

Carcinome à cellules rénales de Bellini: diagnostic et traitement A propos de 7 cas

Sataa Sallami *, Monia Tanguour **, Sami Ben Rhouma *, Karim Cherif *, Nidhameddine Kchir **, Ali Horchani *.

*. Service Urologie. CHU La Rabta

** . Service Anatomopathologie. CHU La Rabta. Tunis-Tunisie
Université Tunis El Manar

S. Sallami, M. Tanguour, S. Ben Rhouma, K. Cherif, N. Kchir, A. Horchani

S. Sallami, M. Tanguour, S. Ben Rhouma, K. Cherif, N. Kchir, A. Horchani

Carcinome à cellules rénales de Bellini : diagnostic et traitement
A propos de 7 cas

Bellini renal cell carcinoma : Diagnosis and treatment.
A report of 7 cases

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°10) : 790 - 794

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°10) : 790 - 794

R É S U M É

Prérequis : Le carcinome de Bellini (CB) ou carcinome des tubes collecteurs est un type très rare de carcinome à cellule rénale (1% de fréquence) souvent associé à un mauvais pronostic.

But : Analyser les caractéristiques clinico-radiologiques et évolutives du CB.

Méthodes: De 1993 à 2002, 7 patients ont été traités pour CB. Le diagnostic du CB a été fait sur l'examen anatomopathologique de la pièce de néphrectomie dans tous les cas. Les données démographiques, cliniques, pathologiques et évolutives sont discutées.

Résultats: Il s'agit de 5 hommes et deux femmes avec une médiane d'âge de 63 ans. Le principal motif de consultation était les lombalgies associées à une hématurie dans deux cas.

Lors du diagnostic, les tumeurs ont été 2 T1N0M0, 1 T2N0M0, 1 T3N0M0, 1 T3N+M0 and 2 T4N+M+. Le suivi moyen était de 13,6 mois. Les patients qui avaient des tumeurs stade I ont survécu sans signe de maladie à 5 et 11 ans respectivement. Les patients T4N + M + ont présenté une progression rapide de la maladie et sont décédés à 3 et 5 mois respectivement après la néphrectomie. Les trois autres patients T3N+M0, T3N0M0 et T2N0M0 ont progressé rapidement et ont été perdus du suivi après une année.

Conclusion : Le CB est une variété agressive des tumeurs du rein qui est souvent associée à des métastases ganglionnaires et viscérales. Le pronostic est souvent mauvais. Pour la majorité des patients le traitement chirurgical n'est pas synonyme de guérison.

La détection précoce peut être la meilleure méthode pour l'amélioration de la survie.

S U M M A R Y

Background: The Bellini collecting duct carcinoma (CDC) is a very rare form of renal cell carcinoma (1%) associated with an extremely poor prognosis.

Aim: To study clinical and radiological characteristics of CDC.

Methods: From 1993 to 2002, 7 patients with CDC were treated at our institution. The diagnosis of CDC was made by a nephrectomy specimen in all cases. Demographic, clinical, pathological and survival data were gathered.

Results: They were five men and two women with an average age of 63 years. Lumbar pain and hematuria were the main symptoms. At presentation 2 T1N0M0, 1 T2N0M0, 1 T3N0M0, 1 T3N+M0 and 2 T4N+M+ tumors were seen. All patients underwent a radical nephrectomy. The two patients who had TNM stage I disease survived without evidence of disease at 5 years and 11 years respectively. Patients with a T4N+M+ tumor experienced rapid progression and died respectively at 3 and 5 months after nephrectomy. The 3 other patients with T3N+M0, T3N0M0 and T2N0M0 disease; respectively; progressed rapidly and were lost to follow-up after one year.

Conclusion: CDC is an aggressive variety of kidney neoplasm that is often associated with nodal and visceral metastases at presentation. It is associated with poor prognosis. For the majority of patients surgical treatment will not result in a cure. Early detection may be the best method for prolonging patient survival.

