

## QUAND LES TUMEURS PEDIATRIQUES ET ADULTES SE REJOIGNENT

Ronald De Krijger (Utrecht), Charlotte Mussini (Le Kremlin-Bicêtre), Cécile Picard (Lyon), Frédérique  
Dijoud (Lyon), François Le Loarer (Bordeaux), Julie Bruneau (Paris)



## SOMMAIRE

Introduction	p 3
Cas 1 : Tumeur hépatocellulaire NOS : Ronald De Krijger	p 4-9
Cas 2 : Sarcome indifférencié du foie : Charlotte Mussini	p 10-14
Cas 3 : Tumeur corticosurrénalienne : Cécile Picard	p 15-19
Cas 4 : Tumeur ovarienne des cordons sexuels : Frédérique Dijoud	p 20-23
Cas 5 : Tumeur rhabdoïde : François Le Loarer	p 24-35
Cas 6 : Carcinome Nut : François Le Loarer	p 36
Cas 7 : Lymphome diffus à grandes cellules avec réarrangement IFR4 : Julie Bruneau	p 37-38

## INTRODUCTION

Il peut paraître bien présomptueux de vouloir faire se rejoindre les pathologistes pédiatriques et les pathologistes adultes. Cependant, ce regroupement a un sens, que l'on peut appréhender sous différents angles.

Le premier angle est celui de cette population bien identifiée maintenant en oncologie pédiatrique, que sont les AJA (adolescents et jeunes adultes) âgés de 15 à 25 ans. Ces patients développent à la fois des tumeurs pédiatriques de façon tardive, mais également des tumeurs de l'adulte. Ils représentent une population de 7,7 millions de personnes dans le monde avec 1700 cas de cancer par an. Le premier problème pour le pathologiste est de savoir reconnaître une tumeur pédiatrique chez un jeune adulte. Le deuxième aspect est la survenue de tumeurs un peu spécifiques à cette tranche d'âge qui vous sont montrées dans trois des cas de cet histo-séminaire, le cas 2 (sarcome indifférencié du foie), le cas 6 (carcinome Nut) et le cas 7 (lymphome diffus à grandes cellules avec réarrangement IFR4).

Un deuxième angle de vision est celui de certains lignages cellulaires comme le lignage hépatocellulaire, qui peut donner un spectre de tumeurs : l'hépatoblastome chez le petit enfant, la tumeur maligne hépatocellulaire sans autre spécification anciennement appelée tumeur transitionnelle chez l'enfant et le carcinome hépatocellulaire observé sur foie sain chez le grand enfant et l'adulte. Cette transition enfant/adultes sera illustrée par le cas n°1.

Un troisième angle est la comparaison des tumeurs lorsqu'elles surviennent chez les enfants ou chez les adultes. Un très bon exemple est celui du carcinome rénal : chez l'enfant les carcinomes du rein sont dans 30 % des cas associés à une translocation de la famille Mit. Chez l'adulte au contraire, les cancers avec translocation de la famille Mit représentent moins de 5 % des cas. Le cas n°3 en est une autre illustration montrant les différences existant au plan moléculaire et histopronostique pour les tumeurs corticosurréaliennes.

Un quatrième angle concerne les types tumoraux différents survenant en fonction de l'âge chez des patients porteurs des mêmes anomalies moléculaires constitutionnelles prédisposant au cancer. Si l'on prend l'exemple du syndrome de Li-Fraumeni caractérisé par une mutation germ-line de p53, les tumeurs survenant dans l'enfance et dans l'adolescence (tumeurs du système nerveux central, carcinomes corticosurréaliens ou ostéosarcomes) sont différentes de celles survenant à l'âge adulte (cancers du sein et sarcome des tissus mous). De même, la mutation germ-line de DICER1 est responsable de tumeurs de nature différente chez l'enfant et chez l'adolescent/jeune adulte. Les tumeurs de l'enfant associées à des mutations constitutionnelles de DICER1 sont le pleuropneumoblastome, le néphrome kystique, le sarcome anaplasique du rein et la tumeur kystique hépatique. Chez l'adolescent et le jeune adulte, il s'agit de tumeurs de Sertoli-Leydig ou de rhabdomyosarcome embryonnaire du col utérin. Le cas 4 de l'histoséminaire montre un exemple de tumeur de Sertoli-Leydig survenant dans le cadre d'une mutation constitutionnelle de DICER1.

Enfin le dernier angle est celui des anomalies moléculaires somatiques, en effet pour une même anomalie, par exemple anomalie de SMARCB1, on va observer chez l'enfant des tumeurs rhabdoïdes et plus volontiers chez l'adulte, des synoviosarcomes, des méningiomes, des chordomes ou des carcinomes dédifférenciés du côlon, du thorax ou de l'utérus. Ces aspects seront illustrés par le cas n°5.

En espérant que et les pathologistes pédiatriques et les pathologistes adultes trouveront un intérêt à ces cas variés

Bonne lecture du polycopié.

## Cas n°1

Ronald R. de Krijger, Princess Maxima Center for pediatric oncology, Heidelberglaan 25, 3584 CS Utrecht, The Netherlands, phone: +31-88-9725628, e-mail: r.r.dekrijger-2@prinsesmaximacentrum.nl.

Jens Stahlschmidt, Department of Pathology, University of Leeds, UK

- **Clinical information/Renseignements cliniques**

This clinicopathological case concerns a 7-year-old boy, at the time of first diagnosis. He presented with abdominal pain. He had a large liver mass which was suspicious for metastatic disease. AFP values were above 1,000,000. He had no significant past medical history, no consanguinity, and no history or clinical evidence of chronic liver disease. The hepatitis markers were negative.

Ce cas anatomoclinique concerne un garçon âgé de 7 ans au moment du diagnostic initial. Il a présenté des douleurs abdominales qui ont conduit à découvrir une volumineuse masse hépatique. Le taux d'AFP sérique était de 1 000 000 ng/ml. Absence d'antécédent médical. Pas de notion de consanguinité. Pas d'élément en faveur d'une maladie chronique du foie. Les marqueurs d'hépatite étaient négatifs.

- **Diagnosis/Diagnostic**

Hepatocellular neoplasm, not otherwise specified (HCN-NOS).

Tumeur hépatocellulaire sans autre spécification (NOS)

- **Description/Description**

### 1/ Guided biopsy of the liver mass

#### 1/ Biopsie guidée de la masse hépatique

The biopsy material is entirely composed of tumor tissue without any pre-existent liver tissue, and shows a cellular tumor composed of epithelial cells. There are no mesenchymal elements and only occasionally some intervening stroma. The tumor cells are vaguely arranged in smaller and larger nests and show ample eosinophilic cytoplasm, giving the cells a hepatocellular aspect, and considerable nuclear atypia with pleomorphic nuclei, frequently one or more nucleoli and nuclear inclusions. There is no tumor necrosis, but mitoses are easily found. While there is one area in one of the biopsies in which there is less cellularity and less atypia, there are no areas resembling typical hepatoblastoma. There is no small cell component. Immunohistochemical studies show strong positive staining for beta-catenin, hepar-1, glypican 3, and glutamine synthetase. INI1 staining is retained and nuclear cyclin D1 is present in about 50% of tumor nuclei. Beta-catenin staining is membranous, cytoplasmic as well as nuclear (in about 50% of nuclei).

Le matériel biopsique est entièrement tumoral sans parenchyme hépatique non tumoral et montre une tumeur cellulaire de nature épithéliale. Le stroma est peu abondant et il n'y a pas de contingent mésenchymateux. Les cellules tumorales s'organisent en nids plus ou moins grands. Leur cytoplasme est abondant, éosinophile leur conférant un aspect hépatocellulaire. Les atypies cytonucléaires sont

marquées avec des noyaux pléiomorphes, souvent un ou plusieurs nucléoles et des inclusions nucléaires. Il est observé de nombreuses mitoses. Absence de nécrose tumorale. Malgré la présence d'une zone moins densément cellulaire avec des atypies cytonucléaires moins marquées, il n'y a pas de secteur ressemblant à un hépatoblastome typique. Absence de contingent à petites cellules. L'étude immunohistochimique montre un marquage positif pour la beta-caténine, hepar-1, glypican 3, et glutamine synthetase. Le marquage pour la beta-caténine est membranaire, cytoplasmique et nucléaire (dans environ 50% des noyaux). L'expression nucléaire d'INI1 est conservée. Une positivité pour la cyclineD1 est observée dans 50% des noyaux.

## 2/Left hepatectomy specimen

### 2/Pièce d'hépatectomie gauche

#### Macroscopic description/Description macroscopique

The liver resection was performed 9 months after the biopsies were taken. The child received 8 cycles of chemotherapy during the interval. The resection specimen represents an extended hepatectomy of the liver, largely occupied by a 24x17.5x10cm tumor with a small rim of remaining normal liver tissue around it. Within the tumor there are numerous fleshy nodules from 0.2cm to 4.0cm. Capsular breach is seen over the inferior surface and there is suspicion of tumor thrombus in large vessels.

La résection hépatique a été réalisée 9 mois après la biopsie. L'enfant a reçu 8 cycles de chimiothérapie dans l'intervalle. La pièce chirurgicale correspond à une hépatectomie gauche élargie. Elle est largement occupée par une tumeur de 24x17.5x10cm entourée d'une mince couronne de parenchyme hépatique normal. La tumeur est constituée de nombreux nodules charnus mesurant de 0,2 à 4 cm. La capsule hépatique présente une brèche à la face inférieure de la pièce. Suspicion de thrombus tumoraux dans des vaisseaux de grande taille.

#### Microscopic description/Description histologique

The resection specimen showed an essentially similar epithelial hepatocellular tumor. Due to chemotherapy, about 10% of the tumor showed necrosis and multiple areas with steatotic changes, presumably also due to chemotherapy effect, were seen. The ample viable tumor showed nodular growth of cells with clear nuclear pleomorphism, again with nucleoli and nuclear inclusions or clearing. Mitoses were frequent and the Ki67 labeling index was approximately 75%. The immunohistochemical profile was identical to that in the biopsy specimen. No molecular studies were done on the biopsy or the resection specimen. There was viable tumor thrombus in a large hilar vessel, and the tumor was not completely removed. The pre-existent liver did not show any abnormalities.

La pièce chirurgicale montrait une tumeur hépatocellulaire épithéliale identique à celle observée sur la biopsie. En raison de la chimiothérapie, la tumeur comportait environ 10% de nécrose et de nombreuses zones de stéatose. La tumeur viable montrait une croissance nodulaire. Les atypies cytonucléaires étaient marquées avec un pléiomorphisme nucléaire, des nucléoles apparents et des inclusions nucléaires. Les mitoses étaient fréquentes et l'index de prolifération Ki67 était évalué à 75%.

Aucune analyse moléculaire n'a été réalisée ni sur la biopsie ni sur la pièce opératoire. L'examen histologique confirmait la présence d'un thrombus tumoral viable dans un vaisseau hilair. L'exérèse chirurgicale était incomplète. Le foie adjacent ne comportait pas d'anomalies.

- **Comments and differential diagnosis/Commentaires et diagnostic différentiels**

Pediatric liver tumors are rare with hepatoblastoma (HB) and hepatocellular carcinoma (HCC) being the two most frequently occurring entities. Their combined incidence is approximately 2.5 per 1,000,000 (1). Both tumor types have a male predominance, with a 2:1 ratio for HB. While the diagnosis of HB may be straightforward for experienced pathologists, a subgroup of epithelial liver tumors that was difficult to classify and contained features resembling both HB and HCC has long been recognized (2) {12228909}. Since the 2014 International Consensus Classification of Pediatric Liver Neoplasms, these tumors have been assigned the provisional entity of Hepatocellular Neoplasm Not Otherwise Specified (HCN-NOS), for tumors that have an intermediate morphology between HB and HCC or contain typical components of each of these entities (3).

