



**HISTOSEMINAIRE CARREFOUR PATHOLOGIE 2014**

**« PATHOLOGIE TUMORALE DU MEDIASTIN »**

**19 NOVEMBRE 2014**

**Coordination : Marie-Christine COPIN**

**Avec la participation de :**

**Hugues Begueret, Marie Parrens et Alexandra Traverse-Glehen**

## Sommaire

<b>Introduction</b>	<b>3</b>
<b>Cas N°01 : Lymphome à grandes cellules B du médiastin</b> Alexandra Traverse-Glehen	<b>4</b>
<b>Cas N°02 : Lymphome inclassable, intermédiaire entre un lymphome à grandes cellules B et un lymphome de Hodgkin (lymphome « grey zone »)</b> Alexandra Traverse-Glehen	<b>10</b>
<b>Cas N°03 : Thymome de type AB</b> Marie Parrens	<b>17</b>
<b>Cas N°04 : Thymome de type B2</b> Marie Parrens	<b>23</b>
<b>Cas N°05 : Tumeur carcinoïde atypique thymique</b> Hugues Begueret	<b>29</b>
<b>Cas N°06 : Sarcome intimal</b> Hugues Begueret	<b>35</b>
<b>Cas N°07 : Extension médiastinale d'un carcinome neuroendocrine à petites cellules pulmonaire</b> Marie-Christine Copin	<b>39</b>
<b>Cas N°08 : Séminome médiastinal</b> Marie-Christine Copin	<b>43</b>

## Introduction

La pathologie tumorale maligne du médiastin est variée et comprend des lymphomes, des sarcomes, les tumeurs germinales et les thymomes et carcinomes thymiques, chaque type tumoral ayant ses propres critères pronostiques et sa propre prise en charge thérapeutique.

Un diagnostic précis est donc indispensable à la prise en charge adéquate du patient. Il dépend de critères cliniques comme l'âge, du résultat de marqueurs sériques, de la localisation précise de la tumeur dans le médiastin, et des caractéristiques anatomopathologiques.

Chez le sujet jeune, en cas de tumeur médiastinale antéro-supérieure, les diagnostics de lymphome et de tumeur germinale sont les plus probables. A l'inverse chez un patient de plus de 50 ans, fumeur, présentant une tumeur étendue, infiltrante, non résécable et une altération de l'état général, la question d'un carcinome pulmonaire étendu au médiastin ou d'un carcinome primitif thymique se pose.

Il est donc indispensable que la collaboration soit étroite avec le chirurgien et le radiologue car le diagnostic est souvent porté sur des biopsies de petite taille, fréquemment écrasées.

L'étude cytologique est utile en complément des caractéristiques morphologiques sur biopsie. Par les appositions, elle peut permettre en sélectionnant le prélèvement pathologique de guider la demande de marqueurs immunohistochimiques, surtout en cas d'urgence diagnostique, liée par exemple à un syndrome cave supérieur.

L'examen extemporané vise à déterminer si la quantité de tissu pathologique est suffisante pour le diagnostic définitif mais n'est pas destiné à poser un diagnostic précis, le risque d'erreur dans cette situation étant trop élevé sur les seuls critères morphologiques sur coupe congelée (exemple : diagnostic différentiel entre un thymome de type B2 et un lymphome lymphoblastique T ou entre un séminome et un lymphome à grandes cellules).

L'étude immunohistochimique permet d'aboutir à une certitude diagnostique, ces tumeurs variées étant toutes assorties d'un immunohénotype caractéristique.

L'étude moléculaire peut être utile en complément essentiellement dans les sarcomes ou certaines variétés de lymphome.

L'histoséminaire présente les difficultés diagnostiques les plus courantes.

## Cas N°01 Alexandra Traverse-Glehen

### Hospices civils de Lyon/Université Lyon 1

#### Renseignements cliniques

Femme de 31 ans. Tumeur médiastinale antérieure. Signes généraux associant toux, dyspnée, douleurs thoraciques et symptômes B associés à un syndrome cave supérieur. La TEP (Tomographie par Émission de Positrons) retrouve une hyperfixation médiastinale suspecte avec atteinte ganglionnaire sous diaphragmatique (SUV ou Standardized Uptake Value suspect estimé à 15).

#### Diagnostic

Lymphome B à grandes cellules primitif du médiastin de stade IV.

#### Description macroscopique

Biopsie ganglionnaire médiastinale réalisée par médiastinoscopie.

#### Description microscopique

Envahissement de la biopsie par une tumeur à grandes cellules d'architecture diffuse. Les cellules ont des noyaux irréguliers parfois multilobés et un cytoplasme assez abondant et clair. Elles sont assez cohésives avec un regroupement à tendance trabéculaire. Des mitoses sont bien visibles. On ne reconnaît pas de reliquats thymiques.

L'étude immunohistochimique montre que les cellules lymphomateuses expriment le CD45 et le CD20 de façon intense et diffuse. Elles expriment le CD30 plus faiblement et partiellement mais pas le CD15. Il existe une expression du CD23 assez intense et diffuse. Il n'y a pas d'expression du CD10 alors que les protéines BCL6 et MUM1 sont exprimées. L'index de prolifération avec le Ki67 (MiB1) est évalué à 70 à 80% de la population lymphomateuse. Par technique d'hybridation in situ, il n'y a pas de surexpression des ARN EBERs.

#### Traitement et Evolution

La patiente a été traitée par 6 cures de R-DHAP (Rituximab-dexaméthasone, cytarabine, cisplatine) avec autogreffe et évaluation de la réponse en cours de traitement. La persistance d'images hyperfixantes sur la TEP en cours de chimiothérapie a fait indiquer une radiothérapie complémentaire loco-régionale. La patiente est actuellement en rémission complète depuis 2009.

#### Commentaires

Le lymphome B à grandes cellules primitif du médiastin, décrit à partir des années 80 dans la littérature est individualisé comme « lymphome diffus à grandes cellules du médiastin avec sclérose » [1] ou « lymphome à cellules claires du médiastin » [2] en 1986. C'est un lymphome relativement rare, représentant 2 à 4% des lymphomes non hodgkiniens et environ

6% des lymphomes diffus à grandes cellules. Il est individualisé dans la classification de la REAL et la classification OMS des tumeurs hématopoïétiques [3] comme une variante du lymphome diffus à grandes cellules B. Les études moléculaires au cours des dix dernières années ont confirmé son individualisation comme une entité distincte [4]. Il présente, en effet, des caractéristiques cliniques, évolutives, histologiques, immunophénotypiques et génétiques qui le distinguent des autres variantes de lymphome diffus à grandes cellules B. Il atteint le plus souvent l'adulte jeune (âge médian de 35 ans) avec une prédominance féminine (sex ratio 1.7-2/1). Quelques cas sont décrits chez l'enfant et l'adolescent.

Le lymphome B à grandes cellules primitif du médiastin est une entité clinicopathologique distincte des autres lymphomes B à grandes cellules, qui doit être différenciée des autres lymphomes pouvant se localiser au niveau du médiastin. Le diagnostic définitif est fait à partir des données morphologiques et immunohistochimiques et une présentation clinique caractéristique.

### **Caractéristiques cliniques**

Cliniquement, les patients présentent une masse médiastinale antérieure d'apparition rapide souvent volumineuse avec possibilité d'envahissement des structures adjacentes (poumon, plèvre, péricarde, cœur). Des adénopathies périphériques sont rarement associées. La moelle osseuse est rarement envahie (3% versus 17% dans les lymphomes diffus à grandes cellules). 70% des patients présentent un stade I ou II. Les patients présentent souvent des symptômes associés comme une toux, dyspnée, douleur thoracique, dysphagie due à l'infiltration tumorale et à la compression. Près de la moitié des patients présentent un syndrome cave supérieur. Les symptômes systémiques comme la fièvre et la perte de poids sont beaucoup plus rares, retrouvés chez moins de 20% des patients. Des LDH élevées sont retrouvées dans 70-80% des cas alors que la B2 microglobuline est le plus souvent normale. La maladie est souvent confinée au thorax au moment du diagnostic. Une atteinte extraganglionnaire viscérale et extrathoracique est possible notamment au moment des récives pouvant atteindre les ovaires, les reins, les surrénales, le foie, la peau, le cerveau et le tube digestif.

### **Caractéristiques microscopiques**

Le diagnostic est souvent réalisé sur des biopsies de petite taille où l'analyse histologique peut être gênée par des artéfacts d'écrasement cellulaire. Morphologiquement, il existe une infiltration diffuse des prélèvements par une population de cellules moyennes à grandes. Les cellules sont assez hétérogènes avec un cytoplasme pâle et abondant. Les noyaux peuvent présenter différents aspects et sont assez polymorphes : ovalaires, plus irréguliers, plus pléomorphes ou multinucléés et peuvent parfois même prendre un aspect Reed-Sternberg-like.

Il existe souvent de la fibrose sous forme de fines bandes hyalines avec un aspect d'encorbellement des cellules. La fibrose peut également se présenter sous forme d'épaisses bandes de fibrose hyaline. Des résidus thymiques peuvent être observés focalement.

L'étude immunophénotypique retrouve une expression des marqueurs B (CD20, CD79a, CD19, CD22) et du CD45 [5, 6]. Il y a une perte d'expression de l'immunoglobuline de surface. Le CD30 est positif dans la majorité des cas (plus de 80% des cas) mais son expression est souvent partielle, faible et hétérogène. Le CD15 est négatif. MUM 1 est retrouvé également dans la majorité des cas (75%) et a été associé à un mauvais pronostic. BCL2 et BCL6 sont exprimés respectivement dans 78 et 46% des cas [5]. L'expression du CD10 est variable. Le CD23 est exprimé de façon variable dans 70% des cas [7]. Les facteurs de transcription PU1, OCT2, PAX5 et BOB1 sont souvent positifs. La protéine MAL est exprimée dans environ 70% des cas et est en faveur de l'origine médiastinale primitive du lymphome [8]. L'index de prolifération avec le Ki67 est variable (10 à 60%) [2].

### **Diagnostics différentiels**

Le diagnostic différentiel inclut d'autres tumeurs avec une localisation médiastinale.

Il faut d'abord exclure une tumeur non hématologique comme un thymome, une tumeur germinale ou une métastase d'un carcinome. La morphologie permet souvent d'éliminer ces diagnostics mais le diagnostic différentiel n'est pas toujours évident sur des fragments microbiopsiques. L'apport de l'immunohistochimie est souvent indispensable avec un panel d'anticorps minimum : épithélial (thymome, carcinome), PLAP (séminome), CD45 (lymphome). L'absence d'expression du CD45 a été cependant rapportée dans de très rares cas de lymphome primitif du médiastin [9].

Il faut ensuite éliminer un autre type de lymphome de localisation médiastinale, tout d'abord un lymphome B à grandes cellules survenant sur des ganglions médiastinaux. La présentation clinique (homme plus âgé), morphologique (pas d'aspect clair des cellules lymphomateuses ni de fibrose) et phénotypique (absence d'expression du CD30, du CD23, de MAL et expression plus fréquente de BCL6) est différente. L'expression du CD30 si elle est intense et diffuse doit faire éliminer un lymphome T à grandes cellules anaplasiques (marqueurs T, monoclonalité T si besoin). L'expression intense et diffuse du CD30 doit également faire éliminer un lymphome B à grandes cellules dans sa variante anaplasique, entité cependant très rare, et la recherche de l'expression de la protéine ALK1 permet le diagnostic différentiel. Le diagnostic différentiel le plus difficile est sans doute le diagnostic différentiel avec un lymphome de Hodgkin classique à présentation médiastinale ou médiastino-cervicale (expression plus intense du CD30 et absence d'expression du CD20). Il existe des cas qui

présentent une morphologie et un phénotype intermédiaire difficile à classer pour lesquels il est possible d'évoquer un lymphome frontière inclassable, intermédiaire entre un lymphome B à grandes cellules B primitif du médiastin et un lymphome de Hodgkin classique (ou « grey zone lymphoma », détaillé dans le cas N°02). Il existe également des formes composites associant un lymphome B primitif du médiastin et un lymphome de Hodgkin classique et des formes séquentielles avec un diagnostic initial de lymphome de Hodgkin classique et une rechute en lymphome primitif du médiastin ou vice versa. Un lymphome lymphoblastique T (morphologie blastique, expression de la TdT et des marqueurs T) doit également être éliminé.

