



HISTOSEMINAIRE CARREFOUR PATHOLOGIE 2012

**« CLASSIFICATION 2014
DES CARCINOMES BRONCHOPULMONAIRES :
NOUVEAUTES ET IMPLICATIONS CLINIQUES »**

20 NOVEMBRE 2012

Coordination : Sylvie LANTUEJOUL

Avec la participation de :

Cécile BADOUAL, Marie-Christine COPIN,

Jean-Michel VIGNAUD

Sommaire

Introduction	3
Cas N°01 : Carcinome malpighien - Difficultés diagnostiques sur prélèvements biopsiques	5
Jean-Michel Vignaud	
Cas N°02 : Carcinome malpighien, variant basaloïde	10
Jean-Michel Vignaud	
Cas N°03 : Carcinome sarcomatoïde variant pléiomorphe	12
Marie-Christine Copin	
Cas N°04 : Métastase pleurale d'un carcinome sarcomatoïde	14
Marie-Christine Copin	
Cas N°05 : Métastase ganglionnaire d'un carcinoïde atypique	15
Sylvie Lantuejoul	
Cas N°06 : Carcinome neuroendocrine à grandes cellules composite avec contingent malpighien	18
Sylvie Lantuejoul	
Cas N°07 : Carcinome adénoïde kystique pulmonaire primitif	22
Cécile Badoual	
Cas N°08 : Carcinome muco-épidermoïde pulmonaire primitif	25
Cécile Badoual	

Introduction

Le cancer du poumon est la première cause de décès par cancer dans les pays industrialisés, et son incidence reste en augmentation notamment chez les femmes en relation directe avec une augmentation de la consommation tabagique. Sur le plan histologique, les cancers du poumon se divisent en deux grands groupes, le carcinome à petites cellules, en discrète diminution de fréquence (17% des cancers pulmonaires primitifs) et les carcinomes non à petites cellules, qui concernent 83% des cancers pulmonaires. Cette dernière catégorie comprend, selon la classification de l'OMS 2004 toujours en vigueur, les carcinomes malpighiens ou épidermoïdes, les adénocarcinomes, les carcinomes à grandes cellules, dont les carcinomes basaloïdes et les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules, les carcinomes sarcomatoïdes, les tumeurs carcinoïdes et les tumeurs des glandes salivaires.

Le pronostic des cancers non à petites cellules reste redoutable, avec une survie globale tous stades confondus n'excédant pas 5% à 5 ans. La principale raison en est qu'au moment du diagnostic, 75% de ces cancers sont métastatiques et donc non opérables. Néanmoins, depuis la découverte en 2004 du rôle des mutations activatrices du récepteur à l'EGF (Epidermal Growth Factor) dans certains adénocarcinomes, conférant à ces tumeurs une sensibilité aux inhibiteurs de tyrosine kinase, le pronostic des carcinomes non à petites cellules tend à s'améliorer avec le développement croissant des thérapies ciblées.

En 2011, a donc été proposée sur la base de travaux multidisciplinaires sous l'égide de l'IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer), de l'ATS (American Thoracic Society) et de l'ERS (European Respiratory Society), une nouvelle classification des adénocarcinomes pulmonaires. Cette nouvelle classification histomoléculaire tient compte du profil mutationnel de ces tumeurs et sera intégrée dans la prochaine version de l'OMS. Elle sera présentée en conférence au Carrefour de Pathologie par un de ses coauteurs, le Pr Keith M Kerr, Aberdeen, UK.

Les experts anatomopathologistes de l'IASLC travaillent maintenant à la révision de la classification des autres cancers pulmonaires, notamment des carcinomes malpighiens, qu'il convient de différencier des autres carcinomes non à petites cellules car ils sont une contre-indication à certaines thérapies (bevacizumab, pemetrexed), et qu'ils présentent aussi des mutations spécifiques pouvant être ciblées ; le groupe des carcinomes à grandes cellules, qui est une sorte de « pêle-mêle », doit être aussi redéfini et ne plus inclure les carcinomes basaloïdes, qui rejoindra le groupe des carcinomes malpighiens, et les carcinomes NE à grandes cellules qui intégrera celui des tumeurs NE pulmonaires. Le groupe assez hétérogène des carcinomes sarcomatoïdes devra aussi être rediscuté afin d'établir si il est licite, vis-à-vis

de la prescription de thérapies ciblées, de spécifier leur différenciation par immunohistochimie et leur profil mutationnel. Ce symposium intégrera enfin une présentation et discussion des tumeurs de type glande salivaire pulmonaires primitives, qui peuvent poser des difficultés diagnostiques, notamment vis-à-vis de tumeurs métastatiques.