Les tumeurs hépatiques pédiatriques sont rares, l'hépatoblastome (HB) et le carcinome hépatocellulaire (CHC) représentant les deux entités les plus fréquentes. Leur incidence combinée est approximativement de 2,5 pour 1 000 000 (1). Les deux types tumoraux ont une prédominance masculine avec sex ratio à 2:1 pour l'HB. Alors que le diagnostic d'HB peut être aisé pour des pathologistes expérimentés, un sous-groupe de tumeurs épithéliales hépatiques difficiles à classer et présentant des aspects à la fois d'HB et de CHC a été identifié de longue date (2). Depuis le consensus international de classification des tumeurs hépatiques pédiatriques en 2014, ces tumeurs ont été assignées à une entité provisionnelle de Tumeur hépatocellulaire sans autre spécification (HCN-NOS). Elles sont caractérisées par une morphologie intermédiaire entre hépatoblastome et carcinome hépatocellulaire ou par l'association de contingents typiques de chacune de ces deux tumeurs.

HB is an embryonal tumor of young children, usually below 5 years of age, mimicking normal liver development, which may show a large variety of histological subtypes, including well differentiated fetal, crowded fetal, embryonal, pleomorphic, macrotrabecular, cholangioblastic, and small cell undifferentiated subtypes (3-5). It should be noted that some of these relate to the cellular morphology, while others describe the growth pattern and that multiple patterns may be combined within one tumor. In addition to the epithelial component, some tumors also present mesenchymal elements, most frequently osteoid, and are then classified as mixed type HB. HB show cytoplasmic, membranous and nuclear beta catenin staining, in addition to markers of hepatocyte differentiation, including glypican 3, glutamine synthetase and hepar-1/hepato. Furthermore, HB show wnt pathway activation with frequent *CTNNB1* mutations, while otherwise containing very few genetic abnormalities (6).

L'HB est une tumeur embryonnaire du jeune enfant, habituellement au dessous de 5 ans d'âge, qui reproduit le développement hépatique normal et qui peut comporter une large variété de sous-types histologiques: foetal bien différencié, foetal "crowded" ou mitotiquement actif, embryonnaire, pléiomorphe, macrotrabéculaire, cholangioblastique et à petites cellules indifférenciées (3-5). Il est à noter que quelques-uns de ces sous-types sont liés à la morphologie des cellules, d'autres l'architecture tumorale et que de multiples aspects peuvent être combinés dans une même tumeur. En addition à la composante épithéliale, quelques tumeurs comportent aussi des éléments mésenchymateux, le plus souvent ostéoïde et sont alors classées en HB de type mixte. L'HB montre un marquage cytoplasmique, membranaire et nucléaire pour la beta-caténine et exprime les marqueurs de différenciation hépatocellulaire, glypican 3, glutamine synthetase and Hepar-1/hepato.

De plus les HB sont caractérisés par une activation de la voie Wnt avec de fréquentes mutations de *CTNNB1*, et par ailleurs très peu d'altérations génétiques (6).

HCC, in contrast, develops in young children against a genetic background, frequently accompanied by cirrhosis, or in older children, above 10 year of age, in relation to HBV or spontaneously, and mostly without accompanying cirrhosis.

Discussion of the fibrolamellar variant of HCC, which comprises 25% of all pediatric HCC, is beyond the scope of this manuscript. Being an entirely epithelial tumor, HCC presents varying degrees of nuclear atypia, with well differentiated HCC strongly resembling normal liver parenchyma or mimicking hepatic adenoma. Moderately and poorly differentiated forms show clear nuclear pleomorphism and frequently have a macrotrabecular architecture, which may resemble pleomorphic or macrotrabecular subtypes of HB. Immunohistochemically, HCC usually do not show nuclear beta-catenin staining or only very focally, but have a clear membranous pattern. In addition, HCC tend to have less extensive glutamine synthetase expression. At the molecular level there is considerable overlap between HB and HCC with respect to recurrently mutated genes and copy number alterations, such that distinction in individual cases is not possible (6).

Le CHC au contraire se développe chez de jeunes enfants dans un contexte de maladie génétique souvent associé à une cirrhose ou chez des enfants plus âgés, au dessus de 10 ans d'âge, en lien avec l'HBV ou sans cause identifiée et le plus souvent sans cirrhose sous-jacente.

Le carcinome hépatocellulaire de type fibrolamellaire qui représente 25% de tous les CHC pédiatriques n'entre pas dans le cadre de cette discussion. Le CHC, étant une tumeur entièrement épithéliale, présente des degrés variés d'atypies nucléaires avec des CHC bien différenciés ressemblant au parenchyme hépatique normal ou à un adénome hépatocellulaire. Les types modérément ou peu différenciés montre un pléiomorphisme nucléaire et ont fréquemment une architecture macrotrabéculaire qui peut ressembler à celle des HB de sous-type pléiomorphe ou macrotrabéculaire. En immunohistochimie, les CHC pédiatriques ont un marquage membranaire pour la beta-caténine mais n'ont pas de marquage nucléaire ou seulement de façon très focale. De plus, les CHC tendent à avoir une expression moins diffuse de la glutamine synthetase que les HB. A l'échelon moléculaire, il y a un chevauchement considérable entre HB et CHC pour des gènes mutés de façon récurrente et des altérations du nombre de copies, si bien que la distinction à l'échelon d'un cas individuel n'est pas possible (6).

HCN-NOS has a broad age range in which it may occur, from young children around age 3 to teenagers, and thus overlapping with the typical age groups of HB on one end of the spectrum to HCC on the other end. They almost always occur against the background of a normal liver and with high AFP values. As already mentioned above, two groups may be distinguished: those who present with typical HB morphology in addition to HCC morphology, and those who present with a single morphology that is intermediate between HB and HCC and therefore difficult to classify. The latter would have more pronounced nuclear pleomorphism and atypia than regular HB, somewhat resembling pleomorphic type HB, with frequent mitoses and areas of necrosis, in addition to macrotrabecular architecture. Importantly, nuclear beta-catenin should be present in these tumors, while molecular studies may show *TERT* promoter mutations. However, so far, no unique molecular abnormalities have been described for this provisional diagnostic group, which is also due to the small numbers of cases and the differential diagnostic difficulties.

Les HCN-NOS surviennent dans une large fourchette d'âge depuis le jeune enfant autour de 3 ans jusqu'à l'adolescent et par conséquent chevauchent avec l'âge typique de l'HB à l'une des extrémités du spectre et avec celui des CHC à l'autre extrémité. Ils se développent presque toujours dans le

contexte d'un foie normal avec des taux élevés d' AFP sérique. Comme déjà mentionné ci-dessus, deux groupes peuvent être distingués: ceux qui présentent une morphologie typique d'HB associée à une morphologie typique de CHC et ceux qui sont monomorphes d'aspect intermédiaire entre HB ET CHC et donc difficiles à classer. Ce dernier groupe de tumeurs auraient un pléiomorphisme nucléaire et des atypies plus marqués que les HB classiques, ressemblant à des HB pléiomorphes avec des mitoses fréquentes, des zones de nécrose et une architecture macrotrabéculaire. De façon importante,, la beta-caténine devrait montrer un marquage nucléaire dans ces tumeurs tandis que les études moléculaires peuvent montrer des mutations du promoteur de *TERT*. Cependant, à ce jour, aucun profil moléculaire spécifique n' a été décrit pour cette entité provisionnelle, en raison aussi du faible nombre de cas et des difficultés du diagnostic différentiel.

It should be stressed that the distinction of HB, HCC, and HCN-NOS is not trivial, as prognosis of HB is superior to that of HCC (70% versus 30% 5-year overall survival) and treatment for these entities is highly different, with HCN-NOS currently being treated as high-risk HB.

With regard to the current case it should be noted that both biopsy and resection specimen have been sent to the national coordinating pathologist in the UK and subsequently to the international panel for consensus diagnosis and was considered an HCN-NOS with intermediate morphology, based on histology and supported by immunohistochemistry, while no further molecular studies have been performed at this moment. Further collaborative international efforts, using state-of-the-art molecular techniques, including whole exome sequencing, whole transcriptome profiling, and methylation profiling, following expert pathology classification and careful sample selection, will be needed to further unravel this provisional entity.

Il doit être souligné que la distinction entre HB, CHC et HCN-NOS n'est pas sans importance car le pronostic des HB est meilleur que celui des CHC (70% versus 30% de survie globale à 5 ans) et le traitement de ces entités notablement différent, les HCN-NOS étant traités comme des HB à haut risqué.

Pour revenir au cas présenté,, à la fois la biopsie et la pièce chirurgicale ont été envoyées par le pathologiste référent au Royaume-Uni au panel international de relecture pour un diagnostic de consensus. Le diagnostic retenu a été celui de tumeur HCN-NOS de morphologie intermédiaire sur l'histologie standard confortée par l'immunohistochimie. Aucune étude moléculaire n'a été réalisée à ce jour. Un travail collaboratif international utilisant l'ensemble des techniques moléculaires actuellement disponibles (séquençage de tout l'exome, profil transcriptomique, profil de méthylation) à partir d'échantillons soigneusement sélectionnés par des pathologistes experts est nécessaire pour éclaircir cette entité provisionnelle.

- **Key learning points/Points importants à retenir**

- Pediatric liver tumors are rare
- Hepatocellular neoplasm not otherwise specified is a provisional entity in the World Health Organization classification of pediatric tumors for tumors with intermediate histological characteristics between HB and HCC or typical components of both
- Diagnostic criteria are not sharply defined but HCN-NOS show nuclear beta-catenin expression, in contrast to HCC, which almost always only show membranous staining; in

addition HCN-NOS may carry *CTNNB1* mutations and *TERT* promoter mutations, which may also occur in HCC

- HCN-NOS are currently treated as high-risk HB
- All pediatric liver tumors for which HCN-NOS is a differential diagnostic consideration (and in fact all pediatric liver tumors that are difficult to classify) should be sent to the International Pediatric Liver Tumor Panel (see contact information of corresponding author)
- Les tumeurs hépatiques pédiatriques sont rares.
- La tumeur hépatocellulaire sans autre spécification (HCN-NOS) est une entité provisionnelle de la classification OMS des tumeurs pédiatriques, désignant des tumeurs de morphologie intermédiaire entre hépatoblastome et carcinome hépatocellulaire ou associant des contingents typiques de ces deux tumeurs.
- Les critères diagnostiques ne sont pas clairement définis mais les HCN-NOS montrent une translocation nucléaire de la beta-caténine, au contraire du carcinome hépatocellulaire pédiatrique (HCC) qui montre presque toujours un marquage uniquement membranaire. De plus, les HCN-NOS comportent des mutations de *CTNNB1* responsables de la translocation nucléaire en immunohistochimie et du promoteur de *TERT*, ces dernières pouvant aussi survenir dans les CHC.
- Les HCN-NOS sont actuellement traitées comme des hépatoblastomes à haut risque.
- Toutes les tumeurs hépatiques pédiatriques pour lesquelles le diagnostic de HCN-NOS est considéré et d'une manière générale toutes les tumeurs hépatiques pédiatriques difficiles à classer doivent être envoyées au panel international de relecture des tumeurs hépatiques pédiatriques.

#### • References/References

1. Feng J, Polychronidis G, Heger U, Frongia G, Mehrabi A, Hoffmann K. Incidence trends and survival prediction of hepatoblastoma in children: a population-based study. *Cancer Commun (Lond)*. 2019 Oct 24;39(1):62.
2. Prokurat A, Kluge P, Kościeszka A, Perek D, Kappeler A, Zimmermann A. Transitional liver cell tumors (TLCT) in older children and adolescents: a novel group of aggressive hepatic tumors expressing beta-catenin. *Med Pediatr Oncol*. 2002 Nov;39(5):510-8.
3. López-Terrada D, Alaggio R, de Dávila MT, Czauderna P, Hiyama E, Katzenstein H, Leuschner I, Malogolowkin M, Meyers R, Ranganathan S, Tanaka Y, Tomlinson G, Fabrè M, Zimmermann A, Finegold MJ; Children's Oncology Group Liver Tumor Committee. Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium. *Mod Pathol*. 2014 Mar;27(3):472-91.
4. Ranganathan S, Lopez-Terrada D, Alaggio R. Hepatoblastoma and Pediatric Hepatocellular Carcinoma: An Update. *Pediatr Dev Pathol*. 2020 Mar-Apr;23(2):79-95.
5. Morgan Auld F, Sergi CM. Surgical Pathology Diagnostic Pitfalls of Hepatoblastoma. *International Journal of Surgical Pathology*. 2022;30(5):480-491.
6. Sumazin P, Peters TL, Sarabia SF, Kim HR, Urbicain M, Hollingsworth EF, Alvarez KR, Perez CR, Pozza A, Najaf Panah MJ, Epps JL, Scorsone K, Zorman B, Katzenstein H, O'Neill AF, Meyers R, Tiao G, Geller J, Ranganathan S, Rangaswami AA, Woodfield SE, Goss JA, Vasudevan SA, Heczey A, Roy A, Fisher KE, Alaggio R, Patel KR, Finegold MJ, López-Terrada DH. Hepatoblastomas with carcinoma features represent a biological spectrum of aggressive neoplasms in children and young adults. *J Hepatol*. 2022 Oct;77(4):1026-1037.

