

**Carrefour Pathologie 2019**

**Mercredi 6 novembre 2019**

**Histoséminaire « Tumeurs épithéliales de l'ovaire »**

**Coordinateur :**

Pr Mojgan Devouassoux-Shisheboran, Institut de Pathologie, Hospices Civils de Lyon,  
Université Claude Bernard Lyon I

**Orateurs :**

Pr Mojgan Devouassoux-Shisheboran, Institut de Pathologie, Hospices Civils de Lyon,  
Université Claude Bernard Lyon I

Dr Catherine Genestie, Gustave Roussy, Villejuif

Dr Pierre Alexandre Just, Hôpital Cochin, APHP, Université de Paris

Dr Sabrina Croce, Institut Bergonié, Bordeaux

## Sommaire

<b>Introduction</b>	Mojgan Devouassoux-Shisheboran	<b>p.3</b>
<b>Cas 1</b>	Mojgan Devouassoux-Shisheboran	<b>p.6</b>
<b>Cas 2</b>	Mojgan Devouassoux-Shisheboran	<b>p.9</b>
<b>Cas 3</b>	Catherine Genestie,	<b>p.13</b>
<b>Cas 4</b>	Catherine Genestie, Hélène Plouhinec	<b>p.17</b>
<b>Cas 5</b>	Pierre Alexandre Just	<b>p.21</b>
<b>Cas 6</b>	Pierre Alexandre Just	<b>p.27</b>
<b>Cas 7</b>	Sabrina Croce	<b>p.33</b>
<b>Cas 8</b>	Sabrina Croce	<b>p.37</b>

**Introduction** – Pr Mojgan Devouassoux-Shisheboran, Institut de Pathologie, Hospices Civils de Lyon, Université Claude Bernard Lyon I

Les tumeurs de l’ovaire sont subdivisées en trois grandes catégories histologiques : les tumeurs épithéliales (60%), les tumeurs germinales (30%) et les tumeurs du stroma gonadique et des cordons sexuels (8%). Les tumeurs malignes sont en grande majorité des tumeurs épithéliales (80%). Les carcinomes ovariens constituent un groupe hétérogène de lésions, avec des spécificités thérapeutiques en fonction du sous-type histologique. On identifie cinq grands groupes de carcinomes ovariens qui diffèrent les uns des autres par leur morphologie, leur profil immunohistochimique, leur carcinogénèse et profil moléculaire et leur pronostic<sup>1</sup>. La nouvelle classification OMS des tumeurs gynécologiques est en cours de rédaction et devra être publiée courant 2020. La classification histologique correcte dès le bilan préthérapeutique, constitue une étape importante de la prise en charge des patientes souffrant de carcinome ovarien. Des recommandations ont été rédigées récemment en France sous l’égide de l’INCa, Francogyn et du collège national des gynécologues-obstétriciens français (CNGOF)<sup>2</sup>, en se basant sur les recommandations internationales<sup>3</sup>. Des recommandations sont également disponibles sur le site du réseau tumeurs rares de l’ovaire rédigées par les experts pathologistes du réseau<sup>4</sup>. L’examen extemporané peut être proposé en cas de chirurgie pour une masse suspecte ovarienne si son résultat modifie la stratégie peropératoire. Avant toute chimiothérapie, il est recommandé de porter le diagnostic positif de carcinome ovarien (type histologique et grade du carcinome) sur du matériel biopsique et non sur une cytologie, avec des prélèvements multiples sur différents sites tumoraux et de bonne taille. Si des microbiopsies guidées par l’imagerie sont réalisées, le prélèvement d’au moins trois carottes biopsiques avec une aiguille de taille supérieure à 16G est recommandé. Il est recommandé de fixer les prélèvements tissulaires dans le formol tamponné neutre (avec 4 % de formaldéhyde), au plus tard 1 heure après l’exérèse et de laisser fixer les prélèvements

tissulaires au moins 6 h (pour les biopsies). La mise sous vide et la conservation à +4 °C peuvent être une alternative, uniquement pour les pièces opératoires de grande taille, permettant de prolonger ce délai jusqu'à 48 h au maximum. Il est recommandé d'indiquer dans le compte rendu anatomopathologique, l'examen macroscopique comportant la description des prélèvements reçus et leur intégrité (capsule ovarienne ou séreuse tubaire intacte ou rompue), les sites tumoraux et la description de l'épiploon (dimensions, envahissement tumoral, et taille du plus grand foyer tumoral après chimiothérapie). Il est recommandé d'échantillonner les carcinomes ovariens, tubaires et péritonéaux primitifs en orientant les prélèvements surtout sur les zones solides, sur la capsule tumorale et sur les zones d'aspect macroscopique différent. Compte tenu de l'hétérogénéité tumorale des lésions ovariennes mucineuses, la réalisation de 1 à 2 blocs par cm de tumeur est recommandée. Afin de déterminer l'origine d'un carcinome séreux de haut grade (ovaire versus trompe, versus péritoine), l'échantillonnage sur la trompe et la totalité du pavillon tubaire peut être proposé. En cas d'absence d'atteinte macroscopique de l'épiploon, après un examen macroscopique attentif, il est recommandé de réaliser au moins 3 blocs de prélèvements systématiques sur une pièce d'omentectomie et de ne réaliser qu'un seul bloc sur le nodule tumoral macroscopique le plus volumineux. L'utilisation de la classification OMS 2014 est recommandée pour le diagnostic du sous-type histologique et du grade d'un carcinome ovarien. En cas de doute diagnostique du type histologique sur l'aspect morphologique seul, la réalisation d'une étude immunohistochimique est recommandée. En cas de mutation tumorale des gènes *BRCA*, la patiente doit être impérativement orientée vers une consultation d'oncogénétique. Une recherche rapide des mutations *BRCA* est nécessaire au diagnostic d'un cancer de l'ovaire afin de pouvoir poser l'indication de l'olaparib.

Pour cet histoséminaire, nous avons choisi d'illustrer les cinq grands groupes de carcinomes ovariens en discutant les critères morphologiques, immunohistochimiques et moléculaires qui permettent d'aboutir au diagnostic.

### Références bibliographiques

1- Prat J, D'Angelo E, Espinosa I. Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics. Hum Pathol. 2018 Oct;80:11-27.

2- Devouassoux-Shisheboran M, Le Frère-Belda MA, Leary A. [Biopathology of ovarian carcinomas early and advanced-stages: Article drafted from the French guidelines in oncology entitled "Initial management of patients with epithelial ovarian cancer" developed by FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY under the aegis of CNGOF and endorsed by INCa]. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2019 Feb;47(2):155-167.

3- McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA, Davidson B, Gilks CB, Hollema H, Ledermann JA, Matias-Guiu X, Mikami Y, Stewart CJ, Vang R, Hirschowitz L; International Collaboration on Cancer Reporting. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). Mod Pathol. 2015 Aug;28(8):1101-22.

4- <https://www.ovaire-rare.org/Referentiels/PathologistesDiagno.aspx>

## **Cas n°1 : Pr Mojgan Devouassoux-Shisheboran**

Renseignements cliniques : Femme de 34 ans présentant une carcinose péritonéale avec des ovaires de taille normale et d'aspect macroscopique non tumoral. La lame correspond à une biopsie péritonéale

Diagnostic : carcinome séreux de bas grade

Description histologique : le tissu péritonéal est envahi par des amas de cellules et structures micropapillaires, entourés d'un halo clair de rétraction. Il s'y associe une destruction du tissu adipeux et une réaction desmoplastique. Les cellules sont relativement petites, à noyau régulier, sans pléomorphisme. Les mitoses sont rares, une à deux par 10 champs au 40X.

### Commentaires

Femme d'environ 53 ans (de 10 ans plus jeunes que pour les formes de haut grade)

Stage clinique avancé, ascite

Environ 10% des carcinomes séreux sont de bas grade

Ces tumeurs présentent des mutations somatiques de *BRAF* dans 60% des cas (parfois de *KRAS*) et de *P53* dans moins de 10% des cas. Elles se développeraient à partir des tumeurs séreuses frontières (surtout micropapillaires).

**Macroscopie** : tumeur ovarienne bilatérale avec peu de nécrose tumorale, calcifications fréquentes. Souvent diagnostiquée à un stade avancé (86% stade FIGO II-IV).

**Microscopie** : prolifération assez uniforme de petites cellules avec peu/modérément d'atypies nucléaires, peu de mitoses (< 2-3 mitoses/10 HPF) formant des variétés d'organisations architecturales avec des cellules isolées, des nids de cellules infiltrants le stroma, des papilles, des papilles inversées et des micropapilles +++ . Pas de nécrose et psammomes fréquents.

Association fréquente à des tumeurs séreuses frontières et carcinomes séreux de bas grade (continuum lésionnel dans 84% des cas) : la tumeur frontière associée peut être classique (27%), cribriforme (18%), micropapillaire (11%) et mixte cribriforme/micropapillaire (7%).

