

Faculté de médecine et médecine dentaire

Incidence et caractéristiques des néoplasies rénales chez les patients atteints de Sclérose Tubéreuse de Bourneville : Revue d'une cohorte de 110 patients.

Auteure : Nefeli Tatsina
Promotrice : Dr. Valentine Gillion
Lecteurs : Pr. Marie-Cécile Nassogne et Pr. Axel Feyaerts
Année académique 2019-2020
Master en Médecine

Abstract

Context

Tuberous Sclerosis Complex (*TSC*) is a rare, multisystem genetic disorder with variable clinical expressions. It is mainly characterized by the development of benign tumors occurring in various organs, such as the skin, the brain, the kidneys and, less frequently, the heart, the eyes and the lungs.

TSC results from mutations in the tumor suppressor genes *TSC1* and *TSC2* (*Tuberous Sclerosis Complex 1 and 2*) that are responsible for the negative regulation of a major cellular proliferation pathway, the mammalian target of rapamycin (*mTOR*).

Even though renal cancer is rare in the general population, with a global incidence rate of 2.2% in 2018, the scientific literature has reported a higher incidence rate in children and young adults with *TSC*.

Numerous studies have previously described cancers seen in *TSC*, however, the entire range of immunohistopathological characteristics has not yet been fully illustrated.

Objective

This is a retrospective cohort study of 110 patients diagnosed with *TSC* who received regular follow-up care at the *Cliniques Universitaires Saint-Luc*.

The objective of the study is to identify whether these patients are at higher risk of developing kidney cancer than the general population.

This study also seeks to describe these cancers in order to determine whether a specific histological subtype is more frequently observed among *TSC* patients who develop renal cancer and, if so, whether it is correlated with distinct genetic abnormalities.

Results

Eight out of the 110 patients in our cohort (7.3%) developed at least one renal malignancy during the course of their lifetime. These patients were predominantly female (with a male/female ratio of 2:6), and the median age at first tumor resection was 32 years (range 10-62 years).

The most frequently observed cancer in our cohort was renal cell carcinoma (*RCC*) (n=10/11). Altogether six distinct subtypes were identified: clear cell papillary renal cell carcinoma (*CCPRCC*) (n=3), clear cell renal cell carcinoma (*CCRCC*) (n=2), unclassified renal cell carcinoma (n=3), chromophobe renal cell carcinoma (*ChRCC*) (n=1), oncocytoma (n=1) and one liposarcome (mesenchymal tumor)(n=1). It should be noted that no epithelioid angiomyolipoma (*eAML*) was found in our cohort.

Conclusion

Our results indicate that patients with *TSC* are at higher risk of developing a renal malignancy than the general population. When renal cancer occurs among *TSC* patients, age at diagnosis is lower than that of the general population, a female predominance can be observed, and a positive prognosis can be expected.

In patients with *TSC*, renal tumors present a vast histological variety and do not express a single histological pattern. Despite the application of the most recent WHO classification of renal tumors, a proportion of them in our cohort, remained unclassified. Nevertheless, one subtype in particular, the clear cell papillary renal cell carcinoma (*CCPRCC*), seems to be more frequently associated with *TSC*.

Résumé

Contexte

La Sclérose Tubéreuse de Bourneville (*STB*) est une maladie génétique rare et multi-systémique à expression clinique variable. Elle est principalement caractérisée par le développement de tumeurs bénignes dans divers organes, tels que la peau, le cerveau, les reins et moins fréquemment le cœur, les yeux et les poumons.

Elle est due à des mutations dans les gènes suppresseurs de tumeurs, *TSC1* et *TSC2* (*Tuberous Sclerosis Complex 1 et 2*), responsables de l'inhibition d'une voie de prolifération cellulaire majeure, la « mammalian-target-of-rapamycin (*mTOR*) ».

Bien que le cancer rénal soit un phénomène rare dans la population générale, avec un taux d'incidence global de 2.2% en 2018, la littérature scientifique reporte une incidence plus élevée chez les enfants et les jeunes adultes atteints de *STB*.

Plusieurs études ont précédemment décrit ces cancers, mais le spectre complet des caractéristiques immunohistopathologiques des cancers associés à la *STB*, n'est pas encore entièrement élucidé.

Objectif

Cette étude est une revue rétrospective d'une cohorte comprenant 110 patients atteints de *STB*, suivis aux *Cliniques Universitaires Saint-Luc*.

L'objectif est d'identifier s'il y a un risque plus élevé de développer une néoplasie rénale chez ces derniers, par rapport à celui de la population générale.

Nous cherchons également, à caractériser ces néoplasies afin de déterminer si un sous-type histologique particulier de cancer rénal est plus fréquemment observé et si il existe une corrélation avec des anomalies génétiques spécifiques.

Résultats

Huit sur les 110 patients (7,3%) dans notre cohorte ont développé au moins une néoplasie rénale au cours de leur vie. Une prédominance féminine est observée avec un ratio homme/femme de 2:6. L'âge moyen de la première résection tumorale dans notre cohorte est de 32 ans (intervalle 10 - 62 ans).

Le type histologique de cancer le plus fréquemment retrouvé dans notre cohorte est le carcinome rénal (*RCC*) (n=10/11). Six sous-types distincts ont été identifiés : le carcinome rénal papillaire à cellules claires (*pCCRCC*) (n=3), le carcinome rénal à cellules claires (*CCRCC*) (n=2), le carcinome rénal inclassable (n=3), le carcinome chromophile (*ChRCC*) (n=1), l'oncocytome (n=1) ainsi qu'un liposarcome (tumeur mésoenchymateuse) (n=1). A noter qu'aucun angiomyolipome épithélioïde (*eAML*) n'a été retrouvé dans notre cohorte.

Conclusion

En conclusion, nos résultats démontrent que les patients atteints de sclérose tubéreuse présentent un risque plus élevé que la population générale de développer une néoplasie rénale. Lorsqu'un cancer rénal se développe, l'âge au moment du diagnostic est plus bas que dans la population générale, les tumeurs malignes sont plus fréquemment diagnostiquées chez les femmes et ils sont le plus souvent de bon pronostic.

Les néoplasies rénales chez ces patients montrent une grande hétérogénéité histologique sans l'identification d'un seul type histologique. Malgré l'application à notre cohorte de la nouvelle classification des tumeurs rénales de l'OMS, une proportion des celles-ci restent inclassables. Néanmoins, un sous-type en particulier, le carcinome papillaire à cellules claires (*pCCRCC*), semble être le plus fréquemment associé à la *STB*.

Remerciements

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à tous ceux et celles qui m'ont aidé et encouragé de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.

Je souhaite avant tout remercier le Dr. Valentine Gillion, ma promotrice de mémoire, pour sa disponibilité et le temps qu'elle a consacré à m'apporter ses précieux conseils. Un tout grand merci pour votre aide à la rédaction et la correction de mon mémoire et aussi de m'avoir permis d'approfondir mes connaissances dans ce domaine.

J'exprime également toute ma reconnaissance au Pr. Selda Aydin d'avoir fourni les outils nécessaires à la rédaction de ce mémoire. Un grand merci pour vos conseils qui ont pu améliorer mon travail.

Je remercie également le Pr. Marie-Cécile Nassogne et le Pr. Axel Feyaerts pour la lecture de ce travail.

Merci aux professeurs de la faculté de médecine à l'UCLouvain ainsi qu'à mes maîtres de stage pour m'avoir transmis leur savoir tout au long de ces années.

Enfin, je tiens à témoigner toute ma gratitude envers mes proches, notamment mes parents et mes amis, d'avoir toujours été là pour moi

À tous et toutes un grand merci.

Table des Matières

Abstract	2
Résumé	3
Remerciements	4
Introduction	6
Épidémiologie	7
Manifestations Cliniques.....	7
Diagnostic et Critères	9
Pathogenèse	10
Traitement	12
Manifestations Rénales	12
Angiomyolipomes	12
Néoplasies Rénales	13
Matériel et Méthodes	17
Résultats	19
Discussion	34
Forces et limitations de l'étude	39
Conclusion	39
Bibliographie	40

Introduction

La Sclérose Tubéreuse de Bourneville (*STB*) est une maladie génétique rare et multisystémique. Elle affecte les enfants, ainsi que les adultes et se caractérise par le développement de multiples hamartomes (tumeurs bénignes d'origine embryonnaire) dans divers organes¹.

La *STB* a été documentée pour la première fois en 1880 par un médecin français, Desire Magloire Bourneville². Cette maladie, ainsi que la *Neurofibromatose 1 et 2*, le *syndrome de Sturge-Webber* et la maladie *Von Hippel Lindau*, est le résultat d'une anomalie du développement du tissu ectodermique³. Ces syndromes aboutissent à des malformations du système nerveux central et à la formation de diverses tumeurs. Ils sont rassemblés au sein d'un groupe de maladies héréditaires, les phacomatoses³.

La maladie a été par la suite attribuée à des anomalies dans les gènes *TSC1* (*tuberous sclerosis complex*), codant pour l'hamartine et *TSC2* codant pour la tuberine, localisés respectivement sur le chromosome 9 et le chromosome 16². Ensemble ces protéines forment un complexe qui inhibe l'activité de la voie « *mammalian target of rapamycin pathway* » (*mTOR*), et agissent comme des gènes suppresseurs de tumeurs^{2,4,5}. La voie *mTOR* est une importante voie de signalisation intracellulaire qui régule principalement la croissance cellulaire, la prolifération cellulaire, ainsi que la transcription et traduction des protéines². Par conséquence dans la *STB*, il suffit que l'un de ces deux gènes codant pour ces protéines (hamartine et tuberine) soit absent ou anormal pour que la *voie mTOR* reste hyperactivée⁶.

La *STB* est un syndrome neuro-cutané qui affecte les deux sexes³. Elle est héritée de façon autosomique dominante avec pénétrance incomplète présentant une évolution et une expression clinique variable². Tout organe peut être touché mais la pathologie principale varie en fonction de l'âge du patient. En pédiatrie, le plus souvent, les manifestations cliniques sont d'ordre neurologiques alors que les manifestations rénales sont la cause la plus fréquente de décès chez l'adulte^{2,4,5}. En même temps, les manifestations dermatologiques constituent un problème à tout âge et provoquent surtout une gêne esthétique⁷.

La prise en charge de cette maladie reste difficile vue son hétérogénéité clinique et doit être abordée de façon pluridisciplinaire. Un diagnostic précis est essentiel à la mise en œuvre d'un suivi médical et d'un traitement optimal. Jusqu'il y a peu, les possibilités de traitement, se limitaient à des traitements symptomatiques. Tout récemment, les inhibiteurs de la voie *mTOR* (notamment le sirolimus et l'évérolimus) ont montré une efficacité thérapeutique en couplant une action ciblée et multisystémique⁷.

Épidémiologie

Selon la plus grande étude clinique à ce jour, « *TuberOus Sclerosis registry to increase disease Awareness* » (TOSCA), le taux d'incidence de cette maladie est estimé à 1 : 5800 individus⁸. La maladie semble être sous-diagnostiquée puisque certains patients présentent peu de symptômes, voire aucun. Cependant de nouvelles méthodes de diagnostic plus puissantes, comme le séquençage à haut débit (NGS-*New Generation Sequencing*), ont permis d'identifier des individus peu symptomatiques, ce qui aurait comme effet l'augmentation de l'estimation de sa fréquence⁴.

Manifestations Cliniques

Les manifestations cliniques sont très variables d'un individu à l'autre et apparaissent à différents moments de la vie^{2,4}. Les organes les plus souvent atteints sont le cerveau, la peau, les reins, et de façon moins fréquente les poumons, le cœur, et les yeux⁷.

Au niveau cutané, plus de 90% de patients présentent des manifestations. Les lésions que l'on peut observer sont les macules hypomélanotiques, facilement mises en évidence par la lumière de Wood⁴ et les angiofibromes qui peuvent apparaître dès l'enfance et s'accroître dans le temps, ainsi que sous exposition solaire⁷. Ces manifestations cutanées incluent la peau de chagrin, la plaque fibreuse du front, le molluscum pendulum, et les fibro-kératomes ungueaux^{4,9}. (Figure 1)

Figure 1 : Patient avec angiofibromes au niveau du visage.



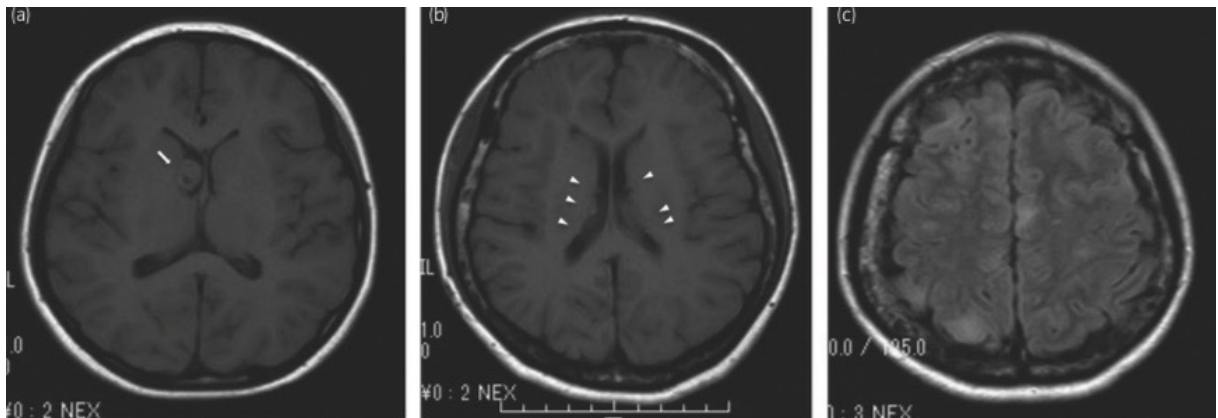
Crino P. et al. *The Tuberous Sclerosis Complex. N Engl J Med* 2006; 355 : 1348.

A) 4 ans B) 8 ans C) 21 ans

Les manifestations neurologiques affectent plus de 80% des patients et constituent un des plus grands défis thérapeutiques². Elles sont principalement dues à la présence des hamartomes glioneuronaux (tubers corticaux) et peuvent provoquer une épilepsie, souvent réfractaire au traitement, ainsi que des difficultés cognitives et comportementales⁹.

Les nodules sous-épendymaires (*NSE*) situés sur les bords des ventricules latéraux peuvent grossir sous la forme d'astrocytomes à cellules géantes (*SEGA- SubEpendymal Giant cell Astrocytoma*) et, lorsqu'ils sont situés autour du trou de Monro, ces derniers peuvent l'obstruer et mener à une hypertension intracrânienne^{1,7,9}. (*Figure 2*)

Figure 2 : Imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale des patients atteints de sclérose tubéreuse.

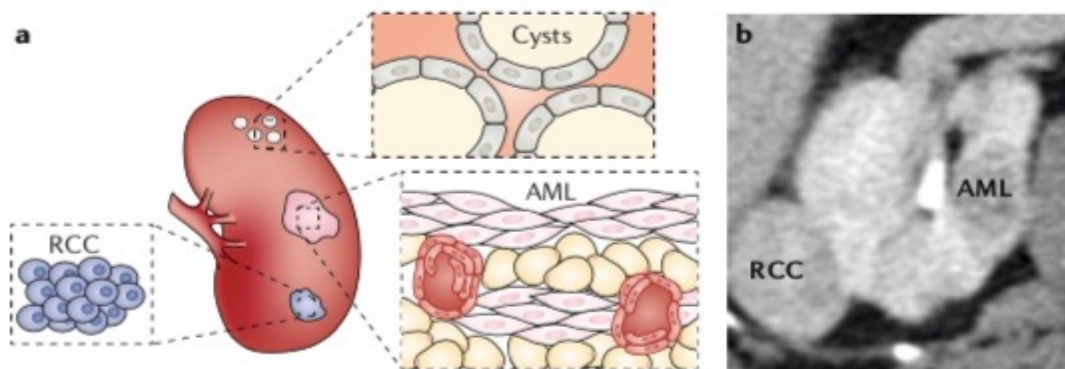


Wataya-Kaneda M. et al. Tuberos sclerosis complex: Recent advances in manifestations and therapy. Int J Urol 2017; 24: 686.

a) Flèche indiquant un astocytome à cellules géantes b) Flèches démontrant des nodules sous épendymaires c) Tubers corticaux

Au niveau rénal, nous observons les angiomyolipomes (*AML*), les kystes rénaux et moins fréquemment le carcinome rénal (*RCC-Renal Cell Carcinoma*).⁵ (*Figure 3*)

Figure 3 : Manifestations rénales dans la sclérose tubéreuse.