### **Evolution et pronostic**

Il n'y a pas de consensus thérapeutique sur le traitement optimal [10]. Les données de la littérature se réfèrent plus à des séries rétrospectives que des études randomisées. La plupart des centres utilisent un traitement par R-CHOP (Rituximab-Cyclophosphamide, Adriamycine, Vincristine and prednisone) ou R-DHAP. Certaines séries rapportent une supériorité de chimiothérapie plus intensive mais il n'y a pas eu de comparaison directe avec le R-CHOP. Il n'y a pas de données convaincantes concernant l'efficacité de la radiothérapie qui est plutôt indiquée sur des résidus tumoraux. Une autogreffe est discutée chez les sujets jeunes. Plusieurs facteurs pronostiques sont discutés : l'âge supérieur à 40 ans, le stade III et IV, le sexe masculin, la taille de la tumeur, l'extension aux organes de voisinage ...

### **Caractéristiques moléculaires**

Le lymphome B à grandes cellules primitif du médiastin dérive d'une cellule B thymique (cellules B de la médullaire thymique). Il existe un réarrangement clonal des gènes des immunoglobulines. La présence de mutations somatiques sur les gènes d'immunoglobuline et sur BCL6 confirme l'origine post-folliculaire des cellules lymphomateuses. La région mutée sur BCL6 est différente de la région mutée dans les lymphomes diffus à grandes cellules et le lymphome folliculaire. En 2003, les études d'expression génique ont montré un profil différent des autres types de lymphomes B à grandes cellules, confirmant son individualisation comme une entité distincte [4, 11]. Cette signature moléculaire est partiellement partagée avec le lymphome de Hodgkin classique, expliquant parfois les similitudes et l'existence de formes frontières. Une activation constitutive de la voie NFκB, ayant un rôle majeur dans la survie et la prolifération cellulaire, est une des caractéristiques moléculaires du lymphome B primitif du médiastin. Des gains ou amplification du protooncogène REL sont retrouvés dans ½ des cas et associés à une expression nucléaire de REL. L'activation de la voie JAK STAT, importante également dans la régulation de la

prolifération cellulaire, est retrouvée dans 63% des lymphomes B à grandes cellules primitifs du médiastin avec des gains sur le chromosome 9 et corrélée à une augmentation des ARN et de la protéine JAK2. L'amplification en 9p entraîne également une surexpression de PDL1 et PDL2 (qui codent pour des régulateurs de la réponse T) considérée comme plus spécifique du lymphome B primitif du médiastin par rapport aux autres lymphomes B à grandes cellules. Une translocation impliquant CIITA présente dans 38% des cas et associée à une diminution de l'expression des molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité favorise également la survie cellulaire. Les réarrangements de BCL2, BCL6 et MYC sont rares, plus rares que dans les autres lymphomes B à grandes cellules. Les études de séquençage pangénomique à haut débit ont récemment mis en évidence des mutations de PTPN1 dans 22% des lymphomes B primitif du médiastin, retrouvées également dans le lymphome de Hodgkin classique, qui joueraient un rôle dans la surexpression d'oncogènes.

### Points importants à retenir

- Particularités morphologiques non pathognomoniques mais évocatrices : aspect clair des cellules, fréquence de la fibrose avec un aspect de compartimentalisation ou d'encorbellement des cellules.
- Particularités immunohistochimiques : expression fréquente du CD30 et du CD23, le plus souvent partielle et d'intensité faible.
- Bilan immunohistochimique minimum à prévoir : CD20, CD3, CD30 et Ki67.
- Difficulté du diagnostic sur des fragments microbiopsiques, souvent écrasés. Eliminer formellement un thymome, un carcinome, un séminome (importance de l'étude immunohistochimique). Si nécessaire essayer d'obtenir des prélèvements de bonne taille par médiastinoscopie.
- Toujours discuter le diagnostic différentiel avec un lymphome de Hodgkin qui peut avoir des caractéristiques frontières (importance du CD20 et du CD30, éventuellement recherche de l'EBV).

### REFERENCES

- [1] Perrone T, Frizzera G, Rosai J. Mediastinal diffuse large-cell lymphoma with sclerosis. A clinicopathologic study of 60 cases. *Am J Surg Pathol* 1986;10:176-91.
- [2] Moller P, Lammler B, Eberlein-Gonska M, *et al.* Primary mediastinal clear cell lymphoma of B-cell type. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1986;409:79-92.

- [3] Swerdlow SH. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4th). LYON: International Agency for Research on Cancer; 2008.
- [4] Savage KJ, Monti S, Kutok JL, *et al.* The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003;102:3871-9.
- [5] Pileri SA, Gaidano G, Zinzani PL, *et al.* Primary mediastinal B-cell lymphoma: high frequency of BCL-6 mutations and consistent expression of the transcription factors OCT-2, BOB.1, and PU.1 in the absence of immunoglobulins. *Am J Pathol* 2003;162:243-53.
- [6] Hutchinson CB, Wang E. Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma: a short review with brief discussion of mediastinal gray zone lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2011 ;135:394-8.
- [7] Calaminici M, Piper K, Lee AM, Norton AJ. CD23 expression in mediastinal large B-cell lymphomas. *Histopathology* 2004;45:619-24.
- [8] Copie-Bergman C, Gaulard P, Maouche-Chretien L, *et al.* The MAL gene is expressed in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 1999;94:3567-75.
- [9] Cazals-Hatem D, Lepage E, Brice P, *et al.* Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphomas, a GELA ("Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte") study. *Am J Surg Pathol* 1996;20:877-88.
- [10] Johnson PW, Davies AJ. Primary mediastinal B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:349-58.
- [11] Rosenwald A, Wright G, Leroy K, *et al.* Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med* 2003;198:851-62.

## Cas N°02 Alexandra Traverse-Glehen

### Hospices civils de Lyon/Université Lyon 1

#### Renseignements cliniques

Femme de 45 ans. Pas d'antécédent clinique. Masse médiastino-hilaire antéro-supérieure de 7x5 cm envahissant le poumon révélée par un érythème noueux. Hyperfixation d'aspect tumoral au TEPscan (Tomographie par Émission de Positrons). Pas de symptômes B. Bilan biologique normale, en particulier  $\beta$ 2microglobuline et LDH normales. Biopsie médullaire d'aspect réactionnel sans infiltrat lymphomateux

#### Diagnostic

Lymphome B inclassable, avec des caractéristiques intermédiaires entre un lymphome de Hodgkin classique et un lymphome B à grandes cellules primitif du médiastin.

#### Description macroscopique

Biopsie médiastinale par médiastinoscopie.

#### Description histologique

Envahissement de la biopsie par une tumeur à grandes cellules avec des aspects scléro-nodulaires. Il existe quelques travées fibreuses donnant un aspect nodulaire. Les cellules de taille moyenne à grandes présentent des noyaux irréguliers souvent ovalaires, multilobulés, très nucléolés. Certaines ont un aspect de cellules de Sternberg typiques. Il existe un fond inflammatoire, avec en particulier de nombreux polynucléaires éosinophiles.

L'étude immunohistochimique montre que les cellules lymphomateuses expriment le CD20 de façon intense et diffuse et le CD45. Elles expriment également le CD30 et plus rarement le CD15. Elles n'expriment pas le CD10, rarement BCL6 mais expriment MUM1. L'index de prolifération avec le Ki67 est élevé retrouvé sur la majorité des cellules tumorales. Par technique d'hybridation in situ, il n'y a pas de surexpression des ARN EBERs.

#### Traitement et évolution

La patiente a été traitée par 4 cures de chimiothérapie de type R-ACVBP (Rituximab - Adriamycine - Cyclophosphamide - Vindésine - Bléomycine - Prednisone) associée à une radiothérapie locorégionale. Le traitement a permis une rémission complète.

#### Commentaires

Malgré les avancées récentes réalisées dans la compréhension et l'identification des lymphomes, il persiste des cas difficiles à classer au sein des entités reconnues dans la classification OMS internationale actuelle [1]. Ces cas sont considérés comme des « zones grises » ou « formes frontières ». Ils peuvent parfois représenter une vraie transition biologique entre deux entités ou bien refléter le manque de critères disponibles pour

distinguer des lymphomes morphologiquement semblables mais biologiquement distincts. Ces cas sont un challenge tant pour le pathologiste que pour le clinicien dans l'élaboration du diagnostic et le choix d'une thérapeutique.

Au cours des 15 dernières années, des progrès considérables ont été faits quant à la compréhension de la cellule à l'origine du lymphome de Hodgkin classique montrant que la cellule d'origine était une cellule B. Si la cellule de Hodgkin est dérivée d'un lymphocyte B altéré, il n'est pas surprenant qu'un chevauchement puisse exister entre le lymphome de Hodgkin et les lymphomes malins non hodgkiniens tant biologiquement que cliniquement. Cependant la distinction reste majeure entre les entités car l'approche thérapeutique est différente.

Un des chevauchements les plus fréquemment observés est celui existant entre le lymphome de Hodgkin classique scléro-nodulaire et le lymphome B primitif du médiastin. En effet, ces 2 entités partagent un certain nombre de caractéristiques cliniques communes [2]. Dans les deux cas, la maladie apparaît généralement chez l'adulte jeune, avec une prédominance féminine et un âge médian de présentation un peu plus élevé pour le lymphome primitif du médiastin. Les patients présentent une masse médiastinale antérieure avec fréquemment un envahissement thymique et/ou un ganglion sus-claviculaire. De façon intéressante, des cas de lymphome primitif du médiastin ont été rapportés après traitement d'un lymphome de Hodgkin, mais à la différence de la plupart des autres lymphomes non hodgkiniens, qui apparaissent en général plus de 10 ans après le diagnostic et le traitement du lymphome de Hodgkin, les lymphomes primitifs du médiastin apparaissent précocement dans l'évolution de la maladie, fréquemment dans l'année qui suit le diagnostic. Des caractéristiques morphologiques et immunophénotypiques communes peuvent également être observées et des cas avec des aspects intermédiaires entre les 2 entités sont décrits. Ces cas regroupés sous le terme de « Mediastinal Grey Zone Lymphoma » (MGZL) ou lymphomes frontières du médiastin posent la question de la possibilité de l'existence d'une entité clinicopathologique distincte au niveau du médiastin.

C'est en 1998, pendant un atelier sur les lymphomes de Hodgkin regroupant 12 experts hématopathologistes d'Europe et d'Amérique du Nord [3], que ces lymphomes frontières sont décrits pour la première fois : 5 cas de lymphomes primitifs du médiastin présentant des caractéristiques chevauchant avec le lymphome de Hodgkin classique sont présentés. Peu de séries sont rapportées dans la littérature [2, 4, 5] ces lymphomes étant le plus souvent rapportés comme des cas cliniques isolés [6-9]. La plus grande série, rapportée en 2005 par l'équipe du Dr Elaine Jaffe au National Cancer Institute de Bethesda décrit 34 cas répertoriés

entre 1985 et 2003 [2]. Dans cette série 21 cas présentent des caractéristiques morphologiques et immunophénotypiques intermédiaires entre le lymphome de Hodgkin classique scléro-nodulaire et le lymphome primitif du médiastin, 6 formes sont composites avec un lymphome de Hodgkin classique et un lymphome primitif du médiastin concomittant, la maladie affectant le médiastin et un deuxième site (foie, ganglion lymphatique et ovaire, respectivement) et 9 formes métachrones ou séquentielles, diagnostiquées initialement en lymphome de Hodgkin classique et récidivant en lymphome primitif du médiastin ou vice versa. L'âge moyen de tous les patients dans cette série est de 31.5 ans (13-62 ans), avec une prédominance masculine (sex ratio de 23:13). Tous les patients présentent une masse médiastinale. Les rechutes sont apparues entre 6 et 31 mois, avec une médiane de 12 mois dans les cas séquentiels. Sur les 21 cas avec des caractéristiques morphologiques et immunophénotypiques intermédiaires : 10 cas présentent une morphologie de lymphome primitif du médiastin, tandis que les 11 autres cas présentent une morphologie de lymphome de Hodgkin classique scléro-nodulaire. Le phénotype immunologique est, au contraire, inversement associé à la morphologie.

Parmi les rares séries clinicopathologiques publiées dans la littérature (Table 2), une série espagnole rapporte chez 9 patients un lymphome avec des caractéristiques de lymphome de Hodgkin classique (cellules de Reed-Sternberg et de Hodgkin typique, CD30+CD15+) mais avec un phénotype B complet (CD79a+, CD20+, PAX5+, OCT2+). Cette étude met en évidence une activation de la voie NF- $\kappa$ B (avec l'expression nucléaire de c-REL/p65, surexpression d'I $\kappa$ B $\alpha$  et de NF- $\kappa$ B) associée à des réarrangements de BCL6 et des mutations de p53.