## Cas n°2

Charlotte Mussini

<sup>a</sup> Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Hôpital Bicêtre, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, 75 boulevard du Général Leclerc, 94175 Le Kremlin- Bicêtre

- **Renseignements cliniques :**

Jeune fille de 17 ans. Antécédent d'ostéosarcome anaplasique à cellules géantes du fémur droit à l'âge de 7 ans en rémission après traitement par chimiothérapie et chirurgie. Découverte d'une masse hépatique kystique du segment IV lors d'un bilan de nausées avec anomalies du bilan hépatique. Une chirurgie première sans chimiothérapie a été réalisée, avec hépatectomie droite élargie aux segments IV et I.

- **Diagnostic**

Sarcome indifférencié du foie (Undifferentiated Embryonal Sarcoma of the Liver - UESL).

- **Description macroscopique**

La pièce opératoire pèse 2 990 g et mesure 23 x 20 x 11 cm. A l'ouverture, la pièce renferme une tumeur de 17 x 16 cm, d'aspect hétérogène. Elle présente des secteurs charnus beiges, alternant avec des territoires kystiques ainsi que de vastes plages myxoïdes. Des remaniements hémorragiques ainsi que des plages de nécrose spontanée sont observés.

- **Description histologique**

Le foie est infiltré par une prolifération tumorale mal limitée, s'organisant en plages solides de nappes de cellules tumorales, de densité variable. Les cellules tumorales sont fusiformes ou étoilées, avec des nucléoles peu visibles. On peut y observer des cellules de grande taille, avec un pléomorphisme cellulaire marqué, et renfermant des globules hyalins PAS et résistants à la diastase. Les mitoses sont fréquentes, avec des mitoses atypiques. Il n'est pas observé d'ostéoïde immature ou de territoires d'ostéogène ou de chondrogénèse. Il n'y a pas de contingent à petites cellules rondes ou de cellules de type ostéoclastique.

En immunohistochimie, les cellules tumorales expriment la vimentine et le Bcl2. Une expression faible de la desmine est observée, sans marquage par la myogénine ni pour MyoD1. Les cellules sont négatives pour la pan-cytokératine, les marqueurs vasculaires (ERG et CD34). Elles n'expriment pas la PS100, le CD117, MDM2, la bêta-caténine ni le glypican. L'index de prolifération Ki-67 est évalué à environ 50%.

- **Commentaires, diagnostics différentiels**

Le sarcome indifférencié du foie (UESL) est la troisième tumeur hépatique pédiatrique en fréquence après l'hépatoblastome et le carcinome hépatocellulaire. (1). L'incidence est probablement sous-évaluée en particulier chez l'adulte, en l'absence de recueil exhaustifs des tumeurs hépatiques. Elle est estimée à environ 1 pour 1 000 000 soit entre 9 et 13% des tumeurs hépatiques pédiatriques (2 - 3).

L'aspect histologique des UESL est celui d'un sarcome de haut grade pléomorphe devant faire rechercher de prime abord, une métastase hépatique d'un sarcome.

Cliniquement, il s'agit surtout d'enfants entre 6 et 10 ans mais cette tumeur est décrite chez les adultes jusqu'à la sixième décennie. Chez les enfants, il n'a pas été décrit de prédominance de sexe. alors qu'il existe une prédominance féminine chez les adultes (12). Il n'y a, par ailleurs, pas de différence entre les adultes et les enfants, entre les stades locaux ou métastatiques. Les patients se présentent en général avec des symptômes peu spécifiques, à type de douleurs abdominales, une masse abdominale, de la fièvre ou une altération de l'état général.

Les anomalies biologiques sont inconstantes, avec un taux d'alpha-foeto-protéine normale, une hyperleucocytose et une augmentation du CA125 ou du CA19.9 (2 - 3).

Macroscopiquement, il s'agit de tumeurs de grande taille, entre 10 et 30 cm, unique ou multiple. Elles sont bien limitées, partiellement encapsulées, avec un mode d'extension expansif dans le parenchyme hépatique. Leur aspect est solide et kystique, avec des secteurs denses et charnus, de couleur beige ou rosée. Il existe souvent des remaniements hémorragiques ou gélatineux, ainsi que des plages de nécrose spontanée. Dans 5-15% des cas, il existe une extension extra-hépatique (3).

A l'examen histologique, il s'agit d'une prolifération tumorale d'architecture variée, avec des secteurs denses et compacts, et des secteurs myxoïdes. Les cellules tumorales sont fusiformes ou stellaires, avec des limites cytoplasmiques peu visibles. Les noyaux sont irréguliers, hyperchromatiques et inconstamment nucléolés. Dans les territoires myxoïdes, on observe fréquemment des cellules géantes, plurinuclées, avec des globules hyalins PAS-positifs et résistants à la diastase. L'activité mitotique est souvent élevée, avec de nombreuses mitoses, et la présence de mitoses atypiques. Les plages de nécrose sont fréquentes. Il peut exister de façon focale, une différenciation musculaire.

Le phénotype immunohistochimique est peu spécifique, mais permet d'éliminer les diagnostics différentiels (1-4). Les cellules tumorales expriment des marqueurs peu spécifiques (Vimentine, alpha-1 antitrypsine et CD68). La cytokératine AE1/AE3 peut être exprimée de façon focale ou en dot. L'expression de BCL2, CD10, CD56 et de la desmine est variable. Les marqueurs hépatocellulaires sont négatifs (HepPAR1, AFP), ainsi que les marqueurs musculaires (actine muscle lisse, myogénine). Les cellules tumorales sont aussi négatives pour les marqueurs suivants : synaptophysine, CD117, HMB45, CD34, ALK et ROS. La p53 présente un profil d'expression variable.

L'origine cellulaire de l'UESL est encore débattue. Ces tumeurs présentent une grande hétérogénéité de profil tumoraux, sans profil moléculaire spécifique. Néanmoins, le plus fréquemment sont retrouvées des anomalies du C19MC (Chromosome 19 microRNA Cluster) comme dans les hamartomes mésenchymateux (cf ci-dessous), mais plus souvent associées à des anomalies de *TP53* (3 - 5). D'autres anomalies chromosomiques complexes ainsi que des anomalies du nombre de copies ont été décrites.

Les principaux diagnostics différentiels sont :

Chez l'enfant et l'adulte :

#### Hamartome mésenchymateux du foie

C'est la seconde tumeur bénigne enfant après les hémangiomes infantiles. Elle représente environ 8% de tumeurs hépatiques pédiatriques, survenant souvent chez les enfants de moins de 2 ans mais des cas ont été décrits chez les adultes. Chez les enfants, il existe une légère prédominance masculine et la tumeur siège majoritairement dans le lobe droit. Au contraire, il n'y a pas de topographie prédominante chez les adultes, et une prédominance féminine. Contrairement à l'UESL, l'hamartome mésenchymateux du foie est une tumeur bénigne, mais les récives sont possibles en cas d'exérèse

incomplète. Le risque d'évolution vers un UESL est connu mais l'incidence exacte est difficile à évaluer. Cliniquement, les tumeurs peuvent se présenter par une masse abdominale ou des douleurs abdominales.

Macroscopiquement, la lésion est majoritairement unique, mesurant de quelques centimètres à plusieurs dizaines de centimètres. Elle se présente aussi sous un aspect solide et kystique, mais sans plage de nécrose. Elle est constituée de trois composantes : un tissu mésenchymateux myxoïde avec cellules stellaires ou fusiformes (AML+, a1 antitrypsine+ desmine+), des canaux dystrophiques et quelques travées d'hépatocytes trappés. Les pseudo-kystes par dégénérescence myxoïde sont fréquents. Les vrais kystes de type biliaire sont plus rares. Plus rarement, on peut observer des foyers d'hématopoïèse extramédullaire, de métaplasie osseuse ou d'hémangiome infantile. Contrairement à l'UESL, il n'y a pas de mitose atypique.

Les hamartomes mésenchymateux présentent des anomalies moléculaires récurrentes avec activation du chromosome 19q microRNA cluster (C19MC). Ce gène est soumis à une empreinte paternelle. Il peut être activé de différentes manières, le plus fréquemment par translocation *MALAT1* (11q13) et C19MC (19q13.4) ou par mosaïcisme androgénétique biparental (disomie paternelle uniparentale). Quelques cas d'hamartome mésenchymateux ont été décrits dans le cadre d'un syndrome de Beckwith-Wiedemann ou de DICER1, et en association avec des dysplasies mésenchymateuses du placenta (3)

Chez l'enfant :

#### Rhabdomyosarcome embryonnaire des voies biliaires :

Le diagnostic différentiel est souvent aisé à faire. La majorité des rhabdomyosarcomes se présente avant l'âge de 5 ans, avec un phénotype morphologique et immunophénotypique de type embryonnaire classique. Contrairement aux UESL, les tumeurs ont un développement péri- et endobiliaire de type botryoïde, et exceptionnellement intra-hépatique (6). Les cellules tumorales sont fusiformes ou stellaires et s'agencent en nappes, avec un renforcement sous-épithélial en couche cambiale. Une différenciation musculaire cytoplasmique peut être observée. En immunohistochimie, il existe une expression des marqueurs musculaires (desmine, myogénine, MyoD1)

Les autres sous-types de rhabdomyosarcome, alvéolaire, fusiforme, épithélioïde ou pléomorphe sont beaucoup moins fréquents et peuvent se présenter sous formes de masses intra-hépatiques en particulier chez les adultes (7 - 8).

#### Autres tumeurs :

Les tumeurs de la famille PNET-Ewing sont rares, mais peuvent être primitivement hépatiques. Elles sont décrites chez l'enfant (9) ou chez l'adulte. L'aspect histologique est celui d'une tumeur à petites cellules rondes et non d'un sarcome indifférencié. De même, des tumeurs myofibroblastiques inflammatoires primitivement hépatiques ont été décrites chez l'enfant (10).

Chez l'adulte :

Il convient d'éliminer de principe, des métastases hépatiques de tumeurs à cellules fusiformes, dont les plus fréquentes sont les métastases de sarcomes de haut grade (leiomyosarcome, liposarcome, etc.) mélanome, de GIST, d'angiomyolipome, de léiomyome... Enfin, des variantes sarcomatoïdes de carcinome hépatocellulaire ont été décrites.

- **Pronostic**

Le pronostic des UESL est meilleur chez les enfants qui reçoivent plus fréquemment de la chimiothérapie que chez les adultes, avec une survie à 5 ans entre 80 et 84,4% vs 45 à 48,2% indépendamment du statut métastatique (1 - 3). Hormis l'âge, le facteur pronostique le plus important est la qualité de la résection chirurgicale en marge saine. Un traitement par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante est souvent proposé, éventuellement complété par de la radiothérapie.

- **Points importants à retenir**

Les sarcomes indifférenciés du foie sont rares mais peuvent se développer chez l'enfant et chez l'adulte.

L'aspect est celui d'un sarcome indifférencié, sans marqueur immunohistochimique ou moléculaire spécifique. Malgré tout, c'est un diagnostic morphologique différentiel fréquent de la localisation hépatique d'autres sarcomes.

- **Déclaration de lien d'intérêts**

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

- **Références**

1 - Ziogas IA, Zamora IJ, Lovvorn Iii HN, Bailey CE, Alexopoulos SP. Undifferentiated Embryonal Sarcoma of the Liver in Children Versus Adults: A National Cancer Database Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021 Jun 11;13(12):2918.