Lam H. et al.. Renal disease in tuberous sclerosis complex: pathogenesis and therapy. Nat Rev Nephrol 2018; 14: 707.

a) Représentation schématique de diverses manifestations rénales dans la sclérose tubéreuse y compris le carcinome rénal (*RCC*), les angiomyolipomes (*AML*), et les kystes rénaux (*Cysts*) b) Imagerie par résonance magnétique rénale d'un patient avec un *RCC* et un *AML* concomitants.

Enfin, l'atteinte pulmonaire principale est la lymphangioléiomyomatose (*LAM*), survenant surtout chez la femme et entraînant une dyspnée, une douleur thoracique et potentiellement une insuffisance respiratoire chronique⁴.

L'atteinte ophtalmique consiste essentiellement en des hamartomes rétiens perturbant la vision. Au niveau cardiaque, cela se caractérise par le rhabdomyome, une tumeur bénigne apparaissant chez le nourrisson et régressant le plus souvent spontanément².

Diagnostic et Critères

Le diagnostic de la *STB* peut se faire à tout moment dans la vie. Avant la naissance, lors d'une échographie anténatale, si un rhabdomyome cardiaque est mis en évidence, il y a 75-80% de chance de diagnostiquer une *STB*⁹.

Le diagnostic se fait avant tout sur base des manifestations cliniques et sur la présentation des signes évocateurs de la *STB*. Cependant, certains patients (des enfants le plus souvent), peuvent avoir des symptômes plus subtils. Ceci rend la maladie plus difficile à diagnostiquer et un recours à la génétique dans ce dernier cas, sera utile⁹.

Le caractère multisystémique de cette maladie nécessite une prise en charge multidisciplinaire au moment même du diagnostic. Plusieurs examens complémentaires doivent être mis en place afin de confirmer le diagnostic ou de trouver une éventuelle complication de la maladie. La peau peut être examinée à la recherche de taches achromiques par lumière de Wood. La réalisation d'un fond d'oeil pour rechercher des hamartomes rétiens, une échographie rénale à la recherche des *AML*, de tumeurs et des kystes rénaux, une résonance magnétique recherchant des lésions évocatrices comme des tubers corticaux, des *NSE* et des *SEGA*, un électroencéphalogramme en cas de crises épileptiques et un scanner pulmonaire pour rechercher une *LAM*, peuvent être proposés afin de confirmer le diagnostic clinique¹⁰.

Le « 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Group » a effectué quelques changements fondamentaux aux critères précédents du diagnostic de la *STB* mis en place en 1998⁹. L'identification d'une mutation reconnue comme pathogène dans un des deux gènes suffit à établir le diagnostic de *STB*.

Figure 4: Critères diagnostiques cliniques majeurs et mineurs de la *STB*

B. Critères diagnostiques cliniques

Critères majeurs

1. Macules hypopigmentées (≥3, minimum 5mm de diamètre)
2. Angiofibromes (≥3) ou plaque céphalique fibreuse
3. Fibromes unguéaux (≥2)
4. Plaque « peau de chagrin »
5. Hamartomes rétiens multiples
6. Dysplasies du cortex cérébral*
7. Nodules sous-épendymaires
8. Astrocytome sous épendymaire à cellules géantes (SEGA)
9. Rhabdomyome cardiaque
10. Lymphangioloïomyomatose (LAM)**
11. Angiomyolipomes (AML) (≥2)**

Critères mineurs

1. Lésions cutanées hypopigmentées en « confettis »
2. Puits de l'émail dentaire (>3)
3. Fibromes intra-oraux (≥2)
4. Patch achromique de la rétine
5. Multiples kystes rénaux
6. Hamartomes extra-rénaux

Diagnostic définitif : 2 critères majeurs ou un critère majeur avec ≥2 critères mineurs

Diagnostic possible : un critère majeur ou ≥ 2 critères mineurs

* Inclut les tubers et anomalies de migration de la substance blanche

** La combinaison des 2 critères cliniques majeurs (LAM et AML) sans autre critère ne permet pas de poser un diagnostic définitif.

Dekeuleneer V. et al. Les inhibiteurs mTOR :
Nouvel outil thérapeutique dans la prise en charge de la sclérose tubéreuse de Bourneville.

Néanmoins la présence d'une anomalie génétique n'est identifiée que chez 75-90% des patients atteints de *STB*, et donc un résultat négatif n'exclut pas le diagnostic⁹. Les critères du diagnostic clinique d'aujourd'hui comprennent 11 caractéristiques majeures principales et 6 facteurs mineurs⁹. (*Figure 4*)

Toutes les manifestations de la *STB* ne sont pas spécifiques à la maladie. C'est surtout l'association de plusieurs manifestations différentes qui permettront de poser le diagnostic, comme par exemple la présence d'un critère majeur et d'un critère mineur ou l'association d'un critère majeur à deux critères mineurs^{2,4,9}. Plusieurs signes cliniques comme les macules hypomelanotiques peuvent s'observer chez des personnes ayant d'autres maladies comme par exemple le vitiligo, mais aussi chez les personnes tout à fait saines.⁹ L'épilepsie peut également apparaître chez des personnes sans lésions cérébrales, néanmoins la présence d'un syndrome de West chez un nourrisson doit faire systématiquement rechercher une *STB*¹.

Au cours des dernières années, de nouvelles méthodes de séquençage à haut débit ou « massif en parallèle » ont été introduites, ce qui a permis une analyse plus approfondie de nombreuses maladies génétiques et mené à une augmentation du taux de détection des mutations non identifiables auparavant, telles que les mutations somatiques en mosaïque. Actuellement, plus de 1500 mutations différentes ont été identifiées dans les gènes *TSC1* et *TSC2*, y compris des mutations faux sens, non-sens, décalage du cadre de lecture, délétions et réarrangements¹¹.

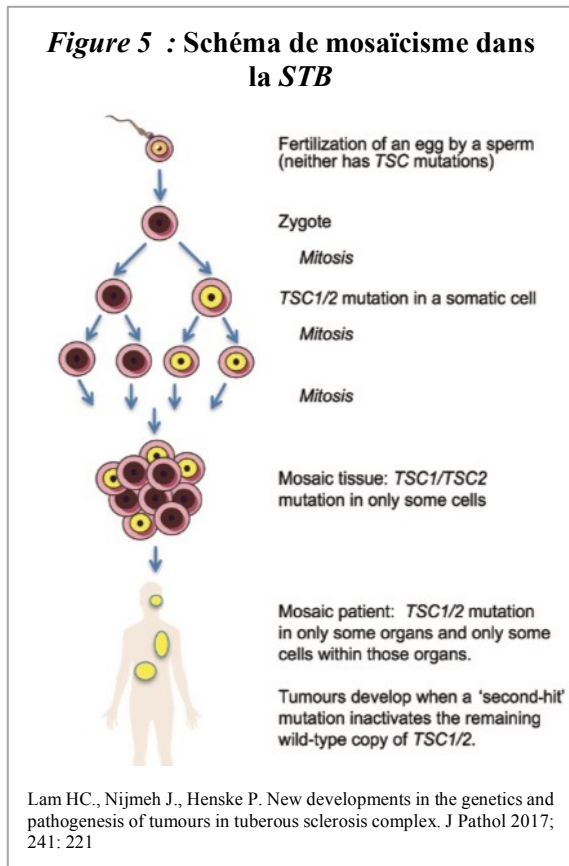
Pathogenèse

Bien que la *STB* est une affection autosomique dominante, elle est attribuée dans 2/3 des cas à des mutations de novo survenant en l'absence d'antécédents familiaux¹². Les patients sans mutation identifiées (*NMI- no mutation identified*) ou avec une forme mosaïque de la maladie, semblent avoir un phénotype clinique moins prononcé^{2,5}. (*Figure 5*)

La gravité de la maladie peut varier considérablement entre les patients, y compris pour les individus provenant de la même famille qui portent les mêmes mutations germinales⁴. Les raisons exactes ne sont pas encore entièrement comprises, mais une hypothèse plausible consisterait à s'intéresser au moment et à la fréquence de « second-hit mutations »⁵.

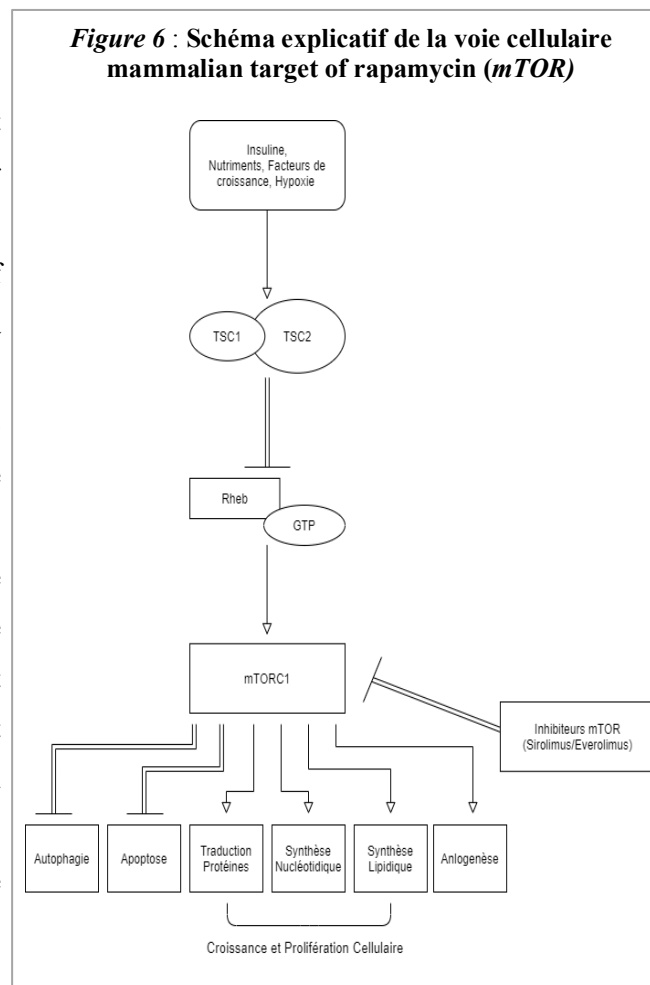
L'observation de modèles expérimentaux chez les *Drosophila melanogaster* a permis la découverte des gènes responsables de la *STB*². Le « Tuberos Sclerosis Complex 1 (*TSC1*) » est situé sur le chromosome 9 au niveau du locus q34 codant la protéine hamartine, tandis que *TSC2* est situé sur le chromosome 16 au niveau du locus 13.3 codant la tuberine^{2,4,5}. Les mutations dans le gène *TSC2* se retrouvent en majorité dans les cas sporadiques alors que les mutations de *TSC1* seront plus identifiées

chez les cas familiaux. Dans 2-3% de cas, une large délétion du gène *TSC2* peut influencer le gène adjacent, *PKDI* codant pour la polycystine, et mener à une polykystose rénale⁴.



Les protéines hamartine et tuberine interagissent ensemble, avec une grande affinité, pour former des hétéodimères². Ce complexe intracellulaire agit via une GTPase Rheb (Rheb étant actif lorsqu'il est lié au GTP) et inhibe de cette façon la voie *mTOR*. En réponse à la stimulation par des facteurs de croissance, le complexe hamartine-tuberine est phosphorylé et son activité GTPase est diminuée, tandis qu'en réponse à un stimulus tel que l'hypoxie, il est phosphorylé et son activité GTPase est augmentée⁴. Cette voie cellulaire joue un rôle central dans le contrôle de la croissance et de la prolifération cellulaire. Dès lors qu'elle est hyperactivée, elle entraîne une augmentation de la traduction de protéines, de la croissance cellulaire ainsi qu'une diminution de l'autophagie et de l'adaptation métabolique¹³. (Figure 6)

La perte d'un allèle dans le gène *TSC1* ou *TSC2* peut être suffisant pour provoquer certaines caractéristiques cliniques de la *STB*. En revanche, selon l'hypothèse classique « two-hit » de Knudson, la formation des hamartomes nécessite une inactivation somatique supplémentaire dans l'allèle restant⁵. La plupart des mutations secondaires sont de larges délétions, impliquant la perte de loci environnants, phénomène aussi nommé perte d'hétérozygotie (*LOH-Loss of Heterozygosity*). La perte d'hétérozygotie dans les gènes *TSC1* ou *TSC2* a été observée de façon considérable dans la majorité des rhabdomyomes, les trois lignées des *AML*, les *SEGA* et la *LAM*².



Traitement

Les traitements actuels de la maladie sont surtout symptomatiques, prenant en charge chaque manifestation individuellement. Les inhibiteurs allostériques du complexe *mTOR*, (les rapalogues)¹⁴, sont une nouvelle classe de médicaments ayant une action ciblée et multisystémique⁷. Ils montrent une efficacité thérapeutique sur certaines lésions comme les *AML*, *SEGA*, *LAM* et angiofibromes,¹ malgré quelques effets secondaires dont les principaux sont des infections des voies respiratoires et des stomatites⁷. Les inhibiteurs *mTOR* entraînent une réponse cytostatique, mais une thérapie continuelle est cependant nécessaire étant donné que les lésions réapparaissent à l'arrêt du traitement¹.

Manifestations Rénales

Angiomyolipomes

Les manifestations rénales dans la *STB* sont fréquentes et les angiomyolipomes sont présents chez 80% des personnes atteintes¹⁵. La présence de deux ou plusieurs *AML* constitue un critère majeur dans le diagnostic de la maladie⁹. Les *AML* associés à la *STB* sont souvent multiples, bilatéraux, ils ont tendance à croître plus rapidement que les cas sporadiques^{15,18} et à devenir symptomatiques. L'inverse se présente pour les *AML* sporadiques qui, à leur tour, ont tendance à être plus petits et uniques¹⁵.

Ces lésions sont le plus souvent asymptomatiques mais dans de rares cas, elles peuvent mener à une hémorragie rétropéritonéale fatale^{15,16}. Le risque augmente avec la taille des *AML*, à savoir >3cm et la présence des microanévrismes >5mm.^{13,15} Les *AML* sont plus sujets aux saignements chez les patients atteints de *STB* et constituent la principale cause de morbidité et de mortalité chez ces derniers¹⁵.

Le diagnostic radiologique est souvent simple mais peut devenir difficile dans le cas où le contenu de lésions est pauvre en tissu adipeux^{15,16,17}. Après diagnostic, les patients doivent être suivis régulièrement par des moyens d'imagerie et certains peuvent être mis sous traitement par inhibiteur *mTOR* afin de réduire la taille de la tumeur ainsi que le risque hémorragique¹⁵. Pour cette raison, les inhibiteurs *mTOR* sont devenus la thérapie de première ligne pour des tumeurs de diamètre >3cm et la chirurgie ainsi que l'embolisation sont souvent réservées pour les circonstances aiguës^{10,15,16}.

Figure 7 : Tomodensitométrie rénale



Angiomyolipome rénal droit classique
indiqué par la flèche.