### **Caractéristiques moléculaires**

Les études de transcriptome au milieu des années 2000 réalisées dans le lymphome de Hodgkin classique et dans le lymphome B primitif du médiastin ont confirmé la relation étroite entre ces deux entités, avec un profil de gènes partagé [10, 11]. Par ailleurs, l'amplification du chromosome 9p observée dans le lymphome B primitif du médiastin est également retrouvée dans les lignées cellulaires de lymphome de Hodgkin classique et corrélée à l'expression de la tyrosine kinase JAK2. En 2011, l'équipe du NCI [12] rapporte dans ces formes frontières des anomalies cytogénétiques intermédiaires entre le lymphome de Hodgkin classique et le lymphome primitif du médiastin, avec une amplification en 2p16.1 (locus REL/BCL11A) dans 33% des cas et une anomalie sur le locus de JAK2/PDL2 en 9p24 dans 55% des cas. Des réarrangements du locus CIITA sur 16p13.13 ont été rapportés dans 27% des cas et un gain de MYC en 8q2 dans 27%. Un profil particulier de méthylation de ces

formes frontières a été mis en évidence [12], permettant de distinguer selon un algorithme les formes frontières, le lymphome de Hodgkin classique et le lymphome B primitif du médiastin. Ces données suggèrent que des voies de transduction de signal communes puissent être constitutivement activées. Toutes ces données soutiennent fortement l'hypothèse que ces deux entités sont reliées sur le plan pathogénique.

### **Evolution et pronostic**

Aucune série n'apporte de résultats clairs sur l'approche thérapeutique à adopter dans ces formes frontières. Dans les premières études, il semble que les patients soient réfractaires au traitement de type lymphome de Hodgkin classique et évoluent mieux lorsqu'ils sont traités comme des lymphomes B diffus à grandes cellules. Au Congrès de la Société Américaine d'Hématologie (ASH) en 2009, une série de 16 cas de formes frontières médiastinales traitées par EPOCH-Rituximab a été rapportée. Bien que ces patients aient des caractéristiques cliniques comparables à celles du groupe de lymphome B primitif du médiastin ayant reçu le même traitement, leur survie sans évènement était significativement inférieure à 4 ans (45% et 75% respectivement) avec un plus grand nombre de patients ayant besoin de radiothérapie complémentaire. Dans une autre série [8], sur 10 cas, 3 sont morts de la maladie et 7 ont atteint une rémission complète (RC) avec un traitement comprenant radiothérapie et chimiothérapie (pour 5) et une autogreffe (pour 1). Trois des quatre patients traités par Rituximab-chimiothérapie ont atteint une rémission complète. Enfin, lors du dernier congrès de la Société Américaine d'Hématologie en 2013, une série de 98 cas de formes frontières entre lymphome de Hodgkin classique et lymphomes B diffus à grandes cellules a été présentée mais les critères d'inclusion histopathologiques de cette série ne sont pas précisés. Plus de 50% des cas n'avait pas d'envahissement médiastinal. Différents schémas thérapeutiques ont été utilisés et ont permis d'obtenir des taux de réponse globale comparable. De façon intéressante, l'addition de Rituximab semblait améliorer le taux de rémission complète (65% versus 40%). En dépit d'une survie sans progression à 2 ans médiocre (41%), alors que le taux de survie globale est de 82%, suggérant une efficacité des traitements de rattrapage.

Au total il n'existe à ce jour aucune recommandation claire sur la prise en charge de ces patients : doit-elle s'apparenter à celle des lymphomes de Hodgkin classiques (comprenant radiothérapie et chimiothérapie), à celle des lymphomes B primitif du médiastin (immunothérapie par Rituximab et chimiothérapie) ou encore être une combinaison des 2 avec une immunochimiothérapie suivie d'une radiothérapie ?

Ces lymphomes sont rares mais doivent être clairement individualisés et repertoriés pour permettre une meilleure évaluation des critères diagnostiques, des choix thérapeutiques et du pronostic. C'est pourquoi depuis 2008 a été introduit dans la classification OMS des tumeurs hématopoïétiques l'entité provisoire des lymphomes B inclassables, présentant des caractéristiques intermédiaires entre le lymphome de Hodgkin classique et le lymphome primitif du médiastin. Cette catégorie provisoire reflète le besoin d'une meilleure compréhension de ces cas. Ainsi les événements moléculaires qui permettent à une cellule B d'exprimer les caractéristiques morphologiques et phénotypiques d'une cellule de Hodgkin n'ont pas été élucidés. L'étude de formes frontières semble représenter une étape clef pour explorer les événements génétiques et cellulaires permettant cette transformation.

### Séries rapportées dans la littérature

Référence	nb cas	forme frontière médiastinale	forme composite	forme séquentielle
1998, Rudiger et al <sup>3</sup>	5			
2004, Traverse-Glehen et al <sup>2</sup>	34	21	6	9
2004, Garcia et al <sup>4</sup>	9	9		
2009, Quintanilla-Martinez et al <sup>6</sup>	11	7	4	
2010, Minami et al <sup>7</sup>	2	1	1	
2012, Gualco et al <sup>8</sup>	10	8		1
2014, Windson et al	21	20	1	

### Caractéristiques cliniques rapportées dans la littérature :

	LHC	LBPM	MGZL
Age	Adulte jeune	Adulte jeune	Adulte jeune
Sexe	F>M	F>M	M>F
Forme médiastinale	Oui, éventuellement	Toujours	Le plus souvent (en fonction des séries)
Syndrome cave supérieur	Rare	Peut être présent	Peut être présent
Ganglion périphérique	Parfois	Rare, éventuellement adénopathie sus-claviculaire	Parfois/rare, en fonction des séries
CD20	Faible	+	Généralement +
Voie NF-kB	Activée	Activée	Activée
Gains/amplification 2p (REL)/9p (JAK)	+	+	Variable

**Caractéristiques morphologiques et immunophénotypiques** permettant de classer un lymphome en lymphome B inclassable, intermédiaire entre un lymphome de Hodgkin classique et un lymphome primitif du médiastin :

- Morphologie de lymphome de Hodgkin classique avec expression forte et intense du CD20 sur la majorité des cellules tumorales
- Morphologie de lymphome B primitif du médiastin CD20+, CD30+++ (intense et diffus), CD15+/-
- Morphologie de Lymphome B primitif du médiastin CD20+, CD30 +/-, CD15+++
- Morphologie de Lymphome B primitif du médiastin CD20- CD30+/- CD15 +/-
- Morphologie intermédiaire
- Cas composite
- Cas séquentiel
- Association à l'EBV variable selon les séries mais devant toujours faire discuter chez le sujet âgé le diagnostic différentiel avec un lymphome B à grandes cellules du sujet âgé ou chez des patients ayant eu une chimiothérapie préalable (dans les formes séquentielles par exemple) une lymphoprolifération EBV induite dans un contexte d'immunosuppression.

### Points importants à retenir

- Aspects favorisant le diagnostic de lymphome B primitif du médiastin :
  - absence d'aspect nodulaire
  - absence de polynucléaires éosinophiles
  - CD45+, CD20+, CD79a +, Bcl6+, CD19+, CD30 faible, CD15-
- Aspects favorisant le diagnostic de lymphome de Hodgkin classique :
  - sclérose nodulaire avec des bandes fibreuses épaisses
  - polynucléaires éosinophiles
  - CD45-, CD20+/- (mais faible et partiel), Pax 5 faible, Bcl6-, CD30++, CD15+, Oct2-, Bob1-
- Aspects en faveur d'un lymphome frontière intermédiaire entre un lymphome de Hodgkin classique et un lymphome B à grandes cellules du médiastin :
  - cellules lacunaires
  - amas cohésifs de grandes cellules
  - polynucléaires éosinophiles
  - CD45+, CD20+

## REFERENCES

- [1] Swerdlow SH. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4th). LYON: International Agency for Research on Cancer; 2008.
- [2] Traverse-Glehen A, Pittaluga S, Gaulard P, *et al.* Mediastinal gray zone lymphoma: the missing link between classic Hodgkin's lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1411-21.
- [3] Rudiger T, Jaffe ES, Delsol G, *et al.* Workshop report on Hodgkin's disease and related diseases ('grey zone' lymphoma). *Ann Oncol* 1998;9 Suppl 5:S31-8.
- [4] Garcia JF, Mollejo M, Fraga M, *et al.* Large B-cell lymphoma with Hodgkin's features. *Histopathology*. 2005;47:101-10.
- [5] Wilson WH, Pittaluga S, Nicolae A, *et al.* A prospective study of mediastinal gray-zone lymphoma. *Blood* 2014;124:1563-9.
- [6] Quintanilla-Martinez L, de Jong D, de Mascarel A, *et al.* Gray zones around diffuse large B cell lymphoma. Conclusions based on the workshop of the XIV meeting of the European Association for Hematopathology and the Society of Hematopathology in Bordeaux, France. *J Hematop* 2009;2:211-36.
- [7] Minami J, Dobashi N, Asai O, *et al.* Two cases of mediastinal gray zone lymphoma. *J Clin Exp Hematop* 2010;50:143-9.
- [8] Gualco G, Natkunam Y, Bacchi CE. The spectrum of B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma: a description of 10 cases. *Mod Pathol* 2012;25:661-74.
- [9] Oschlies I, Burkhardt B, Salaverria I, *et al.* Clinical, pathological and genetic features of primary mediastinal large B-cell lymphomas and mediastinal gray zone lymphomas in children. *Haematologica* 2011;96:262-8.
- [10] Savage KJ, Monti S, Kutok JL, *et al.* The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003;102:3871-9.
- [11] Rosenwald A, Wright G, Leroy K, *et al.* Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med* 2003;198:851-62.
- [12] Eberle FC, Rodriguez-Canales J, Wei L, *et al.* Methylation profiling of mediastinal gray zone lymphoma reveals a distinctive signature with elements shared by classical Hodgkin's lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2011;96:558-66.

## Cas N°03 Marie Parrens

Hôpital Haut-Lévêque, Université de Bordeaux.

### Renseignements cliniques

Femme de 60 ans. Découverte systématique d'une masse médiastinale antérieure au décours de l'exploration d'un goitre thyroïdien.

### Diagnostic proposé

Thymome de type AB microinvasif stade IIa de la classification de Masaoka selon les critères de l'ITMIG (International Thymic Malignancies Interest Group)

### Description macroscopique

La pièce de thymectomie mesure 18 x 15 x 6,5 cm, elle est le siège d'une tumeur bien limitée, encapsulée, mesurant 4 x 5 x 3 cm. Elle présente un aspect homogène ferme à la coupe, lobulé, jaunâtre.

### Description microscopique

Il s'agit d'une tumeur encapsulée, présentant une architecture lobulée. Des travées fibreuses arrondies délimitent des lobules. On observe des territoires riches en thymocytes sur lesquels se détachent des cellules épithéliales ovalaires, peu atypiques, présentant des cytoplasmes peu abondants. Les noyaux se caractérisent par une chromatine fine où sont visibles de petits nucléoles. Ces aspects définissent une composante de type B. Bordant ces territoires, on observe des faisceaux arciformes de cellules fusiformes présentant des noyaux relativement similaires à chromatine fine avec petits nucléoles. Par place, ces cellules forment de petites plages sans thymocytes. Les cellules s'agencent en faisceaux courts. Il n'est pas mis en évidence d'espace périvasculaire ni de zone de différenciation médullaire. Ces zones correspondent à la composante de type A.

L'étude en immunohistochimie montre une positivité des cellules tumorales pour les cytokératines AE1/AE3 avec dans le contingent de cellules fusiformes et particulièrement au niveau des faisceaux arciformes une expression du CD20. Le CD3 comme le CD5 montre le contingent thymocytaire réactionnel au sein des territoires de type B, TdT, CD1a et Ki67 positifs.

### Commentaires

#### Epidémiologie et présentation clinique : (1-2)

Les tumeurs épithéliales thymiques comprennent d'une part les thymomes et d'autre part les carcinomes thymiques. Ce sont des tumeurs rares orphelines (250 nouveaux cas/an/France). Les thymomes représentent environ 20% des tumeurs médiastinales et 50% des tumeurs médiastinales antérieures. Il existe une légère prédominance féminine. L'âge moyen de

survenue, en France, se situe entre 40 et 50 ans. Les circonstances de découverte sont variables. En l'absence de maladie auto-immune, 65% sont découverts de manière fortuite, 35% devant des signes de compression dont 10% sont graves avec alors des syndromes de compression cave supérieure. La maladie auto-immune la plus fréquente associée aux thymomes est la myasthénie (50%). Le thymome de type AB est fréquent et constitue 15-43% des thymomes. Il semble exister une légère prédominance de l'atteinte masculine, 14% sont associés à la myasthénie.