2 - Zhang C, Jia CJ, Xu C, Sheng QJ, Dou XG, Ding Y. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver: Clinical characteristics and outcomes. *World J Clin Cases*. 2020 Oct 26;8(20):4763-4772. doi: 10.12998/wjcc.v8.i20.4763.

3 - Martins-Filho SN, Putra J. Hepatic mesenchymal hamartoma and undifferentiated embryonal sarcoma of the liver: a pathologic review. *Hepat Oncol*. 2020 Apr 7;7(2):HEP19. doi: 10.2217/hep-2020-0002.

4 - Putra J, Ornvold K. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver: a concise review. *Arch Pathol Lab Med*. 2015 Feb;139(2):269-73.

5 - Setty BA, Jinesh GG, Arnold M, Pettersson F, Cheng CH, Cen L, Yoder SJ, Teer JK, Flores ER, Reed DR, Brohl AS. The genomic landscape of undifferentiated embryonal sarcoma of the liver is typified by C19MC structural rearrangement and overexpression combined with TP53 mutation or loss. *PLoS Genet*. 2020 Apr 20;16(4):e1008642.

6 - Guérin F, Rogers T, Minard-Colin V, Gaze MN, Terwisscha S, Van Noesel M, De Corti F, Guillén Burrieza G, De Salvo GL, Kelsey A, Orbach D, Ferrari A, Bergeron C, Bisogno G, Martelli H. Outcome of localized liver-bile duct rhabdomyosarcoma according to local therapy: A report from the European Paediatric Soft-Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG)-RMS 2005 study. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Jul;66(7):e27725.

7 - Nakamura H, Koyanagi Y, Kitamura M, Kukita Y. Primary Epithelioid Rhabdomyosarcoma of the Liver: Case Report of an Unusual Histological Variant. *Int J Surg Pathol*. 2022 May;30(3):331-334.

8 - Okazaki M, Tajima H, Ohbatake Y, Shinbashi H, Nakanuma S, Makino I, Ninomiya I, Fushida S, Ohtsubo K, Ohta T. Pleomorphic rhabdomyosarcoma of the liver in an adult: a rare case report. *BMC Surg*. 2020 Apr 21;20(1):81.

9 - Pochon C, Martelli H, Mussini C, Pariente D, Heymann MF, Corradini N. Primary Hepatic Ewing Sarcoma With EWS-FLI1 RNA Transcript in a Child. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015 Jul;37(5):411-3.

10 - Couper MR, Eldredge JA, Kirby M, Kirby C, Moore D, Hammond P, Manton N, Glynn A, Couper RT. Paediatric Gastrointestinal, Hepatic and Pancreatic Inflammatory Myofibroblastic Tumours, A Single Centre Experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022 Feb 1;74(2):253-257.

### Cas n° 3

Cécile Picard

Institut de Pathologie Est, Hospices civils de Lyon, 69500 BRON-LYON

- **Renseignements cliniques**

Patiente de 10 mois sans antécédent personnel ou familial adressée pour tumeur corticosurrénalienne gauche révélée par des signes de virilisation. Le bilan d'imagerie montre une volumineuse tumeur de la surrénale gauche de 6,3 cm de grand axe, localisée, sans thrombus veineux. Décision collégiale de chirurgie première à type de surrénalectomie gauche, sans biopsie première.

Exérèse macroscopiquement complète selon le chirurgien, sans rupture peropératoire.

- **Diagnostic**

Tumeur corticosurrénalienne pédiatrique

- **Description macroscopique**

Pièce de surrénalectomie gauche pesant 104 g, sans signe d'effraction capsulaire. A la coupe, volumineuse tumeur de 7 x 6 x 4,5 cm, limitée par une fine capsule, d'aspect homogène, de couleur brun-orangé. Pas de foyer de nécrose ou hémorragique. On visualise en périphérie un liseré de surrénale non tumorale non hyperplasique.

- **Description histologique (Fig. 1)**

La tumeur est d'aspect homogène composée de larges plages et amas de cellules tumorales parcourus par un réseau capillaire fin (architecture diffuse < 1/3 de la surface totale). Les cellules sont de grande taille, majoritairement acidophiles avec de rares cellules plus clarifiées. Les noyaux sont volumineux avec anisocaryose marquée, hyperchromatiques, souvent nucléolés. Quelques cellules monstrueuses sont présentes de façon dispersée. L'activité mitotique est marquée dans certains foyers (17 mitoses/20 CFG ou 23 mitoses/50 CFG) avec présence de mitoses atypiques. Il n'y a pas de nécrose confluyente. Il n'y a pas d'invasion sinusoidale mais une image d'invasion veineuse est présente.

La tumeur est toujours encapsulée, d'exérèse complète.

L'étude immunohistochimique montre un index de prolifération Ki67 évalué à 8.8%.

-Score de Weiss = 5 (tumeur « maligne »)

-Score de Weiss modifié = 5 (tumeur « maligne »)

-Score pédiatrique de Wieneke = 3 (tumeur « à malignité incertaine »)

- **Commentaires, diagnostics différentiels**

Les tumeurs corticosurrénales d'âge pédiatrique sont très rares, représentant 0.2% de l'ensemble des cancers pédiatriques. Leur incidence globale est de 0.2 à 0.3% nouveaux cas/million d'enfant et par an (vs. 0.7 à 2 cas annuel/million chez l'adulte)[1]. Le nombre de cas annuels attendus en France est donc inférieur à 10. En comparaison avec les tumeurs de l'adulte, les formes pédiatriques ont des caractéristiques cliniques, moléculaires et histologiques distinctes[2,3].

Contrairement aux tumeurs de l'adulte, les TCS pédiatriques surviennent sur un terrain génétique prédisposant dans plus de la moitié des cas, les anomalies génétiques syndromiques les plus fréquentes étant le syndrome de Li-Fraumeni et le syndrome de Beckwith-Wiedemann. Par ailleurs, il a été montré que plus de 80% des TCS pédiatriques dans le monde sont liées à des variants pathogéniques du gène *TP53*, à l'origine d'une instabilité génomique, d'une perte d'hétérozygotie de 11p15 résultant en une hyperexpression du facteur de croissance IGF2, évènement-clé dans le

processus de développement de ces tumeurs. Des mutations somatiques additionnelles ont été également décrites (*ATRX*, *CTNNB1* notamment), décrites comme associées à un mauvais pronostic[4]. D'un point de vue histologique, les TCS présentent des caractéristiques similaires chez l'adulte et chez l'enfant, mais l'interprétation de ces critères est différente, résultant en des classifications distinctes. Le cas présenté ici illustre la différence pronostique de ces scores entre tumeur de l'adulte et tumeur de l'enfant. En effet, le score de Weiss est apparu inadapté pour préciser le profil évolutif des TCS pédiatriques car, à score égal, les tumeurs pédiatriques classées comme malignes évoluaient généralement plus favorablement en comparaison à celles survenant chez l'adulte [5–7]. À partir de ce constat, un score exclusivement pédiatrique basé sur 4 critères macroscopiques et 5 critères microscopiques a été développé par Wieneke *et al.* à partir d'une série rétrospective de 83 TCS diagnostiquées chez des sujets de moins de 20 ans (**Fig. 2**)[8]. Bien que reconnu à l'échelon international en pathologie pédiatrique, ce score reste controversé par certaines équipes du fait de critères redondants, en particulier macroscopiques, et de sa capacité médiocre à prédire la malignité (i.e. patients avec score « malin » mais d'évolution clinique favorable).

Les recommandations de prise en charge thérapeutique dans les TCS pédiatriques non métastatiques au diagnostic s'appuient principalement sur le stade COG (*Children Oncology Group*), basé sur les dimensions de la tumeur et sur la qualité de résection chirurgicale, qui sont des facteurs pronostiques majeurs dans cette pathologie (**Fig. 3**). Si la prise en charge est bien codifiée pour les stades I et les stades IV métastatiques, c'est dans les stades intermédiaires (stades II notamment) que l'introduction d'un traitement complémentaire va dépendre de la présence d'autres facteurs péjoratifs cliniques ou pathologiques parmi lesquels un score de Wieneke élevé. Or, comme précédemment énoncé, les critères macroscopiques de ce score sont redondants car tous en lien avec une tumeur localement avancée. De ce fait, le score de Wieneke n'est pas toujours discriminant, classant souvent les tumeurs comme de malignité incertaine (score = 3).

Afin de répondre au mieux aux attentes des cliniciens dans l'aide à la décision thérapeutique pour ces tumeurs difficiles de prise en charge, un score uniquement microscopique et basé sur l'index de prolifération Ki67, a été mis en place, applicable essentiellement dans les stades II et III, à partir d'une cohorte française pédiatrique rétrospective de 96 TCS[9]. Ce score allie des critères microscopiques étudiés comme ayant une bonne valeur pronostique, à savoir **invasion capsulaire**, **invasion veineuse**, **nécrose confluente** et **nombre de mitoses élevées (> 15/20 CFG)**, à l'**index de prolifération Ki-67** avec un seuil de **15%** (**Fig. 4**). En additionnant ces 5 critères, un score > 2 serait en faveur d'une histologie défavorable. A noter que le rôle pronostique de l'index de prolifération Ki67, avec différents cutoffs selon les études, a également été démontré dans les tumeurs de l'adulte, ayant même été intégré dans le score récemment validé S-GRAS (pour Stade, grade basé sur l'index Ki67, qualité de Résection et Symptômes)[10].

Dans le cas de TCS pédiatrique de stade II présenté ici, ce score microscopique est = 2 (« invasion veineuse » + « mitoses > 15/20 CFG ») donc restant d'histologie favorable, alors que les scores « adulte » la classait comme « maligne » et le score de Wieneke comme de « malignité intermédiaire ». L'évolution indolente de la tumeur chez cette patiente actuellement âgée de 21 ans a été confirmée par la suite puisqu'elle n'a présenté aucun évènement en cours de suivi (durée de suivi de 179 mois). A noter qu'aucun traitement adjuvant n'avait été mis en place chez cette patiente.

- **Points importants à retenir**

- Les TCS pédiatriques ont des caractéristiques cliniques, évolutives, histologiques et moléculaires différentes de celles de l'adulte.
- Les critères histologiques pronostics sont similaires entre TCS pédiatrique et adulte mais doivent être interprétés différemment.
- Les scores histopronostiques des TCS de l'adulte (Weiss, Weiss modifié) surestiment la malignité chez l'enfant.
- Bien que restant imparfait, le score pédiatrique de Wieneke est validé dans les TCS pédiatriques.
- L'index de prolifération Ki67 est reconnu comme un biomarqueur intéressant chez l'adulte et chez l'enfant pour prédire l'évolution de ces tumeurs.

- **Références**

- [1] McAteer JP, Huaco JA, Gow KW. Predictors of survival in pediatric adrenocortical carcinoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program study. *J Pediatr Surg* 2013;48:1025–31. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.02.017>.
- [2] Martins-Filho SN, Almeida MQ, Soares I, Wakamatsu A, Alves VAF, Fragoso MCBV, et al. Clinical Impact of Pathological Features Including the Ki-67 Labeling Index on Diagnosis and Prognosis of Adult and Pediatric Adrenocortical Tumors. *Endocr Pathol* 2021;32:288–300. <https://doi.org/10.1007/s12022-020-09654-x>.
- [3] Mete O, Erickson LA, Juhlin CC, de Krijger RR, Sasano H, Volante M, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Adrenal Cortical Tumors. *Endocr Pathol* 2022;33:155–96. <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09710-8>.
- [4] Pinto EM, Chen X, Easton J, Finkelstein D, Liu Z, Pounds S, et al. Genomic landscape of paediatric adrenocortical tumours. *Nat Commun* 2015;6:6302. <https://doi.org/10.1038/ncomms7302>.
- [5] Dehner LP, Hill DA. Adrenal cortical neoplasms in children: why so many carcinomas and yet so many survivors? *Pediatr Dev Pathol* 2009;12:284–91. <https://doi.org/10.2350/08-06-0489.1>.
- [6] Sbragia L, Oliveira-Filho AG, Vassallo J, Pinto GA, Guerra-Junior G, Bustorff-Silva J. Adrenocortical tumors in Brazilian children: immunohistochemical markers and prognostic factors. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:1127–31. [https://doi.org/10.1043/1543-2165\(2005\)129\[1127:ATIBCI\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/1543-2165(2005)129[1127:ATIBCI]2.0.CO;2).
- [7] Ribeiro RC, Sandrini Neto RS, Schell MJ, Lacerda L, Sambaio GA, Cat I. Adrenocortical carcinoma in children: a study of 40 cases. *J Clin Oncol* 1990;8:67–74. <https://doi.org/10.1200/JCO.1990.8.1.67>.
- [8] Wieneke JA, Thompson LDR, Heffess CS. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. *Am J Surg Pathol* 2003;27:867–81.
- [9] Picard C, Orbach D, Carton M, Brugieres L, Renaudin K, Aubert S, et al. Revisiting the role of the pathological grading in pediatric adrenal cortical tumors: results from a national cohort study with pathological review. *Mod Pathol* 2019;32:546–59. <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0174-8>.
- [10] Elhassan YS, Altieri B, Berhane S, Cosentini D, Calabrese A, Haissaguerre M, et al. S-GRAS score for prognostic classification of adrenocortical carcinoma: an international, multicenter ENSAT study. *Eur J Endocrinol* 2021;186:25–36. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0510>.