Pradilla MJB et al. Recommendations for Imaging-Based
Diagnosis and Management of Renal Angiomyolipoma
Associated with Tuberous Sclerosis Complex. Clin Kidney
J 2017; 10: 730

Afin de réduire le risque de complications, la prise en charge de lésions rénales est nécessaire dans la STB. L'imagerie est alors essentielle pour la détection, la caractérisation, la gestion des AML, ainsi que pour l'évaluation de la réponse au traitement. Un diagnostic préopératoire précis est nécessaire pour la prévention de néphrectomies inutiles, préservant aussi de cette façon la fonction rénale¹³. Les techniques disponibles pour la mise en évidence des tumeurs rénales sont l'échographie, le scanner, et la résonance magnétique.^{10,15-18}. (Figure 7)

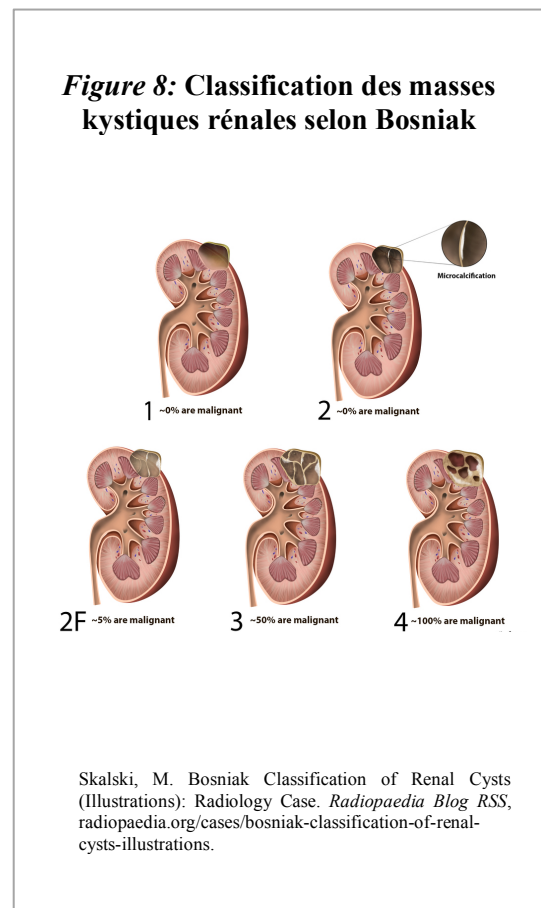
Les angiomyolipomes sont des tumeurs tri-phasiques, composées dans des proportions variables de graisse (lipomes), des vaisseaux (angio) et de muscle lisse (myo)^{16,18}. Ils sont classés en classiques ou atypiques selon leur caractéristiques radiologiques. Il n'y a pas de signe pathognomonique d'un AML, mais son contenu en graisse dans une tumeur rénale reste très suggestif¹⁵.

La biopsie est le seul moyen de confirmer un AML avec une efficacité de >92%¹⁵. Cette technique par contre n'est pas sans risques et doit être évitée chez des patients qui ont déjà une fonction rénale altérée. Un diagnostic par imagerie est donc préférable comme approche initiale, mais il faut tenir en compte la possibilité de coexistence de AML classique et atypique chez les patients STB¹⁵.

Néoplasies Rénales

Une néoplasie rénale est due au développement anormal d'un processus expansif à partir d'un des constituants du rein. Avec l'augmentation d'examen radiologiques paracliniques, le diagnostic de cancer rénal est devenu le plus souvent une découverte fortuite²⁰. La triade symptomatique typique est une hématurie, une masse palpable et une douleur lombaire. Néanmoins un contexte isolé d'hématurie, nécessite tout de même un bilan complémentaire²⁰.

La classification de Bosniak, constitue la référence pour le diagnostic d'une masse kystique du rein selon les critères morphologiques mises en évidence sur la tomodensitométrie²¹. Son objectif est de classer en différents stades les kystes atypiques, avec les stades trois et quatre nécessitant une investigation complémentaire en raison de leur haute probabilité de malignité. Les éléments clés utilisés dans cette classification comportent l'aspect homogène du kyste, la présence de



cloisonnements intra-kystiques, la présence de calcifications, l'épaisseur et le rehaussement après injection de produit de contraste de la paroi du kyste²¹. (Figure 8)

Le cancer du rein (*RCC*-renal cell carcinoma) est un cancer relativement rare avec un taux d'incidence globale estimé à 2.2% en 2018²². C'est une tumeur qui est plus fréquemment rencontrée chez les hommes avec un âge moyen de diagnostic à 65 ans. Malgré cela, des tumeurs rénales, comme par exemple le néphroblastome, peuvent survenir dans l'enfance²³.

Les tumeurs rénales malignes les plus fréquentes sont le carcinome rénal à cellules claires (*CCRCC* *Clear Cell Renal Cell Carcinoma*), le carcinome papillaire (*PRCC* *Papillary Renal Cell Carcinoma*) et le carcinome chromophile (*ChRCC* *Chromophobe Renal Cell Carcinoma*). Dans les tumeurs bénignes nous constatons l'adénome, l'oncocytome et l'angiomyolipome (*AML*)²⁴.

L'angiomyolipome épithélioïde (*eAML*) a été introduit dans la classification de l'Organisation mondiale de la Santé (*OMS*) en 2004 comme étant une variante maligne de l'*AML* classique et se retrouve plus fréquemment chez les patients avec *STB*¹⁹. C'est une lésion relativement plus grande que les autres *AML* et qui peut récidiver localement mais aussi se propager à distance¹⁸. Le diagnostic certain de cette lésion en préopératoire reste toujours un défi, une biopsie sera alors indiquée puisque d'autres lésions rénales peuvent présenter un aspect similaire en imagerie, comme le cancer papillaire, l'oncocytome, le lymphome, le léiomyome, l'adénome métanéphrique et les métastases¹⁹. Jusqu'à présent, une prise en charge spécifique des *eAML* n'existe pas. Les recommandations actuelles suggèrent une prise en charge similaire à celle du *RCC*. En raison de son caractère potentiellement plus grave, le traitement chirurgical reste le « gold standard »¹⁹.

A l'heure actuelle, de nombreux systèmes existent pour classer les néoplasies rénales. Le grade nucléaire de Fuhrman est fréquemment défini dans la pratique clinique, ainsi que le stade pTNM, qui définit l'extension tumorale²⁴. Le grade de Fuhrman définit le caractère différencié des cellules tumorales en se basant sur l'évaluation simultanée de la taille du noyau, son allure et la proéminence nucléolaire, donnant ainsi une valeur histo-pronostique²⁴. D'autres facteurs pronostiques comprennent la nécrose tumorale, l'invasion microvasculaire, le morphotype tumoral, l'état général du patient, les facteurs génétiques et les facteurs moléculaires entre autres²⁴.

Le grade de Fuhrman ne doit cependant pas être appliqué pour le carcinome à cellules chromophobes et n'est pas encore validé pour la plupart des nouveaux sous-types de carcinomes rénaux proposés par l'*OMS* en 2016.²⁵ En conséquence, l'*OMS* recommande pour le carcinome rénal à cellules claires (*CCRCC*) et le carcinome papillaire (*PRCC*) l'utilisation de « l'International Society of Urological Pathology (*ISUP*), système de gradation qui prend seulement en compte le grade nucléolaire^{23,25}. (Figure 9)

Figure 9: Système de gradation ISUP (*International Society of Urological Pathology*) pour le carcinome rénal

Grade	Definition
1	Tumour cell nucleoli invisible or small and basophilic at $\times 400$ magnification
2	Tumour cell nucleoli conspicuous at $\times 400$ magnification but inconspicuous at $\times 100$ magnification
3	Tumour cell nucleoli eosinophilic and clearly visible at $\times 100$ magnification
4	Tumours showing extreme nuclear pleomorphism and/or containing tumour giant cells and/or the presence of any proportion of tumour showing sarcomatoid and/or rhabdoid dedifferentiation

Delahunt B. et al. International Society of Urological Pathology Grading and Other Prognostic Factors for Renal Neoplasia. Eur Urol 2014; 66:796.

Lors d'une découverte d'une masse rénale, un bilan d'extension doit être effectué. Le rein est entouré de la capsule de Gerota qui retient bien les métastases, l'envahissement local va se faire vers la graisse périrénale ou les systèmes excréteurs. Une extension vers les ganglions, la veine rénale ou la veine cave inférieure permet l'essaimage à distance, raison pour laquelle les métastases vont se faire essentiellement dans le poumon et/ou le foie²⁰.

Le traitement de référence du cancer rénal est la néphrectomie, qu'elle soit radicale ou partielle²⁰. Cette dernière présente un risque plus élevé d'une récurrence tumorale, dans le cas où l'entière de la lésion n'est pas réséquée, bien que cela survient dans $<1\%$ de cas²⁶. Enlever une partie du rein présente plus de risques opératoires mais se fait dans une optique de « nephron sparing surgery », c'est-à-dire d'essayer de sauver chaque néphron, et d'enlever la totalité du rein seulement quand il n'y a pas d'autre choix¹³. C'est presque une erreur médicale selon les guidelines actuelles d'enlever un rein pour une tumeur de moins de 4-5cm²⁰.

Les cellules du tube rénal sont le plus fréquemment à l'origine des tumeurs rénales²⁷. L'analyse immunohistochimique oriente sur l'origine cellulaire responsable de la prolifération tumorale. L'analyse histologique se base sur l'observation de la population cellulaire principale (cytoplasme clair ou éosinophile) et l'architecture prédominante (acineuse, papillaire ou kystique)²⁴.

Le *RCC* est principalement sporadique mais dans 3-8% des cas, il est associé à des syndromes familiaux²². Ces syndromes prédisposent les patients, via une mutation germinale pathogène, aux tumeurs rénales ainsi qu'à d'autres manifestations extra-rénales. Dans ce cas les tumeurs sont plus souvent bilatérales ou multifocales, apparaissent plus tôt dans la vie et présentent des caractéristiques morphologiques spécifiques²².

La classification histologique des tumeurs du rein a été mise à jour par l'Organisation Mondiale de la Santé (*OMS*) en 2016, afin d'inclure des tumeurs rénales épithéliales associées aux syndromes familiaux. (*Figure 10*). Le *CCRCC* chez patients avec *VHL* syndrome, *ChRCC* chez patients avec Birt-Hogg-Dubé syndrome et Hereditary Leiomyomatosis associé-*RCC*²³.

Les patients atteints de *STB* ne semblent pas être plus à risque de développer un cancer autre que celui du rein⁶. Le cancer rénal a été bien documenté dans la littérature chez ces patients, mais comme c'est

une manifestation rare de la *STB*, l'incidence précise, les caractéristiques histologiques et son pronostic restent difficile à définir.¹³ Son incidence est estimée à 2-4%¹³, ce qui est néanmoins supérieur à celle retrouvée dans la population générale²⁸.

Les néoplasies rénales chez les patients atteints de *STB* sont diagnostiquées plus fréquemment chez les patients atteints de mutations *TSC1*⁶ et ont tendance à être multifocales et bilatérales. Et contrairement à ce qu'il en est pour les cas sporadiques, une prédominance féminine est observée et le diagnostic sera fait plus tôt dans la vie du patient, avec des cas décrits chez les jeunes enfants et même les nourrissons¹³.

Contrairement à de nombreux syndromes héréditaires avec atteinte rénale, un seul type histologique est observé, le *RCC*. Ceux associés à la *STB* ont une plus grande hétérogénéité²⁹. Plusieurs types histologiques ont été signalés, les plus fréquents étant le carcinome à cellules claires, le carcinome papillaire, le carcinome chromophile et l'oncocytome¹³.

Cette hétérogénéité dans les néoplasies rénales liées à la *STB*, ainsi que le diagnostic complexe des angiomyolipomes pauvres en graisse et des angiomyolipomes épithélioïdes, rendent difficile les tentatives d'une catégorisation définitive de ces néoplasies.

Figure 10: Classification de tumeurs rénales de l'OMS 2016

Renal cell tumours		Mesenchymal tumours occurring mainly in adults	
Clear cell renal cell carcinoma	8310/3	Leiomyosarcoma	8890/3
Multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential	8316/1*	Angiosarcoma	9120/3
Papillary renal cell carcinoma	8260/3	Rhabdomyosarcoma	8900/3
Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinoma	8311/3*	Osteosarcoma	9180/3
Chromophobe renal cell carcinoma	8317/3	Synovial sarcoma	9040/3
Collecting duct carcinoma	8319/3	Ewing sarcoma	9364/3
Renal medullary carcinoma	8510/3*	Angiomyolipoma	8860/0
MIT family translocation renal cell carcinomas	8311/3*	Epithelioid angiomyolipoma	8860/1*
Succinate dehydrogenase-deficient renal carcinoma	8311/3	Leiomyoma	8890/0
Mucinous tubular and spindle cell carcinoma	8480/3*	Haemangioma	9120/0
Tubulocystic renal cell carcinoma	8316/3*	Lymphangioma	9170/0
Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma	8316/3	Haemangioblastoma	9161/1
Clear cell papillary renal cell carcinoma	8323/1	Juxtaglomerular cell tumour	8361/0
Renal cell carcinoma, unclassified	8312/3	Renomedullary interstitial cell tumour	8966/0
Papillary adenoma	8260/0	Schwannoma	9560/0
Oncocytoma	8290/0	Solitary fibrous tumour	8815/1
Metanephric tumours		Mixed epithelial and stromal tumour family	
Metanephric adenoma	8325/0	Cystic nephroma	8959/0
Metanephric adenofibroma	9013/0	Mixed epithelial and stromal tumour	8959/0
Metanephric stromal tumour	8935/1	Neuroendocrine tumours	
Nephroblastic and cystic tumours occurring mainly in children		Well-differentiated neuroendocrine tumour	
Nephrogenic rests		Large cell neuroendocrine carcinoma	
Nephroblastoma	8960/3	Small cell neuroendocrine carcinoma	
Cystic partially differentiated nephroblastoma	8959/1	Pheochromocytoma	
Paediatric cystic nephroma	8959/0	8700/0	
Mesenchymal tumours		Miscellaneous tumours	
Mesenchymal tumours occurring mainly in children		Renal haematopoietic neoplasms	
Clear cell sarcoma	8964/3	Germ cell tumours	
Rhabdoid tumour	8963/3	Metastatic tumours	
Congenital mesoblastic nephroma	8960/1		
Ossifying renal tumour of infancy	8967/0		

The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) [917A]. Behaviour is coded /0 for benign tumours, /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour, /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia, and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification [756A], taking into account changes in our understanding of these lesions. *New code approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O.

Moch H et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. Eur Urol 2016; 70: 94.

Matériel et Méthodes

Nous avons effectué une étude rétrospective afin d'évaluer le taux d'incidence et les caractéristiques des néoplasies rénales, dans une cohorte de 110 patients atteints de *STB*.

Après l'approbation du comité d'éthique hospitalo-facultaire, les dossiers médicaux de patients, disponibles électroniquement sur le logiciel « Médical Explorer », ont été examinés et résumés rétrospectivement.

Les patients de tous âge et sexe confondus suivis aux *Cliniques Universitaires Saint-Luc* avec un diagnostic définitif ou possible de sclérose tubéreuse, selon les recommandations de la « *2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference* »⁹, ont été inclus dans cette étude. La date limite d'inclusion a été fixé au 01/03/2020 et les données des patients décédés ont été mises à jour lors de leur dernière consultation.

Les résultats des analyses génétiques à la recherche de mutations dans les gènes *TSC* des patients, ont été récupérés via « Medical Explorer » et le réseau santé Wallon. Les patients ont ensuite été répartis en 4 différentes catégories, à savoir ceux avec mutation *TSC1*, avec une mutation *TSC2*, sans mutation identifiée (*NMI-no mutation identified*) et sans ADN disponible.

Toutes les néoplasies rénales (n=11) chez les huit patients atteints de *STB*, ont été détectées par des moyens d'imagerie médicale et confirmées par analyse anatomopathologique et immunohistochimique. Les huit patients inclus avaient un diagnostic de néoplasie rénale et six de ces patients avaient du matériel histologique disponible. Tous les patients ont subi un traitement chirurgical par néphrectomie partielle ou radicale. Les protocoles anatomopathologiques ont été fournis par les Cliniques Universitaires Saint-Luc (n=6), l'UZ Leuven (n=1), le Centre Hospitalier de Wallonie Picarde (n=1) et le CHU de Liège (n=1). Le protocole anatomopathologique n'était pas disponible pour deux patients (n=2).

Les paramètres cliniques des patients avec une néoplasie rénale ont été enregistrés. Ceux-ci regroupent les antécédents familiaux, les manifestations neurologiques et/ou cutanées et/ou rénales, la présence d'une néoplasie autre que rénale. Et ils comprennent également la latéralité de la tumeur, l'âge de son apparition, les manifestations cliniques menant au diagnostic, le traitement effectué, le bilan d'extension et enfin le suivi (statut vital/ présence de métastases ou récurrence).

Pour chaque tumeur nous avons rapporté: a) la taille, b) l'aspect macroscopique, c) l'aspect microscopique des cellules, du cytoplasme, et du noyau d) l'aspect du parenchyme rénal et la présence ou absence des angiomyolipomes/kystes rénaux, e) le diagnostic histologique et f) le stade.