#### **Prise en charge macroscopique :**

La macroscopie doit être guidée par le chirurgien, avec orientation de la pièce et mise en place de repères sur les infiltrations éventuelles de la plèvre, du péricarde et des gros vaisseaux. Les limites sont encrées avec des couleurs différentes selon les repères communiqués. Une section par cm doit être réalisée avec un minimum de 5 sections. Des sections de tissu thymique sain doivent être prélevées. Si possible du tissu tumoral et sain doit être congelé.

#### **Prise en charge microscopique :**

Le rôle du pathologiste est de classer **la tumeur selon les critères de l'OMS 2004, d'évaluer les marges de résection et de l'invasion tumorale**. Une marge sera considérée comme positive lors d'une extension de la tumeur à une limite encrée et sera considérée comme négative par la présence de tissu sain entourant la totalité de la tumeur ou les structures envahies par la tumeur (plèvre, péricarde). L'invasion tumorale tiendra compte soit du caractère complètement encapsulé de la tumeur, de la présence d'une invasion minimale au delà de la capsule (transcapsulaire)  $\leq 3\text{mm}$ , d'une invasion franche, de la présence d'implants et ou de métastases ganglionnaires ou viscérales.

#### ***Classification de Masaoka revisitée selon les critères de l'ITMIG (3)***

*Stade I :* Tumeur macro et microscopiquement encapsulée (autorise les invasions intracapsulaires mais non transcapsulaires)

*Stade IIa :* Invasion transcapsulaire  $\leq 3\text{mm}$

*Stade IIb :* Invasion du tissu adipeux péri-tumoral ( $\geq 3\text{mm}$ ) avec adhérence mais sans envahissement de la plèvre et/ou du péricarde

*Stade III :* Infiltration des organes de voisinage : plèvre, péricarde, gros vaisseaux, poumon (infiltration de la paroi avec rupture de la lame élastique)

*Stade IVa :* Métastases (implants) pleurales ou péricardiques

*Stade IVb :* Métastases à distance

Enfin, en cas de **traitement néo-adjuvant**, le % de tumeur résiduel, vivace devra être précisé par incréments de 10%, sur un minimum de 5 sections

### ***Classification OMS 2004 des tumeurs épithéliales thymiques (I)***

- Thymome de type A (à cellules fusiformes, médullaires)
- Thymome de type AB (thymome mixte)
- Thymome de type B1 (thymome organoïde, riche en lymphocytes, à prédominance cortical)
- Thymome de type B2 (thymome cortical)
- Thymome de type B3 (thymome épithéliale, carcinome thymique bien différencié)
- Thymome de type C (carcinome thymique)

### **Aspect histologique et phénotypique : Thymome de type AB : (2, 4-5)**

Ce thymome se définit comme un mélange de thymome de type A et de type B. Il semblerait que dans ce groupe on distingue deux types de présentations différentes selon la composante de type A. En effet, soit elle apparaît représentée par des territoires de thymomes de type A jouxtant des territoires B. La composante de type A présente alors tous les critères de définition de cette catégorie à savoir de très rares thymocytes associés à des cellules épithéliales fusiformes au noyau non atypique pourvu de petits nucléoles organisées en faisceaux courts storiformes avec des pseudo rosettes. Soit la composante de type A est essentiellement représentée, comme c'est le cas dans notre observation, par de longs faisceaux de cellules fusiformes mimant des fibroblastes, observant alors un aspect relativement analogue à ce qui est décrit dans les thymomes métaplasiques. Dans tous les deux cas, la composante de type B est identique, riche en thymocytes avec des cellules épithéliales ovalaires difficilement reconnaissables sur le simple HES mais soulignées par l'étude en immunohistochimie. Cette dernière est déterminante car elle montre également, dans 50% des cas, une expression du CD20 sur les cellules épithéliales dans la composante de type A. La TdT, le CD1a et le Ki67 confirment la nature thymocytaire des lymphocytes dans la composante de type B.

### **Diagnostiques différentiels**

#### ***- Thymome de type AB versus thymome de type A (4-6)***

Les critères du diagnostic différentiel de ces deux tumeurs sont repris dans le tableau ci-dessous.

Le thymome de type A est une tumeur épithéliale dominante caractérisée le plus souvent par des rares thymocytes (facile à compter car très peu nombreux). Certains territoires peuvent néanmoins s'enrichir en thymocytes et poser alors le problème de thymome de type AB. Si les thymocytes sont plus nombreux mais restent comptables dans 10% ou moins de la tumeur, le diagnostic reste un thymome de type A. Par contre, si des zones s'enrichissent en thymocytes

d'une façon telle qu'il devient impossible de les compter alors le diagnostic retenu sera celui de thymome de type AB.

<b>Critères majeurs</b>	<b>Type A</b>	<b>Type AB</b>
Aspect biphasique*	absent	fréquent
Richesse en cellules épithéliales	marquée	marquée
Cellules fusiformes et ovalaires	oui	oui
Rareté des thymocytes TdT+	oui	non
Îlots médullaires	non	rare
<b>Critères mineurs</b>		
Petits lobules	non	rare
Gros lobules	fréquents	fréquents
Espaces périvasculaires	rare	rare
Positivité du CD20	oui	oui

\* lié à la variation quantitative des thymocytes : alternance de zones riches et pauvres.

#### **- Thymome de type AB versus B1 (4,6)**

Ce problème est rare, mais parfois les thymomes de type AB sont riches en territoires de type B et posent ce problème. Il peut alors y avoir des zones de différenciation médullaire mais les corpuscules de Hassal sont absents alors qu'ils sont présents dans plus de 50% des thymomes de type B1. Il faut s'attacher à rechercher la composante de cellules fusiformes « fibroblastique » CD20+ qui peut alors être inférieure à 10% dans ce type de tumeur. Cette composante est toujours absente dans les thymomes de type B1.

#### **- Thymome de type A versus Thymome micronodulaire à stroma lymphoïde (7)**

Il s'agit d'un thymome formé de micronodules de cellules épithéliales ovalaires au noyau à chromatine fine avec petits nucléoles. Il n'existe pas de composante à cellules fusiformes. Les thymocytes sont rares au sein des micronodules et apparaissent plus nombreux en périphérie de ces derniers. Il s'y associe des follicules réactionnels et des plasmocytes en nombre variable. Le CD20 marque les follicules mais il n'existe pas d'expression de ce marqueur, comme dans les thymomes de type A, sur la composante épithéliale.

#### **- Thymome de type AB versus thymome de type métaplasique (stroma pseudo sarcomateux) (8)**

Cette variante est rare. A la différence des thymomes de type AB, il existe dans les thymomes

métaplasiques un contingent de cellules fusiformes qui reste négatif pour les marqueurs épithéliaux, l'AML et sans expression de CD20.

### **Pronostic et Traitement**

Les facteurs pronostiques sont principalement liés au caractère encapsulé ou invasif de la tumeur et à sa résection complète ou non. La classification histologique associée au stade de la tumeur a une valeur pronostique. Les tumeurs A, AB et B1 ont un potentiel malin nul (stade I et II) à faible (stade III). Les tumeurs B2 et B3 ont un potentiel malin faible (stade I) à modéré (stade II et III).

Le traitement repose pour les tumeurs résécables essentiellement sur la chirurgie associées à de la radiothérapie d'emblée pour les stades III et à discuter en réunion multidisciplinaire pour les stades II (envahissement capsulaire). Le type histologique de thymome est important et sera pris en compte dans ce type de situation. Les stades I sont surveillés. En cas de tumeur non résécables une chimiothérapie néo adjuvante peut être proposée, suivie d'une réévaluation chirurgicale et/ou radiothérapie ultérieure.

### **Points importants à retenir**

- Les thymomes sont des tumeurs rares. Le thymome de type AB est selon les séries le plus fréquent ou le deuxième plus fréquent des thymomes.
- Le thymome de type AB présente deux aspects différents selon que la composante de type A soit classique ou « fibroblastic-like ».
- L'expression du CD20 par la composante épithéliale fusiforme est un argument fort pour ce diagnostic, présent dans environ 50% des cas.
- Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec le thymome de type A, plus rarement de type B1, micronodulaire à stroma lymphoïde et exceptionnellement de type métaplasique. Il a donc peu d'influence sur le pronostic puisque toutes ces tumeurs se caractérisent par un même spectre évolutif selon les données histopronostiques de la classification OMS 2004 associée au stade.
- Le traitement repose pour les tumeurs résécables sur la chirurgie complétée par de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie pour les stades évolués. En cas de tumeurs non résécables, un traitement néo adjuvant pourra être proposé.

## REFERENCES

- [1] Marx A, Ströbel Ph, Zettl A, Chan JKC, Müller-Hermelink HK, Harris NL, et al. Thymomas. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. editors. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC; 2004.p.152-3.
- [2] Kuo TT, Mukai K, Eimoto T, Laeng RH, Henry K, Chan JKC. Type A and AB Thymoma. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. editors. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC; 2004.p.154-8.
- [3] Detterbeck FC, Nicholson AG, Kondo K, Van Schil P, Moran C. The Masaoka-Koga stage classification for thymic malignancies: clarification and definition of terms. J Thorac Oncol 2013;6:S1710-6.
- [4] Marx A, Strobel P, Badve SS, Chalabreysse L, Chan JK, Chen G, et al. ITMIG consensus statement on the use of the WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: refined definitions, histological criteria, and reporting. J Thorac Oncol 2014;9:596-611.
- [5] Miki Y, Hamada K, Yoshino T, Miyatani K, Takahashi K. Type AB thymoma is not a mixed tumor of type A and type B thymomas, but a distinct type of thymoma. Virchows Arch 2014;464:725-34.
- [6] Palestro G, Chiarle R, Marx A, Müller-Hermelink HK, Sng I. Type B1 thymoma In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. editors. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC; 2004.p.159-60.
- [7] Marx A, Stöbel Ph, Marino M, Eimoto T, Harris NL, Laeng RH. Micronodular thymoma with lymphoid stroma. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. editors. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC ; 2004.p.167-8.
- [8] Chan JKC, Zettl A, Inoue M, de Jong D, Yoneda S. Metaplastic thymoma. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. editors. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC ; 2004.p.169-70.

## Cas N°04 Marie Parrens

**Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux, Université de Bordeaux.**

### Renseignements cliniques

Homme 63 ans, découverte d'une masse médiastino-pulmonaire, altération de l'état général et fatigue.

### Diagnostic

Thymome de type B2

### Description microscopique

Il s'agit de prélèvements de petite taille mesurant 1x7 mm et 1x5 mm. Ils intéressent une prolifération dense de petites cellules rondes rappelant des lymphocytes sans atypie majeure. L'attention est attirée par la présence d'une bande fibreuse arciforme suggérant une architecture lobulée. Un examen attentif suppose la présence de cellules rondes, ovalaires aux noyaux nucléolés. L'étude immunohistochimique est dans un premier temps trompeuse et montre le phénotype T CD3+, CD5+, CD7+, CD2+, double positif CD4+, CD8+ ainsi qu'une positivité des marqueurs d'immaturité Tdt et CD99 de la population lymphoïde. L'index de prolifération Ki67 montre que toutes ces cellules sont en cycle, il existe de plus une expression du CD79a sur ces dernières. Le marqueur clé est cependant l'étude des cytokératines AE1/AE3 qui souligne un réseau épithélial tumoral P63+, TTF1 négatif permettant de conclure à un thymome de type B2. La négativité du TTF1 et la positivité de la P63 permettent d'exclure un réseau épithélial alvéolaire résiduel.

### Commentaires

#### Epidémiologie et présentation clinique [1-3]

Le thymome de type B2 intéresse 18 à 42% de l'ensemble des thymomes. Il existe une association à la myasthénie. 30-82% des patients présentent des symptômes liés à cette maladie. 20% se révèle face à une symptomatologie locale à type de dyspnée, toux, douleur thoracique. Les compressions de la veine cave sont rares de même que l'association à d'autres maladies auto-immunes comme le syndrome de Good (hypogammaglobulinémie). L'âge moyen de survenue est de 47-50 ans sans prédominance de sexe. Le diagnostic de tumeur thymique est le plus souvent pressenti sur les données de la radiologie et le pathologiste se trouve alors confronté à l'analyse d'une pièce opératoire (CF cas N°03: prise en charge macroscopique). Parfois la tumeur est plus invasive et le diagnostic radiologique incertain. Dans ces cas on peut avoir recours soit à des ponctions à l'aiguille fine ou à des biopsies tissulaires de plus gros calibre. Des études montrent qu'une approche est possible de ces

lésions par examen cytologique couplé à une analyse immunocytochimique toutefois elle nécessite une expertise et une confrontation à un dossier clinique, biologique et radiologique complet. La biopsie tissulaire semble un meilleur moyen de conduire un diagnostic fiable dans ce type de lésion. Des études rapportent une sensibilité et une spécificité de 100% avec la possibilité de classer correctement les thymomes. Si les ponctions à l'aiguille fine percutanées et écho guidées sont des techniques sûres, peu invasives, suffisantes dans une grande majorité des cas pour l'analyse des tumeurs solides malignes du médiastin, pour les thymomes et les lymphomes une biopsie tissulaire est recommandée pour un diagnostic histologique plus précis.