**Fig. 1. Score pédiatrique de Wieneke.** Score total sur 9 (« 0 » ou « 1 » si « absent » ou « présent » respectivement). Un score < 3 définit la tumeur comme bénigne, =3 comme de malignité incertaine et > 3 comme maligne.

**Fig 1. Wieneke criteria for pediatric adrenal cortical neoplasms.** Total score : 9. Malignant/poor outcome: score  $\geq 4$  ; Uncertain malignant potential: score 3 ; Benign behavior: score  $\leq 2$ .

---

Poids tumoral >400g  
 Taille tumorale >10,5cm  
 Invasión de la veine cave  
 Extension dans les tissus mous ou organes adjacents  
 Invasión capsulaire  
 Invasión vasculaire (veineuse)  
 Présence de mitoses atypiques  
 Mitoses >15/20 CFG  
 Nécrose confluyente

---

**Fig. 2. Stadification tumorale du *Children's Oncology Group* (COG) des tumeurs corticosurréaliennes de l'enfant.**

**Fig 2. The Children's Oncology Group (COG) staging system for pediatric adrenal cortical tumors.**

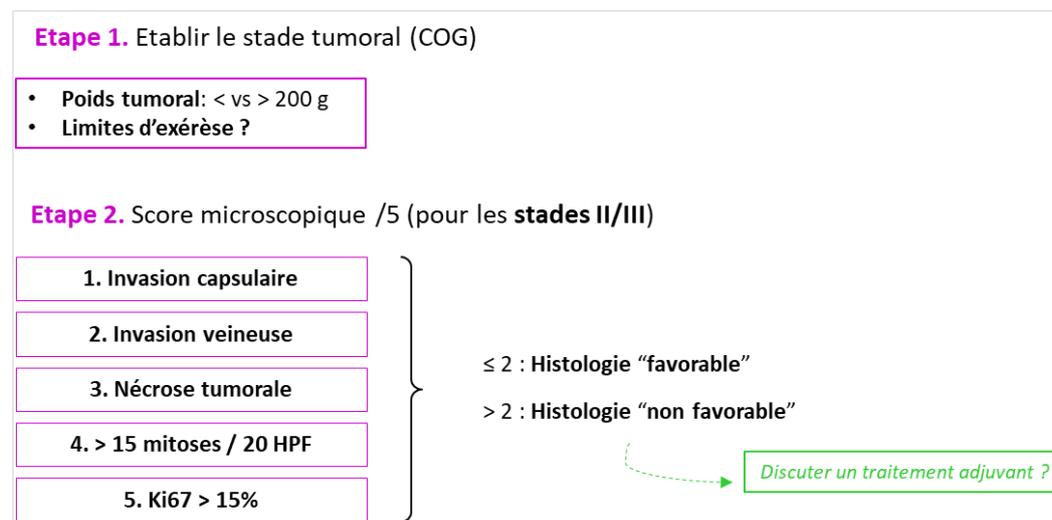
---

<b>Stade I</b>	Tumeur totalement réséquée, de petite taille (< 100 g et < 200 cm <sup>3</sup> ), et normalisation des dosages hormonaux en post-opératoire
<b>Stade II</b>	Tumeur totalement réséquée, de taille plus importante (> 100 g et/ou > 200 cm <sup>3</sup> ), et normalisation des dosages hormonaux en post-opératoire
<b>Stade III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeur considérée comme inopérable,</li> <li>• Exérèse incomplète avec résidu macroscopique ou microscopique, comprenant les ruptures tumorales pré- ou per-opératoires,</li> <li>• Absence de normalisation des dosages hormonaux, quelle que soit la qualité de l'exérèse,</li> <li>• Patients avec envahissement ganglionnaire rétropéritonéal.</li> </ul>
<b>Stade IV</b>	Présence de métastases, quelle que soit l'extension de la tumeur primitive

---

**Fig. 3. Proposition d'approche anatomopathologique dans les TCS pédiatriques de stade II et III pour l'aide à la décision d'introduction d'un traitement adjuvant.**

**Fig 3. Proposal of a two-step approach in localized stages II and III pediatric adrenal cortical neoplasms to consider need of adjuvant systemic therapy.**



## Cas n° 4

Frédérique DIJOURD

Institut de Pathologie Est, Hospices civils de Lyon, 69500 BRON-LYON

- **Renseignements cliniques**

Jeune fille de 14 ans aux antécédents personnels et familiaux (mère) de goitre thyroïdien. Tumeur ovarienne gauche découverte à l'échographie réalisée au cours du bilan d'une aménorrhée secondaire avec hyperandrogénie périphérique (testostérone : 5,74 nm/l, delta4androstenedione : 15 nmol/L). Cette tumeur, kystique et solide, mesure 3,7 cm de grand axe sur l'IRM. Les marqueurs tumoraux (AFP, HCG, CA125) sont négatifs, l'inhibine est élevée (146 ng/l). Ovariectomie.

- **Diagnostic**

Tumeur à cellules de Sertoli Leydig (TCSL), peu différenciée dans le cadre d'un syndrome DICER1.

- **Description macroscopique**

La pièce d'ovariectomie pèse 30 g et mesure 5,3 x 4 x 3,8 cm. Elle est le siège d'une tumeur bien limitée dont la partie centrale est kystique, avec un contenu séreux. La partie solide, charnue, est de couleur chamois.

- **Description microscopique (Fig1)**

La lésion tumorale intra ovarienne, limitée par une capsule, comporte deux contingents cellulaires :  
 - un contingent de cellules de taille moyenne, prédominant, au cytoplasme basophile ou clarifié, organisées en cordons, ou en larges plages, avec de rares tubules en périphérie  
 - un contingent de cellules au cytoplasme éosinophile et au noyau rond nucléolé, évocatrices de cellules de Leydig, regroupées en petits nids, et observées en périphérie de la tumeur.

Ces deux contingents sont intriqués et associés à un stroma œdémateux ou fibrovasculaire avec des remaniements kystiques prédominant dans la partie centrale. Des atypies cytonucléaires modérées et quelques mitoses sont observées dans les territoires peu différenciés. Il n'y a pas d'élément hétérologue, de contingent rétifforme, d'hémorragie ni de nécrose. En périphérie, le parenchyme ovarien comporte de nombreux follicules. La résection est *in sano*.

L'étude immunohistochimique montre une expression diffuse de la vimentine, du CD99, de la PS100, plus hétérogène de la calrétinine et une expression très irrégulière de l'inhibine et de WT1. Le marquage AE1/AE3 est focal. Il n'y a pas d'expression de l'EMA.

Stade 1a de FIGO.

- **Commentaire, diagnostics différentiels**

Les TCSL, appartiennent au sous-groupe des tumeurs mixtes des tumeurs du stroma et cordons sexuels (1), et sont constituées, en proportion variable, de cellules de Sertoli et de cellules de Leydig. Ces tumeurs sont hormonosécrétantes, principalement d'androgènes et plus rarement d'œstrogènes.

Cliniquement, ces tumeurs sont révélées par un syndrome de masse ou par des signes endocriniens, en particulier liés à l'hyperandrogénie (pseudopuberté hétérosexuelle, virilisation avec hirsutisme, clitoridomégalie, aménorrhée secondaire).

Biologiquement, ces tumeurs se caractérisent par avec une élévation des androgènes plus rarement des œstrogènes ainsi que d'une augmentation des taux d'inhibine A et B. Une élévation modérée des alfafoetoprotéine a été rapportée dans quelques cas.

Les TCSL s'observent à tout âge (1 à 84 ans) et représentent 1 à 2% des tumeurs ovariennes de l'enfant avec un âge moyen de 14 ans. Chez l'adulte, ces tumeurs représentent moins de 0,5% des tumeurs ovariennes avec un âge moyen de 25 ans.

Les TCSL sont unilatérales dans 97% des cas et leur taille varie de 1 à 35 cm. Ces tumeurs sont solides, kystiques ou mixtes, de couleur chamois avec, dans certains cas des zones hémorragiques ou nécrotiques.

Microscopiquement, ces tumeurs sont subdivisées en TCSL bien, moyennement ou peu différenciées selon l'importance de la différenciation tubulaire du contingent sertolien. Presque toutes les TCSL pédiatriques sont moyennement ou peu différenciées avec souvent un contingent rétifforme ou la présence d'éléments hétérologues (épithélium mucineux, mésenchymateux). Le profil immunohistochimiques des cellules de Sertoli est caractérisé par une positivité de la vimentine et des cytokératines et par les marqueurs des cordons sexuels : inhibine A, calrétinine, SF1, WT1 et FOXL2 avec une expression faible voir négative dans les formes peu différenciées et rétifformes. EMA et CK7 sont négatives. Les cellules de Leydig expriment l'inhibine, la calrétinine et Melan A.

Les difficultés diagnostiques peuvent se poser dans les formes très peu différenciées avec expression très faible des marqueurs des cordons sexuels. Par ailleurs un autre contingent de tumeur des cordons sexuels (granulosa type adulte ou juvénile) peut s'associer au contingent de TCSL définissant le gynandroblastome.

Le pronostic des TCSL chez l'enfant, comme chez l'adulte, est lié au grade (FIGO) et au sous-type histologique. La prise en charge thérapeutique, en pédiatrie, s'appuie sur les recommandations des groupes européens EXPeRT/PARTNER qui incluent la chirurgie (ovariectomie ou annexectomie unilatérale) et, selon les facteurs de risque de la chimiothérapie néoadjuvante (2, 3). 80% des patients pédiatriques sont de stade Ia au diagnostic.

D'un point de vue moléculaire, il y a 3 sous-types de TCSL : mutant DICER 1, mutant FOXL2 et sans mutation de FOXL2/DICER 1. Ces formes sporadiques ont, néanmoins dans la moitié des cas, deux mutations somatiques hot spot.

Les TCSL pédiatriques sont le plus souvent associés à un syndrome de prédisposition DICER1.

Le syndrome DICER1, autosomique dominant, lié à des variants pathogènes constitutionnels du gène DICER 1, situé sur le bras long du chromosome 14, prédispose à une grande variété de tumeurs rares, dont la plupart surviennent à l'âge pédiatrique (4, 5) (Fig. 2). La TCSL fait partie des tumeurs les plus souvent rencontrées après le pneumoblastome, le goitre multinodulaire et le néphrome kystique pédiatrique et fait partie des critères majeurs d'indication d'analyse de mutation constitutionnelle de DICER 1 (6).

Ce gène code pour une protéine, une endoribonucléase de la famille des RNase III, intervenant dans la régulation de l'expression de nombreux gènes : en effet cette protéine clive les précurseurs de microARN (miARN) en miARN matures, petits ARN double brin d'environ 22 nucléotides capable d'inhiber l'expression de leurs gènes cibles en s'hybridant à leur ARN messenger, ce qui entraîne une inhibition de leur traduction en protéine ou un clivage de l'ARN messenger. Les miARN sont nécessaires pour un développement normal.