Toutes les tumeurs disponibles ont été reclassées selon la 8^{ème} édition de l'« *American Joint Committee for Cancer Staging* » et catégorisées selon la classification actuelle proposée par l'OMS en 2016. L'*ISUP* (*The International Society of Urological Pathology*), système de grade nucléolaire a été appliqué chez les carcinomes chromophobes et les carcinomes papillaires.

Toutes les lames optiques et blocs représentatifs de tumeurs disponibles (Cliniques Universitaires Saint-Luc n=6) ont été revus par une anatomopathologiste néphrologique expérimentée, la Professeure Aydin. Toutes les tumeurs évaluées étaient fixées au formol et ont été incorporées dans la paraffine (*FFPE*). Une analyse immunohistochimique a été réalisée sur les lames disponibles (n=6), quand cela a été jugé nécessaire. Dans le cas où cette analyse a été effectuée lors du diagnostic initial, une révision de celle-ci a été réalisée et les images prises ont toutes le même agrandissement (20x).

Les anticorps CK7, CD117, HMB45, PAX8, CK20, CKAE1/AE3, Actine A, Vimentine et CD10 ont été utilisés, le cas échéant, pour l'analyse immunohistochimique et ceci en fonction de l'aspect de la tumeur. Nous avons par la suite comparé nos résultats avec le profil immunohistochimique de tumeurs épithéliales principales du rein comme décrit dans la littérature.

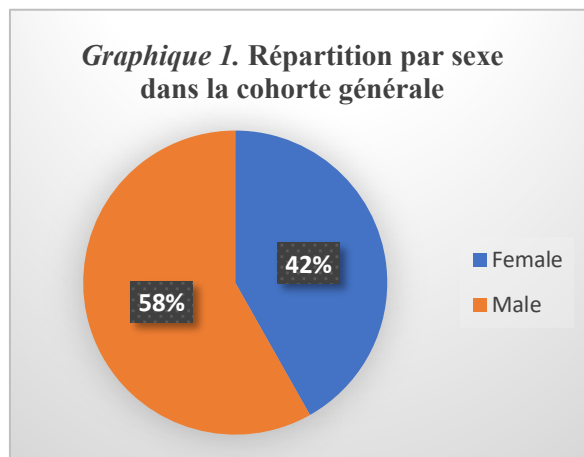
Afin de comparer nos données à la littérature scientifique sur le carcinome rénal chez les patients atteints de *STB*, nous avons effectué une recherche électronique sur la plateforme « PubMed » avec les termes : « *TSC, tuberous sclerosis complex, malignancy, neoplasia, cancer, tumour* ». Nous avons par la suite revu les articles pertinents qui sont cités dans la bibliographie.

Nous avons comparé la prévalence, l'âge au moment du diagnostic de cancer, le sexe et la présence de mutation *TSC1* ou *TSC2* des patients dans notre cohorte à ceux de la littérature scientifique, afin de mettre en évidence des associations possibles avec le développement de tumeurs malignes chez ces patients.

Selon le système de classification susmentionné, les tumeurs qui morphologiquement ne présentaient pas de critères spécifiques, ont initialement été désignées comme *RCC* inclassables. Des tentatives ont été faites dans un second temps pour regrouper ces tumeurs dans des catégories plus définitives si une caractéristique significative, qu'elle soit morphologique et/ou immunohistochimique, était observée.

Résultats

Nous avons inclus dans notre étude cent-dix patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville, âgés de 14 mois à 73 ans. L'âge médian était 33 ans et 86 patients (78%) avaient plus de 18 ans. Le *Graphique 1* démontre la répartition par sexe dans la cohorte générale, présentant une prédominance masculine avec 64 hommes (58%) et 46 femmes (42%).



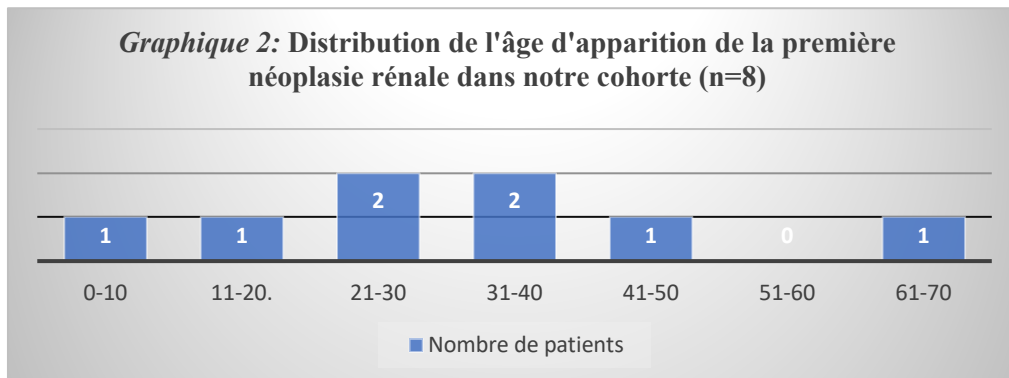
Des tests moléculaires à la recherche d'une mutation pathogène dans les gènes *TSC1* et *TSC2*, ont été effectués chez 80/110 (73%) de patients. Parmi les patients avec des résultats génétiques disponibles, des mutations dans le gène *TSC1* ont été identifiées chez 23/80 (29%) patients, chez 53/80 (66%) dans le gène *TSC2* et pas de mutation identifiée (*NMI- no mutation identified*) chez 4/80 (5%) de patients. Trois patients avaient ainsi une polykystose rénale (syndrome des gènes contigus). Le reste des patients ont été diagnostiqués par des antécédents familiaux et par l'association de plusieurs manifestations cliniques.

Après révision des dossiers médicaux de l'ensemble de notre cohorte, nous avons retrouvé huit individus sur les cent-dix (7.3%), ayant développé une forme de néoplasie rénale au cours de leur vie. Cette deuxième cohorte, atteinte de cancer rénal, montre une prédominance féminine avec un ratio masculin/féminin de 2:6 (n=8).

Des tests génétiques ont été effectués chez quatre patients dans cette cohorte, et une mutation pathogène dans le gène *TSC2* a été mise en évidence chez trois d'entre eux. Une mutation pathogène n'a pas pu être identifiée chez le quatrième patient. Le reste des patients ont été diagnostiqués sur base des antécédents familiaux et des symptômes cliniques. Trois individus (37.5%) avaient des antécédents familiaux de sclérose tubéreuse tandis que les cinq autres avaient une forme sporadique de la maladie. Sept patients avaient une insuffisance rénale chronique (tous stades confondus de la maladie) et seulement un patient gardaient une fonction rénale correcte (eDFG>90ml/min). Par ailleurs, la moitié de la cohorte est arrivée à une insuffisance rénale terminale ayant nécessité un recours à l'hémodialyse et/ou à une transplantation, d'une part due à la sclérose tubéreuse elle-même mais aussi aux nombreuses résections tumorales.

Tous les patients avec une néoplasie rénale présentaient des lésions neurologiques, cutanées et rénales concomitantes, compatibles avec les manifestations cliniques de la *STB*. (*Tableau 1*)

Toutes les tumeurs rénales se sont développées chez des patients adultes, à l'exception de deux patients qui avaient dix et quatorze ans respectivement au moment de la résection. (*Graphique 2*) L'âge moyen auquel les patients de notre cohorte ont subi leur première résection tumorale était de 32 ans (10 à 62 ans). Trois patients sont en vie, un patient n'a pas continué son suivi et quatre patients de notre cohorte sont décédés. L'âge moyen des patients en vie est de 33.7 ans (intervalle de 11 à 48 ans), en revanche, l'âge moyen des patients décédés est de 53.5 ans (intervalle de 41 à 65 ans). Deux patients sont décédés des suites de leur maladie oncologique et les deux autres de cause inconnue. (*Tableau 2*)



Le diagnostic de cancer rénal chez la majorité des patients 5/8 (62.5%) a été fait fortuitement sur base d'imagerie médicale, lors du suivi de la sclérose tubéreuse. Trois de ces patients ont été diagnostiqués atteint d'une sclérose tubéreuse lors de ce bilan. Deux autres patients ont présenté des symptômes cliniques tels que: des douleurs dans les flancs avec la palpation d'une masse, menant à la réalisation d'un bilan complémentaire. Tous les patients ont subi un traitement chirurgical pour leurs tumeurs par néphrectomie totale ou partielle.

Initialement, cinq patients avaient été directement traités par néphrectomie totale alors que les trois autres avaient subi une néphrectomie partielle. La prise en charge post néphrectomie était assurée pour tous les patients par imagerie médicale, avec un taux de survie à 5 ans de 86% (n=6/7). (*Tableau 2*)

D'autres tumeurs malignes, non-rénales, ont été mises en évidence chez deux des huit patients (25%) de notre cohorte. Nous avons identifié les types suivants: un carcinome papillaire de la thyroïde et un cancer du sein. Les enfants ont exclusivement une néoplasie rénale.

Tableau 1. Caractéristiques cliniques générales des patients avec une néoplasie rénale					
Âge moyen à la première résection	Ratio Homme/Femme	Antécédents Familiaux	Mutation identifiée	IRT*	Âge moyen des patients en vie
32 ans (10 à 62)	2:6	3/8 (37.5%)	3/8 (37.5%)	4/8 (50%)	33.7 ans (11 à 48)
Lésions STB					
Neurologiques^a	Cutanées^b		Rénales^c		
100%	100%		100%		

*IRT= *Insuffisance Rénale Terminale* ^aEpilepsie, nodules sous-épendymaires, tubers corticaux, calcifications cérébrales. ^bMacules hypomélanoïtiques, angiofibromes, peau de chagrin, fibro-kératomes unguéaux. ^c Angiomyolipomes, kystes.

A part ces néoplasies rénales, tous les patients dans notre cohorte présentaient d'autres manifestations rénales. Nous avons enregistré comme manifestations fréquentes des nombreux angiomyolipomes, parfois bilatéraux, des kystes rénaux et une fonction rénale altérée. Les symptômes cliniques les plus courants rencontrés dans les dossiers médicaux comprenaient une douleur au niveau des flancs, une tension artérielle élevée, des hémorragies rétro-péritonéales et une hématurie microscopique. (Tableau 3) Trois des huit patients avaient des angiomyolipomes avec un diamètre supérieur à trois centimètres. Deux de ces patients ont dû être traités par embolisation en urgence à cause d'une hémorragie rétro-péritonéale menaçante, et le troisième a été mis sous traitement par un inhibiteur de la voie *mTOR* (*Rapamycine* = *Sirolimus*), afin de diminuer la taille de ses angiomyolipomes et donc le risque hémorragique.

Des manifestations neurologiques y compris les tubeurs corticaux, les nodules sous-épendymaires, les calcifications cérébrales, une épilepsie et un retard mental léger ont été retrouvés parmi les patients de notre cohorte. L'épilepsie était la manifestation neurologique la plus fréquente présente, retrouvé chez cinq patients et diagnostiqué avant l'âge de six ans. Le traitement le plus couramment utilisé était la Depakine (acide valproïque) et le Keppra (levetiracetam). Aucun astrocytome à cellules géantes (*SEGA-SubEpendymal Giant cell Astrocytoma*) a été retrouvé dans notre cohorte.

Au niveau cutané, tous les patients ont présentés des lésions telles que : des angiofibromes, des macules hypomélanoïtiques, des fibromes unguéaux et la peau de chagrin. La manifestation dermatologique la plus fréquemment observée dans notre cohorte était les angiofibromes du visage pour lesquels un patient a reçu un traitement par Rapamycine topique 0.1%.

Toutes les biopsies rénales ont été effectuées après la mise en évidence par imagerie d'un processus expansif de nature suspecte. Les lames optiques ou blocs représentatifs de tumeurs ont été disponibles pour révision pour (6/11) des tumeurs ainsi qu'un protocole histologique détaillé pour (9/11) des tumeurs.

La taille moyenne des tumeurs était 33.5mm (intervalle de 17mm-70 mm). Aucun patient a présenté une néoplasie rénale bilatéral ni multiple, concomitante, mais une tumeur métachronique a été diagnostiquée

chez trois patients, plus de six mois après leur néphrectomie initiale. Le stade tumoral variait entre pT1a à pT3b avec un grade anaplasique maximal au stade deux, une invasion extrarénale a été observée seulement chez un patient, et une atteinte ganglionnaire dans un autre. Des kystes et des angiomyolipomes ont été observés adjacentes aux tumeurs dans tous les cas. A noter aussi un cas associé à une dysplasie rénale et un autre à une hyalinose segmentaire et focale.

Le type histologique de cancer le plus fréquemment retrouvé dans notre cohorte était le carcinome rénal (*RCC*) (n=10/11). Six sous-types distinctes ont été identifiés, y compris le carcinome rénal inclassable (n=3), le carcinome à cellules claires (*CCRCC*) (n=2), le carcinome papillaire à cellules claires (*pCCRCC*) (n=3), le carcinome chromophile (*ChRCC*) (n=1), l'oncocytome (n=1) ainsi qu'un liposarcome (tumeur mésoenchymateuse) (n=1). A noter que aucun angiomyolipome épithélioïde (*eAML*) a été retrouvé parmi nos patients. (Tableau 4)

Tableau 2. Caractéristiques cliniques individuels des patients avec une néoplasie rénale

P	Âge ^a	Sexe	Mutation TSC	Antécédents Familiaux	Manifestations Neurologiques	Manifestations Cutanées	Fonction rénale ^b	AML ^c	Suivi
1	10	F	TSC2	Non	Épilepsie, Syndrome de West, Nodules sous-épendymaires, Enseignement Spécialisé	Angiofibromes, Macules hypomélanotiques	eDFG 85ml/min/1.73m ²	Oui	En vie (11)
2	32	F	TSC2	Oui	Épilepsie, Syndrome de West, Tubers Corticaux, Retard mental léger	Angiofibromes, Macules hypomélanotiques, Peau de chagrin	eDFG 108ml/min/1.73m ²	Oui	En vie (42)
3	29	F	NMI	Non	Calcifications cérébrales sans épilepsie	Angiofibromes, Macules hypomélanotiques, Fibromes unguéaux.	eDFG 57ml/min/1.73m ²	Oui >3cm	Perdue du suivi (66)
4	47	F	/	Oui	Calcifications cérébrales, sans épilepsie	Angiofibromes, fibromes unguéaux, Peau de chagrin	eDFG 35ml/min/1.73m ²	Oui	Décédée (58)
5	38	F	/	Non	Calcifications cérébrales, épilepsie	Angiofibromes, Fibromes unguéaux, Peau de chagrin	HD (43)/TP(48)	Oui	Décédée (50)
6	14	F	TSC2	Non	Épilepsie, Tubers corticaux, nodule sous-épendymaires, Retard mental léger	Angiofibromes	HD (44)/Liste pour TP	Oui >3cm	En vie (48)
7	62	M	/	Oui	Nodules sous-épendymaires	Angiofibromes, Fibromes unguéaux	HD (64)	Oui	Décédée (65)
8	24	M	/	Non	Epilepsie, tubers corticaux	Angiofibromes	HD (40)	Oui >3cm	Décédée (41)

P= patient, ^aAge à la première résection de la néoplasie rénale, ^beDFG= Débit de filtration glomérulaire estimé (dernier valeur du suivi), ^cAML=Angiomyolipome, HD=Hémodialyse (âge du patient à l'initiation du traitement), TP=Transplantation Rénale (âge du patient à la transplantation), NMI=No mutation Identified

Patient 1

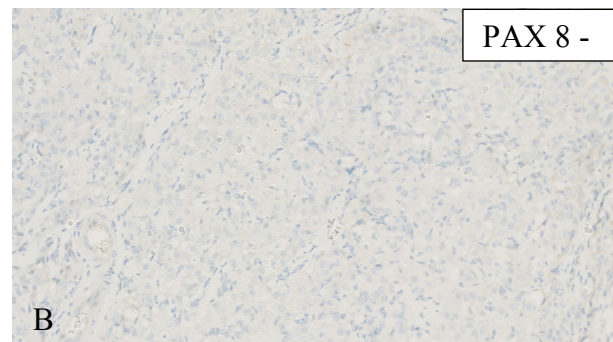
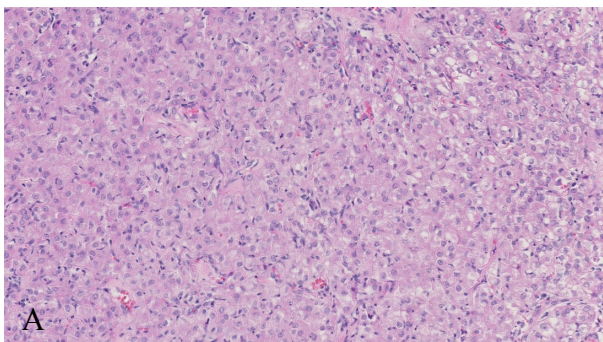
Une sclérose tubéreuse a été soupçonnée chez cette patiente lors d'un examen anténatal, suite à la mise en évidence d'un rhabdomyome cardiaque. A trois mois de vie, elle a présenté un Syndrome de West, une forme rare d'épilepsie du nourrisson, menant à une analyse génétique à la recherche d'une mutation pathogène. Une mutation au niveau du gène *TSC2* a pu être retrouvée alors qu'il n'y a aucun autre membre de sa famille atteint.