### **Prise en charge microscopique**

#### **Aspect histologique et phénotypique : Thymome de type B2 [1]**

**Sur pièce opératoire**, ce type de thymome présente une architecture lobulée. En effet des fines bandes fibreuses arciformes délimitent des lobules rappelant l'architecture normale du cortex thymique. Les cellules épithéliales tumorales sont grandes, rondes ou ovalaires et présentent des noyaux à chromatine lâche pourvus de gros nucléoles. Ces cellules s'agencent en réseau et forment des palissades autour d'espaces périvasculaires. Des corpuscules de Hassal sont présents dans 25% des cas sans foyer de type médullaire. Des plages de cellules confluentes sont autorisées sous réserve d'avoir éliminé une composante de type B3. Les thymocytes sont nombreux le plus souvent bien supérieurs au nombre des cellules épithéliales. Des follicules lymphoïdes à centre clair réactionnel sont rapportés le plus souvent dans les cas associés à la myasthénie. Une composante de type B3 est rencontrée dans 17 à 29% des cas. L'étude phénotypique confirme la nature épithéliale de la tumeur montrant une positivité des cytokératines AE1/AE3 contrastant avec une négativité de l'EMA. Les thymocytes sont CD3+, Ki67+, Tdt+ et CD1a+.

De cet aspect histologique découle l'analyse sur **les petits prélèvements**. La présence de bandes fibreuses doit alerter suggérant de manière indirecte une architecture lobulée et doit dans tous les cas conduire à demander une analyse des cytokératines avant de porter un diagnostic de lymphome en particulier de type T lymphoblastique. Car en effet ce qui domine souvent sur ces petits prélèvements est l'infiltrat lymphocytaire qui d'un point de vue phénotypique sera strictement identique dans un thymome de type B ou un lymphome lymphoblastique T : CD3+, Ki67+, Tdt+, CD99+, CD1a+.

#### **Diagnostics différentiels**

Il se pose d'une part avec les proliférations à petites cellules rondes du médiastin et d'autre part avec les autres type de thymome à savoir essentiellement B1 et B3.

**- Thymome de type B2 versus lymphome Lymphoblastique T (LALT) [1,4]**

Ce diagnostic différentiel se pose principalement sur les petits prélèvements. Le pronostic et la thérapeutique de ces deux types de lésions étant strictement différents, il paraît capital de ne pas se tromper. La démarche diagnostique débute par l'analyse clinique. Souvent les LALT se présentent comme des masses rapidement évolutives avec altération de l'état général et syndrome de compression cave supérieur, c'est très rarement le cas des thymomes. Sur les microprélèvements, pour le diagnostic de LALT, on retiendra la présence d'adipocytes cerclés par la prolifération tumorale et l'absence de bandes fibreuses. De la fibrose est parfois visible dans les LALT mais alors elle s'insinue entre les cellules tumorales sans organisation en bandes. A l'inverse dans les thymomes, des adipocytes isolés par la tumeur ne sont jamais présents du fait du mode de croissance lentement progressif de ces tumeurs et la présence de bandes fibreuses est par contre un critère architectural important pour ce diagnostic. D'un point de vue cytologique, les thymocytes réactionnels ont souvent un aspect peu atypique alors que dans la LALT, ils ont un aspect blastique avec des cellules présentant un rapport nucléo-cytoplasmique élevé, des chromatines fines avec petits nucléoles et de nombreuses mitoses. Le phénotype est identique CD3+, CD1a+, Tdt+, CD99+ et Ki67+. La détection d'un clone T lymphocytaire, en biologie moléculaire sera déterminante pour un diagnostic de LALT alors que la mise en évidence du réseau de cellules épithéliales par l'étude des cytokératines le sera pour le diagnostic de thymome de type B. Dans tous les cas avant de conclure à un diagnostic de LALT sur microprélèvement, il paraît indispensable de vérifier l'absence de réseau épithélial et si possible de finaliser le diagnostic par la mise en évidence d'un clone T.

**- Thymome de type B2 versus carcinome neuroendocrine de haut grade type CPC [1]**

Ce sont des tumeurs rares, de l'adulte (40-50 ans). Il n'existe pas de prédominance de sexe. Elles sont le plus souvent symptomatiques associant des douleurs thoraciques, toux, dyspnée ou syndrome de compression cave supérieur. Si la taille des cellules peut prêter à confusion sur des petits prélèvements, l'aspect cytologique est différent avec des cellules fragiles souvent siège d'artéfacts d'écrasement, un cytoplasme peu abondant, des noyaux à chromatine peignée. Les mitoses sont très nombreuses et souvent de la nécrose est notée. Le phénotype est très différent avec une négativité des marqueurs lymphoïdes, une positivité des marqueurs épithéliaux souvent golgienne intra cytoplasmique et des marqueurs neuroendocrines chromogranine A et synaptophysine. L'index de prolifération Ki67 est élevé.

**- Thymome de type B2 versus B1 [1, 4, 5]**

Le thymome de type B1 est considéré comme une tumeur riche en thymocytes et pauvre en

cellules épithéliales (aspect bleu à faible grossissement) dont l'architecture reproduit celle d'un thymus normal. De ce fait, une des caractéristiques de ce thymome est la présence de zones de type médullaire associant un réseau épithélial au sein duquel se dispersent des lymphocytes B CD20+ et des lymphocytes T CD3+ matures (Tdt négatif). Les espaces périvasculaires sont rares dans les thymomes de type B1 et plus fréquent dans les thymomes de type B2. La densité des cellules épithéliales est plus importante dans les thymomes de type B2 avec formation d'amas (trois cellules contigües au minimum). De ce fait, lors de l'examen immunohistochimique du réseau épithélial ce dernier apparaît plus dense dans le type B2 par rapport au type B1 où il est globalement identique à ce qui est observé dans un thymus normal

<b>Critères majeurs</b>	<b>Type B1</b>	<b>Type B2</b>
Architecture thymus-like	toujours présente	rare
Zones médullaires	toujours présentes	occasionnelles
Amas de cellules épithéliales dans les zones corticales	non	oui
Présence de zones de type A < 10%	non	non

#### **Critères mineurs**

Petits lobules	rare	fréquents
Gros lobules	fréquents	rare
Espaces périvasculaires	oui	oui (plus fréquent)
Réseau épithélial thymus-like	oui	oui mais plus dense

#### **- Thymome de type B2 versus B3 [1, 4, 6]**

Le thymome de type B3 est une tumeur riche en cellules épithéliales lui conférant un aspect rose à faiblement grossissement contrastant avec un aspect bleu des thymomes de type B2 lié à leur richesse en thymocytes. Ni la présence d'espaces périvasculaires ni la taille des noyaux n'aident à discriminer les cas intermédiaires. Tant que l'aspect reste rose à faible grossissement quelque soit le nombre de thymocytes on retiendra le diagnostic de thymome de type B3.

#### **Pronostic et Traitement [1]**

Le thymome de type B2 se caractérise par un potentiel malin supérieur au thymome de type B1 et inférieur au type B3. Il est plus souvent invasif et donc non résecables dans 5 à 15% des cas. Des récurrences sont notées dans 5 à 9% des cas après résection complète et des métastases

dans 11% des cas. Les récurrences surviennent entre 1 et 7 ans après le diagnostic et restent compatibles avec une survie > 10 ans. Les facteurs pronostiques les plus importants sont le stade et la résectabilité. Le sexe, l'âge et l'association à la myasthénie n'ont pas d'impact sur la survie. Cette dernière à 10 ans est de 50-100%.

### Points importants à retenir

- Le diagnostic de thymome est possible sur microprélèvement tissulaire mais impose de la prudence. Le diagnostic cytologique par aspiration reste du domaine de l'expertise.
- Attention dans ce contexte de ne pas porter à tort un diagnostic de LAL T versus un thymome de type B2.
  - B2 : Importance du réseau épithélial, de la présence de bandes fibreuses suggérant indirectement une architecture lobulée.
  - LAL T : Importance de l'aspect cytologique blastique, du mode d'infiltration de la graisse et de la clonalité T lymphocytaire.
- Attention les thymocytes comme les blastes de la LAL T présentent un phénotype identique et peuvent exprimer le CD79a de manière paradoxale.
- Les autres diagnostics différentiels sont les thymomes de type B1 et B3. Importance d'aspect à faible grossissement de tumeur rose pour un thymome de type B3 versus de tumeur bleue pour un thymome de type B1.
- La présence de zones médullaires et d'un réseau épithélial lâche sont pathognomoniques d'un thymome de type B1. le diagnostic différentiel est ici important car le thymome de type B1 a un comportement plus indolent que le thymome de type B2 ou B3.

### REFERENCES

- [1] Müller-Hermelink HK, Sng I, Palestro G, Molina TJ, Laeng RH, Harris NL, *et al.* Type B2 thymoma. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. editors. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: International Agency for research on Cancer (IARC); 2004.p.161-3.
- [2] Greif J, Staroselsky AN, Gernjac M, Schwarz Y, Marmur S, Perlsman M, *et al.* Percutaneous core needle biopsy in the diagnosis of mediastinal tumors. Lung Cancer 1999;25:169-73.

[3] Zakowski MF, Huang J, Bramlage MP. The role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis and management of thymic neoplasia. *J Thorac Oncol* 2010;5:S281-5.

[4] Marx A, Strobel P, Badve SS, Chalabreysse L, Chan JK, Chen G, *et al.* ITMIG consensus statement on the use of the WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: refined definitions, histological criteria, and reporting. *J Thorac Oncol* 2014;9:596-611.

[5] Palestro G, Chiarle R, Marx A, Müller-Hermelink HK, Sng I. Type B1 thymoma In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. editors. WHO, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC; 2004.p.159-60.

[6] Müller-Hermelink HK , Mukai K, Sng I, Palestro G, Zettl A, Molina TJ, *et al.* Type B3 thymoma. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. editors. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC; 2004.p.164-6.

## Cas N°05 Hugues Bégueret

### Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux

#### Renseignements cliniques

Homme âgé de 37 ans. HIV positif. Masse tumorale médiastinale antérieure découverte au cours du bilan de douleurs thoraciques. Résection chirurgicale.

#### Diagnostic

Carcinome neuroendocrine bien différencié de type carcinoïde atypique selon la classification de l'OMS (carcinome neuroendocrine moyennement différencié selon la classification de Moran et Suster).

#### Description macroscopique

La pièce d'exérèse chirurgicale pèse 653g. Elle est le siège d'une formation tumorale nodulaire bien limitée par une capsule, mesurant 11,5 x 10,5 cm. Elle présente un contact avec une pastille péricardique réséquée. Cette tumeur est charnue, indurée à la coupe, avec quelques remaniements hémorragiques.

#### Description histologique

Il s'agit d'une tumeur effectivement encapsulée, caractérisée par une prolifération de cellules organisées tantôt en cordons tantôt de manière acinaire. Il s'y associe une vascularisation abondante classique des tumeurs neuroendocrines accompagnée d'un stroma scléro-hyalin. Cytologiquement, des atypies nucléaires sont notées ; l'index mitotique est évalué à 4 mitoses/10 champs au grossissement x400. Des petits foyers de nécrose sont notés. En périphérie de la tumeur, quelques images d'emboles lymphatiques sont également visibles ainsi que des images d'effraction capsulaire, sans condensation fibreuse. L'analyse immunohistochimique montre l'expression par les cellules tumorales des pancytokératines AE1/AE3 ainsi que des marqueurs neuroendocrines (synaptophysine et chromogranine A) et de Pax8. Absence d'expression de TTF1 et CDX2. L'indice de prolifération cellulaire évalué avec Ki67 est inférieur à 5 %.

#### Commentaires

##### Caractéristiques cliniques [1-3]

Les carcinomes neuroendocrines thymiques (CNET) sont des tumeurs rares représentant moins de 5% des tumeurs médiastinales antérieures et environ 1,8% des tumeurs neuroendocrines (TNE) en général. Si pendant longtemps la classification des TNE thymiques s'est appuyée sur celle des TNE broncho-pulmonaires, il est maintenant établi que les CNET ont une évolution en général plus péjorative que celles des autres sites. C'est sur la base de ces constatations qu'ont été proposées depuis 1976 différentes classifications.