Pour porter le diagnostic de carcinome séreux de bas grade, il faut exiger la présence de foyers d' « invasion destructrice ».

**IHC** : le profil est celui des carcinomes ovariens (CK7+++ / CK20-, PAX8+, RE/RP +++) et des carcinomes séreux avec marquage du WT1. Mais à l'inverse des carcinomes séreux de haut grade le profil de la P53 est sauvage (rares noyaux + d'intensité variable)

Le pronostic des tumeurs confinées aux ovaires est bon après chirurgie. Pour les stades avancés, le pronostic à 5 ans est de 85% et de 50% à 10 ans (82% survie à 5 ans et 47% de survie sans progression dans la série de Stanford (Ahn G et al, 2016). Un résidu tumoral post chirurgical >2cm est de mauvais pronostic. Ces tumeurs ne répondent pas bien aux sels de platine mais n'y sont pas refractaires.

Ces carcinomes séreux de bas grade peuvent être d'origine péritonéale primitive. Dans ces cas, les ovaires sont de taille normale, et ne présentent pas de tumeur. Ils peuvent être atteints de façon bilatérale et multifocale à leur surface uniquement. Il n'existe pas de tumeur borderline séreuse au niveau ovarien si le carcinome s'est primitivement développé au niveau péritonéal.

**Points importants à retenir :**

**1- le carcinome séreux de bas grade se distingue du carcinome séreux de haut grade par l'absence d'atypie nucléaire, par un index mitotique faible avec de rares mitoses (en général <2-3/10 champs au 40X), par un profil de la P53 de type sauvage.**

**2- le carcinome séreux de bas grade invasif doit être recherché au sein d'une tumeur séreuse borderline, surtout de type micropapillaire**

**3- l'invasion s'accompagne de destruction stromale et réaction desmoplastique avec une architecture micropapillaire, papillaire, en papilles inversées ou en petits amas solides entourés d'un halo clair de rétraction.**

#### Références bibliographiques

Hatano Y, Hatano K, Tamada M, Morishige KI, Tomita H, Yanai H, Hara A. A Comprehensive Review of Ovarian Serous Carcinoma. *Adv Anat Pathol*. 2019 Sep;26(5):329-339.

Ahn G, Folkins AK, McKenney JK, Longacre TA. Low-grade Serous Carcinoma of the Ovary: Clinicopathologic Analysis of 52 Invasive Cases and Identification of a Possible Noninvasive Intermediate Lesion. *Am J Surg Pathol*. 2016 Sep;40(9):1165-76.

McKenney JK, Balzer BL, Longacre TA. Patterns of stromal invasion in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): a reevaluation of the concept of stromal microinvasion. *Am J Surg Pathol*. 2006 Oct;30(10):1209-21.

## **Cas n°2 : Pr Mojgan Devouassoux-Shisheboran**

Renseignements cliniques : Femme de 72 ans présentant une tumeur de l'ovaire droit de 13 cm s'étendant à la surface de l'ovaire sans carcinose péritonéale.

Diagnostic : carcinome séreux invasif de haut grade (variante à cellules transitionnelles)

Description histologique : la tumeur est composée de structures papillaires de grandes taille bordées par un revêtement stratifié d'allure paramalpighienne. Les cellules sont volumineuses à cytoplasme éosinophile, à noyaux anisocaryotiques, avec des atypies nucléaires importantes. Les mitoses sont nombreuses (>12/10 champs à 40X). des lumières glandulaires en fente se désinent au sein de ce revêtement.

### Commentaire

Le carcinome séreux de haut grade représente la majorité des carcinomes ovariens (75 -80%) et la majorité des carcinomes séreux (90%)

Il touche la Femme d'âge moyen 63 ans

Génétiquement, ces tumeurs sont caractérisées par des mutations de *TP53*, des inactivations (acquises ou constitutionnelles) de *BRCA1/BRCA2*. Peu de mutation de *KRAS* et ne présentent pas de mutation de *BRAF* [34, 42b, 64]. Altérations chromosomiques avec nombre anormal de copies d'ADN.

Ces tumeurs sont considérées comme étant d'origine tubaire développée à partir d'un carcinome tubaire intraépithélial (STIC) et à partir des foyers d'endosalpingiose (revêtement tubaire ectopique) à la surface de l'ovaire.

15-20% des cas sont liés à des mutations germinales de *BRCA1* (17q21.31) ou *BRCA2* (13q13.1) : ces patientes ont un meilleur pronostic mais cependant variable selon le point de mutation présent.

Symptomatologie peu spécifique : troubles digestifs, nausées, constipation et Stade clinique avancé avec ascite

CA125 élevé > 500-1000 U/ml

**Macroscopie** : souvent bilatérales, volumineuses. Aspect solide avec nécrose +++ et foyers hémorragiques, papillaire, multikystique. Les trompes peuvent être atteintes souvent disparaissent dans la masse tumorale.

**Microscopie** : prolifération de cellules atypiques, en massifs, papilles, glandes +/- cribriformes. Foyers de nécrose fréquents. Les cellules ont des noyaux volumineux, hyperchromatiques et pléomorphes avec nucléoles très volumineux et saillants. Les mitoses sont nombreuses +++ (>12/10 HPF) et atypiques. Dans les formes papillaires, aspect pluristratifié de type transitionnel.

La variante à cellules transitionnelles est constituée d'une architecture papillaire ou solide formée de nids épithéliaux à cellules transitionnelles séparés par un stroma fibreux abondant. On peut rencontrer, des foyers d'épithélium glandulaire et du mucus extracellulaire. Le grade nucléaire est élevé (grade 2 ou 3). Des zones microkystiques remplies d'une sécrétion éosinophile sont fréquentes au sein de la prolifération. Des micropapilles, papilles filiformes et lumières sous la forme de fente, comme dans les carcinomes séreux classiques peuvent s'observer. On peut même retrouver des calcosphérites dans 4% des cas. La nécrose tumorale est fréquente (57% des cas).

**IHC** : le profil est identique aux autres carcinomes ovariens (CK7+++ et CK20 -, PAX8 +, les RE et RP souvent +) et diffèrent des autres carcinomes ovariens par le marquage nucléaire du WT1, et un profil P53 muté (marquage nucléaire >80%+++ ou totalement négatif avec témoin interne de type sauvage ou très rarement un marquage cytoplasmique)

Pronostic : la majorité de ces cas est traité par chimiothérapie : le facteur pronostic le plus puissant est le stade : <25% des patientes avec un stade II/IV (représentant 75-80% des cas au moment du diagnostic) seront guéries.

Le résidu post debulking est également un facteur pronostic (<1cm, 1-2cm, >2cm).

**Points importants à retenir :**

- 1- le carcinome à cellules transitionnelles de l'ovaire est considéré comme une variante de carcinome séreux de haut grade de l'ovaire
- 2- il se caractérise par des atypies nucléaires importantes et de nombreuses mitoses
- 3- il a le même profil immunohistochimique que les carcinomes séreux de haut grade avec expression nucléaire du WT1, et un profil de la P53 de type muté.

Références bibliographiques :

Takeuchi T, Ohishi Y, Imamura H, Aman M, Shida K, Kobayashi H, Kato K, Oda Y. Ovarian transitional cell carcinoma represents a poorly differentiated form of high-grade serous or endometrioid adenocarcinoma. Am J Surg Pathol. 2013 Jul;37(7):1091-9.

Hatano Y, Hatano K, Tamada M, Morishige KI, Tomita H, Yanai H, Hara A. Comprehensive Review of Ovarian Serous Carcinoma. *Adv Anat Pathol*. 2019 Sep;26(5):329-339.

## **Cas N° 3 – Dr Catherine Genestie**

### Renseignements cliniques

Patiente de 30 ans, présentant une tumeur ovarienne.

### Diagnostic

Adénocarcinome mucineux ovarien primitif de type expansif.

### Description macroscopique et microscopique

La tumeur de l'ovaire gauche mesure 15 x 12 x 10 cm. La surface externe est lisse. A la coupe, la tumeur est multiloculaire, au contenu gélatineux. A l'examen histologique, la tumeur est hétérogène, renfermant tantôt des cavités kystiques bordées par un revêtement unistratifié de type gastrointestinal, ébauchant des papilles grêles, tantôt une prolifération épithéliale dense, constituée de cavités « back to back » laissant persister un faible tissu fibreux entre elles. Le revêtement est le plus souvent pluristratifié, comportant des cellules aux noyaux avec des atypies légères ou focalement modérées, où persistent des vacuoles de mucosécrétion. Absence de territoire d'infiltration.

L'étude immunohistochimique réalisée montre une expression par la prolifération de CK7 diffuse et de CK20 focale.