M o t s - c l é s

Carcinome à cellule rénale ; tubes collecteurs de Bellini ; métastases; néphrectomie ; mauvais pronostic

Key - words

Renal cell carcinoma; Bellini collecting duct; metastasis; nephrectomy; poor prognosis

Le carcinome du tube collecteur du rein ou le carcinome médullaire de Bellini (CB) est un type très rare de carcinome à cellule rénale (CCR)(1). Il représente moins de 1% de tous les cancers du rein (2). C'est une entité particulièrement agressive et la plupart des patients se présentent au stade de métastases (2, 3). Bien qu'une centaine de cas ont été, jusque là, rapportés dans la littérature (4,5), la plupart des informations sur le CB ont mis l'accent sur le diagnostic histo-pathologique de la tumeur, alors que les données clinico-radiologiques et évolutives ont été peu rapportés dans des séries de faible effectif ou de cas cliniques (1).

Le but de cette étude est d'analyser les caractéristiques clinico-radiologiques et évolutives de ce type de cancer du rein.

PATIENTS AND METHODS

Entre 1993 et 2002, 157 patients ont subi une néphrectomie élargie pour carcinome à cellules rénales au service d'urologie, CHU La Rabta. Parmi ces patients, 7 (4.4%) avaient un CB. Les données démographiques, cliniques, thérapeutiques, histo-pathologiques et évolutives ont été obtenues à partir des dossiers médicaux des patients. Les investigations préopératoires ont inclus un examen clinique, un hémogramme complet, une fonction rénale, une échographie abdominale, un examen tomodensitométrique (TDM) de l'abdomen et la radiographie thoracique. L'urographie intra-veineuse (UIV) a été faite chez 3 patients seulement. La TDM thoracique et la scintigraphie osseuse ont été réalisées en préopératoire dans les cas suspects de maladie métastatique (respectivement chez deux et un patient). Le diagnostic de CB a été porté sur les données anatomopathologiques dans tous les cas. L'examen macroscopique de la pièce de néphrectomie a permis de préciser la taille de la tumeur, son siège et la présence d'un éventuel envahissement caliciel. La stadification des cancers a été faite selon les critères de la classification TNM 1997. AJCC (American Joint Committee on Cancer) et l'IUAC (International Union Against Cancer)

La survie des patients a été calculée comme la période entre la date de la néphrectomie et la date de la dernière consultation ou la date du décès.

RESULTAS

Notre série compte cinq hommes et deux femmes. Le tableau 1 résume les données cliniques et évolutives de ces patients. L'âge varie de 54 à 80 ans avec une médiane de 64.3 ans. Cinq patients étaient des grands fumeurs (> 30PA). Un seul patient avait des antécédents familiaux de cancer du rein. Aucun patient n'a rapporté la notion d'exposition professionnelle aux produits carcinogènes. La symptomatologie clinique est dominée par des lombalgies d'aggravation progressive dans tous les cas. L'hématurie totale est retrouvée chez trois patients. Une altération de l'état générale est notée chez deux patients avec la notion de perte de poids non chiffrée. L'examen physique a objectivé un contact lombaire dans un cas. Les fosses lombaires étaient libres chez les six autres patients.

L'aspect échographique correspondait, dans la majorité des cas (n=5), à une formation arrondie, hétérogène, bien limitée, déformant le contour du rein et sans capsule propre. La tumeur siège au niveau du rein gauche chez quatre patients et le rein droit dans trois cas. La TDM a montré dans tous les cas, une tumeur hétérogène, de contour irrégulier, parsemée de fines calcifications avec un faible rehaussement après injection du produit de contraste et de contour plus ou moins net dans tous les cas (figures 1 et 2). La taille moyenne de la tumeur primaire a été de 9,2 cm sur la TDM (6 - 13,5 cm). L'UIV a été faite chez 3 patients et a montré un syndrome tumoral sans signes de spécificité. Le bilan d'extension a montré des lésions secondaires hépatiques chez un seul patient (figure 2) et des lésions pulmonaires suspectes dans deux cas.