Au niveau dermatologique, elle présente des macules hypomélanotiques et des multiples angiofibromes faciaux, apparus à quatre mois de vie et actuellement sous traitement par Rapamycine topique. Elle est par ailleurs en enseignement spécialisé et est suivie en neuropédiatrie pour son épilepsie et des nodules sous-épendymaires. Au niveau rénal, elle a une dysplasie du rein droit, des angiomyolipomes bilatéraux multiples et des kystes au niveau de son rein gauche.

A l'âge de 10 ans, lors d'un examen radiologique dans le cadre de son suivi rénal, une masse charnue d'allure maligne au niveau du rein droit a été découverte. Par la suite, une néphrectomie droite a été effectuée, confirmant ainsi la présence d'un carcinome rénal. Elle garde une fonction rénale stable trois mois après sa néphrectomie, avec un débit de filtration glomérulaire (*eDFG*) à 85ml/min/1.73m² et bilan d'extension négatif.

Diagnostic anatomopathologique:

Il s'agit d'un carcinome rénal inclassable, mesurant 26 x 25 x 20mm, ayant un aspect macroscopique blanchâtre, nodulaire et hétérogène. Au centre de la lésion, une zone cicatricielle fibreuse est observée contenant des remaniements inflammatoires et macrophagiques. Plusieurs angiomyolipomes de taille variable sont présents dans le parenchyme ainsi que des foyers évocateurs de dysplasie rénale. Les cellules sont arrondies, avec un noyau rond contenant une chromatine fine et parfois nucléolé. Le cytoplasme est modérément abondant, amphophile (éosinophile et basophile) et parfois clarifié. L'index de prolifération est faible. Au niveau immunohistochimique, au sein de la lésion principale, les anticorps CK7, CD117, HMB45, PAX8, CK20, CKAE1/AE3, Actine A, Vimentine sont tous négatifs sauf le CD10. (*Image B*) Le stade TNM est pT1a (sans envahissement de la graisse péri-rénale ou du hile).



Patiente 2

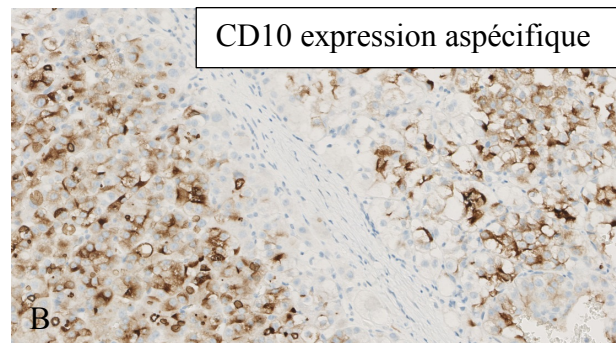
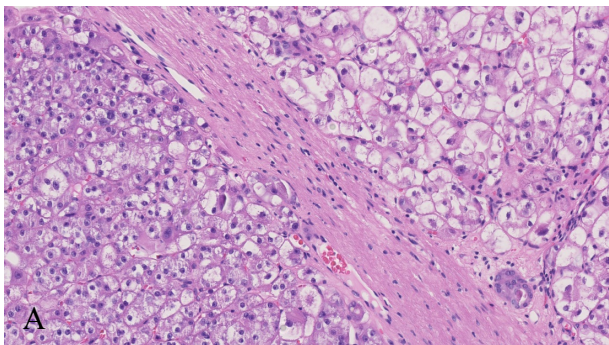
Cette patiente, tout comme son frère, a hérité de son père une mutation au niveau du gène *TSC2*. Elle présente des lésions cutanées multiples, telles que des macules hypomélanotiques, une peau de chagrin et des angiofibromes faciaux.

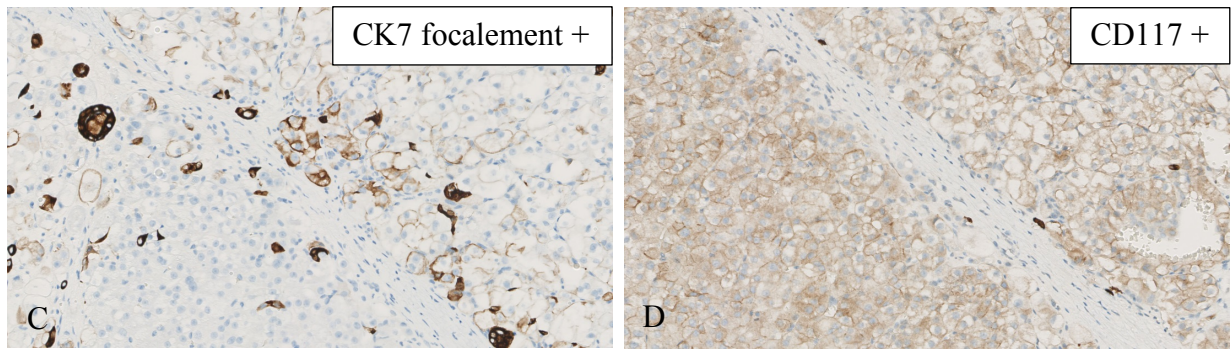
Au niveau neurologique elle manifeste un retard mental léger, des tubers corticaux et une épilepsie réfractaire depuis son enfance. Elle est actuellement sous bithérapie par Keppra (levetiracetam) et Lamictal (lamotrigine).

À l'âge de 32 ans, elle a bénéficié d'une néphrectomie partielle droite pour une néoplasie découverte lors d'un bilan de suivi rénal pour ses angiomyolipomes bilatéraux. Son bilan d'extension initial était négatif mais deux ans plus tard, sur le scanner de contrôle, une image suspecte de récurrence a été mise en évidence. Elle a eu une deuxième néphrectomie partielle mais jusqu'à présent (huit ans après la dernière résection), son bilan de suivi reste négatif. Elle garde une fonction rénale stable avec un eDFG à 108ml/min/1.73m².

Diagnostic anatomopathologique- Première résection:

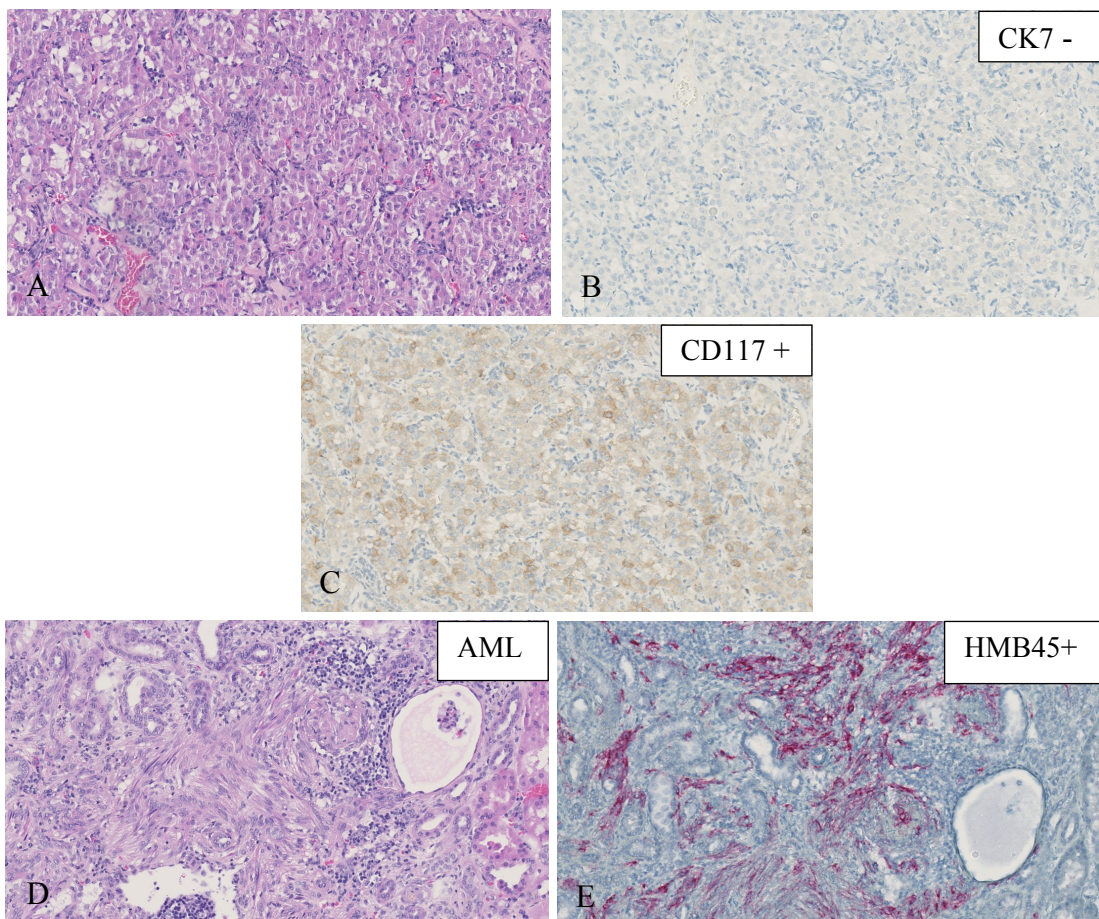
Il s'agit d'un carcinome rénal chromophile (*ChRCC*), mesurant 20 x 17 x 23mm, dont l'aspect macroscopique est nodulaire et de couleur beige. La lésion est encapsulée par endroits. La tumeur est constituée de travées de cellules de taille intermédiaire à grande, avec un cytoplasme clarifié, éosinophile et réticulé. Le noyau est par endroits fortement atypique et parfois binucléé. Aucune mitose n'est identifiée. Le parenchyme rénal est oedémateux par endroits et renferme des structures vasculaires. (*Image A*) Les examens immunohistochimiques réalisés révèlent une expression essentiellement cytoplasmique de CD10 avec focalement par endroits un marquage membranaire (*Image B*). La CK7 est focalement exprimée (*Image C*) ainsi que le CD117 de manière faible (*Image D*). Le stade TNM est pT1a N0 (absence d'envahissement ganglionnaire).





Diagnostic anatomopathologique- Deuxième résection:

Il s'agit d'un oncocytome, mesurant 17 x 6mm, ayant un aspect macroscopique nodulaire, de couleur beige. La lésion intéresse une prolifération de cellules tumorales de taille intermédiaire à grande, d'aspect oncocytaire, caractérisées par un cytoplasme acidophile, au noyau augmenté de volume et irrégulier de contour, à chromatine assez fine et présentant un petit nucléole. Ces cellules tumorales forment des amas compacts (*Image A*). Nous observons également de nombreuses vacuoles entremêlées à ces cellules éosinophiles et un stroma présentant une vascularisation assez fine (composante angiomyolipomateuse exprimant en immunohistochimie HMB45+ (*Image E*)). Les cellules néoplasiques présentent le profil suivant : CD117 positif et CD10, HMB45, CK7 négatifs. (*Images B-C-D*) Il n'y a pas de perméations vasculaires ni d'infiltration de la capsule rénale. Les marges de résection chirurgicales sont saines.



Patiente 3

La patiente est atteinte d'une *STB* ayant été diagnostiquée à l'âge de 28 ans suite à une symptomatologie principalement rénale. Malgré l'absence d'identification d'une mutation pathogène à l'analyse génétique réalisée en 2009, elle est la seule de sa famille à présenter des symptômes.

A l'âge de 28 ans, suite à des multiples angiomyolipomes volumineux, elle a eu une néphrectomie gauche indemne de cancer. Un an plus tard, dans le cadre d'une néoplasie rénale découverte lors du bilan de suivi, elle a subi une néphrectomie partielle droite. Son bilan d'extension était négatif et il n'y a pas eu de récurrence par après.

Au niveau cutané elle présente des angiofibromes au niveau du visage, des macules hypomélanotiques et des tumeurs unguéaux-fibreux. Sur le plan neurologique, l'imagerie cérébrale montre des calcifications cérébrales bien que la patiente n'ait jamais présenté d'épilepsie.

A présent, elle a des multiples *AML* droits d'une taille supérieure à trois centimètres avec des micro-anévrysmes ayant justifié l'introduction d'un traitement par Rapamune (*sirolimus*). Suite à l'apparition d'une pneumonie lobaire, ce traitement avait dû être arrêté.

Elle a par ailleurs été atteinte d'un cancer du sein à l'âge de 61 ans qui a été traité par tumorectomie, radiothérapie et hormonothérapie. Lors de la dernière consultation, sa fonction rénale était stable avec un eDFG à 57ml/min/1.73m².

Diagnostic anatomopathologique :

Il s'agit d'un liposarcome bien différencié, mesurant 70 x 40 x 45mm, d'aspect encapsulé, dont la surface externe est bosselée. La tumeur est constituée par une prolifération d'adipocytes d'aspect variable. A côté de cellules matures, bénignes, des lipoblastes sont identifiés montrant des noyaux hypertrophiés et irréguliers, parfois multiples. Au sein de ce tissu grasseux, de nombreux vaisseaux sont présents, bordés par un simple endothélium. Il existe des vastes foyers hémorragiques ainsi que des plages fibroblastiques.

Patiente 4

La patiente fait partie d'une famille dont plusieurs membres sont atteints de différentes manières sans qu'il y ait une analyse génétique disponible. Au niveau cutané, la patiente présente des angiofibromes faciaux, des macules hypomélanotiques, une peau de chagrin et des angiofibromes unguéaux. Sur le plan neurologique, elle a des calcifications intracérébrales asymptomatiques, mises en évidence par *IRM* cérébrale.

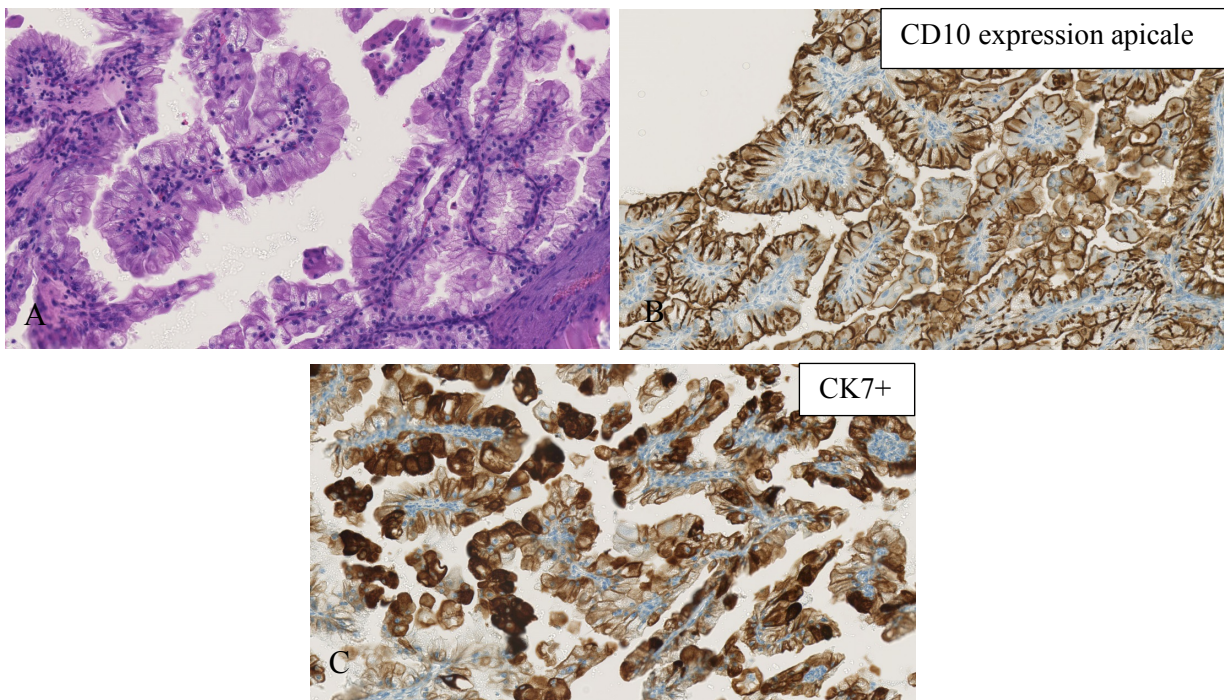
D'un point de vue chirurgical, elle a subi une néphrectomie gauche à l'âge de 47 ans pour un carcinome rénal à cellules claires, mal différencié avec plage sarcomatoïde, (matériel histologique indisponible),

suivi d'une néphrectomie partielle droite dix ans plus tard, pour une kyste volumineuse comprenant un bourgeonnement charnu et hypervascularisé.