### Commentaire

#### **Caractéristiques cliniques**

Les tumeurs mucineuses représentent 36% des tumeurs épithéliales ovariennes : 80% sont bénignes, 15% borderline et 5% malignes.

*Les adénocarcinomes mucineux* sont rares, représentant moins de 3% des tumeurs ovariennes malignes primitives. L'âge médian au diagnostic est de 53 ans, 26% ont moins de 44 ans. La tumeur est le plus souvent unilatérale et mesure en moyenne 17 cm.

#### **Aspects histologiques et macroscopiques**

Les tumeurs mucineuses sont hétérogènes, constituées d'un continuum lésionnel où coexistent des contingents bénin, borderline ou carcinomateux. Un échantillonnage exhaustif de ces tumeurs est nécessaire, avec 1-2 prélèvements/cm de tumeur.

L'adénocarcinome mucineux est défini en deux types expansif ou infiltratif, selon le mode d'infiltration.

Adénocarcinome mucineux de type expansif : architecture glandulaire complexe, avec des glandes confluentes avec une architecture labyrinthique ou adénoïde séparées par une mince bande de stroma, sans aspect d'invasion, avec des atypies nucléaires légères à modérées le plus souvent, sur un territoire d'au moins 10mm<sup>2</sup>

Adénocarcinome mucineux de type infiltratif : invasion évidente du tissu, sous forme de glandes irrégulières, amas cellulaires ou cellules isolées, souvent associé à une stroma-réaction desmoplastique, et de taille >5mm.

**Profil immunohistochimique :**

CK7 positif diffus, CK20 positif mais hétérogène, CDX2, SATB2 et PAX8 positivité variable, Récepteurs hormonaux négatifs

**Diagnostic différentiel :**

Adénocarcinome endométrioïde avec métaplasie mucineuse : profil immunohistochimique différent (Récepteurs hormonaux +++, PAX8 +++, CK7+++, CK20 focale)

**Histogénèse :**

Les carcinomes mucineux peuvent se développer à partir d'une tumeur mucineuse (continuum lésionnel), mais également d'une tumeur de Brenner ou d'un tératome (tératome cancérisé).

Dans le cas du tératome cancérisé, le profil immunohistochimique de la tumeur mucineuse est différent avec une expression de CK20 plus élevée que CK7.

## **Biologie moléculaire**

Des mutations KRAS sont retrouvées avec une fréquence décroissante du cystadénome mucineux au carcinome suggérant une apparition précoce dans la tumorigénèse. Tandis que la mutation P53 est retrouvée avec une fréquence croissante, suggérant une apparition tardive dans la tumorigénèse. Absence de mutation BRAF. 20-38% d'amplification de Her2 sont retrouvées. A noter que les carcinomes mucineux doubles négatifs HER2 et KRAS ont un pronostic plus péjoratif.

Une instabilité des microsatellites (phénotype MSI) a été décrite chez 15-20% des patientes. Contrairement aux tumeurs séreuses, les adénocarcinomes mucineux ne sont pas associés à une mutation tumorale des gènes BRCA1 et 2.

## **Pronostic et prise en charge des carcinomes mucineux**

65-80% des adénocarcinomes mucineux sont diagnostiqués à un stade localisé (stade FIGO I), avec un taux de survie à 5 ans de 92%.

Critères pronostiques des adénocarcinome mucineux de Stade FIGO I :

*Mode d'infiltration* : +++++

*Intégrité de la capsule* : +++++

17 et 30% de métastases ganglionnaires sont retrouvées dans les types infiltratifs de stade I, justifiant un curage systématique pelvien et lomboaortique..

Une chimiothérapie adjuvante par carboplatine et paclitaxel est discuté dès le stade Ic pour les types infiltratifs.

Pour les stades III et IV FIGO, le pronostic est plus sombre que pour les types séreux et endométrioïdes, avec une médiane de survie de 12 à 33 mois, en raison d'une chimiosensibilité plus faible.

## **Points importants à retenir**

- Les adénocarcinomes mucineux primitifs ovariens sont rares

- Les tumeurs mucineuses, étant hétérogènes et constituées d'un continuum lésionnel, un échantillonnage exhaustif : 1-2 prélèvement/cm de tumeur est nécessaire.
- Diagnostiquées le plus souvent à un stade localisé (Stade FIGO I) la distinction entre adénocarcinome mucineux expansif et infiltratif est importante ainsi que l'intégralité de la capsule, compte-tenu d'un pronostic plus sombre et d'une prise en charge différente pour le type infiltratif dans les stades I.

### Références bibliographiques :

P. Morice, S. Gouy, et A. Leary, « Mucinous Ovarian Carcinoma », *N Engl J Med*, vol. 380, n° 13, p. 1256- 1266, mars 2019.

J. D. Seidman, R. J. Kurman, et B. M. Ronnett, « Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries: incidence in routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis », *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 27, n° 7, p. 985- 993, juill. 2003.

W. R. Hart, « Mucinous tumors of the ovary: a review », *Int. J. Gynecol. Pathol.*, vol. 24, n° 1, p. 4- 25, janv. 2005.

K. R. Lee et R. E. Scully, « Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with "pseudomyxoma peritonei" », *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 24, n° 11, p. 1447- 1464, nov. 2000.

R. Mackenzie *et al.*, « Targeted deep sequencing of mucinous ovarian tumors reveals multiple overlapping RAS-pathway activating mutations in borderline and cancerous neoplasms », *BMC Cancer*, vol. 15, p. 415, mai 2015.

M. S. Anglesio *et al.*, « Molecular characterization of mucinous ovarian tumours supports a stratified treatment approach with HER2 targeting in 19% of carcinomas », *J. Pathol.*, vol. 229, n° 1, p. 111- 120, janv. 2013.

M. A. Murphy et N. Wentzensen, « Frequency of mismatch repair deficiency in ovarian cancer: a systematic review This article is a US Government work and, as such, is in the public domain of the United States of America », *Int. J. Cancer*, vol. 129, n° 8, p. 1914- 1922, oct. 2011.

## **Cas N° 4 – Dr Catherine Genestie, Dr Hélène Plouhinec**

### Renseignements cliniques

Patiente de 64 ans.

### Diagnostic

Localisation ovarienne métastatique bilatérale d'un adénocarcinome moyennement différencié de type lieberkühnien, s'étendant dans le mésosalpinx, avec localisations péritonéales.

### Description macroscopique et microscopique

Tumeur ovariennes bilatérales, mesurant 2,3cm à droite et 3cm à gauche, associées à des nodules péritonéaux.

L'examen histologique met en évidence une prolifération tumorale épithéliale maligne infiltrante, constituée de glandes et massifs infiltrants dont l'aspect histologique est celui d'un adénocarcinome lieberkühnien avec des territoires de nécrose « sale » et des embolus carcinomateux.

A l'étude immunohistochimique, la prolifération tumorale exprime la CK20 et CDX2, sans expression significative de la CK7, de PAX8 ou des récepteurs hormonaux.

### Commentaire

#### **Caractéristiques cliniques**

Le carcinome mucineux primitif de l'ovaire est rare, représentant 3% des carcinomes ovariens (diagnostic d'élimination). Les métastases sont plus fréquentes que les tumeurs primitives mucineuses malignes dans l'ovaire, avec un ratio de 2,73 métastases pour une tumeur primitive. L'origine des métastases, par ordre décroissant, est colorectale, appendiculaire (mucocèle), gastrique et pancréatobiliaire. L'origine cervicale, ouraque, sein, utérus, vessie, duodénum, vessie est plus rare.

Les patientes sont plus âgées (60 ans) que celles présentant des tumeurs primitives (55 ans).

#### **Aspects macroscopiques et histologiques**

Les métastases sont habituellement bilatérales, de petite taille, tandis que les tumeurs primitives ovariennes sont unilatérales et de grande taille. Les métastases de l'ovaire ont un aspect plurinodulaire à la coupe et l'extension péritonéale est habituelle.

Si à l'histologie, la tumeur mucineuse ovarienne est homogène, associée à des implants de surface, un envahissement du hile et à des embolus lymphovasculaires, une métastase ovarienne doit être privilégiée.

Lors d'une métastase ovarienne d'un carcinome colorectal, la tumeur est de type lieberkühnien et non mucineux et renferme une nécrose « sale » au sein de la lumière des glandes tumorales.

Lors d'une métastase ovarienne d'un cancer gastrique, la tumeur est constituée de cellules en bague à chaton au sein d'un stroma fibreux hyperplasique (tumeur de Krukenberg). Néanmoins d'autres tumeurs peuvent métastaser sous la forme de cellules en bagues à chaton, tels que le cancer du sein, le rectum.....

Par contre lors de la métastase ovarienne d'un adénocarcinome appendiculaire ou pancréatique, le diagnostic histologique est difficile voire impossible. Ces dernières se présentent en général sous la forme d'adénocarcinomes mucineux mais peuvent aussi mimer l'aspect de tumeurs bénignes ou borderline. La présence de flaques de mucine en surface de l'ovaire et une maladie gélatineuse péritonéale accompagne souvent la métastase ovarienne d'un adénocarcinome d'origine appendiculaire.