Au moment du diagnostic, la tumeur était limitée au rein (T₁-₂N₀M₀) dans 3 cas, classée en T₃N₀M₀ dans 1 cas, en T₃N₁M₀ dans un cas et en T₄N₁M₁ dans deux cas. L'envahissement de la

Tableau 1 : Données cliniques des patients avec un CB dans notre série

Nb.	Age	Sex	Symptoms	Côté	Taille	Siège	Envahissement	Site méta	TNM	Survie
Patients					tumeur		cavité		stage	
Cas 1	63	M	Lomb Hem	D'	6,5	Pol sup	+	-	T1N0M0	5 ans
Cas 2	80	M	Lomb	D'	13.5	Rein	+	Foie+Poumon	T4 N+M+	D 3 mo
Cas 3	54	F	Lomb	G	6	Pol inf	-	-	T1N0M0	11 ans
Cas 4	66	M	Lomb Hem	D'	11	médio	+	Poumon	T4 N+M+	D 5 mo
Cas 5	59	M	Lomb	G	9	pol inf	+	-	T2N0M0	-
Cas 6	68	F	Lomb Hem	G	8,5	pol sup	+	-	T3 N+M0	-
Cas 7	60	M	Lomb	G	10	médio	+	-	T3 N0M0	-

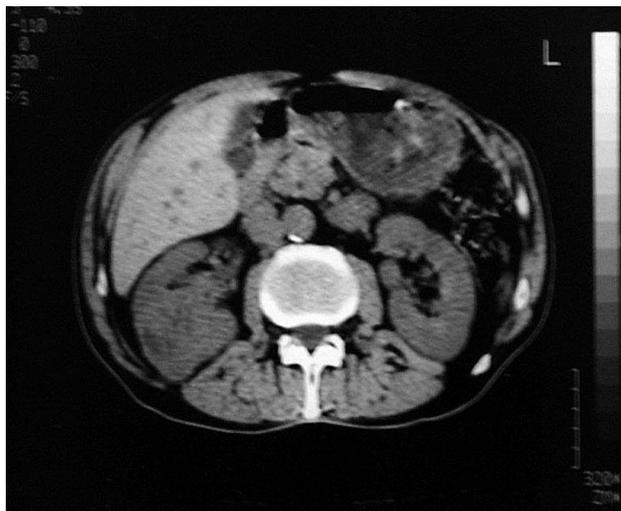
Lomb: lombalgies - Hem: hématurie - D: décédé - M : mois

veine rénale a été suspecté dans 1 cas, alors que la veine cave était indemne dans tous les cas. Les patients de 2 et 4 avaient une maladie métastatique au diagnostic initial.

Figure 1 : Scanner abdominal (sans injection) : masse hétérogène médio-rénale droite



Figure 2 : TDM abdominal : volumineuse tumeur rénale droite avec des métastases hépatiques