Les CNET sont le plus souvent localisés au médiastin antérieur avec une prédominance masculine (sex ratio H:F = 3:1). L'âge moyen au moment du diagnostic est de 43 ans. Leur découverte est fortuite dans 65% des cas, la symptomatologie étant dans les autres cas secondaire aux conséquences d'une compression médiastinale. Dans 35% des cas les CNET s'associent à des endocrinopathies, le souvent à un syndrome de Néoplasies Endocriniennes Multiples (NEM) le plus souvent de type I.

### **Description macroscopique**

Les tumeurs carcinoïdes thymiques sont en général bien limitées, mais peuvent envahir le péricarde, la plèvre ou le parenchyme pulmonaire. A la coupe, elles sont de couleur blanche à beige, souvent charnues et peuvent présenter des secteurs de nécrose et/ou d'hémorragie voire des zones calcifiées.

### **Description histologique [1-6]**

Les CNET présentent des caractéristiques histologiques communes avec ceux des autres sites anatomiques tels que le poumon ou le tractus gastro-intestinal. Il existe cependant des variantes histologiques plus souvent rapportées au niveau des tumeurs carcinoïdes thymiques qu'au niveau des autres sites : type conventionnel (organoïde), diffus (lymphoma-like), oncocytaire, à cellules fusiformes, pigmentée, à stroma mucineux, angiectasique, à stroma amyloïde.

Sur le plan immunohistochimique, ces tumeurs expriment les pancytokératines de bas poids moléculaire (88%), la chromogranine (75%), la synaptophysine (73%). Comme dans d'autres sites tels que le poumon ou le tractus GI, les carcinomes neuroendocrines thymiques possèdent une classification histo-pronostique qui leur est propre. Deux classifications sont reconnues :

<b>OMS</b>	<b>Moran et Suster</b>
CNE bien différencié : - carcinoïde typique - carcinoïde atypique	CNE bien différencié (bas grade) CNE moyennement différencié (grade intermédiaire)
CNE peu différencié : - CNE à petites cellules - CNE à grandes cellules	CNE peu différencié (haut grade)

CNE : carcinome neuroendocrine

La principale différence entre ces deux classifications est l'individualisation par celle de Moran et Suster du CNE moyennement différencié (grade intermédiaire) équivalent de la tumeur carcinoïde atypique, alors que l'OMS regroupe dans le même groupe de CNE bien différenciés toutes les carcinoïdes qu'elles soient typiques ou atypiques.

### ***3a- CNE bien différencié :***

L'aspect est celui d'une tumeur carcinoïde avec une « architecture neuroendocrine » distinguable dès le faible grossissement. Il n'existe pas d'atypie significative et les noyaux renferment une chromatine « poivre et sel ». L'index mitotique est  $<3$  mitoses /10 champs au fort grossissement. La nécrose tumorale peut être présente mais focale et limitée sans plages extensives. Des images d'angio-invasion peuvent s'observer mais souvent peu nombreuses.

### ***3b- CNE moyennement différencié :***

Ces tumeurs présentent également une « architecture neuroendocrine » distinguable dès le faible grossissement. Les cellules présentent des atypies nucléaires légères avec souvent disparition de l'aspect « poivre et sel » de la chromatine et l'apparition de nucléoles. L'index mitotique se situe entre 3 et 9 mitoses/10 champs au fort grossissement. Il existe fréquemment des zones de nécrose parfois de type comédo. Des images d'angio-invasion sont rapportées dans plus de 50% des cas.

### ***3c- CNE peu différencié :***

Il existe le plus souvent une perte de l'architecture neuroendocrine, devenant plus trabéculaire et massive. L'index mitotique est élevé  $\geq 10/10$  champs au fort grossissement. La nécrose est fréquente, souvent sous la forme de plages confluentes. Sur le plan cytologique, l'aspect peut être soit identique à celui d'un carcinome à petites cellules semblable aux formes pulmonaires, soit plus rarement à un carcinome neuroendocrine à grandes cellules.

Une des caractéristiques de ces carcinomes neuroendocrines thymiques est qu'ils peuvent associer plusieurs contingents de grade différent. Dans ce cas, c'est le contingent présentant le grade le plus élevé qui doit être retenu pour le diagnostic final.

## **Diagnostic différentiel [1-3, 7-10]**

### ***4a- Métastase :***

Il convient toujours d'éliminer une localisation secondaire thymique d'un carcinome neuroendocrine d'une autre origine en particulier pulmonaire. Les tumeurs neuroendocrines de site primitif inconnu représentent 5% des cancers d'origine inconnue. Dans ce cadre, les anticorps dirigés contre CDX2 (tractus gastro-intestinal), TTF-1 (thyroïde, poumon) et Pax8 peuvent être une aide sans toutefois présenter une spécificité absolue.

### Tumeurs neuroendocrines bien différenciées

	<b>TTF-1</b>	<b>CDX2</b>	<b>Pax8</b>
<b>Poumon</b>	35-76%	0%	0-23%
<b>Thymus</b>	0-8%	0%	32%
<b>Estomac</b>	0%	0%	20-22%
<b>Duodénum</b>	0%	80%	100%
<b>Pancréas</b>	0%	0-4%	67-88%
<b>Iléon</b>	0%	87-94%	0%
<b>Appendice</b>	0%	83%	21%
<b>Colon-rectum</b>	0	0-100%	79-85%

#### **4b- Paragangliome :**

Le paragangliome est une tumeur rare, représentant moins de 10% des tumeurs neuroendocrines du médiastin. Si l'aspect morphologique peut mimer une tumeur neuroendocrine surtout sur biopsie, l'analyse immunohistochimique permet d'asseoir ce diagnostic en montrant l'absence d'expression des cytokératines de bas poids moléculaires et la présence d'un réseau de cellules sustentaculaires exprimant S100.

#### **4c- Adénome parathyroïdien :**

Les parathyroïdes peuvent être ectopiques en particulier au sein du thymus. Sur ces ectopies peuvent se développer des tumeurs parathyroïdiennes. Si l'aspect histologique de la prolifération, notamment sur biopsie, ne permet pas toujours de faire la part avec une tumeur carcinoïde, la mise en évidence d'une expression de la parathormone par immunohistochimie permettra de poser ce diagnostic.

#### **4d- Thymomes**

Les tumeurs carcinoïdes thymiques présentent une variante à cellules fusiformes, tout comme les thymomes (type A selon l'OMS ; 22% des thymomes), avec parfois une forte similarité morphologique entre ces deux entités (rosettes). L'analyse immunohistochimique permettra le diagnostic différentiel en montrant la forte expression des marqueurs neuroendocrines dans les tumeurs carcinoïdes et l'absence de thymocyte. Pour les CNE peu différenciés, surtout pour le carcinome neuroendocrine à grandes cellules, le diagnostic différentiel peut être difficile sur microbiopsie avec un carcinome thymique. En effet les thymomes peuvent présenter une expression focale des marqueurs neuroendocrines en particulier de la synaptophysine.

#### **4e- Lymphomes**

Si ce diagnostic peut être évoqué morphologiquement sur biopsie, notamment pour les lymphomes à différenciation plasmocytaire, l'analyse immunohistochimique sera discriminante.

#### **Evolution - Pronostic [1-3]**

Il est établi que les CNET ont une évolution en général plus péjorative que celles des autres sites ; ainsi par exemple les carcinoïdes thymiques ont une évolution maligne dans environ 82% des cas contre 26% des carcinoïdes bronchiques, surtout lorsqu'ils s'associent à un syndrome NEM. Les CNE thymiques sont des tumeurs agressives dont le comportement biologique est corrélé au degré de différenciation :

- Carcinomes neuroendocrines bien différenciés : 50% de survie à 5 ans, 9% à 10 ans.
- Carcinomes neuroendocrines moyennement différenciés : 20% de survie à 5 ans, 0% à 10 ans.
- Carcinomes neuroendocrines peu différenciés : 0% de survie à 5 ans.

#### **Points importants à retenir**

- Les carcinomes neuroendocrines thymiques (CNET) sont des tumeurs rares, agressives, représentant moins de 5% des tumeurs médiastinales antérieures.
- Il existe plusieurs variantes histologiques de tumeurs carcinoïdes.
- Deux classifications sont reconnues, celle de l'OMS et celle de Moran et Suster.
- Le diagnostic différentiel se fait avec le paragangliome, l'adénome parathyroïdien, certains thymomes et lymphomes.

#### **REFERENCES**

[1] Marx A, Shimosato Y, Kuo TT, Chan JKC, Travis WD, Wick MR. Thymic neuroendocrine tumours. *In* : Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, eds. WHO Histological Classification of Tumours. Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon : IARC Press, 2004.

[2] Moran CA. Primary neuroendocrine carcinomas of the mediastinum : review of current criteria for histopathologic diagnosis and classification. *Semin Diagn Pathol* 2005;22:223-9.

[3] Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid tumor) of the thymus. A clinicopathologic analysis of 80 cases. *Am J Clin Pathol* 2000;114:100-10.

- [4] Moran CA, Suster S. Spindle-cell neuroendocrine carcinomas of the thymus (spindle-cell thymic carcinoid): a clinicopathologic and immunohistochemical study of seven cases. *Mod Pathol* 1999;12:587-91.
- [5] Suster S, Moran CA. Thymic carcinoid with prominent mucinous stroma : report of a distinctive morphologic variant of thymic neuroendocrine neoplasm. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1277-85.
- [6] Moran CA, Suster S. Thymic neuroendocrine carcinoma with combined features ranging from well-differentiated (carcinoid) to small cell carcinoma. A clinicopathological and immunohistochemical study of 11 cases. *Am J Clin Pathol* 2000;11:345-50.
- [7] Weissferdt A, Tang X, Wistuba II, Moran CA. Comparative immunohistochemical analysis of pulmonary and thymic neuroendocrine carcinomas using PAX8 and TTF-1. *Mod Pathol* 2013;26:1554-60.
- [8] Srivastava A, Hornick JL. Immunohistochemical staining for CDX-2, PDX-1, NESP-55, and TTF-1 can help distinguish gastrointestinal carcinoid tumors from pancreatic endocrine and pulmonary carcinoid tumors. *Am J Surg Pathol* 2009;33: 626-32.
- [9] Long KB, Srivastava A, Hirsch MS, Hornick JL. PAX8 expression in well-differentiated pancreatic endocrine tumors : correlation with clinicopathologic features and comparison with gastrointestinal and pulmonary carcinoid tumors. *Am J Surg Pathol* 2010;34:723-9.
- [10] Koo J, Mertens RB, Mirocha JM, Wang HL, Dhall D. Value of Islet 1 and PAX8 in identifying metastatic neuroendocrine tumors of pancreatic origin. *Mod Pathol* 2012; 25:893-901.

## Cas N°06 Hugues Bégueret

### Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux

#### Renseignements cliniques

Découverte au décours d'un accident ischémique transitoire, d'une masse tumorale médiastino-pulmonaire avec envahissement de l'artère pulmonaire. Résection chirurgicale.

#### Diagnostic

Sarcome intimal

#### Description macroscopique

La pièce d'exérèse intéresse une formation tumorale médiastino-pulmonaire mesurant 45x35mm envahissant l'artère pulmonaire. Elle est ferme à la coupe, de couleur blanche avec quelques territoires de remaniements hémorragiques.

#### Description histologique

Cette prolifération est composée par des cellules fusiformes montrant des atypies cytonucléaires variables selon les territoires, avec quelques secteurs pléomorphes, sans organisation particulière (différenciation : 3). L'index mitotique est évalué à 10 mitoses/10 champs au grossissement x400 (index mitotique : 2). Il n'est pas observé de nécrose tumorale (nécrose : 0).

L'étude immunohistochimique retrouve l'expression nucléaire de MDM2 et cytoplasmique diffuse de HMGA2, l'expression focale de CDK4 et de l'actine musculaire lisse. Les autres anticorps testés sont négatifs : desmine, h-caldesme, pan-cytokératines AE1/AE3 et KL1, EMA, S100, CD31, CD34. L'analyse par FISH retrouve une amplification du gène MDM2.

#### Commentaires

##### Caractéristiques cliniques [1, 2]

Le sarcome intimal se développe à partir des gros vaisseaux de la vascularisation systémique ou pulmonaire, majoritairement au niveau des gros troncs de la vascularisation pulmonaire (80% des cas).

Dans les formes thoraciques, les artères pulmonaires sont les plus souvent atteintes (50-70%), avec une atteinte bilatérale dans 40% des cas. Une atteinte pulmonaire soit par contiguïté soit par métastase est retrouvée dans 40% des cas, et une extension extra-thoracique dans 20% des cas. Le sarcome intimal représente le plus fréquent des sarcomes cardiaques primitifs.