### **Etude Immunohistochimie**

L'étude immunohistochimique est peu discriminante et repose sur le panel CK7/CK20/CDX2/STAB2/PAX8. Les anticorps anti CK7 et CK20 permettent en général de distinguer tumeurs ovariennes primitives, le plus souvent de profil CK7+/CK20- et métastases du tractus digestif bas, le plus souvent de profil CK7-/CK20+. Cependant les métastases du tractus digestif haut et de l'appareil pancréatobiliaire présentent un profil identique du profil

des tumeurs mucineuses primitives. CDX2 est exprimé dans les adénocarcinomes colorectaux (80-100%), gastro-oesophagien (40-60%), pancréato-biliaire (30-50%) et mucineux ovariens (40-60%). La positivité de CDX2 seule est donc insuffisante pour affirmer le caractère secondaire de la tumeur.

SATB2 est exprimé dans les adénocarcinomes colorectaux (80-100%), gastro-oesophagien et pancréato-biliaire (10-20% par de rares cellules), et mucineux ovariens (5-12%). La positivité de SATB2 seule est donc insuffisante pour affirmer le caractère secondaire de la tumeur.

PAX8 est positif dans 0-50% dans les tumeurs mucineuses primitives ovariennes.

Les récepteurs hormonaux ont peu d'intérêt dans les tumeurs mucineuses, qu'elles soient primitives ou secondaires.

### **Algorithmes +++**

Dans la littérature, plusieurs algorithmes ont été proposés dont l'algorithme de Seidman, considérant les tumeurs <10cm et les tumeurs bilatérales comme des métastases, et / les tumeurs unilatérales de plus de 10cm comme des tumeurs primitives. Cet algorithme permet de classer correctement 90% des tumeurs mucineuses avec une sensibilité de 95% pour les métastases

### **Points importants à retenir**

- Les métastases mucineuses ovariennes sont plus fréquentes que les adénocarcinomes mucineux ovariens primitifs. Une origine secondaire doit systématiquement être éliminée, en particulier gastro-intestinale.
- Les éléments devant faire rechercher une origine secondaire devant un adénocarcinome mucineux ovarien sont essentiellement cliniques et macroscopiques : taille <10cm, caractère bilatéral et extension péritonéale ou autre indice de stade avancé

- L'étude microscopique et immunohistochimique sont peu discriminantes, bien que certains aspects puissent faire suspecter la métastase : aspect homogène, nécrose sale, aspect lieberkühnien, présence de cellules en bague à chaton, emboles vasculaires.

Références bibliographiques :

J. D. Seidman, R. J. Kurman, et B. M. Ronnett, « Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries: incidence in routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis », *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 27, n° 7, p. 985- 993, juill. 2003.

M. Simons *et al.*, « A novel algorithm for better distinction of primary mucinous ovarian carcinomas and mucinous carcinomas metastatic to the ovary », *Virchows Arch.*, vol. 474, n° 3, p. 289- 296, mars 2019.

A. Hu *et al.*, « Differentiating primary and extragenital metastatic mucinous ovarian tumours: an algorithm combining PAX8 with tumour size and laterality », *J. Clin. Pathol.*, vol. 68, n° 7, p. 522- 528, juill. 2015.

N. S. Meagher *et al.*, « A combination of the immunohistochemical markers CK7 and SATB2 is highly sensitive and specific for distinguishing primary ovarian mucinous tumors from colorectal and appendiceal metastases », *Mod. Pathol.*, juin 2019.

## **Cas n°5 – Dr Pierre-Alexandre Just**

Renseignements cliniques : Femme de 28 ans ayant bénéficié d'une kystectomie ovarienne. À la macroscopie, présence d'un kyste uniloculaire de 4 cm à contenu gélatineux et à paroi externe lisse. Présence d'un secteur de végétations internes jaunâtres.

Description microscopique : Il existe une lésion kystique uniloculaire au contenu mucoïde. On observe de nombreuses papilles, modérément ramifiées, avec rares micropapilles finales. Les papilles sont trapues ; leur axe est œdémateux, avec quelques structures glandulaires et un infiltrat inflammatoire à prédominance de polynucléaires, parfois très marqué. L'épithélium est composé de plusieurs types cellulaires, des cellules mucosécrétantes, à pôle muqueux fermé, des cellules « indifférenciées », cylindriques ou polygonales, à cytoplasme éosinophile et au noyau arrondi non polarisé, des cellules endométrioïdes et quelques cellules ciliées. Les atypies cytonucléaires sont absentes à modérées et l'index mitotique faible. Il n'est pas observé de territoire étendu de complexification architecturale ou de microinfiltration. L'immunophénotype était le suivant : PAX8+, kératine 7+, kératine 20-, RO+, RP+, WT1-.

Diagnostic : Tumeur séromucineuse borderline

### **Commentaires**

Les tumeurs séromucineuses borderlines partagent des caractéristiques cliniques, morphologiques, immunophénotypiques, moléculaires et évolutives avec les tumeurs borderlines séreuses, endométrioïdes et mucineuses. Elles en constituent cependant une entité bien distincte. Elles sont également appelées tumeurs borderlines mucineuses de type endocervical.

### **Caractéristiques cliniques**

La tumeur séromucineuse borderline est rare, représentant environ 15% des tumeurs borderline ovariennes. Elle survient vers 40 ans [34-44 ans] et est bilatérale dans 40% des cas. Elle est associée à l'endométriose dans 20-50% des cas.

### Aspect macroscopique

Il s'agit de tumeurs kystiques, mesurant en moyenne 8-10 cm, uniloculaires ou pauciloculaires avec un contenu mucineux et fréquemment des papilles endokystiques et plus rarement à la surface ovarienne. Un endométriome associé est parfois observé.

### Aspect microscopique

Il existe des papilles ramifiées, souvent moins arborescentes que dans une tumeur séreuse borderline. Le type micropapillaire est rare. L'axe papillaire est large, œdémateux voire bulbeux, avec fréquent infiltrat inflammatoire à prédominance de polynucléaires, parfois marqué. Les cellules tumorales sont d'aspect cytologique varié : de type endocervical (mucosécrétantes à pôle muqueux fermé, parfois pluristartifiées avec parfois assise de cellules de réserve), de type indifférencié (cylindriques ou polygonales, à cytoplasme éosinophile, et au noyau arrondi), de type séreux (ciliées ou avec des excroissances apicales), ou de type endométrioïde (cylindriques, au cytoplasme amphophile ou basophile, à pôle apical rectiligne et au noyau ovalaire en position basale). Plus rarement, une métaplasie malpighienne et des cellules en clou de tapissier sont observées. Les mitoses sont rares et les atypies cytonucléaires faibles (elles peuvent être plus marquées dans les cellules « indifférenciées »). Il n'est pas observé de cellules caliciformes. Ces tumeurs sont essentiellement kystiques, très rarement à type d'adénofibrome.

La microinvasion, présente dans 15% des cas, se définit par la présence d'une infiltration du stroma et/ou par des zones de complexification architecturale (architecture cribriforme ou serpentineuse). La taille de ces foyers est par définition inférieure à 5 mm.

Des implants péritonéaux sont observés dans 15% des cas, beaucoup plus fréquemment sous une forme non invasive que sous une forme invasive.

### Immunophénotype et biologie moléculaire

D'un point de vue immunophénotypique et de biologie moléculaire, les tumeurs séromucineuses borderlines partagent les caractéristiques de leurs équivalents endométrioïdes à savoir :

-pour l'immunophénotype, une positivité du PAX8, des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone et une positivité de la kératine 7 ; une négativité de la kératine 20, du CDX2, du SATB2 et du WT1. L'anti P63 et le clone 34βE12 peuvent mettre en évidence une population de cellules de réserve. Le PAS et le bleu Alcian sont positifs dans les cellules de type endocervical.

-pour le profil mutationnel, des mutations d'*ARIDIA* (30%) et de *KRAS*.

#### Pronostic

Le pronostic est excellent avec une présentation à un stade I dans 90% des cas. Il faut néanmoins se rappeler que des implants péritonéaux (15%) et ganglionnaires (1-2%) sont possibles de même qu'une transformation maligne. Un pseudo-myxome péritonéal associé élimine ce diagnostic.

#### Histogénèse

L'association statistique avec l'endométriose peut s'observer sur lames avec une partie de la lésion correspondant à un endométriome. L'immunophénotype des tumeurs séromucineuses borderline est identique à celui de leurs équivalents endométrioïdes. La mutation d'*ARIDIA* est l'apanage des tumeurs ovariennes associées à l'endométriose, que ce soit le type endométrioïde ou à cellules claires.