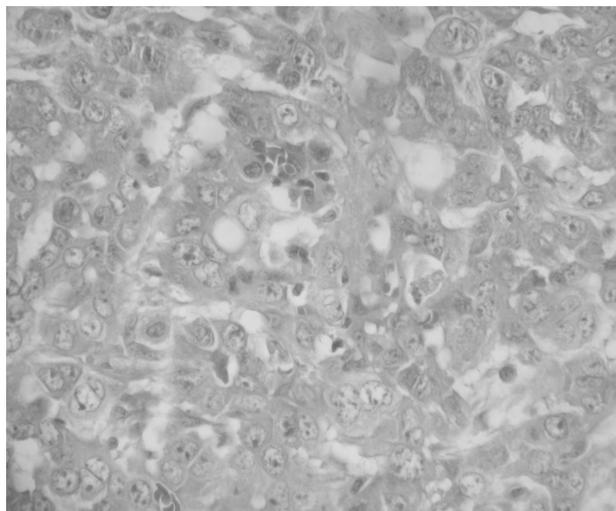


Le diagnostic préopératoire était un cancer rénal et tous les patients ont eu une néphrectomie élargie par voie sous costale trans-péritonéale. L'intervention s'est déroulée sans difficulté particulière dans 5 cas. Chez deux patients, l'opérateur a noté la présence d'importante coulée ganglionnaire. Un curage ganglionnaire dans un but de stadification a été fait chez quatre patients. La médiane des pertes sanguines lors des néphrectomies était de 300 ml (100 - 900), et deux patients ont nécessité des transfusions sanguines.

Macroscopiquement, la tumeur était blanc-jaunâtre, ferme, mal

limitée et envahit les cavités pyélo-calicielles dans six cas. Des remaniements hémorragiques et des calcifications ont été notés dans quatre cas. La taille de la tumeur variait de 5,5 à 13 cm (8,8). Le diagnostic de CB était retenu sur les données de l'examen histologique qui a montré une prolifération carcinomateuse largement infiltrante et détruisant le parenchyme rénal. Cette prolifération est faite de structures tubulaires de taille et forme variables, disposées au sein d'un stroma fibro-vasculaire abondant. Les cellules tumorales présentaient un cytoplasme basophile finement granuleux et un noyau arrondi ou ovoïde, aux contours irréguliers, et centré par un ou plusieurs nucléoles proéminents (figure 3).

Figure 3 : Prolifération d'architecture tubulo-glandulaire. Les cellules présentent un haut grade nucléaire. HEx100.



Des images d'engainement péri-nerveux ont été notées chez 4 patients mais sans embolies vasculaires tumorales. La présence de quelques foyers d'ossification métaplasique a été notée chez deux patients. Le diagnostic du CB a été confirmé par immunohistochimie dans trois cas. L'envahissement ganglionnaire a été confirmé histologiquement chez 3 patients (les patients: 2, 4 et 6). Le patient 4 avait une marge chirurgicale positive.

Le séjour moyen, post-opératoire, à l'hôpital était de $5,3 \pm 4$ jours (intervalle de 3 à 11). Les patients 2 et 4 n'ont pas reçu une thérapie complémentaire en raison de la progression rapide de la maladie et leur mauvais état général, et ils sont décédés respectivement après 3 et 5 mois de l'intervention.

Le patient avec une tumeur $T_1N_0M_0$ n'ont pas reçu de traitement complémentaire et avaient une longue survie sans récurrence (respectivement 5 et 11 ans).

Les 3 autres patients $T_3N_+M_0$, $T_3N_0M_0$ et $T_2N_0M_0$, ont connu une forte progression tumorale et ont été perdus de vue au bout d'une année de suivie. Les métastases osseuses sont apparues chez le patient 7 et ont nécessité des soins palliatifs.

DISCUSSION

Dans notre institut la fréquence de CB est de 4,4%. Elle est largement supérieure aux données de la littérature (0,4 -1,8 %) (2, 6). Elle serait due à un biais de sélection. En effet, les confrères de libre pratique et d'autres centres médicaux nous adressent souvent les cas les plus difficiles. Cette faible incidence a fait que de la caractérisation de la maladie est difficile.

Le CB survient dans la même tranche d'âge que celle des autres CCR (1, 7, 8). La majorité des patients concernés sont entre la 6^{ème} et 7^{ème} décade de leur vie comme rapporté dans cette série (1, 7, 8). Il existe une prédominance masculine avec sex-ratio de 1,8: 1 (4,7). Cette valeur était largement supérieure dans la présente série. Il n'existe pas de prédominance de côté (4). La moitié des patients rapportés par Chao (1), avaient une histoire familiale de cancer. Cette même constatation a été rapportée par Dimopoulos et al, et ont suggéré que le CB pourrait être lié à une forme familiale de cancer (9). Fait intéressant, un patient dans notre étude avait une histoire familiale de cancer rénal, suggérant qu'une prédisposition familiale peut exister. Le rôle du tabac dans la genèse du CB est inconnue, cependant une intoxication tabagique est retrouvée dans 41% des cas dans la série de Dimopoulos et al (9) et retrouvée chez 5 patients de notre série.