Cas N°01 Jean-Michel Vignaud

Hôpital Central, Nancy.

Renseignements cliniques

Homme âgé de 90 ans traité pour une BPCO ; tabagisme actif à 60 PA. Découverte dans le suivi d'une masse lobaire inférieure droite dont la taille est évaluée à 5 cm sur le scanner. Présence d'adénopathies hypermétaboliques au niveau de la fenêtre aorto-pulmonaire. Biopsie d'éperon de la lobaire inférieure.

Diagnostic

Carcinome non à petites cellules faiblement différencié

Description histologique

Le chorion de la bronche abrite de rares amas de cellules carcinomateuses d'architecture solide, sans différenciation épidermoïde ou glandulaire selon les critères OMS (2004). Le profil IHC (p40/p63+, TTF1-) classe la tumeur en carcinome épidermoïde.

Cette biopsie illustre une situation quotidienne. Elle a été proposée pour souligner la nécessité de phénotyper précisément les carcinomes, le type histologique dictant le traitement. Le principe de la gestion de ces petits prélèvements est développé.

Commentaires

Ce qui n'a pas changé : la définition OMS (2004) du carcinome épidermoïde et de l'adénocarcinome est purement morphologique (ponts intercellulaires, kératinisation de cellules individuelles / architecture glandulaire, mucosécrétion).

Ce qui a changé au cours de la dernière décade :

- La prescription des nouvelles thérapeutiques pour le traitement des cancers non à petites cellules de stade avancé est guidée par le type histologique de la tumeur et ses altérations moléculaires.

Agent		Compagnie	Mécanisme action	Indication
EGFR inhibiteurs	Erlotinib (Tarceva)	Genetech, OSI Pharm, Roche	EGFR inhibiteurs	Adénocarcinomes avec mutations EGFR
	Gefitinib (Iressa)	Astra-Zeneca		
Crizotinib		Pfizer	ALK inhibiteur	Adénocarcinomes avec réarrangement EML4-ALK
Bevacizumab (Avastin)		Roche	mAb anti-VEGF	Non petites cellules Contre-indiqué pour les épidermoïdes (risque hémorragique)
Premetrexed (Alimta)		Eli Lilly	Antifolate	Non petites cellules. Inactif pour les épidermoïdes

- 70% des patients présentant un carcinome non à petites cellules sont diagnostiqués à un stade avancé et leur traitement systémique s'appuie sur les résultats de l'analyse de petites biopsies et/ou de préparations cytologiques.

- Les informations réclamées par les cliniciens pour optimiser la prise en charge thérapeutique sont de plus en plus importantes et le matériel disponible reste le même voire parfois encore plus restreint (échoendoscopie bronchique). Le pathologiste doit donc souvent faire plus avec moins, notamment en raison de la nécessité de ménager du matériel pour l'évaluation du statut mutationnel des adénocarcinomes.

- Dans 25% des cas, le matériel biopsique et/ou cytologique ne permet pas, sur la base de la seule morphologie, d'aller au delà du diagnostic de carcinome non à petites cellules peu différencié. L'analyse immunohistochimique va permettre, dans 77% des cas de préciser le phénotype, adénocarcinome ou épidermoïde. Seuls 4-5% des cas seront finalement non classés (carcinome non à petites cellules, NOS).

- L'hétérogénéité tumorale réputée des carcinomes bronchiques est probablement surestimée et n'est pas à l'origine d'un taux d'erreurs de typage significatif à partir de matériel biopsique exigü.

- Le panel d'anticorps disponibles pour caractériser le phénotype des tumeurs s'est récemment enrichi de nouveaux marqueurs, dont les plus notables sont les anticorps anti p40 et Napsin A. p40(Δ Np63) est une isoforme de p63. L'anticorps p40 est aussi sensible (100%) que p63 pour le diagnostic de carcinome épidermoïde mais plus spécifique : 100% vs 68%, pour un seuil >5% de cellules marquées.

. Napsin A : la protéine de distribution cytoplasmique a une expression tissulaire restreinte (poumon et rein), sa spécificité pour le diagnostic d'adénocarcinome sur le matériel biopsique est de 100% et sa sensibilité de 60%, elle permet de « rattraper » quelques cas d'adénocarcinome TTF-1 négatifs.

