-making in renal cell carcinoma is increasing. *Eur Urol* 2007;51:1166-70.

[18] Griffiths DF, Nind N, O'Brien, et al. Evaluation of a protocol for examining nephrectomy specimens with renal cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2003;56:374-7.

[19] Lane BR, Samplaski MK, Herts BR, et al. Renal mass biopsy - a renaissance. *J Urol* 2008;179:20-7.

[20] dechet CB, Zincke H, Sebo TJ, et al. Prospective analysis of computerized tomography and needle biopsy with permanent sectionin to determine the nature of solid renal masses in adults. *J Urol* 2003;169:71-4.

[21] Dechet CR, Sebo T, Farrow G, Blute ML, et al. Prospective analysis of intraoperative frozen needle biopsy of solid renal masses in adults. *J Urol* 1999;162:1282-5.

[22] Krishnan B, Lechago J, Ayala G, truong L. Intraoperative consultation for renal lesions: implications and diagnostic pitfalls in 324 cases. *Am J Clin Pathol* 2003;120:528-35.

[23] Truong LD, Krishnan B, Shen SS. Intraoperative pathology consultation for kidney and urinary bladder specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:1585-601.

[24] Srigley JR, Amin MB. Kidney: protocol applies to all invasive carcinomas of renal tubular origin. It excludes Wilm's tumors and tumors of urothelial origin. Protocol revision date: January 2005.

http://www.cap.org/apps/docs/cancer_protocols/2005/kidney05_pw.pdf

[25] Higgins JP, McKenney JK, Argani PA, Epstein JI. Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of renal cell carcinoma: the association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Hum Pathol* 2009;40:456-63.