Les circonstances de découverte sont variables. Le plus souvent (50-66,7%), il s'agit d'une hématurie macroscopique (6, 9, 10, 11), de lombalgies (40%) (1,8) et parfois une masse palpable de la fosse lombaire (6, 12). Les formes métastatiques d'emblée, ganglionnaires ou viscérales (2, 3, 6, 9, 10), dont nous comptons 3 dans cette série, ne sont pas rares. La découverte devant une altération de l'état général n'est pas exceptionnelle et traduit en général un stade avancé voire métastatique de la maladie (7-9, 13). L'agressivité de cette tumeur serait en grande partie due au retard diagnostique (10).

La découverte fortuite radiologique, contrairement au CCR, est

rare et estimée à 8% seulement (14, 15). Le tableau 2 résume les données cliniques des CB recueillies sur des séries de cas rapportés publiés dans la littérature anglaise.

Radiologiquement, le CB n'a rien de spécifique. Les caractéristiques radiologiques du CB sont similaires à ceux des autres types de tumeurs rénales. Toutefois, Fukuya et al (15) ont remarqué que les tumeurs de faible volume se développent vers le sinus du rein sans en déformer les contours externes et se rehaussent faiblement après injection de produit de contraste. Une autre particularité du CB est la fréquence d'envahissement ganglionnaire ou de métastases viscérales au moment du diagnostic. En aucun cas, le diagnostic de CB n'a été suspecté par l'imagerie dans notre série. Au moment du diagnostic, nous avons noté un envahissement ganglionnaire associé chez 3 de nos patients et des métastases pulmonaires chez deux. Ces résultats affirment ceux de Peyromaure et al (18) et Davis et al (13), qui ont signalé la présence d'envahissement ganglionnaire dans 77,8 et 78% respectivement et des métastases pulmonaires dans 44,4 et 27% respectivement. Davis a même rapporté des métastases surrénales et hépatiques dans 24 et 18% des cas (13). De ce fait, les données clinico-radiologiques de CB n'ont rien de particulier d'un CCR avancé.

La confirmation diagnostique de CB est toujours anatomopathologique. Macroscopiquement, le CB est le plus souvent situé dans la région centrale du rein, en plein parenchyme (6, 19). La tumeur est ferme, mal limitée, gris brun à la coupe, parfois associée à des zones de remaniements hémorragiques (4 cas dans notre série) avec et des nodules satellites (11).

Microscopiquement, cette tumeur épithéliale possède une architecture associant des structures papillaires, tubulaires ou microkystiques (11). Les cellules qui la composent sont volumineuses, acidophiles, avec un noyau de grande taille, nucléolé. Le grade nucléaire est en effet souvent élevé: 100% de grades 3 ou 4 de Fuhrman dans la série de Dimopoulos et al (9). L'extension du CB à la graisse péri-rénale est fréquente (50%)(18). L'envahissement macroscopique ou microscopique

Tableau 2 : Données épidémiologiques, cliniques et évolutives des patients avec un CB (séries de plus de 3 patients) dans la littérature anglaise