Dans les formes à point de départ aortique, 70% se développent à partir de l'aorte abdominale, 30% à partir de l'aorte thoracique descendante. Ces formes aortiques sont souvent associées à des disséminations emboliques responsables de métastases osseuses, péritonéales, hépatiques et ganglionnaires mésentériques.

Les embolies tumorales sont le plus souvent responsables de la symptomatologie clinique (infarctus pulmonaire, infarctus mésentérique...).

Il existe une légère prédominance féminine. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 48 ans pour les formes pulmonaires et 62 ans pour les formes aortiques.

#### **Description macroscopique [1, 2]**

Ce sarcome se présente sous la forme d'une tumeur intra-vasculaire  $\pm$  polypoïde, fixée à la paroi d'un gros vaisseau et pouvant ressembler macroscopiquement à un thrombus. Dans les formes aortiques cette tumeur peut entraîner une dilatation anévrysmale de l'aorte.

#### **Description histologique [1, 2]**

Le sarcome intimal se présente microscopiquement sous la forme d'un sarcome peu différencié. Les cellules sont fusiformes et/ou pléomorphes et présentent des atypies modérées à sévères. Il peut y avoir des territoires myxoïdes et parfois une cytologie épithélioïde. Dans de rares cas peuvent exister des territoires de différenciation rhabdomyosarcomateuse ou ostéo-chondrosarcomateuse.

Sur le plan immunophénotypique, cette tumeur exprime MDM2 et de façon variable l' $\alpha$ -actine musculaire lisse et la desmine. Absence d'expression de CD31 et de la h-caldesme. L'analyse par FISH retrouve une amplification du gène MDM2.

#### **Diagnostics différentiels [1-5]**

**4a- Liposarcomes :** ils représentent moins de 5% des sarcomes et moins de 1% des tumeurs médiastinales. Les formes les plus fréquentes sont les liposarcomes bien différenciés (42%), suivis des liposarcomes dédifférenciés (33%), des liposarcomes pléomorphes (17%) et des liposarcomes myxoïdes (8%). Cette distribution est sensiblement équivalente à ce qui est rapporté au niveau du rétropéritoine. Le diagnostic différentiel avec un liposarcome dédifférencié peut être difficile puisque ces deux sarcomes présentent une surexpression et amplification de MDM2. Dans le cas des liposarcomes dédifférenciés, un échantillonnage approprié de la tumeur peut permettre de retrouver une composante liposarcomateuse bien différenciée, mais ceci n'est plus nécessaire pour poser ce diagnostic. En effet, le profil génomique (étudié par CGH-array) d'un liposarcome dédifférencié est souvent plus simple que celui d'un sarcome intimal qui présente également des altérations des gènes PDGFRA et EGFR.

**4b- Synoviosarcome (SS) :** le diagnostic différentiel avec un sarcome intimal peut être difficile sur la seule morphologie. L'analyse immunohistochimique montre une expression fréquente de l'EMA dans le SS et une expression faible variable des

pancytokératines, sans expression de MDM2. L'analyse par FISH permet d'identifier la translocation spécifique t(X;18)(SYT-SSX).

**4c- Angiosarcomes :** l'absence d'expression de CD31 dans les sarcomes intimaux permettra le diagnostic différentiel avec un angiosarcome, ces derniers pouvant rarement surexprimer MDM2 (sans amplification associée).

**4d- Carcinomes sarcomatoïdes, mélanomes... :** ces diagnostics différentiels seront éliminés par l'utilisation systématique des marqueurs spécifiques.

	SI	LDD	SS	AS	LMS	CS
<b>CK</b>	-	-	-/+	-	-	+
<b>EMA</b>	-	-	+/-	-	-	+/-
<b>CD31</b>	-	-	-	+	-	-
<b>MDM2</b>	+	+	-	-	-	-
<b>AML</b>	-/+	-	-	-	+	-
<b>Desmine</b>	-/+	-	-	-	+	-
<b>h-caldesm</b>	-	-	-	-	+	-
<b>S100</b>	-	-	-	-	-	-

SI : sarcome intimal. LDD : liposarcome dédifférencié. SS : synoviosarcome. AS : angiosarcome. LMS : léiomyosarcome. CS : carcinome sarcomatoïde.

### Evolution - Pronostic [1, 2]

Le sarcome intimal est un sarcome agressif associé à un mauvais pronostic : 5-9 mois pour les formes aortiques, 13-18 mois pour les formes pulmonaires. Des essais de thérapies ciblées par inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase sont en cours notamment vis-à-vis de PDGFRA.

### Points importants à retenir

- Le sarcome intimal est une tumeur rare développée à partir des gros vaisseaux de la vascularisation systémique ou pulmonaire.
- Il représente le plus fréquent des sarcomes cardiaques primitifs.
- Les cellules tumorales sont fusiformes et/ou pléomorphes et présentent des atypies modérées à sévères.
- Son diagnostic repose sur la surexpression et l'amplification de MDM2.

- Les principaux diagnostics différentiels sont le liposarcome dédifférencié, le synoviosarcome, l'angiosarcome et les carcinomes sarcomatoïdes.
- Le sarcome intimal est un sarcome agressif associé à un pronostic péjoratif.

## REFERENCES

[1] Bode-Lesniewska B, Debiec-Rychter. Intimal sarcoma. *In* : Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. World Health Organization Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon, France: IARCPress; 2013.

[2] Neuville A, Collin F, Bruneval P, Parrens M, Thivolet F, Gomez-Brouchet A, *et al.* Intimal sarcoma is the most frequent primary cardiac sarcoma: clinicopathologic and molecular retrospective analysis of 100 primary cardiac sarcomas. *Am J Surg Pathol* 2014;38:461-9.

[3] Boland JM, Colby TV, Folpe AL. Liposarcomas of the mediastinum and thorax: a clinicopathologic and molecular cytogenetic study of 24 cases, emphasizing unusual and diverse histologic features. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1395-403.

[4] Hahn HP, Fletcher CD. Primary mediastinal liposarcoma: clinicopathologic analysis of 24 cases. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1868-74.

[5] Weissferdt A, Kalhor N, Suster S, Moran CA. Primary angiosarcomas of the anterior mediastinum: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 9 cases. *Hum Pathol* 2010;41:1711-7.

[6] Dei Tos AP, Marino-Enriquez A, Pedetour F, Rossi S. Dedifferentiated liposarcoma. *In* : Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon, France: IARCPress; 2013.

## Cas N°07 Marie-Christine COPIN

### CHU de Lille

#### Renseignements cliniques

Homme de 60 ans, tabagique. Découverte d'une masse médiastinale antérieure gauche et hilare gauche.

#### Diagnostic

Extension médiastinale d'un carcinome neuroendocrine à petites cellules

#### Description macroscopique

Volumineuse masse hilare gauche s'étendant dans le médiastin antérosupérieur, mal limitée, infiltrante.

#### Description microscopique

Prolifération tumorale maligne constituée de travées ou d'ilôts de cellules tumorales de petite taille, à cytoplasme peu visible à noyau à chromatine finement granuleuse. Présence de nombreux artefacts d'écrasement. Nombreuses figures de mitose.

Les cellules tumorales expriment TTF-1 au niveau nucléaire, la synaptophysine au niveau cytoplasmique et le CD56 au niveau membranaire.

#### Commentaires

##### Caractéristiques cliniques

Les carcinomes neuroendocrines à petites cellules (CPC) représentent 20% des cancers pulmonaires. Les patients sont de gros fumeurs, d'âge moyen 65 ans. La tumeur est révélée par une toux, une dyspnée et des hémoptysies de par la localisation proximale de la tumeur. L'extension médiastinale peut être responsable d'une dysphagie ou d'un syndrome cave supérieur. La tumeur est rapidement évolutive et souvent diagnostiquée à un stade métastatique [1]. Le CPC est associé plus fréquemment que les autres cancers du poumon à un syndrome paranéoplasique (Sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique, Cushing, Eaton Lambert). La détermination du stade est différente des carcinomes non à petites cellules du poumon permettant de distinguer des formes limitées et des formes disséminées [2].

##### Critères macroscopiques

95% des CPC sont proximaux et infiltrent les bronches lobaires ou les troncs souches. Moins de 5% sont périphériques. La forme médiastino-hilaire est fréquente au diagnostic et correspond à des métastases ganglionnaires hilaires et/ou une infiltration directe du médiastin par contiguïté. Macroscopiquement, l'extension du CPC au niveau des grosses bronches est

de type infiltrant le long de la sous muqueuse et des tissus périfonchovasculaires. Les formes bourgeonnantes endobronchiques sont rares [1].

### **Critères microscopiques**

Les critères diagnostiques microscopiques sont la petite taille cellulaire (diamètre inférieur à la taille de 3 lymphocytes), un rapport nucléocytoplasmique élevé, une chromatine finement granuleuse, un nucléole petit ou non visible, un index mitotique élevé (11 mitoses ou plus pour 2 mm<sup>2</sup> (10 HPFs) ; médiane à 8) [2], une nécrose fréquente. Les signes morphologiques de différenciation neuroendocrine sont le plus souvent absents : architecture neuroendocrine, rosettes ; disposition palissadique des cellules tumorales en périphérie des structures tumorales [3]. Le CPC peut prendre une morphologie fusiforme. La déformation réciproque des noyaux des cellules tumorales est fréquente et caractéristique, difficile à identifier sur biopsie en cas d'artefacts d'écrasement tissulaire. Le CPC peut contenir des anomalies vasculaires très particulières appelées l'effet Azzopardi correspondant à des dépôts pariétaux très basophiles granuleux identifiés par Azzopardi comme étant des dépôts d'ADN incrustés dans les parois vasculaires liés à la libération d'acides nucléiques en grandes quantités par nécrose des cellules tumorales [4].

Des variations de taille cellulaire dans les CPC sont fréquemment observées, certaines cellules pouvant atteindre la taille de 6 à 7 lymphocytes dans environ 30% des cas. Ce type de variation peut être toléré à partir du moment où les autres critères sont réunis (chromatine finement granuleuse, pas de nucléole proéminent, limites cytoplasmiques mal définies) [5].

Une étude cytologique peut être très utile pour le diagnostic de CPC en complément de la biopsie. Elle est utilisée pour le diagnostic de CPC sur ponction cytologique de ganglions médiastinaux échoguidée. La technique en phase liquide nécessite un apprentissage car elle modifie les caractéristiques cytologiques et notamment induit une perte de la cohésion cellulaire [6].

Le CPC exprime les cytokératines dans tous les cas sous forme d'un marquage granuleux, punctiforme assez caractéristique, la synaptophysine dans 80% des cas, le CD56 dans 80% des cas, TTF-1 dans 90 % des cas. La chromogranine A, marqueur des granules neurosécrétoires est exprimée dans le CPC seulement dans 50% des cas [2] et de manière focale. Dix pour cent des CPC sont négatifs pour l'ensemble de ces marqueurs.

L'examen extemporané peut être indiqué pour évaluer la représentativité des biopsies.

### **Diagnostiques différentiels**

La distinction d'un CPC primitivement thymique de l'extension médiastinale antérosupérieure d'un CPC d'origine bronchopulmonaire est fondée essentiellement sur les données de

l'imagerie, les caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques étant comparables. L'expression de TTF-1, notamment, ne permet pas de distinguer un CPC d'origine pulmonaire d'une origine extra-pulmonaire [7-9].

Le diagnostic différentiel est celui d'une tumeur à cellules rondes de l'adulte non résecable. Il se pose avec les lymphomes, quand les cellules sont peu cohésives, en particulier lymphoblastique T mais dans ce cas les patients sont beaucoup plus jeunes et l'étude immunohistochimique permet de faire le diagnostic. Les tumeurs neuroectodermiques sont suspectées surtout si les artefacts d'écrasement sont nombreux et les biopsies de petite taille. Les CPC peuvent exprimer comme le lymphome lymphoblastique T le CD99, ce qui peut nécessiter, en cas d'incertitude diagnostique la réalisation d'une étude moléculaire.

Certains thymomes et carcinomes thymiques peuvent exprimer la synaptophysine [7] ; les caractéristiques morphologiques restent donc essentielles comme dans tous les organes pour poser un diagnostic de carcinome neuroendocrine.

La distinction avec un carcinome épidermoïde de type basaloïde repose sur l'expression des marqueurs neuroendocrines et de TTF-1 en faveur du carcinome neuroendocrine et de P40 ou P63 et CK5/6 en cas de carcinome épidermoïde de type basaloïde.