Dans la plupart des cas, les tumeurs du syndrome DICER1, présentent une anomalie biallélique du gène : les patients sont porteurs d'une mutation constitutionnelle hétérozygote entraînant une perte de fonction complète de la protéine et au niveau tumoral il y a une inactivation du second allèle, le

plus souvent partielle et causée par une mutation faux sens dans le domaine RNAse IIIb (exon 24 et 25). Ces mutations faux sens sont limités à certains codons (hots-spots : p-E1705, P.d1709 ....) Beaucoup plus rarement, l'inactivation du second allèle est complète par perte d'hétérozygotie, se traduisant par une perte d'expression de DICER 1 en immunohistochimie : cette situation s'observe dans les pinéoblastomes miARN2 (7).

L'évolution de la patiente illustre le syndrome DICER1 : une mutation germinale hétérozygote de DICER1 (c. 5364+1187T>G sur l'intron 24) a été identifiée après le diagnostic de TCSL et le bilan réalisé a mis en évidence une lésion pulmonaire kystique du lobe inférieur droit dont l'exérèse est réalisée 5 mois après la chirurgie ovarienne (pneumoblastome Ir). La surveillance clinique a montré l'apparition d'un nodule thyroïdien suspect et une thyroïdectomie est réalisée en 2021 (tumeur vésiculaire de potentiel de malignité incertain). Enfin, L'exploration de la famille a montré que la mère et ses frères sont porteurs de la même mutation DICER1.

Une surveillance à vie est recommandée chez les patients porteurs d'un syndrome DICER1 (3).

- **Points importants à retenir**

- Les TCSL pédiatriques sont rares et le plus souvent associées à un syndrome de prédisposition DICER1
- Les TCSL pédiatriques sont le plus souvent moyennement ou peu différenciées, avec contingent rétifforme et des éléments hétérologues.
- Le diagnostic de TCSL est un critère majeur d'indication d'analyse constitutionnelle de DICER1
- Le syndrome DICER 1 expose à de nombreuses tumeurs survenant chez l'enfant mais aussi l'adulte impliquant une surveillance au long cours.

- **Références**

[1] WHO classification of tumours : female genital tumours. 5th edition vol 4. 2020

[2] Thebaud E, Orbach D, Faure-Contier C, Patte C, Hameury F, Kalfa N, et Al. Specificities of sex-cord stromal tumors in children and adolescents. Bull Cancer. 2015 Jun;102(6):550-8.  
<https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.04.012>

[3] Schneider DT, Orbach D, Ben-Ami T, Bien E, Bisogno G, Brecht IB et Al. Consensus recommendations from the EXPERT/PARTNER groups for the diagnosis and therapy of sex cord stromal tumors in children and adolescents Pediatr Blood Cancer 2021 Jun;68 Suppl 4:e29017.  
<https://doi.org/10.1002/pbc.29017>

[4] Réguerre Y, Golmard L, Brisse HJ, Oliver Petit I, Savagner F, Boudjemaa S, et Al. DICER1 constitutional pathogenic variant syndrome: Where are we in 2019? Bull Cancer. 2019 Dec;106(12):1177-1189. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.08.016>

[5] Schultz KPA, Rednam S, Kamihara J, Doros L, M.I. Achatz, J.D. Wasserman, et al. PTEN, DICER1, FH, and Their Associated Tumor Susceptibility Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. Clin Cancer Res, 2017 23 (12):76-8  
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0629>

[6] Schultz KAP, Williams GM, Kamihara J, Stewart DR, Harris AK, Bauer AJ, et al. DICER1 and Associated Conditions: Identification of At-risk Individuals and Recommended Surveillance Strategies Clin Cancer Res, 2018 24 (10): 2251-2261 <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3089>

[7] Vasiljevic A. Histopathology and molecular pathology of pediatric pineal parenchymal tumors. Childs Nerv Syst. 2022 Aug 16 [https://doi: 10.1007/s00381-022-05637-](https://doi.org/10.1007/s00381-022-05637-)

#### Tumeurs associées au syndrome DICER 1

Diagnostic par ordre de fréquence	Age approximatif de survenue
<b>Histologies les plus fréquentes</b>	
• Pleuropneumoblastome (PPB)	
PPB I (kystique)	0-24 mois (8 mois)
PPB II (mixte)	12-60 mois (31 mois)
PPB III (solide)	18- 72 mois (44 mois)
PPB Ir	Tout âge
• Goitre multinodulaire	5-40 ans (10-20 ans)
• Néphrome kystique	0-48 mois
• Tumeur ovarienne de Sertoli Leydig	2- 45 ans (10- 20 ans)
<b>Histologie modérément fréquentes</b>	
• RMS embryonnaire du col utérin	
<b>Tumeurs rares</b>	
Carcinome thyroïdien (papillaire ou folliculaire)	5- 40 ans (10-20 ans)
Néphroblastome	3-13 ans
Polype hamartomateux juvéniles de l'intestin	0-4 ans
Médulloépithéliome du corps ciliaire	3-10 ans
Blastome pituitaire	6-18 ans
Pinéoblastome	0-24 mois
<b>Tumeurs très rares</b>	
Sarcome anaplasique du rein	2-20 ans
Médulloblastome	indéterminé
RMS embryonnaire vésical	<5 ans
RMS embryonnaire ovarien	indéterminé
Neuroblastome	< 5 ans
Tumeur de la granulosa juvénile	indéterminé
Gynandroblastome	indéterminé
Tumeur primitive neuroectodermique	indéterminé

## Cas 5

F Le Loarer (1, 2), AV Decouvelaere (3)

1) Bordeaux Institute of Oncology, BRIC U1312, INSERM, Université de Bordeaux, Institut Bergonié, 33000 Bordeaux, France

2) Institut Bergonié, Bordeaux, France

3) CyPath, Villeurbanne, France

- **Renseignements cliniques**

Il s'agit d'un homme de 51 ans avec tabagisme actif à 35PA présentant une tumeur du lobe pulmonaire inférieur droit de 4cm.

- **Diagnostic**

Tumeur maligne rhabdoïde SMARCB1-déficiente primitive pulmonaire ou Tumeur thoracique maligne indifférenciée SMARCB1-déficiente (par analogie avec la classification OMS des tumeurs thoraciques 2021)

- **Description macroscopique**

La pièce de lobectomie mesurait 14x18 cm et comportait une tumeur de 4x3.5x3 cm de siège sous-pleural. Les marges d'exérèse bronchique et vasculaire étaient saines. A la coupe, la tumeur présentait un aspect solide, homogène, et de couleur blanche.

- **Description histologique**

Il s'agissait d'une prolifération d'architecture solide constituée de plages discohésives de cellules. Les cellules sont dotées de noyaux de grande taille vésiculeux et fortement nucléolés avec anisocaryose légère de leur forme. Elles comportent un cytoplasme éosinophile abondant, focalement plasmacytoïde ou rhabdoïde. Le stroma était peu abondant.

Le panel immunohistochimique montrait l'expression focale des cytokératines AE1/E3 et de l'EMA, une négativité du CD34, d'ERG et de la desmine. TTF1, P63 et CK5/6 étaient négatifs ainsi que SALL4, CD30

et CD3/CD20. Il existait une perte d'expression de SMARCB1 (INI1) alors que SMARCA4 était conservé. L'expression de SMARCA2 était également perdue alors que SOX2 n'était pas surexprimé.

Sur la pièce de résection, la tumeur infiltrait la plèvre viscérale. Deux ganglions interlobaires étaient métastatiques et des embolies vasculaires étaient observées.

En post-opératoire devant cette MRT avec atteinte ganglionnaire, un traitement adjuvant de 8 cures de polychimiothérapie combinant VCD-IE (vincristine-doxorubicine-/ifosfamide-etoposide) a été validé en RCP. Le bilan de surveillance révélait à 9 mois de suivi une récurrence tumorale pleurale multinodulaire diffuse ainsi qu'une atteinte ganglionnaire sus- et sous-diaphragmatiques. Une chimiothérapie par navelbine et cyclophosphamide a été administrée sans réponse thérapeutique. Une masse tumorale compressive est apparue au niveau des tissus mous de la région cervicale entraînant le décès du patient à 12 mois du diagnostic initial.

- **Commentaires, diagnostics différentiels**

Les tumeurs rhabdoïdes malignes sont des tumeurs de haut grade de survenue exceptionnelle à l'âge adulte. La terminologie alternative qu'on pourrait discuter dans cette observation, par analogie à la construction de la dernière classification OMS des tumeurs thoraciques publiée en 2021 serait celle de « tumeur thoracique maligne indifférenciée SMARCB1-déficiente ». Discutons pourquoi.

En microscopie, le phénotype rhabdoïde n'est pas, loin s'en faut, synonyme de tumeur rhabdoïde maligne et impose une analyse méthodique de la tumeur, a fortiori en population adulte. Le phénotype rhabdoïde se définit par la présence d'une densification paranucléaire, éosinophile du cytoplasme initialement considéré diagnostique d'une différenciation musculaire striée (rhabdomyosarcome).

Néanmoins ce phénotype peut être observé dans de nombreux types de sarcomes, les plus fréquents étant l'angiosarcome, le liposarcome dédifférencié, le sarcome intimal, le sarcome avec réarrangements de *CIC*. Le panel immunohistochimique couvrant ces différentiels inclue desmine, Myogénine, ERG, MDM2 et SMARCB1 (BAF47, INI1).

Le phénotype rhabdoïde n'est toutefois pas restreint aux tumeurs mésenchymateuses. Face à ce pattern morphologique, les pathologistes priorisent les hypothèses de tumeurs mésenchymateuses mais doivent garder en tête que ce phénotype s'observe dans des tumeurs épithéliales malignes, volontiers peu différenciées et de haut grade. Ce phénotype est dans ce contexte le plus souvent focal,

associé à un contingent carcinomateux bien différencié qui peut toutefois manquer en cas de microéchantillonnage.

Ainsi, chez un adulte, il peut être difficile de porter le diagnostic de tumeur mésoenchymateuse sans pouvoir éliminer formellement un carcinome peu différencié ou dédifférencié sur de petits échantillons, en particulier en cas de tumeur de localisation viscérale. Le panel immunohistochimique doit donc inclure des marqueurs épithéliaux, adaptés au type de viscère atteint.

Le phénotype rhabdoïde est fortement associé à des inactivations des complexes multiprotéiques BAF avec la pathogénicité prédominante de 2 de ses sous-unités, à savoir SMARCB1 (INI1 ou BAF47) et SMARCA4 (BRG1). Historiquement, l'implication du gène suppresseur de tumeurs SMARCB1 dans la cancérogénèse a été démontrée pour la première fois dans les tumeurs malignes rhabdoïdes mais la généralisation des études moléculaires à tous les cancers a fait voler en éclat le mythe de la spécificité de ce gène dans un type tumoral donné. Le gène suppresseur de tumeurs SMARCA4 présente un profil d'implication dans les cancers très superposables à celui de SMARCB1 à 2 exceptions près : SMARCA4 est impliqué de façon prépondérante dans la pathogénèse des tumeurs ovariennes et de la sphère thoracique.

Face à une tumeur à phénotype rhabdoïde, le panel immunohistochimique va ainsi inclure en première ou 2<sup>e</sup> intention les marqueurs SMARCB1 et SMARCA4, réalisés de façon simultanée ou séquentielle selon les habitudes de service. Les altérations génétiques délétères des gènes homonymes entraîne en effet la perte d'expression des protéines au sein des noyaux des cellules tumorales contrastant avec l'expression conservée de la protéine sauvage dans les noyaux des cellules saines.

Mais une fois observée la perte d'expression de SMARCB1 ou de SMARCA4, le pathologiste n'est toujours pas assuré d'être confronté à une tumeur mésoenchymateuse car ces mêmes sous-unités sont occasionnellement inactivées dans des tumeurs épithéliales : il s'agit d'un bel exemple de corrélation morphologico-génomique commun à tous les types tumoraux !

Il est par ailleurs notable que la perte d'expression des sous-unités SMARCB1 et SMARCA4 est mutuellement exclusive (enfin quasi, dans 99.99% des cas !). Enfin les altérations génétiques entraînent la dégradation de la protéine dans la majorité des cas mais certaines altérations moins délétères peuvent n'entraîner qu'une perte partielle dite « mosaïque » parmi les cellules tumorales, voire pas de perte protéique décelable ! Dans ces cas, une étude moléculaire est selon les cas pratiquée si le diagnostic est considéré comme typique ou en cas d'enjeu génétique (dépistage d'une forme constitutionnelle en cas de tumeur pédiatrique) afin d'identifier la sous-unité impliquée.