#### Principaux diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels incluent :

- La tumeur séreuse borderline : les papilles sont plus arborescentes. L'axe papillaire est peu fréquemment œdémateux et rarement infiltré de polynucléaires. La métaplasie mucineuse est très rare. Des cellules « indifférenciées », volumineuses, au cytoplasme éosinophile

abondant peuvent être observées au sommet des papilles en cas de mutation de *BRAF*. Le WT1 est exprimé dans plus de 95% des cas.

- La tumeur endométrioïdes borderline : la composante glandulaire prédomine dans la plupart des cas de même que le type cellulaire endométrioïde. La métaplasie mucineuse est moins fréquente que la métaplasie malpighienne. Des aspects sécrétoires (PAS+, bleu Alcian-) peuvent en imposer pour une différenciation mucineuse. Les mitoses sont généralement assez nombreuses.

- La tumeur mucineuse borderline (de type intestinal) : les papilles sont généralement fines, filiformes, peu ramifiées. Les cellules sont mucosécrétantes à pôle muqueux ouvert ; des cellules « indifférenciées peuvent s'observer en cas de perte de la mucosécrétion ou en cas de carcinome intra-épithélial. Il s'agit le plus souvent de kystes multiloculaires. La kératine 20 est souvent sectoriellement exprimée ; les récepteurs hormonaux sont négatifs.

- Le carcinome séromucineux infiltrant, rare et controversé (étant rapproché du carcinome endométrioïde d'un point de vue immunophénotypique et moléculaire dans certaines séries), se définit la présence dans des zones mesurant plus de 5 mm de grand axe avec soit une complexification architecturale (architecture cribriforme, serpigineuse, glandes adossées sans interposition de stroma) soit, plus rarement, une infiltration du chorion avec stroma réaction. Il ne faut pas prendre des aspects focaux à type d'hyperplasie microglandulaire / microkystique endocervicale comme des territoires carcinomateux. La macroscopie montre souvent un territoire solide.

- Un endométriome avec métaplasie mucineuse. Les papilles sont rarement observées, et non ramifiées le cas échéant. Une assise plus ou moins continue de chorion cytogène CD10+, RH+, avec petites artérioles et globules rouges extravasés est observée.

- Une métastase ovarienne d'un adénocarcinome endocervical : l'architecture est rarement uniquement kystique et papillaire. Le contexte clinique aide de même que la négativité des récepteurs hormonaux et la positivité intense et diffuse de la P16.

**Points importants à retenir**

- Kyste ovarien uni- ou pauci-loculaire, non rarement bilatéral
- Papilles peu ramifiées à axe œdémateux infiltré de polynucléaires
- Mélange de cellules de type endocervical, « indifférencié », endométrioïde et cilié
- Immunophénotype endométrioïde-like : PAX8+, RO/RP+, kératine7+, kératine20-, WT1-
- Association fréquente à l'endométriome
- Implants péritonéaux possibles

	<b>Tumeur BL séreuse</b>	<b>Tumeur BL mucineuse</b>	<b>Tumeur BL endométrioïde</b>	<b>Tumeur BL séromucineuse</b>
<b>Association à l'endométriome</b>	-	-	+	+
<b>Bilatéralité</b>	Fréquente	-	Non rare	Fréquente
<b>Architecture</b>	Kystique uni ou pluriloculaire avec papilles arborescentes	Aspect multikystique et papilles intra glandulaires fines et peu ramifiées	Adénofibromateuse avec papilles villeuses, associées à un contingent glandulaire important	Kystique unique avec papilles épaisses, à axe œdémateux infiltré de PN
<b>Cytologie</b>	Cellules séreuses (parfois indifférenciées si mutation de <i>BRAF</i> ). Métaplasie mucineuse très rare.	Cellules mucosécrétantes, à pôle muqueux ouvert, parfois indifférenciées par perte de la mucosécrétion ou CIS.	Cellules endométrioïdes Métaplasies ciliée, malpighienne et mucineuse possibles	Mélange de cellules mucineuses (à pôle muqueux fermé), indifférenciées, endométrioïdes et ciliées. Métaplasie malpighienne possible.
<b>IHC WT1</b>	+	-	-	-
<b>IHC RO/RP</b>	+	-	+	+
<b>Kératine 20</b>	-	Sectorielle	-	-
<b>Implants péritonéaux</b>	Possibles	Non	Non	Possibles

## Références bibliographiques

- Rambau PF, McIntyre JB, Taylor J, Lee S, Ogilvie T, Sienko A, Morris D, Duggan MA, McCluggage WG, Köbel M. Morphologic Reproducibility, Genotyping, and Immunohistochemical Profiling Do Not Support a Category of Seromucinous Carcinoma of the Ovary. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(5):685-695.
- Kurman RJ, Shih IeM. Seromucinous Tumors of the Ovary. What's in a Name? *Int J Gynecol Pathol*. 2016;35(1):78-81.
- Taylor J, McCluggage WG. Ovarian seromucinous carcinoma: report of a series of a newly categorized and uncommon neoplasm. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(7):983-92.
- Mills AM, Shanes ED. Mucinous Ovarian Tumors. *Surg Pathol Clin*. 2019;12(2):565-585.
- Karpathiou G, Chauleur C, Corsini T, Venet M, Habougit C, Honeyman F, Forest F, Peoc'h M. Seromucinous ovarian tumor A comparison with the rest of ovarian epithelial tumors. *Ann Diagn Pathol*. 2017;27:28-33.
- van Baal J, Van de Vijver KK, Coffelt SB, van der Noort V, van Driel WJ, Kenter GG, Buist MR, Lok C. Incidence of lymph node metastases in clinical early-stage mucinous and seromucinous ovarian carcinoma: a retrospective cohort study. *BJOG*. 2017;124(3):486-494.
- Maeda D, Shih IeM. Pathogenesis and the role of ARID1A mutation in endometriosis-related ovarian neoplasms. *Adv Anat Pathol*. 2013;20(1):45-52.
- Wu CH, Mao TL, Vang R, Ayhan A, Wang TL, Kurman RJ, Shih IeM. Endocervical-type mucinous borderline tumors are related to endometrioid tumors based on mutation and loss of expression of ARID1A. *Int J Gynecol Pathol*. 2012;31(4):297-303.
- Shappell HW, Riopel MA, Smith Sehdev AE, Ronnett BM, Kurman RJ. Diagnostic criteria and behavior of ovarian seromucinous (endocervical-type mucinous and mixed cell-type) tumors: atypical proliferative (borderline) tumors, intraepithelial, microinvasive, and invasive carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(12):1529-41.

## **Cas n°6 – Dr Pierre-Alexandre Just**

Renseignements cliniques : Femme de 65 ans ayant bénéficié d'une annexectomie. A la macroscopie, tumeur ovarienne de 17 cm avec une portion kystique peu cloisonnée et une portion solide blanchâtre de 7 cm.

Description microscopique : La partie supérieure gauche de la lame virtuelle correspond au hile ovarien, la partie inférieure gauche à un cystadénome séreux avec un revêtement plan de type tubaire. La partie centrale comporte des nids de taille variable, parfois centrés par une cavité avec produit de sécrétion éosinophile, disposés aléatoirement au sein d'un fond fibreux abondant. Les cellules sont généralement cylindriques, au cytoplasme éosinophile pâle, et au noyau ovalaire comportant fréquemment une incisure longitudinale. Les atypies cytonucléaires et l'index mitotique sont faibles. Sur la droite de la lame virtuelle, on observe une cavité kystique revêtue par un épithélium formant de longues papilles non ramifiées, rubanées, avec quelques structures pseudo-glandulaires. Cet épithélium est constitué de plusieurs couches de cellules cylindriques, au cytoplasme éosinophile pâle, au noyau ovalaire comportant parfois une incisure longitudinale, avec rares atypies et figures mitotiques. Il n'est pas observé d'aspect de microinfiltration ou d'infiltration, de même que de stroma-réaction desmoplasique.

Diagnostic : Tumeur de Brenner borderline

### **Commentaires**

Il s'agit d'une tumeur très rare, représentant moins de 5% des tumeurs ovariennes de phénotype urothélial.

### **Caractéristiques cliniques**

Cette tumeur s'observe le plus fréquemment après la ménopause, chez la femme de plus de 50 ans (moyenne : 60 ans). Il n'existe pas d'association statistique au syndrome de Lynch, au syndrome *BRCA1/2* ni à l'endométriome.

### Aspect macroscopique

Il s'agit de tumeurs ovariennes unilatérales, kystiques (uni ou pluriloculaires), d'assez grande taille (de 10 à 28 cm, moyenne : 18 cm). Des papilles friables sont observées au sein des kystes, plus rarement à la surface ovarienne. Une zone plus solide, correspondant à une tumeur de Brenner bénigne, est fréquemment observée.