Références	Nb	Sex ratio	Age	N+M+ (%)	VR ou VCI envahi %	Survie sans maladi (duré)	Nb DC/ Nb Total	Hématurie
Dimopoulos et al (9)	12	2:1	16-62 (43)	9 (75)	Unavailable	Unknown	-	Most
Rumpelt et al (2)	6	1:1	37-81 (63)	3 (50)	0	Unknown	-	Unknown
Fleming and Lewi (6)	6	5: 1	40-83 (67)	2 (33)	2 (33)	2 (2, 3 yrs.)	4 (1 yr.)	4
Kennedy et al (10)	6	2:1	27-54 (34)	4 (67)	Unavailable	1 (9 mos.)	4 (2 yrs.)	4
Schoenberg et al (16)	6	2:1	13-65 (37)	2 (33)	Unavailable	2 (36, 6 mos.)	4 (av. 17)	Unknown
Prati et al (5)	3	2:1	69-77 (74)	1 (33)	1 (33)	-	2 (3 yrs.)	-
Fuzesi et al (17)	3	2:1	40-73 (59)	0	1 (33)	2 (13,22mos.)	-	-
Chao et al (1)	6	1:1	41-71 (56)	5 (83)	2 (33)	1 (5 yrs.)	3 (av. 11)	3
Méjean et al (7)	10	8:2	51-81 (66)	7	4 (40)	2 (99,100 mo)	8 (21 mois)	0
Notre série	7	5: 2	54-80 (64,3)	3 (43)	1	2 (5,11 ans)	2/7	3

de la veine rénale est estimé entre 30 et 80 % (6, 10, 14), taux bien supérieur à celui habituellement retrouvé dans les tumeurs rénales et des voies excrétrices.

L'étude immunohistochimique est d'une aide importante et a permis de confirmer le diagnostic dans trois cas de cette série. Elle peut montrer une positivité des cellules tumorales vis-à-vis des cytokératines de haut poids moléculaire, de la Vimentine et des marqueurs vasculaires. Ce profil immunohistochimique particulier permettrait, selon Rumpelt, de faciliter le diagnostic différentiel avec les carcinomes urothéliaux et les autres carcinomes à cellules rénales (2, 4).

Les études cytogénétiques ont montré que le CB présente une importante variété d'altérations chromosomiques hétérogènes sans lien avec les autres CCR (16, 17).

Actuellement, le traitement du CB repose et se limite à la néphrectomie élargie. Yasunaga a rapporté un cas de néphrectomie partielle pour un CB classé pT₂ N₀ M₀, sans récurrence après 12 mois de suivi (20). La médiane de survie après néphrectomie est en moyenne de 22 mois (9). Ce traitement chirurgical seul ne semble pas améliorer le pronostic (21). Diverses thérapies adjuvantes ont été proposées, mais avec des résultats décevants, y compris la radiothérapie, l'immunothérapie et des combinaisons de chimiothérapie (1, 8,

9). La faible fréquence de cette tumeur limite considérablement l'apport de nouvelles données cliniques ou thérapeutiques (21) et rend la réponse à cette question très difficile.

Le pronostic du CB est effrayant (21,22) en rapport avec une découverte tardive, souvent au stade métastatique. Environ 50% des CB sont métastatiques au moment du diagnostic et la moitié des patients décèdent en moins d'un an (1,8,22). Le taux de survie globale généralement rapporté est d'environ 60% à 6 mois, 50% à un an et 20% à 2 ans (6,8,10,22). L'atteinte ganglionnaire est très péjorative avec une médiane de survie de 6 mois (1,22).

CONCLUSION

Les données de notre série confirment que le CB est une tumeur maligne rénale rare, très agressive, de mauvais pronostic en raison de la fréquence de sa découverte au stade métastatique. Le diagnostic est histologique, est principalement basé sur l'analyse immuno-histo-chimique.

La néphrectomie élargie n'est que rarement curatrice et l'évolution est souvent défavorable. L'amélioration du pronostic passe par une découverte et une prise en charge thérapeutique précoces.