Nous allons à présent rappeler les caractéristiques principales des tumeurs associées à des inactivations de SMARCB1 ou SMARCA4 à envisager dans le diagnostic différentiel (**Tableau 1**) en développant uniquement les différentiels à envisager spécifiquement dans la topographie thoracique du cas d'étude analysé dans cet histoséminaire.

#### Carcinomes peu différenciés/indifférenciés/dédifférenciés

A l'âge adulte, face à une tumeur indifférenciée à phénotype rhabdoïde, le premier diagnostic à envisager est celui d'un carcinome. L'inactivation des sous-unités du complexe BAF a été d'ailleurs décrite dans quasiment tous les sites anatomiques à des fréquences variables.

Au niveau de la sphère thoracique (incluant le poumon, le médiastin et la plèvre), la sous-unité SMARCA4 est beaucoup plus souvent impliquée sans que la raison de cette prédilection soit identifiée. A titre indicatif, on estime que l'inactivation de SMARCA4 survient dans 10-15% des adénocarcinomes pulmonaires primitifs alors que la proportion de cas avec inactivation de SMARCB1 est inférieure à 1%, même estimée par certains inférieure à 0.5%. Dans ces conditions, la sous-unité SMARCB1 peut n'être screenée en immunohistochimie que dans un second temps, une fois que l'inactivation de SMARCA4 plus fréquente est éliminée par l'immunohistochimie.

#### Clinique

L'épidémiologie des tumeurs est identique quelle que soit la sous-unité inactivée : il existe une prédominance masculine et une forte association avec la consommation de tabac. Ces tumeurs affectent des patients adultes mais ne sont pas rapportées en population pédiatrique.

#### Morphologie

Les données disponibles prédominent nettement sur les cas avec inactivation de SMARCA4 alors qu'aucune grande série homogène de tumeurs thoraciques avec déficience de SMARCB1 n'est disponible. Les cellules tumorales s'agencent le plus souvent en massifs solides mais conservent une cohésion inter-cellulaire, évoquant une tumeur épithéliale.

La démarche diagnostique à suivre doit être méthodique. Sur le plan morphologique, il convient pour le pathologiste de traquer un composant carcinomateux bien différencié persistant focalement au sein de la masse indifférenciée. Sur micro-échantillonnage cette tâche est malheureusement de sensibilité limitée. Il est notable que l'inactivation est principalement associée aux adénocarcinomes et tout à fait exceptionnelles dans les carcinomes épidermoïdes.

Sur le plan cytologique, les tumeurs mésoenchymateuses avec inactivation de SMARCB1/SMARCA4 ont des aspects relativement monotones, dépourvues de pléomorphisme nucléaire majeur alors qu'on observe une anisocaryose plus marquée dans les carcinomes. Il s'agit d'un faisceau d'arguments qui n'est toutefois pas suffisant car certaines tumeurs épithéliales échappent à la règle du pléomorphisme...

En immunohistochimie, l'expression des marqueurs épithéliaux est variable, typiquement diffuse et forte mais une expression réduite hétérogène et faible est également possible.

Pour la fraction des tumeurs SMARCA4-déficientes, la sous-unité de coopération de SMARCA4, appelée SMARCA2, reste exprimée dans la majorité des cas alors que son expression est également abrogée dans les tumeurs rhabdoïdes SMARCA4-déficientes. Les marqueurs de cellules souches SOX2 ou germinaux SALL4 sont typiquement négatifs ou exprimés uniquement de façon focale, contrastant avec leur expression diffuse dans les tumeurs malignes rhabdoïdes et les tumeurs thoraciques indifférenciées.

Sur le plan moléculaire, les carcinomes pulmonaires peu différenciés comportent typiquement des profils génétiques complexes, très réarrangés et des mutations d'oncogènes des cancers du poumon (STK11, KEAP1, KRAS). La charge mutationnelle de ces tumeurs est élevée et leur signature mutationnelle montre une association aux mutations induites par le tabagisme.

### Tumeurs rhabdoïdes malignes (MRT)

Les tumeurs malignes rhabdoïdes (MRT) sont des tumeurs très agressives survenant typiquement en population pédiatrique. Elles se développent de façon ubiquitaire mais ont une prédilection pour le système nerveux central, le rein et les tissus mous. Tous les viscères peuvent néanmoins être affectés.

En prenant une définition très restrictive de ces tumeurs, on devrait se cantonner à rendre ce diagnostic uniquement en population pédiatrique ou en cas d'identification d'une altération constitutionnelle garantissant ainsi que la tumeur diagnostiquée survient dans le cadre du syndrome de prédisposition génétiques aux tumeurs rhabdoïdes. Néanmoins des séries ont suggéré que en dehors de ces critères, certaines tumeurs survenant à l'âge adultes avaient des caractéristiques superposables aux MRT typiques du nourrisson montrant les limites de critères diagnostics trop stricts.

Sur le plan génétique il existe deux sous-groupes de MRT : celles associées à des inactivations de SMARCB1 et celles avec inactivation de SMARCA4. Evidemment bien que proches, ces deux sous-

groupes tumoraux restent distincts, le second étant associé à un pronostic plus préjoratif, donnant ainsi lieu à des querelles de terminologie quant à l'opportunité d'employer le terme de MRT indifféremment pour les 2 groupes... L'inactivation de SMARCB1 est beaucoup plus fréquentes, représentant 95 % des cas.

Sur le plan morphologique, les MRT sont typiquement constituées de plages syncytiales de cellules d'aspect discohésives. Les cellules peuvent comporter un cytoplasme épithélioïde abondant, globoïde ou restreint donnant alors à la tumeur un aspect de « cellules rondes ». La densification rhabdoïde du cytoplasme peut être focale ou diffuse selon les cas. Typiquement, les cellules arborent des noyaux vésiculeux monotones à chromatine claire ponctuée d'un volumineux nucléole.

En immunohistochimie, ces tumeurs expriment de façon focale les cytokératines AE1/E3 et ou EMA et le CD34 dans 2/3 des cas. Les MRT expriment SALL4 dans deux tiers des cas. SOX2 est diffusément exprimé par les « MRT » SMARCA4-déficientes.

Sur le plan moléculaire, toutes les MRT ont des profils génomiques remarquablement simples : ces tumeurs ayant le plus faible taux mutationnel de tous les cancers. La seule altération récurrente affecte le gène suppresseur de tumeur impliqué SMARCB1 ou SMARCA4. Des altérations additionnelles sont uniquement observées dans les récives tumorales.

### Tumeurs thoraciques malignes indifférenciées, récente addition à la classification OMS des tumeurs thoraciques

Cette troisième considération diagnostique est entrée dans la dernière classification des tumeurs thoraciques de l'OMS en 2021 mais uniquement pour les tumeurs comportant une déficience de SMARCA4, laissant de côté les formes plus rares impliquant le gène SMARCB1 pour lesquelles peu de données sont disponibles.

#### Clinique

Les tumeurs thoraciques malignes indifférenciées SMARCA4-déficientes (SMARCA4-UTT) sont des tumeurs malignes agressives se présentant sous la forme de masses médiastinales, médiastino-pulmonaires ou pleurales rapidement progressives. Ces tumeurs à croissance rapide se compliquent volontiers d'un syndrome cave supérieur et sont associées à un pronostic sombre. Elles affectent avec prédilection les hommes fumeurs avec un âge médian de 41 ans et ne surviennent qu'à l'âge adulte.

#### Microscopie

Elles sont morphologiquement identiques aux tumeurs rhabdoïdes malignes. Elles comportent des cellules à noyaux vésiculeux monomorphes fortement nucléolés. Les cellules se disposent en plages solides syncytiales interrompues par des plages de nécrose extensive. De façon exceptionnelle, des cas montrant la coexistence focale de foyers carcinomateux bien différenciés ont été décrits.

#### Immunophénotype

Les cellules tumorales expriment, le plus souvent seulement focalement, les cytokératines de large spectre (AE1/AE3 ou EMA) dans 85 % des cas. Les marqueurs épidermoïdes ne sont exprimés que de façon exceptionnelle. CD34 et SALL4 sont exprimés dans 85 % des cas de façon diffuse et intense. L'expression de la sous-unité SMARCA2 est typiquement perdue de façon concomitante à celle de SMARCA4.

#### Aspects génétiques

Les SMARCA4-UTT arborent des profils génétiques complexes avec de nombreuses altérations de nombre de copies des gènes, à l'opposé de la génétique simple observée dans les MRT. Certains cas comportent des mutations d'oncogènes souvent décrits dans des carcinomes pulmonaires (STK11, KEAP1, KRAS). Leur signature mutationnelle montre souvent un profil de mutations associées au tabagisme. Enfin ces tumeurs ne sont pas associées à des mutations germinales. Ces caractéristiques génétiques les rapprochent des carcinomes. Néanmoins les caractéristiques transcriptomiques de ces tumeurs sont plus ambiguës montrant des profils d'expression enrichis en marqueurs de cellules souches, tout comme ceux des tumeurs malignes rhabdoïdes. Enfin la co-perte de la sous-unité SMARCA2 semble survenir majoritairement dans les SMARCA4-UTT et comme dans les MRT sans que ce mécanisme soit à l'heure actuelle expliqué. La nosologie sarcome versus carcinome de ces tumeurs très indifférenciées a donc été largement débattue et l'on privilégie aujourd'hui l'hypothèse que l'inactivation de la sous-unité BAF provoquerait une dédifférenciation et une reprogrammation des cellules tumorales. Ce sous-groupe des SMARCA4-UTT pourrait partager des cibles thérapeutiques communes avec les MRT, distinctes de celles des carcinomes bien différenciés SMARCA4-déficients.

Il existe peu de données relatives à l'inactivation de SMARCB1 dans les tumeurs pulmonaires qu'on ne pourrait étiqueter que tumeur rhabdoïde maligne ou sarcome épithélioïde au vu des classifications OMS disponibles. Néanmoins, un sarcome épithélioïde n'est pas une hypothèse diagnostique valide en localisation viscérale. Qu'en est-il alors d'une possible MRT dans un viscère chez un adulte ?

Si les MRT surviennent typiquement chez les enfants voire les nourrissons, d'authentiques MRT ont été décrites chez les adultes, y compris des cas associés avec des altérations constitutionnelles.

Certaines tumeurs ont même des profils d'expression similaires aux MRT des nourrissons. Néanmoins l'histoire des tumeurs SMARCA4-UTT est riche d'enseignement et pourrait de façon similaire s'appliquer à une fraction des tumeurs étiquetées MRT de l'adulte. La seule série clinicopathologique disponible concernant les tumeurs pulmonaires primitives SMARCB1 déficiente a caractérisé 9 tumeurs thoraciques SMARCB1-déficientes représentant 0.27% des tumeurs pulmonaires agressives screenées. On est bien loin des 10/15% d'inactivation de SMARCA4 ! Toutes ces tumeurs, à l'exception d'un cas, avaient une morphologie indifférenciée superposable à celle des UTT. L'unique cas évocateur d'un carcinome avait une morphologie solide avec un aspect cohésif inter-cellulaire bien visible. Dans cette série, toutes les tumeurs exprimaient diffusément les cytokératines. Un seul cas exprimait CD34 et l'expression de SALL4 et SOX2 n'était pas rapportée. Sur le plan moléculaire, ces tumeurs comportaient toutes des altérations de *SMARCB1*, avec prédominance de délétions et plus rarement de mutations délétères. La charge mutationnelle de ces cas était faible inférieure à 7 mutations/Mb et aucun oncogène classique des carcinomes pulmonaires n'était altéré (KRAS, STK11, KEAP1). La majorité des tumeurs (n=5/8) avaient des profils de méthylation proches des sarcomes épithélioïdes alors qu'un cas était plus proche des tumeurs malignes rhabdoïdes. Il est toutefois notable que cette étude comparative moléculaire n'incluait pas de carcinomes. Une minorité de cas (n=2/8) avaient une signature mutationnelle associée au tabagisme et des profils génomiques complexes, associés à des profils de méthylation distincts des autres cas. Au total les données présentées dans cette étude montrent l'émergence d'une même dichotomie que celle observée dans les tumeurs thoraciques SMARCA4-déficientes de l'adulte : une fraction se rattachant aux carcinomes et une autre à un groupe de tumeurs indifférenciée plus proche des tumeurs mésenchymateuses.