En pratique, en présence d'un carcinome peu différencié, les anticorps TTF-1 et p40 (de préférence à p63) permettent de typer la très grande majorité des cas de carcinome peu différencié, associés à CD56 en cas de doute avec un carcinome à petites cellules (artéfacts d'écrasement) ou un carcinome neuroendocrine à grandes cellules. Le panel peut être élargi en cas de besoin à d'autres marqueurs, de différenciation malpighienne (CK5/6), de différenciation glandulaire (Napsin A) et neuroendocrine (CGA et synaptophysine). Enfin le PAS diastase est une technique ancillaire encore très performante.

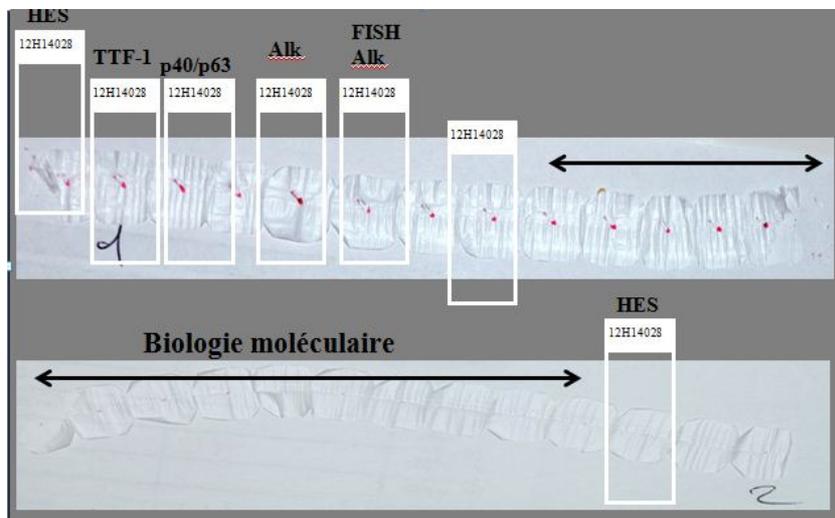
. Des anticorps identifiant des séquences peptidiques témoignant d'anomalies moléculaires de gènes supportant la prescription de thérapies ciblées sont dès à présent disponibles : anti-Alk : A5A4 (Abcam) et D5F3 (Cell Signaling), anti EGFR mutés : anticorps E746-A750del et anticorps L858R (Cell Signaling) ; anti-Braf (V660E) (prochaine disponibilité). L'intérêt de chacun de ces anticorps n'est pas encore définitivement évalué.

TTF-1	Napsin A	p40	p63	CK5/6	CD56	Diagnostic
+	±	-	±	-	-	ADC
-	-	+ diffus	+ diffus	+	-	CE
-	-	-	+ focal	-	-	non petites cellules-NOS
±	-	-	-	-	+	petites cellules

Points importants à retenir

- le type histologique influence de façon majeure la prise en charge thérapeutique.
- l'anticorps p40 est plus spécifique (100%) que l'anticorps p63 (68%) pour le diagnostic de carcinome épidermoïde, les deux anticorps partageant la même sensibilité (100%). L'anti Napsin A peut aider à identifier une petite fraction des adénocarcinomes TTF-1 négatifs. Le couple TTF-1 et p40 résout la majorité des problèmes.
- une gestion optimisée des rubans de paraffine est nécessaire pour répondre à toutes les exigences et éviter de biopsier à nouveau le patient. Le transfert rapide vers les plateformes d'oncologie moléculaires INCa des cas justifiant l'évaluation du statut mutationnel EGFR et

autres marqueurs émergeant (Alk) est une demande pressante des pneumologues et oncologues pour une prise en charge rapide et optimale des patients de stade clinique élevé.



REFERENCES

- [1] Bishop JA, Teruya-Feldstein J, Westra WH, Oekisu G, Travis WD, Rekhtman N. p40 (Δ Np63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. *Modern Pathol* 2012;25:405-15.
- [2] Warth A, Muley T, Herpel E, Meister M, Herth FJ, Schirmacher P, Weichert W, Hoffman H, Schnabel PA. Large-scale comparative analyses of immunomarkers for diagnostic subtyping of non-small-cell lung cancer biopsies. *Histopathology* 2012; sous presse
- [3] Turner BM, Cagle PT, Sainz IM, Fukuoka J, Shen SS, Jagirdar J. Napsin A, a new marker for lung adenocarcinoma, is complementary and more sensitive and specific than thyroid transcription factor 1 in the differential diagnosis of primary pulmonary carcinoma: evaluation of 1674 cases by tissue microarray. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:163-71.
- [4] Bishop JA, Sharma R, Illei PB. Napsin A and thyroid transcription factor-1 expression in carcinomas of the lung, breast, pancreas, colon, kidney, thyroid and malignant mesothelioma. *Hum Pathol* 2012;41:20-5.
- [5] Ordonez NG. Napsin A expression in lung and kidney neoplasia: a review and update. *Adv Anat Pathol* 2012;19:66-73.
- [6] Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens; utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, Napsin A, p63 and CK 5/6. *Am J Surg Pathol* 2011;35:15-25