Elle était suivie régulièrement en consultation pour une insuffisance rénale fonction rénale de stade IIIb avec un filtration glomérulaire estimée à 35ml/min/1.73m² à la dernière consultation, et des kystes résiduels asymptomatiques au niveau du rein droit. En 1996, à l'âge de 58 ans, elle est malheureusement décédée de cause non connue.

Diagnostic anatomopathologique :

Il s'agit d'un carcinome rénal papillaire à cellules claires de 20 mm de grand axe et de grade anaplasique II. Cette lésion bien encapsulée présente des petits bourgeons néoplasiques qui s'enfoncent dans le parenchyme rénal avoisinant. La prolifération tumorale est constituée de structures papillaires, largement vascularisées, tapissées de grandes cellules claires polygonales, au noyau volumineux, hyperchromatique, modérément polymorphe et nucléolé. En immunohistochimie, les cellules tumorales expriment CD10 à leur pôle apical et la CK7 de manière plus diffuse. CD117 s'est révélé négatif. Deux ganglions lymphatiques sont exempts d'infiltration tumorale. Le stade TNM est de pT1a N0. (*Images A-B-C*)



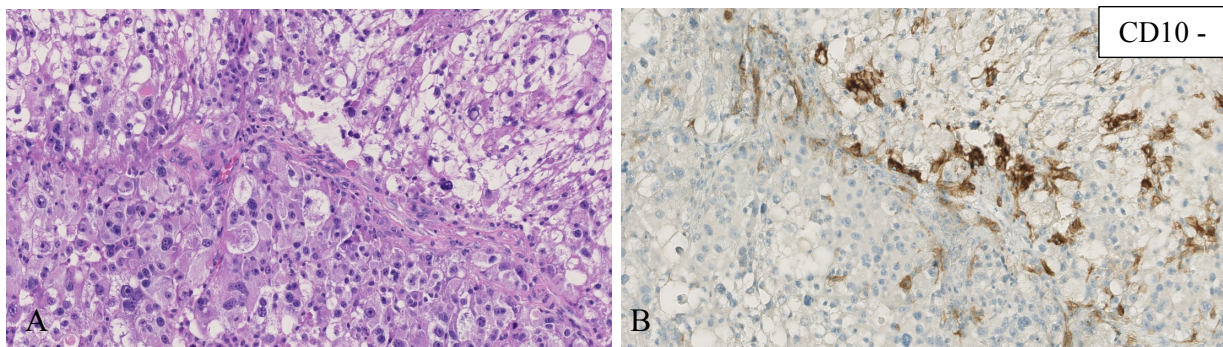
Patient 5

La patiente a été diagnostiquée de sclérose tubéreuse à 38 ans après la découverte d'une néoplasie rénale et malgré la présence d'une épilepsie symptomatique jusqu'à l'âge de 6 ans associée à des lésions cutanées (angiofibromes, peau de chagrin, fibromes unguéaux). Il n'y a pas de test génétique disponible pour cette patiente.

À l'âge de 38 ans, elle a subi une néphrectomie gauche pour une néoplasie rénale métastatique au niveau ganglionnaire, découverte lors d'un bilan d'hypertension artérielle. Par la suite, elle a développé des larges kystes sur le rein controlatéral, qui ont rapidement détruit sa fonction rénale. Elle a été prise en dialyse à 43 ans, et a bénéficié d'une transplantation rénale à l'âge de 48 ans. Elle est malheureusement décédée à l'âge de 50 ans, suite à une récurrence de son cancer primitif en forme de carcinose péritonéale diffuse.

Diagnostic anatomopathologique :

Il s'agit d'un carcinome rénal mal différencié avec plage sarcomatoïde, inclassable et expression immunohistochimique négative pour CD10. (*Images A-B*)



Patient 6

La patiente a été diagnostiquée de *STB* à l'âge de 18 ans et présente des manifestations neurologiques, pulmonaires, dermatologiques et rénales. Une mutation au niveau du gène *TSC2* a pu être mise en évidence sans histoire familiale préalable décelée.

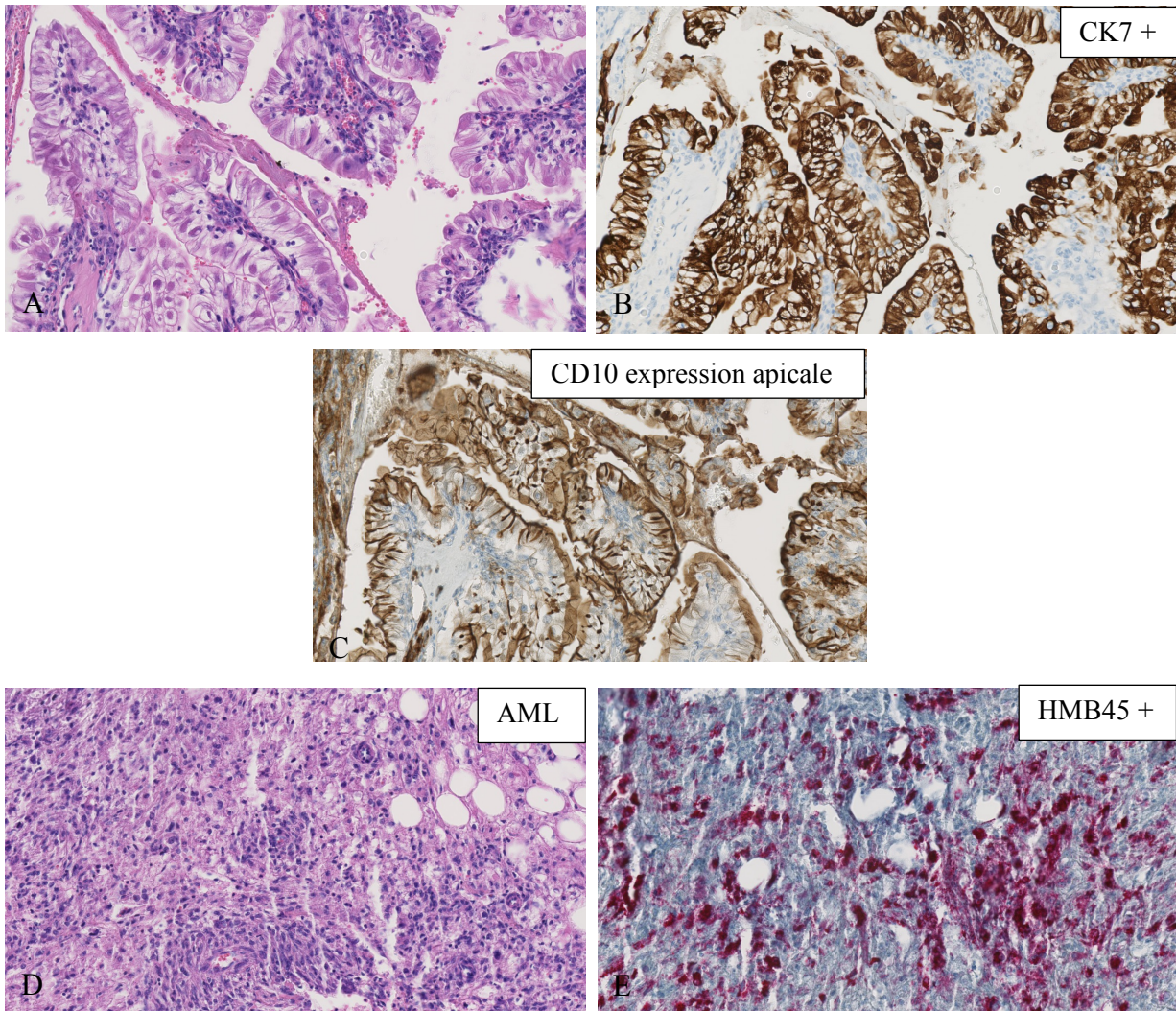
Au niveau neurologique, elle présente un retard mental léger et est atteinte d'une épilepsie symptomatique (sous traitement actuel par Depakine) depuis l'âge de 5 ans.

Sur le plan rénal, elle a bénéficié d'une néphrectomie gauche à l'âge de 14 ans pour une néoplasie rénale (dont matériel histologique n'est pas disponible). Par la suite elle a eu plusieurs embolisations suite à des hémorragies intra-rénales de ses angiomyolipomes, justifiant l'instauration d'un traitement par Rapamune (*Sirolimus*). Lors de ses 40 ans, elle a subi une néphrectomie partielle droite sans l'obtention des marges saines, pour une deuxième néoplasie mise en évidence par imagerie lors d'un bilan de suivi. Quatre ans plus tard, une troisième résection a été jugée nécessaire sur base d'imagerie et du contexte antérieur, sans lésion maligne finalement mise en évidence. Ces multiples interventions chirurgicales ont mené à une insuffisance rénale terminale et une prise en hémodialyse à l'âge de 44 ans. Elle est dès lors inscrite à la liste de greffe rénale depuis juillet 2019.

Sur le plan oncologique son bilan est rassurant, à noter ainsi un antécédent de carcinome papillaire de la thyroïde traitée par thyroïdectomie totale en 2004.

Diagnostic anatomopathologique–Deuxième résection (Cliniques Universitaires Saint-Luc) :

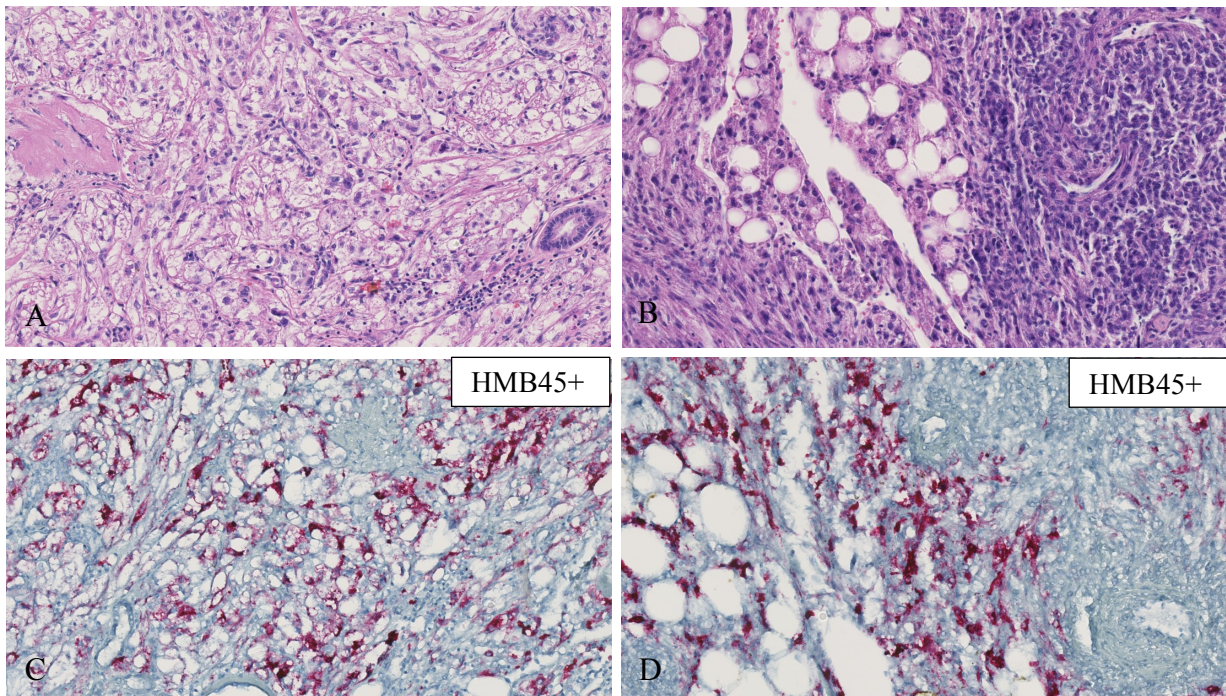
Il s'agit d'une tumeur de 40 mm de grand axe, constituée d'une prolifération anarchique de cellules épithéliales organisées en petites travées ou en amas disloqués par de la nécrose ou par des plages hémorragiques. Ces cellules ont un large cytoplasme éosinophile granuleux, et possèdent un noyau rond à ovalaire, abritant un nucléole central proéminent. (Image A) Ces cellules expriment en immunohistochimie la CK7 de manière intense et diffuse et CD10 au pôle apical, permettant de poser le diagnostic d'un carcinome papillaire à cellules claires. (Images B-C) De multiples angiomyolipomes dans le parenchyme avoisinant sont observés, exprimant en immunohistochimie l'HMB45. (Images D-E) Aucune infiltration tumorale des vaisseaux hilaires n'est observée. Le stade TNM est de pT1a. La classification TNM est pT1aNxMxR1 (résection incomplète).



Diagnostic anatomopathologique- Troisième résection (Cliniques Universitaires Saint-Luc) :

Il s'agit d'une lésion hétérogène remplaçant complètement le rein, de composante mixte tantôt adipeuse tantôt plus charnue et de consistance friable. Le parenchyme rénal est occupé par des formations nodulaires, beigeâtres, d'aspect alvéolaire, avec des plages adipeuses focalement hémorragiques. (Images A-B) Aucune autre lésion n'est identifiée. En immunohistochimie, les différentes composantes

de la lésion expriment HMB45. Le diagnostic d'angiomyolipome est posé sans autre composante tumorale observée. (Images C-D)



Patient 7

Ce patient est le premier homme dans notre cohorte à présenter une néoplasie rénale dans le cadre d'une *STB*. Il présente de multiples manifestations, notamment cutanées (angiofibromes faciaux, fibromes unguéaux), neurologiques (nodules sous-épendymaires asymptomatiques) et rénales (angiomyolipomes). Une analyse génétique n'a jamais été effectuée chez lui, malgré le fait que ses deux enfants sont eux aussi gravement affectés.

A l'âge de 62 ans il a été diagnostiqué de *STB* suite à un bilan d'hypertension artérielle, mettant en évidence une insuffisance rénale chronique méconnu ainsi qu'une lésion de cinq centimètres suspecte au niveau de son rein gauche.

Le patient a bénéficié d'une néphrectomie partielle gauche pour un carcinome rénal et son bilan d'extension s'est révélé négatif. Le patient est rentré en hémodialyse deux ans plus tard et est décédé à l'âge de 65 ans de cause non connue.

Diagnostic anatomopathologique :

Il s'agit d'un carcinome rénal inclassable de 50mm de grand axe. Les cellules sont rondes et polygones, arrangées en blocs, avec un cytoplasme éosinophile et granuleux. Un pléomorphisme nucléaire est observé avec des grands noyaux irréguliers et des rares mitoses. Le parenchyme rénal est hypertrophique et vasculaire avec la présence de sclérose focale.

Patient 8

Ce patient, a été diagnostiqué comme étant atteint de sclérose tubéreuse à l'âge de 24 ans et n'a aucun antécédent familial ni analyse génétique disponible.