A ce jour les enjeux restent purement nosologiques et pronostiques car il n'existe pas de stratégies thérapeutiques distinctes pour ces sous-types de tumeurs, voire pas de stratégie thérapeutique du tout...

### Synoviosarcome (SS)

Ce sarcome à translocation se développe typiquement dans les tissus mous des membres mais survient volontiers dans la paroi thoracique voire au niveau pulmonaire !

Il survient typiquement chez l'adulte de 30-40ans mais tous les âges peuvent être observés (hormis en population infantile).

Ce sarcome est constitué d'une prolifération densément cellulaire avec stroma quasi-absent lui conférant un aspect bleu sur la macro de la lame HES qui doit faire évoquer le diagnostic. Les cellules

tumorales ont le plus souvent un aspect fusiforme avec des noyaux oblongues monotones assortis de cytoplasme étirés formant des faisceaux longs entrecroisés. Dans une minorité de cas, les cellules prennent un aspect rond (cytoplasme restreint avec rapport nucléo-cytoplasmique élevé) ou épithélioïde voire rhabdoïde. Ce dernier pattern reste toutefois exceptionnel. Ces tumeurs peuvent comporter des structures glandulaires (de nature tumorale) mêlées à la composante fusiforme.

Sur le plan immunohistochimique, les SS expriment les cytokératines de façon hétérogènes soulignant volontiers des foyers pseudo-glandulaires ou des amas pseudo-épithéliaux. Ils sont négatifs pour le CD34 et SALL4. SOX10, PS100 et SOX2 peuvent être positifs de façon variable.

Ces tumeurs sont associées à des translocations récurrentes de SS18 avec les gènes SSX1/2/3. Le gène SS18 étant une sous-unité du complexe BAF, la translocation affecte la stabilité du complexe et réduit (expression mosaïque ou atténuée) ou éteint l'expression de SMARCB1 et parfois aussi concomitamment de SMARCA4. Ce résultat peut alors égarer le diagnostic si le pathologiste n'a pas ce piège en tête.

La translocation peut être identifiée par immunohistochimie avec l'anticorps spécifique SS18-SSX mais aussi avec les techniques moléculaires.

### Carcinome myoépithélial

10% des myoépithéliomes malins sont associés à l'inactivation de la sous-unité SMARCB1. Ces tumeurs peuvent se développer dans tous les sites anatomiques avec une prédilection au niveau des glandes salivaires ORL.

Les myoépithéliomes typiques ont une architecture en nids ou travées, constitués de petites cellules à noyaux ovalaires et monotones pourvus d'une chromatine claire assortis d'un cytoplasme éosinophile bien visible bien dessiné par le stroma myxoïde ou myxo-hyalin accompagnant souvent ces tumeurs.

Les formes malignes dites « carcinomes myoépithéliaux » sont typiquement associées à une architecture solide et les cellules ont un aspect plus épithélioïde voire rhabdoïde. Sur le plan cytologique, les noyaux deviennent vésiculeux : toutes ces caractéristiques les rapprochent des tumeurs malignes rhabdoïdes et c'est dans ce contexte morphologique qu'une fraction de ces tumeurs perd l'expression de SMARCB1.

La seule certitude pour distinguer un carcinome myoépithélial d'une tumeur rhabdoïde, outre l'identification des caractéristiques génétiques typiques des MRT (altération constitutionnelle, profil génétique diploïde avec altération du nombre de copie restreinte au locus de SMARCB1), est

d'identifier une translocation impliquant EWSR1 avec différents partenaires (PLAG1 ou de la famille KLF en particulier) mais ces fusions ne sont identifiées que dans la moitié des myoépithéliomes...

### Points importants à retenir

- Les tumeurs malignes rhabdoïdes affectent avec prédilection les populations pédiatriques mais peuvent survenir à l'âge adulte.
- Face à un phénotype rhabdoïde, les 2 tumeurs mésoenchymateuses à envisager systématiquement sont un rhabdomyosarcome et une tumeur maligne rhabdoïde.
- Au niveau thoracique, la sous-unité du complexe BAF la plus fréquemment impliquée est SMARCA4 (BRG1).
- Chez un adulte, les diagnostics différentiels principaux incluent un carcinome peu différencié/dédifférencié, une tumeur thoracique maligne indifférenciée (SMARCA4-déficient UTT dans l'OMS 2021) et la tumeur rhabdoïde maligne.
- Chez l'enfant, face à une tumeur SMARCB1-déficiente pulmonaire, seul le diagnostic de MRT peut être envisagé. Les différentiels ne sont à envisager qu'en cas d'atteinte pariétale associée incluant une tumeur maligne rhabdoïde et un chordome peu différencié.
- L'analyse moléculaire peut aider pour trancher car les tumeurs malignes rhabdoïdes ont des profils génétiques diploïdes stables alors que les carcinomes indifférenciés sont aneuploïdes et comportent des mutations d'oncogènes « pulmonaires » et une signature mutationnelle liée au tabagisme.

Table 1 Profil immunophénotypique des tumeurs SMARCB1-déficientes thoraciques

Type histologique	TTF1	AE1/E3, EMA	P63	CD34	SALL4	SOX2	PS100/S OX10
<b>Carcinome dédifférencié</b>	+F ou -	+ diffus ou focal	+ si SCC	-	- ou + F	- ou +F	-
<b>MRT</b>	-	+focal	-	+ F ou D	+ diffus	+ D	-
<b>UTT SMARCB1- déficiente (absent OMS thorax 2021)</b>	-	+F ou D	NA	NA	NA	NA	-
<b>Synoviosarcome</b>	-	+ focal	-	-	-		+/-
<b>Carcinome myoépithélial</b>	-	+ focal	+ focal	-	-	-	+ F ou D

Table 2 Entités tumorales associées à des inactivations récurrentes de SMARCB1/SMARCA4 selon l'âge (hors système nerveux central)

Histotype	Age	Localisation
<b>Déficiences de SMARCB1</b>		
<b>Carcinome dédifférencié/indifférencié</b>	adulte	viscères
<b>Carcinome sinonasal SMARCB1-déficient</b>	adulte	Cavités Sino-nasales
<b>Tumeur rhabdoïde maligne</b>	Enfants>>>> adulte	Système nerveux central, rein, tissus mous
<b>Sarcome épithélioïde</b>	Adulte>>> enfants	Tissus mous
<b>Carcinome médullaire du rein</b>	Adultes> enfants	rein
<b>Carcinome myoépithélial</b>	Adultes>>enfants	Tissus mous, glandes salivaires, vulve, poumon
<b>Chondrosarcome myxoïde extra-squelettique, variant agressif rhabdoïde</b>	Adultes	Tissus mous
<b>Chordome peu différencié</b>	Enfant>adulte	Tissus mous péri-axiaux

<b>Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques épithélioïde</b>	adulte	Tissus mous
<b>synoviosarcome</b>	Adulte>>enfant	Toute localisation sauf SNC
<b>Déficience de SMARCA4</b>		
<b>Tumeur rhabdoïde maligne</b>	Enfant>>>>adulte	SNC, rein, tissus mous
<b>Tumeur rhabdoïde maligne ovarienne (ex-carcinome à petites cellules avec hypercalcémie)</b>	Enfant, adulte	Ovaire, pelvis
<b>Carcinome pulmonaire SMARCA4-déficient (entité non individualisée des carcinomes NOS)</b>	adulte	viscères
<b>Tumeur thoracique indifférenciée SMARCA4-déficiente</b>	adulte	poumon
<b>Carcinomes dédifférenciés/indifférenciés SMARCA4-déficients</b>	adulte	Endomètre, tractus digestif et urinaire
<b>Sarcome utérin SMARCA4-déficient</b>	adulte	endomètre

**Cas 6**

F Le Loarer (1, 2)

1) Bordeaux Institute of Oncology, BRIC U1312, INSERM, Université de Bordeaux, Institut Bergonié,  
33000 Bordeaux, France

2) Institut Bergonié, Bordeaux, France

Texte non transmis

## Cas N°7

Dr Julie Bruneau

GHU Ouest, Paris, Hôpital Universitaire Necker – Enfants Malades, Université Sorbonne Cité

- **Renseignements cliniques**

Prise en charge diagnostique d'une adénopathie sous-maxillaire gauche isolée évoluant depuis 3 mois chez un garçon de 9 ans sans antécédent particulier et en très bon état général, asymptomatique. Absence d'évolution sous antibiothérapie probabiliste. Une cytoponction ganglionnaire est réalisée et retrouve : "une population cellulaire lymphoïde plus ou moins monomorphe d'interprétation difficile, faisant suspecter en premier lieu un lymphome de Burkitt". Le TEP-scanner retrouve une fixation hypermétabolique au niveau de l'adénopathie isolée avec un SUV max à 26.4, le volume métabolique est de 18.6cm<sup>3</sup>, l'adénopathie mesure 31x33x49mm. Pas d'autre atteinte. L'exérèse chirurgicale du ganglion sous-maxillaire gauche est réalisée. Le TEP scanner s'est négativé après l'ablation complète chirurgicale du ganglion cervical.

- **Diagnostic**

Lymphome à grandes cellules B avec réarrangement d'IRF4

- **Description histologique**

Le ganglion renferme une prolifération tumorale d'architecture diffuse, constituée de cellules assez monotones de taille moyenne à grande aux noyaux arrondis, à chromatine hétérogène parfois mottée, parfois avec de petits nucléoles solitaires ou multiples. Le cytoplasme est faiblement éosinophile. Les mitoses sont nombreuses. Il s'y associe de multiples figures apoptotiques ainsi que de multiples macrophages à corps tingibles dispersés, avec à faible grossissement un aspect dit « en ciel étoilé ».

- **Immunophénotype**

Les cellules tumorales sont de phénotype B CD20+ CD79a+ PAX5+ CD5- CD10- BCL6+ MUM1+ BCL2+ Bcl6+ Ki67 80-90% TdT- CD30- CD34- CD21- CD23- (absence de réseau de cellules folliculaires dendritiques résiduelles) sonde EBER négative. Présence d'une population lymphocytaire T CD3+ CD5+ dispersée, peu abondante.

- **Biologie moléculaire**

### Cytogénétique

Par de réarrangement aux loci de MYC, BCL2 et BCL6.

Réarrangement au locus d'IRF4

**Séquençage ciblé NGS** (*ARID1A B2M BCL2 BCL2 BIRC3 BRAF BTK CARD11 CCND1 CCND3 CD58 CD79A CD79B CDKN2A CDKN2B CIITA CREBBP CXCR4 EP300 EZH2 FOXO1 GNA13 ID3 IRF4 KLF2 MEF2B MYC MYD88 NFKBIE NOTCH1 NOTCH2 PIM1 PLCG2 PRDM1 PRDM1 SF3B1 SOCS1 STAT6 TCF3 TNFAIP3 TNFRSF14 TP53 TRAF2 TRAF3 XPO1*)

Variant pathogène de **BRAF** p.V600E (VAF 36%).

Des variants probablement pathogènes :

\* **MYD88** p.S219C (VAF 29%).

\* **IRF4** p.S18R (VAF 14%), p.Q60H (VAF 35%) ainsi que deux autres variants sur le même gène de signification indéterminée.

- **Traitement**

RCPPi Lymphome : décision de traiter selon le protocole LMB Groupe B, sans RITUXIMAB

- **Évolution**

Rémission complète persistante à 18 mois. Va bien, scolarisation normale.

- **Commentaires**

Critères essentiels de diagnostic selon l'OMS 2016 et l'actualisation de la classification OMS 2022 (présentation clinique le plus souvent pédiatrique, ORL ou cervicale ou digestive, spectre morphologique,

Lymphome plus fréquemment retrouvé chez l'enfant et l'adulte jeune (<25 ans), plus rare chez l'adulte

- **Diagnostics différentiels**

Lymphome B diffus à grandes cellules NOS de phénotype non centro-germinatif

Lymphome de haut grade NOS

Lymphome de Burkitt