Sur de petites biopsies médiastinales, en cas d'écrasement tissulaire, un marquage par l'anticorps anti-Ki67 est très utile pour distinguer une tumeur carcinoïde thymique (Ki67 <20%) d'un CPC primitivement médiastinal ou d'origine pulmonaire étendu au médiastin (Ki67  $\geq$ 60%).

### **Evolution et pronostic**

La chirurgie dans les stades limités I-II de CPC seule ou après chimiothérapie néoadjuvante reste controversée. Dans les formes disséminées les plus fréquentes, le traitement est à base de chimiothérapie exclusive. La tumeur est chimiosensible mais la survie à 5 ans est inférieure à 5% (1).

### **Points importants à retenir**

- Les données de l'imagerie sont essentielles à connaître pour distinguer un CPC d'origine pulmonaire étendu au médiastin d'un CPC primitivement thymique.
- Aucune caractéristique morphologique et immunohistochimique ne distingue un CPC pulmonaire d'un CPC extrapulmonaire

## REFERENCES

- [1] Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, Hasleton PS, Colby TV, Sheppard MN, *et al.* Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1184-97.
- [2] Franks TJ, Galvin JR. Lung tumors with neuroendocrine morphology: essential radiologic and pathologic features. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1055-61.
- [3] Travis WD. Small cell carcinoma. *In* : Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, *et al.*: Pathology and Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon : IARC, 2004.
- [4] Pritt BS, Cooper K. The Azzopardi phenomenon. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127: 1231.
- [5] Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:1628-38.
- [6] Delattre C, Fournier C, Bouchindhomme B, Renaud F, Escande F, Ramon P *et al.* Endoscopic ultrasound guided transbronchial fine needle aspiration: a French Department of Pathology's 4-year experience. *J Clin Pathol* 2011;64:1117-22.
- [7] Suster S, Moran CA. Neuroendocrine neoplasms of the mediastinum. *Am J Clin Pathol* 2001;115:S17-27.
- [8] Li J, Xia T, Zhang W, He P, Guan Y. Primary small cell neuroendocrine carcinoma of the mediastinum: computed tomography and histopathological correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2014;38:174-8.
- [9] Moran CA. Primary neuroendocrine carcinomas of the mediastinum: review of current criteria for histopathologic diagnosis and classification. *Semin Diagn Pathol* 2005;22:223-9.

## Cas N°08 Marie-Christine COPIN

### CHU de Lille

#### Renseignements cliniques

Homme de 19 ans. Altération de l'état général. Masse médiastinale antérosupérieure de 9 cm, hyperfixante en TEP, partiellement kystique. Marqueurs tumoraux sériques négatifs. Biopsie de la masse médiastinale.

#### Diagnostic

Tumeur germinale séminomateuse du médiastin.

#### Description microscopique

Cinq biopsies de 0,7 à 1,5 cm de grand axe. Parenchyme ganglionnaire d'architecture préservée dont les sinus sont comblés par des cellules tumorales de taille moyenne à grande, peu cohésives. Le cytoplasme est abondant clair ou faiblement éosinophile. Les noyaux sont ronds et fortement nucléolés. Certaines cellules tumorales sont dispersées dans le parenchyme ganglionnaire. Il s'y associe quelques granulomes épithélioïdes et géantocellulaires.

L'étude immunohistochimique montre la forte expression nucléaire de SALL4 et cytoplasmique de la phosphatase alcaline placentaire (PLAP) et de CD117 par les cellules tumorales. Le marquage par les anticorps anti-cytokératines est positif sur l'ensemble des cellules tumorales. Le marquage par les anticorps anti-CD30 et anti-alpha foetoprotéine est négatif.

#### Commentaires

##### Caractéristiques cliniques

Les séminomes médiastinaux primitifs ont été identifiés il y a plus de 50 ans. Ils sont situés dans le médiastin antéro-supérieur mais quelques cas dans le médiastin postérieur ont été décrits [1]. Ils représentent 3-4% des tumeurs du médiastin [1]. Des séminomes extragonadiques peuvent survenir sur la ligne médiane de l'organisme (médiastin, rétropéritoine, glande pinéale, région sacrée).

Ils font partie du groupe des tumeurs germinales du médiastin dont ils représentent environ 30 à 40% [1-3]. Les tumeurs non séminomateuses sont les tératomes (44%), les tumeurs du sac vitellin, les carcinomes embryonnaires et les choriocarcinomes (15% pour les 3 types confondus) et des tumeurs mixtes non tératomateuses (3%).

Les séminomes sont observés plus fréquemment chez le jeune adulte de sexe masculin, bien que quelques cas aient été décrits chez la femme. Moran et Suster en 1997 ont rapporté 120 cas de séminomes primitifs du médiastin antérieur, chez des patients âgés de 14 à 79 ans avec une moyenne à 46,5 ans [1].

Les symptômes dépendent de la taille tumorale et sont liés principalement à la compression des organes adjacents. Il s'agit d'une toux, d'une douleur thoracique, d'une hémoptysie et/ou d'une dyspnée. Un syndrome cave supérieur est observé dans 10 à 25% des cas. Certains patients sont asymptomatiques et la tumeur est alors de découverte fortuite sur une radiographie de thorax.

Les métastases sont possibles pulmonaires, cérébrales, ganglionnaires, pleurales, hépatiques et osseuses.

Radiologiquement, les séminomes médiastinaux sont souvent volumineux (« bulky »), assez bien limités.

### **Critères macroscopiques**

Les séminomes sont de taille variée de quelques cm à plus de 16 cm de diamètre. La surface externe est lisse. La tumeur a des contours irréguliers, une coloration homogène blanche ou beige à la tranche de section sans nécrose ni hémorragie. Certains séminomes sont partiellement kystiques ou majoritairement kystiques dans moins de 10% des cas. Les formes kystiques peuvent mimer un kyste thymique multiloculaire. Un échantillonnage suffisant est indispensable pour détecter le séminome dans la paroi des kystes.

### **Critères microscopiques**

Les caractéristiques microscopiques sont similaires aux séminomes testiculaires. L'architecture tumorale est en nids ou en travées composés de cellules séparées par du tissu fibreux souvent infiltré de nombreux lymphocytes. Les cellules tumorales sont de taille moyenne, assez rondes et à cytoplasme abondant pâle. Le noyau est volumineux, rond, vésiculeux et fortement nucléolé. Quelques mitoses sont observées (4 pour 10 champs en moyenne [1]). De la nécrose est observée dans 30% des cas [1]. Des particularités morphologiques sont décrites comme la persistance intra-tumorale de reliquats thymiques, une réaction granulomateuse dans presque 50% des cas, une hyperplasie lymphoïde folliculaire. Dans moins de 5% des cas, la tumeur contient des cellules syncytiotrophoblastiques. De très rares cas de séminomes anaplasiques sont décrits dans le médiastin [3].

Les cellules tumorales contiennent dans leur cytoplasme beaucoup de glycogène PAS+.

Les séminomes médiastinaux comme leurs homologues testiculaires expriment toujours SALL4, OCT4, NANOG, UTF1 et TCL1, qui sont des facteurs de transcription régulant la pluripotentialité des cellules souches germinales et embryonnaires, et dans 40% des cas C-KIT alors que SOX2 est toujours négatif [4].

SALL4 est un marqueur des tumeurs germinales (tumeurs du sac vitellin, carcinomes embryonnaires, séminomes) mais n'est pas spécifique. Il est positif également dans les tumeurs rhabdoïdes et les lymphomes lymphoblastiques B [5].

La phosphatase alcaline placentaire (PLAP), une enzyme sécrétée par les syncytiotrophoblastes placentaires, est exprimée dans 50 à 80% des cas, selon les séries [1]. Elle est décrite comme difficile à interpréter, souvent l'objet de marquages non spécifiques. Les cytokératines (AE1/AE3, CAM5.2, CKs de haut poids moléculaire) sont exprimées dans 40% des cas, plus souvent que dans les séminomes testiculaires.

L'étude cytologique sur apposition ou sur produit de ponction montre une population de cellules peu cohésives de cellules mononucléées à cytoplasme assez abondant et à noyau rond fortement nucléolé mêlées à de nombreux lymphocytes [6].

### **Diagnostics différentiels**

Les diagnostics différentiels sont les lymphomes, les carcinomes thymiques, les mélanomes métastatiques (PS100+, HMB45+). Le marquage positif avec les anticorps anti-SALL4 et anti-PLAP permet de porter le diagnostic même sur de petites biopsies [3].

### **Caractéristiques génétiques**

Les anomalies du chromosome 12p (augmentation du nombre de copies, isochromosome 12p i(12p)) sont un évènement moléculaire précoce dans le développement des tumeurs germinales testiculaires. Elles sont également décrites dans les formes médiastinales primitives [7].

### **Evolution, pronostic**

Globalement, les tumeurs germinales du médiastin sont de moins bon pronostic que les tumeurs germinales testiculaires. Il est essentiel de détecter un ou plusieurs autres contingents de tumeur germinale non séminomateuse (tumeur du sac vitellin, tératome et carcinome embryonnaire). En pratique clinique, si les taux sériques de beta-HCG ou d'alpha-foetoprotéine sont très élevés, respectivement >5000 UI et >1000 UI, le diagnostic de tumeur germinale non séminomateuse ne nécessite pas de preuve anatomopathologique et le traitement consiste en une chimiothérapie préopératoire suivie d'une résection chirurgicale [8-9]. Dans le cas contraire, si la tumeur est résécable, la chirurgie est envisagée d'emblée. Si la tumeur est étendue, la biopsie est recommandée avant traitement. En cas de diagnostic de séminome, la chimiothérapie est suivie d'une chirurgie plus ou moins complétée d'une radiothérapie s'il persiste des cellules tumorales viables.

La persistance de cellules tumorales viables résiduelles après chimiothérapie est un facteur de mauvais pronostic [8].

L'association dans la même tumeur d'un séminome et d'une tumeur non germinale est possible, léiomyosarcome, thymome [10]. La probabilité pour détecter les 2 contingents tumoraux est faible sur biopsie. En cas de résection chirurgicale, ces tumeurs nécessitent un échantillonnage large, au moins un prélèvement par cm.

### Points importants à retenir

- Les séminomes médiastinaux sont rares et touchent principalement les hommes jeunes.
- Il est indispensable de distinguer la nature primitive médiastinale du séminome de la métastase d'un séminome d'origine testiculaire par le bilan clinique et radiologique.
- Les séminomes expriment SALL4 et PLAP et les cytokératines dans 40% des cas.
- Le pronostic est bon dans les formes limités au médiastin.

### REFERENCES

- [1] Moran CA, Suster S, Przygodzki RM, Koss MN. Primary germ cell tumors of the mediastinum: II. Mediastinal seminomas -a clinicopathologic and immunohistochemical study of 120 cases. *Cancer* 1997;80:691-8.
- [2] Chetaille B, Massard G, Falcoz PE. Mediastinal germ cell tumors: anatomopathology, classification, teratomas and malignant tumors. *Rev Pneumol Clin* 2010;66:63-70.
- [3] Weissferdt A, Suster S, Moran CA. Primary mediastinal "thymic" seminomas. *Adv Anat Pathol* 2012;19:75-80.
- [4] Liu A, Cheng L, Du J, Peng Y, Allan RW, Wei L, *et al.* Diagnostic utility of novel stem cell markers SALL4, OCT4, NANOG, SOX2, UTF1, and TCL1 in primary mediastinal germ cell tumors. *Am J Surg Pathol* 2010;34:697-706.
- [5] Cao D, Li J, Guo CC, Allan RW, Humphrey PA. SALL4 is a novel diagnostic marker for testicular germ cell tumors. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1065-77.
- [6] Chhieng DC, Lin O, Moran CA, Eltoum IA, Jhala NC, Jhala DN *et al.* Fine-needle aspiration biopsy of nonteratomatous germ cell tumors of the mediastinum. *Am J Clin Pathol* 2002;118:418-24.
- [7] Sung MT, Maclennan GT, Lopez-Beltran A, Zhang S, Montironi R, Cheng L. Primary mediastinal seminoma: a comprehensive assessment integrated with histology, immunohistochemistry, and fluorescence in situ hybridization for chromosome 12p abnormalities in 23 cases. *Am J Surg Pathol* 2008;32:146-55.

- [8] Rivera C, Arame A, Jougon J, Velly JF, Begueret H, Dahan M *et al.* Prognostic factors in patients with primary mediastinal germ cell tumors, a surgical multicenter retrospective study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;11:585-9.
- [9] Weissferdt A, Moran CA. Staging of primary mediastinal tumors. *Adv Anat Pathol* 2013;20:1-9.
- [10] Weissferdt A, Kalhor N, Moran CA. Combined thymoma-thymic seminoma. Report of 2 cases of a heretofore unreported association. *Hum Pathol* 2014 (online only).