Il a présenté des lésions cérébrales (tubers corticaux) qui ont été mises en évidence à la résonance magnétique. Il présente également une épilepsie bien contrôlée sous traitement par Depakine. Dans le cadre de ses lésions rénales, à savoir de multiples angiomyolipomes volumineux, il a bénéficié d'un traitement par embolisation en urgence pour hémorragie rétropéritonéale, suivi d'une néphrectomie gauche prophylactique. Lors de ses 40 ans, une néphrectomie droite a été faite pour un carcinome rénal s'étendant dans la veine rénale et la veine cave. Suite à cette binéphrectomie, il a débuté une hémodialyse et est décédé un an plus tard des lésions métastatiques.

Diagnostic anatomopathologique :

Il s'agit d'un carcinome rénal à cellules claires, peu différenciée, s'étendant dans la veine rénale et la veine cave sans infiltration de la graisse péri-rénale. La lésion est largement nécrotique, montre une prolifération de cellules de type épithélioïde, avec un cytoplasme granulaire abondant, un noyau volumineux avec souvent un nucléole proéminent. (Image A) L'anaplasie nucléaire est nette, tout comme l'augmentation de l'activité mitotique. Des foyers constitués de cellules au cytoplasme clarifié sont également identifiés, exprimant de manière membranaire CD10 et la CK22. (Image B) La cytokératine 7 s'est révélée négative. A noter la présence d'un angiomyolipome dans le parenchyme avoisinant. (Images C-D)

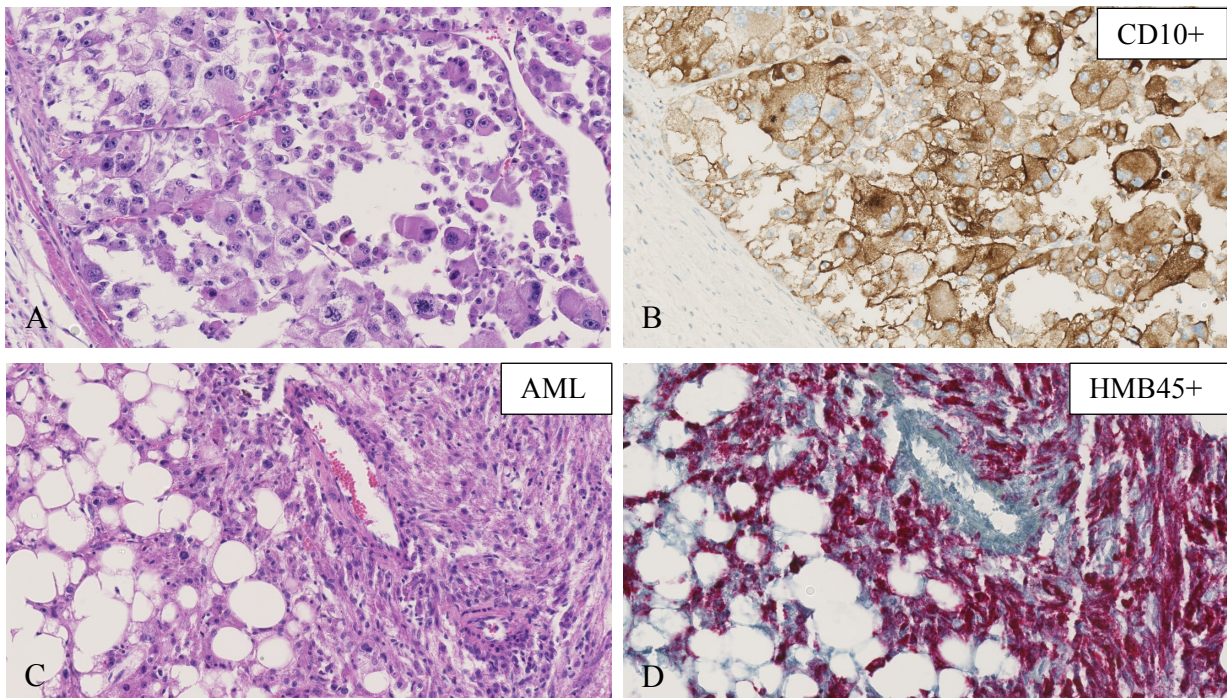


Tableau 3. Caractéristiques du bilan de toutes les néoplasies rénales chez les patients de la cohorte

P	Âge^a	Manifestations Cliniques	Diagnostic Radiologique	Diagnostic Histologique	Traitement Chirurgical	Bilan d'extension	Bilan de suivi	Cause de décès
1	10	Néoplasie découverte sur un bilan de suivi rénal (<i> multiples AMLs bilatéraux et dysplasie rénale droite</i>)	Masse hypoéchogène avec foyers hyperéchogènes focaux	Carcinome rénal inclassable	ND	Négatif	Négatif en 2020, 1 an post traitement	/
2	32	Néoplasie découverte sur un bilan de suivi rénal (<i> multiples AMLs bilatéraux</i>)	Lésion hypervascularisée de 26mm, hautement suspecte*	Carcinome chromophile (<i>ChRCC</i>)	NpD	Négatif	Récidive 2 ans plus tard	/
	34	Néoplasie découverte sur un bilan de suivi oncologique post néphrectomie	Lésion suspecte*	Oncocytome	NpD	Négatif	Négatif en 2019, 7 ans post traitement	/
3	29	Néoplasie découverte suite à des douleurs au niveau des flancs	NA	Liposarcome	NpD	Négatif	Négatif >30 ans post traitement	Dernière consultation en 2017
4	47	NA	NA	Carcinome rénal à cellules claires avec différenciation sarcomatoïde (<i>CCRCC</i>)	NG	Négatif	Récidive sur le rein controlatéral 10 ans plus tard	NA
	57	Néoplasie découverte sur un bilan de suivi oncologique post néphrectomie	Volumineux kyste comprenant un bourgeonnement charnu, hypervascularisé suspect*	Carcinome papillaire rénale à cellules claires (<i>pCCRCC</i>)	NpD	Négatif	NA	NA
5	38	Néoplasie découverte suite à la palpation d'une masse au niveau de l'hypochondre gauche	Tumeur vascularisée non limitée à la loge rénale	Carcinome rénal mal différencié avec plage sarcomatoïde	NG	Adénopathies iliaques primitives droites	Carcinomatose péritonéale 12 ans post traitement	/
6	14	NA	NA	Carcinome rénal papillaire à cellules claires (<i>pCCRCC</i>)	NG	Négatif	Négatif	/
	40	Néoplasie découverte sur un bilan de suivi oncologique post néphrectomie	Suspicion de carcinome rénal du pôle supérieur	Carcinome rénal papillaire à cellules claires (<i>pCCRCC</i>)	NpD	Résection incomplète	Négatif, 8 ans post traitement	/
7	62	Néoplasie découverte suite à un bilan d'IR	Zone hyperéchogène de 5 cm, vascularisée sans caractère lipomateux.	Carcinome rénal inclassable	NpG	Négatif	NA	NA
8	24	NA	NA	Carcinome rénal à cellules claires (<i>CCRCC</i>)	ND	Extension dans la veine rénale et la veine cave	Métastases hépatiques 17 ans post traitement	Grand mal épileptique

P=patient, ^a=Âge à la résection tumorale, AML-Angiomyolipome ND=Néphrectomie totale Droite, NG= Néphrectomie totale Gauche, NpD/G=Néphrectomie partielle Droite/Gauche, IR=Insuffisance rénale, NA-Not Available, *Image suspecte sur base de la classification de Bosniak ²¹

Tableau 4: Caractéristiques de toutes les néoplasies rénales diagnostiquées chez les patients de la cohorte

P	Diagnostic Histologique	Taille de la tumeur (mm)	Aspect Macroscopique	Immunohistochimie	TNM, WHO/ISUP grade
1	Carcinome rénal inclassable	26x25x20	Blanchâtre, nodulaire et hétérogène. Au centre de la lésion une zone cicatricielle fibreuse.	CK7 -, CK20- CD117-, CD10+ CKAE1/AE3 -, Actine A-, Vimentine - PAX8-, HMB45-	pT1a Index de prolifération faible
2	Carcinome chromophile (ChRCC)	20x17x23	Nodulaire de coloration beige. Encapsulé par endroit	CK7 focalement CD117 +/- CD10 expression aspécifique	pT1a
	Oncocytome	17x6	Nodulaire de couleur beige	CK7- CD117+ CD10- HMB45+	Absence des perméation vasculaires et d'infiltration de la capsule rénale Aucune mitose n'est identifiée.
3	Liposarcome	70x40x45	Encapsulé dont la surface externe est bosselée	NA	Absence d'infiltration ganglionnaire
4	Carcinome rénal à cellules claires avec différenciation sarcomatoïde (CCRCC)	NA	NA	NA	NA
	Carcinome rénal papillaire à cellules claires (pCCRCC)	20 mm grand axe	Encapsulée avec des petits bourgeons néoplasiques dans le parenchyme rénal avoisinant	CD10 expression apicale CK7+	Grade anaplasique II, absence d'infiltration ganglionnaire et de la graisse périrénale
5	Carcinome rénal mal différencié avec plage sarcomatoïde	NA	NA	CD10-	NA
6	Carcinome rénal papillaire à cellules claires (pCCRCC)	40 mm de grand axe	Volumineuse tumeur occupant le tiers moyen du parenchyme rénal	CK7+ CD10 expression apicale HMB45+	Grade intermédiaire, absence d'infiltration des vaisseaux hilaires.
	Carcinome rénal papillaire à cellules claires (pCCRCC)	25x16	Formations nodulaires beigeâtres, d'aspect alvéolaire avec focalement de plages adipeuses	CK7+ CD117- CD10 expression apicale HMB45+	pT1a NxMxR1
7	Carcinome rénal inclassable	50 mm grand axe	NA	NA	Rares mitoses
8	Carcinome rénal à cellules claires (CCRCC)	NA	Tumeur délimité, charnue, composé des plages adipeuses et des plages beiges	CK7- CD10+ CK22+ HMB45+	pT3bNxMx Anaplasie nette et activité mitotique augmentée

P= Patient, AML= Angiomyolipome, TNM staging- Classification of Malignant Tumors, WHO/ISUP grading classification, NA=Not available

Discussion

Une éventuelle prédisposition aux néoplasies rénales pourrait représenter une préoccupation importante dans la prise en charge prospective des patients atteints de Sclérose Tubéreuse de Bourneville. Selon les nouvelles recommandations du «*International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group*», une imagerie est désormais conseillée à la recherche d'éventuelles tumeurs rénales malignes¹⁰. Les objectifs de notre étude étaient d'évaluer d'une part la fréquence des néoplasies rénales chez les patients atteints de *STB*, d'une autre de déterminer si un risque accru existe de développer un cancer rénal dans cette maladie génétique et enfin de mettre en évidence les caractéristiques cliniques et histologiques possibles qui pourraient être associées au développement de celui-ci.

Bien que certaines études suggèrent qu'il existerait une prévalence accrue de carcinome rénal chez les patients atteints de *STB*, la véritable incidence de celui-ci chez ces patients reste controversée mais néanmoins plus élevée que dans la population générale²⁹.

Dans notre cohorte, nous avons constaté que 7,3% (8/110) des patients ont développé une néoplasie rénale au cours de leur vie. Cependant, ces données ayant été obtenues à partir d'un petit échantillon de patients atteints d'une maladie rare, elles ne sont pas facilement comparables avec des données nettement plus larges, retrouvées sur les registres nationaux. Au dernier sondage réalisé en 2017 par le registre belge du cancer, la prévalence du cancer rénal dans la population belge était de 3%³².

D'après notre expérience aux *Cliniques Universitaires Saint-Luc*, les patients atteints de *STB* semblent être plus à risque que la population générale de développer une néoplasie rénale. Cette observation est renforcée par le fait que deux patients dans notre cohorte ont eu une atteinte rénale tumorale métachronique. Ils ont alors développé une deuxième tumeur primitive à plus de 6 mois d'intervalle avec la première.

Alors que la plupart des néoplasies rénales surviennent sporadiquement, 3 à 5% sont associées à des syndromes héréditaires³⁰. Les principaux syndromes familiaux dans lesquels une atteinte rénale est observée comprennent la maladie de Von Hippel-Lindau (*VHL*), le syndrome de Birt-Hogg-Dubé (*BHD*) et la léiomyomatose familiale pour n'en citer que trois.

Contrairement à la précédente classification des tumeurs rénales de l'Organisation mondiale de la Santé (*OMS*), la nouvelle version de 2016 reconnaît en tant qu'entités distinctes ces formes familiales des tumeurs rénales²³. Pour le moment, seul l'angiomyolipome épithélioïde (*eAML*), introduit dans la classification de l'*OMS* en 2004 comme étant une variante maligne de l'*AML* classique, est associé à la *STB*. Étonnamment dans notre cohorte, aucun *eAML* n'a été diagnostiqué parmi les onze résections tumorales effectuées.

En plus des tumeurs malignes rénales, nous n'avons pas pu trouver un type de cancer plus répandu dans notre échantillon, ce qui suggère qu'il n'y a pas de site préférentiel pour le développement de tumeurs malignes chez les individus atteints de *STB*. Cette observation coïncide avec l'étude de Peron et al. comportant quinze patients atteints de néoplasies sur les 240 qui conclut que les patients atteints de *STB* ne semblent pas avoir un risque accru de développer des tumeurs malignes ailleurs qu' au niveau du rein⁶. Le fait qu'un grand nombre de mutations « second-hit » pourraient être nécessaires pour le développement du *RCC* chez les individus atteints de *STB*¹³, pourrait éventuellement expliquer pourquoi uniquement une minorité de ces patients développent des tumeurs malignes. En raison de la très faible prévalence de chaque sous-type tumoral dans notre cohorte, une comparaison avec les données de la population générale n'a pas été possible.

Selon plusieurs études, la plupart des néoplasies rénales associées à des syndromes héréditaires a tendance à survenir plus précocement dans la vie par rapport aux cas sporadiques²⁹. Dans notre cohorte, l'âge moyen au moment du diagnostic de néoplasie rénale était de 32 ans. Ceci est nettement inférieur par rapport aux données dérivées du registre du cancer belge qui est autour de 65 ans. Ces résultats suggèrent que lorsque des tumeurs malignes se développent, les patients *STB* ont un risque plus élevé d'être affecté plus tôt dans leur vie que la population générale. Nous rapportons aussi deux patients qui ont présenté une néoplasie rénale à 10 et à 14 ans.

Des études ont également signalé des *RCC* associés au *STB* chez les enfants et les nourissons¹³. Ces résultats suggèrent fortement que ces cancers sont liés à l'anomalie génétique sous-jacente de la *STB* et ne sont pas simplement sporadiques. Cependant, ces résultats pourraient simplement refléter un diagnostic de cancer plus précoce en raison de la surveillance médicale stricte que subissent les patients atteints de *STB*. Néanmoins, le fait que trois de nos patients ont appris qu'ils étaient atteints d'une *STB* après la découverte de leur néoplasie rénale, va à l'encontre de l'hypothèse précédente.

Nous avons observé que 75% des néoplasies dans notre cohorte sont survenues chez des femmes contrairement à la nette prédominance masculine observée dans la population générale belge en 2017³¹. Ces chiffres rejoignent ceux d'études précédentes sur la sclérose tubéreuse de Bourneville.²⁹

En ce qui concerne le pronostic vital, seuls deux patients dans notre cohorte sont décédés de leur cancer rénal. Bien que le temps de suivi soit très limité pour certains patients, le pronostic semble plutôt favorable. Ceci pourrait être dû à un diagnostic, et par conséquent à un traitement précoce. Les données suggèrent que les tumeurs associées à la *STB* ont une évolution clinique particulièrement indolente de nos jours, contrairement à il y a quelques décennies d'ici^{13,29}.

De manière générale, dans notre cohorte ainsi que dans la population générale atteinte de sclérose tubéreuse, 2/3 des patients présentent une mutation dans le gène *TSC2* et seulement 1/3 dans le gène

TSC1. Bien que plusieurs des corrélations génotype-phénotype soient apparues au cours des dernières années, il est généralement admis que les mutations au niveau du gène *TSC2* sont associées à un phénotype plus sévère que les mutations *TSC1*¹³. Nous avons constaté que les tumeurs malignes étaient plus fréquemment diagnostiquées chez les patients présentant des mutations de *TSC2*, mais notre échantillon n'est pas suffisamment grand pour que ce soit statistiquement significatif. D'ailleurs, Peron et al. semblent conclure le contraire¹³. De plus, nous ne savons pas si une mutation *TSC* sous-jacente spécifique est associée à un type histologique spécifique²⁹.