### Aspect microscopique

Ces tumeurs comportent fréquemment un territoire à type de tumeur de Brenner bénigne (voir *infra* pour la description microscopique). Les territoires borderline correspondent à des structures kystiques revêtues par un épithélium papillaire rappelant les carcinomes papillaires de vessie. Les papilles sont d'épaisseur variable, non arborescentes et souvent coalescentes. L'épithélium est très stratifié, fait de cellules de type transitionnel, cylindriques, au cytoplasme éosinophile pâle, au noyau ovalaire présentant souvent une incisure longitudinale. Les atypies cytonucléaires sont absentes à modérées (peuvent être plus marquées en cas de carcinome intraépithélial associé). Les mitoses sont rares et alors basales. Plus rarement, il peut s'agir d'une tumeur de Brenner bénigne présentant des îlots épithéliaux de grande taille, de contours tortueux avec coalescence marquée. Comme dans la tumeur de Brenner bénigne, une association à une tumeur mucineuse de type intestinal, bénigne ou borderline, est possible. Une lutéinisation des cellules du stroma sous-épithélial peut s'observer. Il n'existe pas d'infiltration du stroma.

### Immunophénotype et biologie moléculaire

Ces tumeurs expriment la kératine 7 ainsi que des marqueurs urothéliaux comme le GATA3, la P63 et parfois l'uroplakine 3 et la thrombomoduline. La kératine 20, le WT1 et les récepteurs hormonaux sont négatifs. L'immunomarquage P53 est de type sauvage. La chromogranine peut être focalement exprimée. Des mutations de *KRAS* et des amplifications de *MYC* sont décrites.

### Pronostic

Le pronostic est excellent, sans possibilité d'implants péritonéaux ou ganglionnaires. Des récurrences sont possibles en cas d'exérèse incomplète.

### Histogénèse

La tumeur de Brenner borderline tire son origine de la tumeur de Brenner bénigne, dont un reliquat est le plus souvent observé sur les lames. Cette différenciation urothéliale aberrante pourrait se faire à partir d'îlots de Walthard ou d'autres reliquats wolffiens annexiels ou d'un tératome.

### Principaux diagnostics différentiels

Les principaux diagnostics différentiels incluent :

- une tumeur de Brenner maligne : tumeur ovarienne de phénotype urothélial associant des territoires de tumeur de Brenner bénigne +/- borderline et des territoires malins caractérisés par la présence d'une invasion stromale, des atypies cytonucléaires et un index mitotique plus marqué et parfois des territoires de nécrose. L'invasion stromale peut être de reconnaissance difficile en raison du fond fibreux caractéristique des tumeurs de Brenner. Le contingent borderline peut manquer. L'immunomarquage P53 est habituellement de type sauvage.
- une tumeur de Brenner bénigne : il s'agit de tumeur ovarienne solide, bien limitée, unilatérale, souvent de découverte fortuite et mesurant habituellement moins de 2 cm de grand axe. Des nids de taille variable, aux contours plus ou moins régulier, +/- centrés par une cavité centrale parfois à contenu éosinophile ou mucineux, sont dispersés sans ordre au sein d'un abondant stroma fibreux, parfois thécomateux et rarement lutéinisé, comportant non rarement des calcifications irrégulières de grande taille. Les nids sont constitués d'un épithélium de type urothélial au revêtement pluristratifié fait de cellules cylindriques au cytoplasme éosinophile pâle et au noyau allongé avec fréquente incisure longitudinale. Une différenciation mucineuse des cellules bordant les cavités est parfois observée, de même

qu'une association avec une tumeur mucineuse bénigne ou borderline. Les atypies cytonucléaires sont absentes ou limitées et les mitoses rares.

-une métastase d'un carcinome transitionnel d'origine urologique (voies urinaires, essentiellement la vessie) : une présentation essentiellement kystique est possible. L'absence de territoire à type de tumeur de Brenner bénigne ainsi que les antécédents permettent le diagnostic. Les atypies cytonucléaires et l'index mitotique sont habituellement plus marqués. Un profil immunohistochimique aberrant pour P53 est possible de même qu'une positivité de la kératine 20.

-une tumeur de la granulosa adulte : une présentation essentiellement kystique est possible.

Cependant, il existe habituellement une association à des modes architecturaux plus habituels : micro-(/macro-)folliculaire, trabéculaire, réticulée, corps de Call-Exner.

Expression des marqueurs des cordons sexuels : inhibine, calrétinine, WT1, SF1. Présence de la mutation de *FOXL2* dans plus de 90% des cas.

-Un carcinome séreux de haut grade : certaines de ces tumeurs, notamment celles avec mutations des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, peuvent avoir un profil morphologique de type urothélial. Cependant, il existe des atypies souvent marquées, un index mitotique élevé et des territoires de nécrose souvent de type comedo. L'immunophénotype est discriminant : WT1+, RH+/- et P53 de type muté.

### **Points importants à retenir**

-La tumeur de Brenner borderline est unilatérale et associe fréquemment un territoire de tumeur de Brenner Bénigne

-Le caractère borderline est retenu par la présence de kystes revêtus par un épithélium papillaire pluristratifié et plus rarement par des massifs de grande taille, irréguliers de contours et coalescents.

-La tumeur de Brenner maligne est exclue par l'absence d'invasion du stroma.

-En l'absence de contingent de tumeur de Brenner bénigne, il faut savoir évoquer la possibilité d'une métastase ovarienne d'un carcinome urothélial dont l'origine se situe dans les voies excréto-urinaires (vessie+++, importance du contexte clinique), d'un carcinome séreux de haut grade, souvent muté *BRAC1/2* (WT1+, P53 de type muté, RO/RP+/-), et d'une tumeur de la granulosa (architecture plus typique, expression des marqueurs immunohistochimiques des cordons sexuels).

### Références bibliographiques

- Zheng R, Heller DS. Borderline Brenner Tumor: A Review of the Literature. Arch Pathol Lab Med. 2019;143(10):1278-1280.
- Pfarr N, Darb-Esfahani S, Leichsenring J, Taube E, Boxberg M, Braicu I, Jesinghaus M, Penzel R, Endris V, Noske A, Weichert W, Schirmacher P, Denkert C, Stenzinger A. Mutational profiles of Brenner tumors show distinctive features uncoupling urothelial carcinomas and ovarian carcinoma with transitional cell histology. Genes Chromosomes Cancer. 2017;56(10):758-766.
- Tafe LJ, Muller KE, Ananda G, Mitchell T, Spotlow V, Patterson SE, Tsongalis GJ, Mockus SM. Molecular Genetic Analysis of Ovarian Brenner Tumors and Associated Mucinous Epithelial Neoplasms: High Variant Concordance and Identification of Mutually Exclusive RAS Driver Mutations and MYC Amplification. Am J Pathol. 2016;186(3):671-7.
- Takeuchi T, Ohishi Y, Imamura H, Aman M, Shida K, Kobayashi H, Kato K, Oda Y. Ovarian transitional cell carcinoma represents a poorly differentiated form of high-grade serous or endometrioid adenocarcinoma. Am J Surg Pathol. 2013;37(7):1091-9.
- St Pierre-Robson K, Dunn PJ, Cooper E, Tofazzal N, Hirschowitz L, McCluggage WG, Ganesan R. Three cases of an unusual pattern of invasion in malignant Brenner tumors. Int J Gynecol Pathol. 2013;32(1):31-4.

Ali RH, Seidman JD, Luk M, Kalloger S, Gilks CB. Transitional cell carcinoma of the ovary is related to high-grade serous carcinoma and is distinct from malignant Brenner tumor. *Int J Gynecol Pathol.* 2012;31(6):499-506.

-Uzan C, Dufeu-Lefebvre M, Fauvet R, Gouy S, Duvillard P, Darai E, Morice P. Management and prognosis of borderline ovarian Brenner tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2012;22(8):1332-6.

- Cuatrecasas M, Catusus L, Palacios J, Prat J. Transitional cell tumors of the ovary: a comparative clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic analysis of Brenner tumors and transitional cell carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(4):556-67.

- Logani S, Oliva E, Amin MB, Folpe AL, Cohen C, Young RH. Immunoprofile of ovarian tumors with putative transitional cell (urothelial) differentiation using novel urothelial markers: histogenetic and diagnostic implications. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(11):1434-41.

-Young RH, Scully RE. Urothelial and ovarian carcinomas of identical cell types: problems in interpretation. A report of three cases and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 1988;7(3):197-211.