Références

1. Chao D, Zisman A, Pantuck AJ, et al. Collecting duct renal cell carcinoma: clinical study of a rare tumor. *J Urol.* 2002; 167: 71-4.
2. Rumpelt HJ, Störkel S, Moll R, Schärfe T, Thoenes W. Bellini duct carcinoma: further evidence for this rare variant of renal cell carcinoma. *Histopathology.* 1991; 18: 115-22.
3. Carter MD, Tha S, McLoughlin MG, Owen DA. Collecting duct carcinoma of the kidney: a case report and review of the literature. *J Urol.* 1992; 147: 1096-8.
4. Vigouroux V, Dugardin F, Bottet P, et al. Carcinome des tubes collecteurs de Bellini. A propos d'un cas. *Prog Urol.* 1998; 8: 249-53.
5. Prati GF, Dean P, Firpo M, Moscatelli P, Saggin P, Muolo A. Bellini duct (collecting duct) carcinoma of the kidney. *Int Urol Nephrol.* 1998; 30: 677-80.
6. Fleming S, Gibson AA. Proteinase inhibitors in the kidney and its tumours. *Histopathology.* 1986; 10: 1303-13.
7. Méjean A, Rouprêt M, Larousserie F, Hopirtean V, Thiounn N, Dufour B. Is there a place for radical nephrectomy in the presence of metastatic collecting duct (Bellini) carcinoma? *J Urol.* 2003; 169: 1287-90.
8. Peyromaure M, Thiounn N, Scotté F, Vieillefond A, Debré B, Oudard S. Collecting duct carcinoma of the kidney: a clinicopathological study of 9 cases. *J Urol.* 2003; 170: 1138-40.
9. Dimopoulos MA, Logothetis CJ, Markowitz A, Sella A, Amato R, Ro J. Collecting duct carcinoma of the kidney. *Br J Urol.* 1993; 71: 388-91.
10. Kennedy SM, Merino MJ, Linehan WM, Roberts JR, Robertson CN, Neumann RD. Collecting duct carcinoma of the kidney. *Hum Pathol.* 1990; 21: 449-56.
11. Fondimare A, Bertrand G, Lagadec D. Carcinome des tubes collecteurs rénaux. *Arch Anat Cytol Pathol.* 1992; 40: 281-3.
12. Miyamoto H, Kuwamitsu O, Moriyama M, et al. Bellini duct carcinoma of the kidney. *Urol Int.* 1992; 48: 460-2.
13. Davis CJ Jr, Mostofi FK, Sesterhenn IA. Renal medullary carcinoma. The seventh sickle cell nephropathy. *Am J Surg Pathol.* 1995; 19: 1-11.
14. Rousseau T, Lesourd A, Meria P, et al. Le carcinome des tubes de Bellini. *Prog Urol.* 1995; 5: 402-5.
15. Fukuya T, Honda H, Goto K, et al. Computed tomographic findings of Bellini duct carcinoma of the kidney. *J Comput Assist Tomogr.* 1996; 20: 399-403.
16. Schoenberg M, Cairns P, Brooks JD, et al. Frequent loss of chromosome arms 8p and 13q in collecting duct carcinoma (CDC) of the kidney. *Genes Chromosomes Cancer.* 1995; 12: 76-80.
17. Füzesi L, Cober M, Mittermayer C. Collecting duct carcinoma: cytogenetic characterization. *Histopathology.* 1992; 21: 155-60.
18. Störkel S, Van den Berg E. Morphological classification of renal cancer. *World J Urol.* 1995; 13: 153-8.
19. Srigley JR, Eble JN. Collecting duct carcinoma of kidney. *Semin Diagn Pathol.* 1998; 15: 54-67.
20. Yasunaga Y, Nishimura K, Takatera H, Fujioka H, Tsujimoto M. Bellini duct carcinoma treated with partial nephrectomy: a case report. *Hinyokika Kyo.* 1994; 40: 1103-7.
21. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27: 612-24.
22. Roupret M, Peyromaure M, Hupertan V, et al. Carcinome à cellules rénales de Bellini : diagnostic et traitement. *Prog Urol.* 2004; 14: 564-7.