- [7] Barbareschi M, Cantaloni C, Del Vescovo V, Cavazza A, Monica V, Carella R, Rossi G, Morelli L, Cucino A, Silvestri M, Tirone G, Pelosi G, Graziano P, Papotti M, Dalla Palma P, Doglioni C, Denti MA Heterogeneity of large cell carcinoma of the lung: an immunophenotypic and miRNA-based analysis. *Am J Clin Pathol* 2011;136:773-82.
- [8] Morbini P, Inghilleri S, Large-cell lung carcinoma with basaloide architecture and neuroendocrine differentiation: a new type of combined large-cell neuroendocrine carcinoma. *Int J Surg Pathol* 2011;19:252-8.
- [9] Travis WD, Rekhtman N, Riley GJ and al. Pathologic diagnosis of advanced lung cancer based on small biopsies and cytology: a paradigm shift. *J Thorac Oncol* 2010;5:411-4.
- [10] Yang M, Nonaka D. A study of immunohistochemical differential expression in pulmonary and mammary carcinomas. *Mod Pathol* 2010;23:654-61.
- [11] Terry J, Laskin J, Leslie KO, Gown AM, Ionescu DN. Optimal immunohistochemical markers for distinguishing lung adenocarcinomas from squamous cell carcinomas in small tumor samples. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1805-11.
- [12] Nicholson AG, Gonzalez D, Shah P and al. Refining the diagnosis and EGFR status of non-small cell lung carcinoma in biopsy and cytologic material, using a panel of mucin staining, TTF-1, cytokeratin 5/6 and p63 and EGFR mutation analysis. *J Thorac Oncol* 2010;5:436-41.
- [13] Loo PS, Thomas SC, Nicolson MC and al. Subtyping of undifferentiated non-small cell carcinomas in bronchial biopsy specimens. *J Thorac Oncol* 2010;5:442-7.
- [14] Monica V, Cepp P, Righi L, Tavaglione V, Volante M, Pelosi G, Scagliotti GV, Papotti M. Desmocollin-3: a new marker of squamous differentiation in undifferentiated large-cell carcinoma of the lung. *Mod Pathol* 2009;22:709-17.
- [15] Sturm N, Lantuejoul S, Laverriere MH, Papotti M, Brichon PY, Brambilla C, Brambilla E. Thyroid transcription factor 1 and cytokeratins 1, 5, 10, 14 (34betaE12) expression in basaloide and large-cell neuroendocrine carcinomas of the lung. *Hum Pathol* 2001;32:918-25.

Cas N°02 Jean-Michel Vignaud

Hôpital Central, Nancy

Renseignements cliniques

Homme âgé de 62 ans. Tabagisme à 30 PA arrêté il y a 19 ans. Carcinome épidermoïde différencié ORL traité chirurgicalement 4 ans au préalable. Exérèse curetage d'une volumineuse lésion kystique mandibulaire gauche il y a 10 ans pour laquelle le CR anatomopathologique n'a pas été retrouvé.

Tumeur lobaire supérieure gauche proximale de 3,5 cm. Absence d'hyper métabolisme des ganglions médiastinaux. Résection chirurgicale du lobe supérieur gauche

Diagnostic

Carcinome à grandes cellules sous-type carcinome basaloïde (OMS 2004)

Description histologique

La préparation est occupée sur toute sa surface par une prolifération carcinomateuse à tonalité bleue, d'architecture solide, organisée en lobules, constitués de cellules de relative petite taille, faiblement nucléolées, prenant une disposition palissadique périphérique. De nombreux lobules tumoraux sont le siège de phénomènes de nécrose en situation centrale. On n'observe aucune différenciation caractérisée dans un sens épidermoïde ou glandulaire.

Commentaires

. Le pattern basaloïde est caractérisé selon la définition OMS par une prolifération de cellules relativement petites, montrant un taux élevé de mitoses, d'architecture lobulaire avec une disposition palissadique des cellules en périphérie et le plus souvent des plages de nécrose de type comédonienne. **Le sous type basaloïde du carcinome à grandes cellules** est retenu en l'absence de pont intercellulaire ou de cellule kératinisée. Il est à noter que dans sa description initiale E Brambilla avait inclus la possibilité de petits foyers ponctuels de kératinisation dite abrupte. **Le sous type basaloïde du carcinome épidermoïde** est retenu quand il existe un contingent épidermoïde associé représentant moins de 50% de la surface de la tumeur.