## **Cas 7 : Dr Sabrina Croce**

**Renseignements cliniques :** Femme de 47 ans présentant un kyste ovarien droit sans carcinose péritonéale.

**Diagnostic :** carcinome à cellules claires de l'ovaire, stade IA (FIGO 2009/OMS 2014 )

**Description macroscopique :** kyste de 13 cm avec une masse intrakystique de 4 cm dans un contexte d'endométriose.

### **Description histologique**

**Morphologie :** prolifération d'architecture papillaire et glandulo-kystique à développement intrakystique. Les papilles montrent souvent un axe vasculaire fibroyalin et sont épaisses ou peu proliférantes, avec un degré de complexité moindre par rapport à une lésion de type séreux. Le revêtement épithélial est constitué de cellules polygonales tantôt clarifiées tantôt éosinophiles avec des inclusions cytoplasmiques en cible (« targetoid inclusions »). Les noyaux sont modérément atypiques et les mitoses sont rares. On observe, en particulier au niveau du revêtement du kyste des cellules en « clou de tapissier ».

### **Immunohistochimie :**

- WT-1 négatif
- Napsine A positif
- P504S positif
- HNF1beta positif
- RE et RP négatifs (positivité focale, inférieure à 10%)

### **Commentaire**

**Généralité :** Le CCC représente 10-12% des carcinomes ovariens dans les pays Occidentaux et jusqu'à 27% en Asie. L'endométriose qui est associée au CCC dans 50-74% des cas est un facteur de risque pour le CCC et l'endométriose atypique en est le précurseur. Si le CCC fait partie du spectre du syndrome de Lynch, les mutations BRCA1/2 ne prédisposent pas au CCC. L'âge moyen au diagnostic est de 56 ans. Le CCC est le deuxième carcinome, après le carcinome à petites cellules, associé à une hypercalcémie et s'associe à un risque tromboembolique accru. Dans 95% des cas le CCC est unilatéral et le principal facteur pronostique est le stade. La survie à 5 ans varie de 87% au stade IA/IB à 24% au stade III/IV.

**Aspects histologiques** Trois types d'architecture sont rapportés dans le CCC :

- tubulo-kystique avec sécrétions éosinophiles bordées d'un revêtement cubique monostratifié souvent peu atypique et en clou de tapissier
- papillaire avec des papilles non hiérarchisées, trapues avec axe fibro-vasculaire épais et hyalin
- solide avec des plages de cellules polygonales encorbeillées de septa grêles.
- ou mixte.

Cytologie : les cellules sont polygonales, à cytoplasme clair ou éosinophile (variante oxyphile). Les noyaux sont grand avec contours anguleux, souvent en clou de tapissier. Le nucléole est proéminent. Le pléomorphisme nucléaire est rare le plus souvent sous la forme de cellules éparses. L'activité mitotique est faible. Le grade n'est pas applicable car par définition le CCC est de haut grade.

**Profil immunohistochimique :** CK7, PAX8, Napsine A et HNF1 beta, P504S(AMACR) positifs, WT1, RE et RP négatifs. Attention : HNFbeta est un marqueur sensible mais pas spécifique du CCC ; la Napsine A est un marqueur spécifique du CCC mais peu sensible.

### **Diagnostics différentiels**

#### **Carcinomes:**

**Carcinome endométrioïde de l'ovaire-** cellules cylindriques, morules de métaplasie squameuse, architecture cribiforme. Le phénotype : RE+, RP+, Napsine A -, HNFbeta – est en faveur du carcinome endométrioïde

**Carcinome séreux de haut grade de l'ovaire-** atypie cytonucléaire marquée, nucléole évident. Le phénotype p53 aberrant (surexpression ou perte complète), WT1+, HNFbeta – est en faveur du carcinome séreux de haut grade.

**Carcinome séreux de bas grade/tumeur séreuse borderline-** papilles plus complexes, hiérarchisées, atypie de bas grade. Le phénotype WT1+, RE+, RP+ est en faveur d'une tumeur séreuse (carcinome séreux de bas grade/tumeur séreuse borderline).

**Carcinomes à cellules claires du rein métastatiques à l'ovaire :** même morphologie en absence d'endométriome. Le phénotype CK7-, RE-,RP-, RCC+, CD10+Anhydrase carbonique IX + sont en faveur du carcinome à cellules claires du rein.

#### **Tumeurs germinales**

**Tumeur du sac Vitellin** -corps de Schiller-Duval, aspect polyvesciculaire, hépatoïde. Le phénotype AFP+, SALL4+, Glypican 3 + sont en faveur de la tumeur du sac vitellin

**Dysgerminome-** plages, ilots de cellules uniformes, rondes avec noyau central. Le phénotype SALL4+, OCT3/4 +, D240+, CK7- est en faveur du dysgerminome.

### **Pathogenèse**

Dans environ 50% des CCC il existe une mutation de *ARID1A*, gène suppresseur de tumeur et part du complexe de remodelage de la chromatine SWI/SNF, qui se traduit dans la perte d'expression en immunohistochimie. Moins de 10% des CCC ont une mutation de TP53 et moins de 6% montre une instabilité microsatellitaire.

### **Points importants à retenir**

- CCC est associé à l'endométriose dans plus de 50% des cas
- Le diagnostic est morphologique (présence de cellules claires ou éosinophiles, polygonales avec noyau en clou de tapissier agencées en papilles épaisses ou en kystes)
- Le phénotype est WT1-, RE et RP- (le plus souvent). Le HNF1 beta est un marqueur sensible mais peu spécifique de CCC, la Napsine A est un marqueur spécifique de CCC mais peu sensible.

### Références bibliographiques

1. Peres LC, Cushing-Haugen KL, Kobel M, Harris HR, Berchuck A, Rossing MA, Schildkraut JM, Doherty JA: Invasive Epithelial Ovarian Cancer Survival by Histotype and Disease Stage. *Journal of the National Cancer Institute* 2019, 111:60-8
2. Machida H, Matsuo K, Yamagami W, Ebina Y, Kobayashi Y, Tabata T, Kanauchi M, Nagase S, Enomoto T, Mikami M: Trends and characteristics of epithelial ovarian cancer in Japan between 2002 and 2015: A JSGO-JSOG joint study. *Gynecol Oncol* 2019, 153:589-96
3. Offman SL, Longacre TA: Clear cell carcinoma of the female genital tract (not everything is as clear as it seems). *Adv Anat Pathol* 2012, 19:296-312.
4. DeLair D, Oliva E, Kobel M, Macias A, Gilks CB, Soslow RA: Morphologic spectrum of immunohistochemically characterized clear cell carcinoma of the ovary: a study of 155 cases. *Am J Surg Pathol* 2011, 35:36-44.
5. Kobel M, Rahimi K, Rambau PF, Naugler C, Le Page C, Meunier L, de Ladurantaye M, Lee S, Leung S, Goode EL, Ramus SJ, Carlson JW, Li X, Ewanowich CA, Kelemen LE, Vanderhyden B, Provencher D, Huntsman D, Lee CH, Gilks CB, Mes Masson AM: An Immunohistochemical Algorithm for Ovarian Carcinoma Typing. *Int J Gynecol Pathol* 2016, 35:430-41.

6. Lim D, Ip PP, Cheung AN, Kiyokawa T, Oliva E: Immunohistochemical Comparison of Ovarian and Uterine Endometrioid Carcinoma, Endometrioid Carcinoma With Clear Cell Change, and Clear Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2015, 39:1061-9.
7. Fadare O, Desouki MM, Gwin K, Hanley KZ, Jarboe EA, Liang SX, Quick CM, Rawish KR, Roma AA, Zheng W, Hecht JL, Parkash V, Osunkoya AO: Clear Cell Renal Cell Carcinoma Metastatic to the Gynecologic Tract: A Clinicopathologic Analysis of 17 Cases. *Int J Gynecol Pathol* 2018, 37:525-35.
8. Parra-Herran C, Bassiouny D, Lerner-Ellis J, Olkhov-Mitsel E, Ismiil N, Hogen L, Vicus D, Nofech-Mozes S: p53, Mismatch Repair Protein, and POLE Abnormalities in Ovarian Clear Cell Carcinoma: An Outcome-based Clinicopathologic Analysis. *Am J Surg Pathol* 2019.

[

Cas 8 : Dr Sabrina Croce

**Renseignements cliniques :** Femme 52 ans avec carcinose péritonéale et extension pleurale (stade IV) d'origine ovarienne probable. La lame correspond à l'ovaire gauche présentant une tumeur de 21 cm, unilatérale.

**Diagnostic :** carcinome endométrioïde de l'ovaire (avec cellules clarifiées) de grade II selon FIGO/OMS 2014

**Description macroscopique\_:** masse ovarienne de 21x12x6 cm mi-solide mi-kystique avec végétations exo et endo-kystiques. Certaines kystes contiennent du matériel brun « chocolat ».

### **Description histologique**

**Morphologie :** prolifération solide et kystique constituée en majorité par des glandes anguleuses, étirées, entourées d'une stroma-réaction fibreuse cellulaire. Ces glandes sont bordées d'un revêtement épithélial cylindro-cubique peu proliférant aux atypies discrètes à modérées, nucléole proéminent, cytoplasme clarifié. La lumière de ces glandes est comblée d'un matériel nécrotique et inflammatoire. Plus rarement, sur un coin de la lame il existe une prolifération glandulaire plus floride, d'architecture cribriforme. A ce niveau les cellules sont cylindriques, hautes. Il existe des territoires où l'architecture est solide et d'autres montrant une métaplasie malpighienne.