Il est également intéressant à noter que le patient 2 a développé un carcinome rénal bilatéral mais ni son frère, ni son ou père, également atteints de la maladie, ont développé des tumeurs malignes.

En ce qui concerne les tumeurs bénignes, les angiomyolipomes rénaux sont retrouvés chez 80% des personnes atteintes de *STB*¹⁵. Dans notre cohorte, tous les patients atteints d'un cancer du rein présentaient également des angiomyolipomes rénaux concomitants. En raison de la nature variable et hétérogène, les angiomyolipomes, constituent un défi diagnostique dans la pratique clinique pour les radiologues, car en cas de présentation atypique des *AML*, la distinction avec les tumeurs rénales malignes par imagerie n'est pas toujours évidente. Cette problématique a été observée dans notre cohorte et plus particulièrement chez la patiente 6 qui a d'ailleurs bénéficié d'une résection d'une lésion suspecte qui s'est avérée être un angiomyolipome sans signe de malignité.

Afin de faciliter le diagnostic, deux groupes d'auteurs ont suggéré une classification radiologique pour les *AML*. Jinzaki et al. classifient les *AML* non seulement sur base de critères d'imagerie mais également cliniques, histologiques et génétiques¹⁸. Song et al. suggèrent une nouvelle classification des *AML* selon leur contenu graisseux, visible sur CT et IRM¹⁷. Dans tous les cas, lorsque un diagnostic définitif d'angiomyolipome bénin ne peut pas être posé avec certitude, une biopsie est recommandée afin d'exclure un carcinome rénal.

C'est pour cette raison que nous suggérons aux médecins d'indiquer si un contexte de *STB* existe ou non, ainsi que de mentionner quel est le contexte clinique, c'est-à-dire s'il s'agit d'un suivi ou d'un examen à visée diagnostique. Les résultats doivent impérativement être comparés aux imageries ultérieures, surtout en ce qui concerne la taille lésions.

Dans la maladie de von Hippel-Lindau (*VHL*), le carcinome rénal à cellules claires (*CCRCC*) est morphologiquement identique à la version sporadique, mais a tendance à apparaître plus tôt dans la vie, de manière multifocale et bilatérale²². Dans le syndrome de Birt-Hogg-Dubé (*BHD*), le rein est touché chez approximativement 15-30% des patients de manière multifocale et bilatérale avec le *ChRCC* comme le principal type histologique^{22,24-25}. Contrairement aux carcinomes rénaux retrouvés dans ces deux pathologies citées, celui rencontré dans la *STB* présente une plus grande variabilité histologique.

Dans leur étude en 2014, Guo et al. ont classé les 57 néoplasies rénales retrouvées chez 18 patients atteints de sclérose tubéreuse en 3 différentes catégories : 1) Carcinomes ressemblant à des tumeurs angiomyoadénomateuses rénales (RAT-like)/ stroma des muscles lisses. 2) Carcinomes ressemblant au *ChRCC* sporadique. 3) Carcinomes présentant une morphologie granulaire éosinophile-macrocystique²⁹.

À leur tour en 2019, Kennedy et al. ont retrouvé 4 *RCC* chez 4 patients atteints de sclérose tubéreuse, dont un *CCRCC*, un carcinome présentant une morphologie granulaire éosinophile-macrocystique et deux carcinomes rénaux inclassables²².

Dans notre étude, nous avons identifié six différents sous-types des néoplasies rénales à partir de 11 résections tumorales. Ce résultat confirme que les néoplasies rénales, chez les patients atteints de sclérose tubéreuse, présentent des caractéristiques morphologiques distinctes ainsi qu'un immunophénotypage particulier.

Plusieurs études ont rapporté de nombreux carcinomes chromophobes (*ChRCC*) ou des carcinomes ressemblants au *ChRCC*, chez les patients atteints de *STB*²⁹. Ce carcinome dérive à partir de cellules intercalaires du tube collecteur est positif pour les immunomarquages suivants : CD10, Vimentine, CK7 et CD117²⁷. Dans leur étude, Guo et al. ont observé que sur les six néoplasies de type chromophobe retrouvées chez les patients atteints d'une *STB*, seule l'une d'entre elles montre un immunomarquage positif CD117³². Un carcinome chromophobe peut donc être confirmé par l'expression de CD117 mais il ne peut être exclu en son absence.

Dans notre cohorte, un seul patient présentait un *ChRCC* qui a été diagnostiqué, sur base de son aspect macroscopique (couleur beige/chamois), son aspect microscopique (cytoplasme éosinophile, noyaux fortement atypiques, et la présence des vacuoles périnucléaires) et la présence d'une immunoréactivité pour CD117. Ces carcinomes peuvent être histologiquement identiques au carcinome chromophobe sporadique. Néanmoins, la présence de multiples tumeurs concomitantes ou leur association avec des angiomyolipomes, pourraient indiquer un syndrome de *BHD* ou une *STB*.

Chez le même patient, deux ans après le traitement de son *ChRCC*, un oncocytome a été diagnostiqué dans le cadre de son suivi oncologique. L'oncocytome est une tumeur maligne avec la même origine cellulaire que le carcinome chromophobe, ce qui rend parfois difficile la différenciation entre les deux²⁴. Il faut également noter que des néoplasies rénales chez les patients atteints de *STB*, montrant à la fois des caractéristiques morphologiques d'un oncocytome et d'un *ChRCC*, ont déjà été signalées dans la littérature³². Trpkov K. et al suggèrent l'utilisation du terme « Hybrid Oncocytic/Chromophobe Tumor » en présence d'un *RCC* inclassable avec un cytoplasme éosinophile et vacuolé^{32,33}.

Le carcinome rénal à cellules claires (*CCRCC*) prend son origine à partir de cellules du tube proximal et représente le carcinome rénal sporadique le plus fréquent. Dans notre étude nous avons retrouvé 2 *CCRCC*, dont un présentant une positivité pour CD10 compatible avec ce diagnostic.

Trois carcinomes papillaires à cellules claires (*pCCRCC*) ont été objectivés dans notre cohorte. Il s'agit d'une forme histologique récemment reconnue par l'*OMS* et principalement retrouvée chez l'insuffisant rénal²³. Ils étaient auparavant appelés angiomyoadénomateuses rénales (RAT-like) et ils composent la principale catégorie de tumeurs rénales chez les patients atteints de *STB* dans l'étude de Guo et al²⁹. Les résultats de leur étude suggèrent qu'un sous-ensemble de ces néoplasies rénales, contenant un pourcentage plus important de cellules musculaires lisses, pourraient être génétiquement associées à la *STB*²⁹. Ceci explique pourquoi ces sous-groupes tumoraux sont fréquemment retrouvés, tant dans notre étude que dans la littérature. A noter également qu'il s'agit le plus souvent de tumeur de bas grade et de bon pronostic²³⁻²⁴.

Le diagnostic de liposarcome du pôle inférieur du rein droit a été posé chez un seul patient, sur base de l'examen anatomo-pathologique de la pièce de résection. Étant donné que les sarcomes rétro-péritonéaux sont des tumeurs rares et généralement de pronostic défavorable, nous pouvons nous poser la question de l'agressivité ou même de la certitude du diagnostic de ce liposarcome, face à l'évolution tout à fait satisfaisante de cette patiente à 30 ans de la résection chirurgicale de cette tumeur³³. Dans le cas où le diagnostic anatomopathologique entre un angiomyolipome et un liposarcome pose problème, nous proposons de tester les immunomarquages suivants : PAX8 et HMB45.

Trois *RCC* dans notre étude restent inclassables (n=3) malgré nos efforts de réassortiment. Nous observons que chaque tumeur qui a été disponible pour révision (n=3) présente une morphologie unique et un profil immunohistochimique particulier. Malgré son utilité, nous ne préconisons pas une analyse immunohistochimique systématique devant toute tumeur rénale retrouvée chez les patients atteints de *STB*. A noter qu'un de ces *RCC* inclassables, est survenu chez le patient 7 (homme) à l'âge de 62 ans, plaidant plutôt pour une origine sporadique et non liée à sa maladie génétique.

Pour conclure, un seul des trois patients (2,4,6) ayant eu une récurrence néoplasique rénale, a présenté le même type histologique de cancer rénal. Nous ne trouvons pas d'explication en dehors de l'hypothèse que les *RCC* chez les patients atteints de *STB* surviennent indépendamment, suite à des mutations « second-hit » distinctes conduisant à l'inactivation biallélique des gènes *TSC1/TSC2*⁵.

Forces et limitations de l'étude

Malgré notre faible échantillon, les caractéristiques cliniques et démographiques de notre cohorte sont assez représentatives de la population générale atteinte de STB. La prise en charge de ces patients dans notre clinique, est celle recommandée par le « International Tuberos Sclerosis Complex Consensus Group ». Tous ces patients ont fait l'objet d'un suivi régulier rigoureux rendant ainsi peu probable le sous-diagnostic des néoplasies rénales chez ces patients et éliminant ainsi un biais de sélection.

Cependant, les principales limites de notre étude surviennent du fait qu'il s'agit d'une analyse rétrospective des données recueillis à partir d'un seul centre hospitalier. De plus, bien que plus de la moitié de notre cohorte soit composée des patients adultes, l'âge médian reste relativement bas, ce qui pourrait influencer nos résultats sur l'incidence des néoplasies rénales.

De plus, les analyses d'imageries et anatomo-pathologiques n'ont pas été fait sur base d'un protocole standardisé et identique pour tous ces patients pouvant ainsi conduire à une interprétation biaisée des résultats. Enfin, un suivi à long terme n'a pas été possible pour tous les patients Ajoutant ainsi un biais quant aux chiffres concernant la survie et l'évolution sur le long terme.

Conclusion

En conclusion, nos résultats démontrent que les patients atteints de sclérose tubéreuse présentent un risque plus élevé que la population générale de développer une néoplasie rénale. Lorsqu'un cancer rénal se développe, l'âge au moment du diagnostic est plus bas que dans la population générale, les tumeurs malignes sont majoritairement retrouvées chez les femmes et ils sont le plus souvent de bon pronostic.

Les néoplasies rénales chez ces patients montrent une grande hétérogénéité histologique sans l'identification d'un seul type histologique. Malgré l'application à notre cohorte de la nouvelle classification des tumeurs rénales de l'OMS, une proportion des celles-ci restent inclassables. Néanmoins, un sous-type en particulier, le carcinome papillaire à cellules claires (*pCCRCC*), semble être le plus fréquemment associé à la *STB*.

Bibliographie

1. Wataya-Kaneda M., Uemura M., Fujita K. et al. Tuberous sclerosis complex: Recent advances in manifestations and therapy. *Int J Urol* 2017; 24: 681-691.
2. Crino PB., Nathanson KL., Henske EP. The Tuberous Sclerosis Complex. *N Engl J Med* 2006; 355: 1345-56.
3. Rosser T; Neurocutaneous Disorders. *J Child Neurol* 2018; 24: 96-129.
4. Curatolo P., Bombardieri R., Jozwiak S. Tuberous Sclerosis. *Lancet* 2008 ; 372 : 657-68.
5. Lam HC., Nijmeh J., Henske P. New developments in the genetics and pathogenesis of tumours in tuberous sclerosis complex. *J Pathol* 2017; 241: 219-225.
6. Peron A., Vignoli A., La Briola F. et al. Do Patients with Tuberous Sclerosis Complex Have an Increased Risk for Malignancies? *Am J Med Genet* 2016; 170A: 1538-1544
7. Dekeuleneer V., Ho T-A., Van Rijkevorsel K. et al. Les inhibiteurs mTOR : Nouvel outil thérapeutique dans la prise en charge de la sclérose tubéreuse de Bourneville. *Louvain Med* 2015; 134 :537-546.
8. Kingswood JC., Augères GB., Belousova E. et al. TuberOus SCLerosis Registry to Increase Disease Awareness (TOSCA) – Baseline Data on 2093 Patients. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12:2.
9. Northrup H., Krueger DA.; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update : Recommendations of the 2012 International Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 243-254.
10. Krueger DA., Northrup H; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous Sclerosis Complex Surveillance and Management Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 255-265.
11. Caban C., Khan N., Hasbani DM. et al. Genetics of tuberous sclerosis complex: implications for clinical practice. *Appl Clin Genet* 2017; 10:1-8.
12. Ye Y., Zeng Y. Whole ecome sequencing identifies a novel intron heterozygous mutation in TSC2 responsible for tuberous sclerosis complex. *Sci Rep* 2019; 9:4456.
13. Lam HC., Siroky BJ., Henske EP. Renal disease in tuberous sclerosis complex: pathogenesis and therapy. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14: 704-716.
14. Laplante M., Sabatini DM ; mTOR signaling at a glance. *J Cell Sci* 2009; 122: 3589-3594.
15. Pradilla MJB., Ballesté TM., Torra R. et al. Recommendations for Imaging-Based Diagnosis and Management of Renal Angiomyolipoma Associated with Tuberous Sclerosis Complex. *Clin Kidney J* 2017; 10: 728-737.
16. Vos N., Oyen R. Renal Angiomyolipoma : The Good, the Bad, and the Ugly. *J Belg Soc Radiol* 2018; 102: 1-9.
17. Park BK. Renal Angiomyolipoma: Radiologic Classification and Imaging Features According to the Amount of Fat. *Am J Roentgenol* 2017; 209: 826-835.
18. Jinzaki M., Silverman SG., Akita H. et al. Renal angiomyolipoma : a radiological classification and update on recent developments in diagnosis and management. *Abdom Imaging* 2014; 39: 588-604.
19. Tsai H., Lee K., Ng K. et al. Clinicopathologic analysis of renal epithelioid angiomyolipoma: Consecutively excised 23 cases. *Kaohsiung J Med Sci* 2019; 35:33-38.
20. Tombal B. Masses rénales et Cancres du rein. Cours Magistral M1- Urologie-Néphrologie. UCLouvain 2017-2018
21. Looock P.Y., Debiere F., Wallebrand H. et al. Kystes atypiques et risque de cancer du rein. Intérêt et « danger » de la classification Bosniak. *Prog Urol* 2006; 16 : 292-296.

22. Kennedy JM., Wang X., Plouffe KR. et al. Clinical and Morphologic Review of 60 Hereditary Renal Tumors from 30 Hereditary Renal Cell Carcinoma Syndrome Patients: Lessons from a Contemporary Single Institution Series. *Med Oncol* 2019; 36:74.
23. Moch H., Cubilla A.L., Humphrey PA. et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 2016; 70: 93-105.
24. Compérat E., Camparo P. Classification histologique des tumeurs malignes du rein à l'heure des (r)évolutions diagnostiques et thérapeutiques. *J Radiol Diagn Inter* 2012 ; 93 :243-253.
25. Delahunt B., Strigley JR., Egevad L. et al. International Society of Urological Pathology Grading and Other Prognostic Factors for Renal Neoplasia. *Eur Urol* 2014; 66:795-798.
26. Van Poppel H., Nilsson S., Algaba F. et al. Precancerous Lesions in the Kidney. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 205: 136-165.
27. Aydin, S. Anatomopathologie Rénal. Cours Magistral Master 1 Urologie-Néphrologie. UClouvain 2017-2018
28. Capitanio U., Bensalah K., Bex A. et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2019; 75: 85-87.
29. Guo J., Tretiakova MS., Troxell ML. et al. Tuberous sclerosis-associated renal cell carcinoma: A clinicopathologic study of 57 separate carcinomas in 18 patients. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 1457-1467.
30. Yang P., Cornejo KM., Sadow PM. et al. Renal Cell Carcinoma in Tuberous Sclerosis Complex. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 895-909.
31. Cancer burden in Belgium 2004-2017, Belgian Cancer Registry, Brussels, 2020 (<https://kankerregister.org/media/docs/CancerBurdenfeb2020reduced.pdf>)
32. Yang P., Cornejo KM., Sadow PM. et al. Renal Cell Carcinoma in Tuberous Sclerosis Complex. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 895-909.
33. Tahri R., Gamra L., El Otmany A. Liposarcome de la loge rénale : à propos de deux cas avec revue de la littérature. *Pan Afr. Med. j.* 2018; 29: 167.
34. Trpkov K., Bonert M., Gao Y. et al. High-grade oncocytic tumour (HOT) of kidney in a patient with tuberous sclerosis complex. *Histopathology* 2019; 75: 440-445.