### **Immunohistochimie :**

- WT-1 négatif
- P16 : marquage « patchy » (négatif)
- P53 : expression normale 'wild type'
- HNF1beta : positif
- P504S négatif
- Napsine A négatif

### **Commentaire**

**Généralité :** Le carcinome endométrioïde (CE) représente 10% des carcinomes de l'ovaire. Environ 90% des CE naît dans un contexte d'endométriose, le restant 10% se développe sur des adénofibrome ou tumeur borderline endométrioïde. Dans un quart des cas le CE sont associés à une hyperplasie ou à un carcinome endométrioïde de l'endomètre.

**Aspects histologiques** En analogie avec les carcinomes endométrioïdes de l'endomètre le CE de l'ovaire est constitué le plus souvent d'une architecture cribiforme faite de glandes adossées les unes contre les autres. Les noyaux sont ronds ou ovales avec atypie discrète à modérée. Rarement le type d'infiltration est de type destructif avec stroma-réaction desmoplasique. La présence de morules de métaplasie malpighienne (constituées de cellules fusiformes peu atypiques non-kératinisantes) à ne pas confondre avec des territoires solides (peu différenciés qui changent le grade histologique) aide au diagnostic.

**Profil immunohistochimique :** Le CE est positif pour CK7, ER, PR. Il est souvent HNF1 $\beta$  positif mais Napsine A négatif. La grande majorité des EC sont WT1 négatifs mais il faut se rappeler que environ 15% expriment le WT1. Dans 85% des cas PAX8 est exprimé.

P53 est wild type dans le bas grade mais peut montrer une expression aberrante (témoignant d'un statut *TP53* muté) dans les carcinomes de haut grade.

Attention : les morules squameuses peuvent être CK20 et CDX2 positives.

### **Le grade**

**Grade OMS/FIGO** basé sur la différenciation architecturale

- Grade 1 :  $\leq$  5% de territoires solides (hormis métaplasie squameuse)
- Grade 2 : 6-50% de territoires solides
- Grade 3 :  $>$ 50% de territoires solides
- L'atypie cytonucléaire marquée dans  $>$ 50% des cellules fait augmenter d'un grade

Un système de **grading binaire** est proposé :

- Bas grade (grades 1 et 2)
- Haut grade (grade 3)

**Diagnostics différentiels** Il existe de variétés morphologiques de EC de l'ovaire qui peuvent rendre le diagnostic difficile.

### **Carcinomes:**

1. **carcinome mucineux (primitif ou métastatique)**\_en raison de la métaplasie mucineuse.

a. **Carcinome métastatique (digestif) :**

- l'antécédent d'un carcinome colique
- la présence de localisation ovarienne bilatérale avec maladie extraovarienne
- la croissance de la tumeur sous la forme de multiples nodules

- la présence d'une nécrose « sale » en guirlande
- la dissociation entre une architecture bien différenciée et un degrés d'atypie cytologique marquée
- IHC : CK20 diffus, CK7 négatif ou focal (attention : le adénocarcinome du rectum peut être CK7+ et CK20-), SATB2 +, RE et RP, PAX8 négatifs
- cf Cas 2 Dr C Genestie

#### **b Carcinome mucineux primitif**

profil immunohistochimique différent (Récepteurs hormonaux +++, PAX8 +++, CK7+++, CK20 focale) cf Cas 3 Dr C Genestie

#### **2. carcinome à cellules claires** en raison de la clarification des cytoplasmes

La présence de noyaux en clou de tapissier, de papilles touffues avec axe hyalin. L'endométriome n'est pas d'aide car est commune aux deux histotypes.

IHC : RE et RP négatifs, Napsine A et p504S le plus souvent positifs. Attention le HNF1 beta peut être positif dans le CE. Cf cas 7

#### **3. carcinosarcome** en raison de la présence de territoires faits de cellules fusiformes, de cordes et travées et de métaplasie cartilagineuse.

Rechercher une composante maligne avec différenciation mésenchymateuse dans un contexte de carcinome de haut grade, le plus souvent TP53 muté.

**4. carcinome séreux de haut grade** quand le CE est de haut grade (grade OMS/FIGO3). La présence de papilles complexe avec atypie marquée, nucléole proéminent, présence de glande pseudocribrifomes en dent de scie (pattern SET solide, pseudo-endométriome, transitionnel), absence d'endométriome.

IHC : WT-1 +, perte de PTEN. La présence de la mutation de TP53 si oriente vers un carcinome séreux de haut grade peut se retrouver dans une partie des carcinomes endométrioides de haut grade qui auraient un pronostic péjoratif.

### **Tumeurs des cordons sexuels et du stroma gonadique :**

**1). Tumeurs de Sertoli et Sertoli-Leydig et de la granulosa adulte** en raison de l'architecture « sex-cord like » faite de petits tubes, de travées et d'arrangement en cordes associées à la présence de cellules lutéinisées.

Les tumeurs de Sertoli et Sertoli-Leydig :

- sont unilatérales
- manquent de différenciation malpighienne
- ne sont pas associées à l'endométriome

- IHC : EMA-, inhibine +, calrétinine+

## 2) Tumeur Annexielle de probable origine Wolfienne (FATWO)

- Architecture en dent de scie et labyrinthique diffuse
- CK7 faiblement positif
- EMA, RE et RP négatifs ou faiblement positifs
- PAX8 négatif

### Pathogenèse

Quatre voies sont plus volontiers altérées dans le CE : la voie de signalisation Wnt (mutation de *CTNNB1* (beta caténine) dans 53% des cas), la voie PI3K (mutations de *PI3CA* dans 40% et *PTEN* dans 17%), la voie MAPK (mutations de *KRAS* dans 33%) et du complexe SWI/SNF (mutations *ARID1A* dans 30% des cas). En analogie avec l'endomètre le consortium TCGA a démembré le CE en 4 catégories moléculaires avec différents pronostics: le groupe hypermuté (MSI) 13%, le groupe ultramuté (POLE muté) 5%, le groupe TP53 muté 13% et le restant représenté par le groupe sans profil moléculaire spécifique.

### Points importants à retenir

- Le CE représente 10% des carcinomes de l'ovaire et s'associe dans 90% des cas à une endométriose.
- Les grades acceptés sont le grading OMS/ FIGO et le grading binaire (bas grade et haut grade)
- Le CE est démembré selon la TCGA, en analogie avec le CE de l'endomètre, en 4 catégories moléculaires avec différents pronostics : le groupe hypermuté (MSI), le groupe ultramuté (POLE muté) , le groupe *TP53* muté et le restant représenté par le groupe sans profil moléculaire spécifique.

### Références bibliographiques

1. Köbel M, Kalloger SE, Huntsman DG, et al. Differences in tumor type in low-stage versus high-stage ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol.* 2010 May;29(3):203-11.
2. Aysal A, Karnezis A, Medhi I, et al. Ovarian endometrioid adenocarcinoma: incidence and clinical significance of the morphologic and immunohistochemical

- markers of mismatch repair protein defects and tumor microsatellite instability. *Am J Surg Pathol*. 2012 Feb;36(2):163-72.
3. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol*. 2012 Apr;13(4):385-94.
  4. Hoang LN, McConechy MK, Köbel M, et al. Polymerase Epsilon Exonuclease Domain Mutations in Ovarian Endometrioid Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2015 Sep;25(7):1187-93.
  5. Köbel M, Rahimi K, Rambau PF, et al. An Immunohistochemical Algorithm for Ovarian Carcinoma Typing. *Int J Gynecol Pathol*. 2016 Sep;35(5):430-41.
  6. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, et al. Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype: An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol*. 2016 Aug;34(24):2888-98.
  7. Parra-Herran C, Lerner-Ellis J, Xu B, et al. Molecular-based classification algorithm for endometrial carcinoma categorizes ovarian endometrioid carcinoma into prognostically significant groups. *Mod Pathol*. 2017 Dec;30(12):1748-1759.
  8. Assem H, Rambau PF, Lee S, et al. High-grade Endometrioid Carcinoma of the Ovary: A Clinicopathologic Study of 30 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2018 Apr;42(4):534-544.
  9. Woodbeck R, Kelemen LE, Köbel M. Ovarian Endometrioid Carcinoma Misdiagnosed as Mucinous Carcinoma: An Underrecognized Problem. *Int J Gynecol Pathol*. 2018 Nov;():
  10. Meagher NS, Wang L, Rambau PF, et al. A combination of the immunohistochemical markers CK7 and SATB2 is highly sensitive and specific for distinguishing primary ovarian mucinous tumors from colorectal and appendiceal metastases. *Mod Pathol*. 2019 Jun;():