. 30% des carcinomes basaloïdes peuvent montrer des rosettes, il y a alors nécessité de rechercher une expression des marqueurs neuroendocrines pour exclure un carcinome neuroendocrine à grandes cellules ou un carcinome à petites cellules. Sachant que comme pour tout carcinome non à petites cellules, non neuroendocrine, un contingent, jusqu'à 10%, de cellules exprimant ces marqueurs est toléré associé à un marquage par l'anticorps 34βE12 (CKs 1, 5, 10 et 14) jamais observé dans les tumeurs neuroendocrines.

. **Le pattern basaloïde est de mauvais pronostic** (Morot-Siblot, Wang), en particulier pour les stades I-II. La survie est la même qu'il s'agisse de la variante basaloïde d'un carcinome à grandes cellules ou d'un carcinome épidermoïde : survie médiane de 29 mois vs 49 pour les carcinomes non à petites cellules de stade I-II et une survie à 5 ans de 27% vs 44%.

Points importants à retenir

- La différenciation basaloïde est de mauvais pronostic et le clinicien doit en avoir connaissance.
- Les variantes basaloïdes du grandes cellules et de l'épidermoïde partageant le même pronostic défavorable, la même morphologie et le même profil immunohistochimique (p63, p40, CK5/6, 34βE12), seront probablement réunis dans la prochaine classification OMS.
- Le diagnostic différentiel se pose surtout avec les carcinomes neuroendocrines. L'éventualité d'une métastase pulmonaire d'un carcinome basaloïde extra thoracique en particulier ORL ou oesophagien, d'un améloblastome ou d'un carcinome des glandes salivaires doit toujours être présent à l'esprit.

REFERENCES

- [1] Wang LC, Wang L, Kwauk S, Woo JA, Wu LQ, Zhu H, Zhan LZ, Sun NL, Zhang l
Analysis on the clinical features of 22 basaloïde squamous cell carcinoma of the lung. J
Cadiothorac Surg 2011;26:6-10.
- [2] Moro-Sibilot D, Lantuejoul S, Diab S, Moulai N, Aubert A, Timsit JF, Brambilla C,
Brichon PY, Brambilla E Lung carcinomas with a basaloïde pattern: a study of 90 cases
focusing on their poor prognosis. Eur Resp J 2008;31:854-9.
- [3] Marci V, Volante M, Cappia S, Righi L, Novello C, Scagliotti GV, Brambilla E, Papotti
M. Basaloïde adenocarcinoma. A new variant of pulmonary adenocarcinoma. Virchows Arch
2007;451:729-36.
- [4] Sturm N, Lantuejoul S, Laverriere MH, Papotti M, Brichon PY, Brambilla C, Brambilla E.
Thyroid transcription factor 1 and cytokeratins 1, 5, 10, 14 (34betaE12) expression in
basaloïde and large-cell neuroendocrine carcinomas of the lung. Hum Pathol 2001;32:918-25.
- [5] Brambilla E, Moro D, Veale D et al. Basal cell (basaloid) carcinoma of the lung: a new
morphologic and phenotypic entity with separate prognostic significance. Human Pathol
1992;23:993-1003.

Cas N°03 Marie-Christine Copin

CHU de Lille

Renseignements cliniques

Homme de 62 ans. Exposition à l'amiante. Masse pulmonaire lobaire supérieure droite.

Diagnostic

Carcinome sarcomatoïde (CS)

Description macroscopique

Masse périphérique de 8 cm, mal limitée avec ombilication pleurale.

Description microscopique

Prolifération tumorale maligne nécrosée, biphasique : contingent fusocellulaire TTF-1-, CK-, EMA+ et contingent minoritaire adénocarcinomeux (ADC) TTF-1-, CK+, EMA+. Absence de transcrite de fusion spécifique du synoviosarcome.

Commentaires

Les CS primitifs pulmonaires sont des tumeurs rares. La classification OMS 2004 répertorie, dans cette catégorie, le carcinome à cellules fusiformes, le carcinome à cellules géantes, le carcinome pléiomorphe, le carcinosarcome et le pneumoblastome. Le CS atteint préférentiellement l'homme tabagique. La tumeur est volumineuse au diagnostic, souvent périphérique avec envahissement pariétal. L'évolution métastatique est fréquente avec des localisations plus rarement observées que dans d'autres cancers, par exemple rétropéritonéales, gastriques ou intestinales. Le diagnostic est plus facile sur pièce opératoire dans les formes biphasiques avec un contingent épithélial bien identifiable. Les diagnostics différentiels sont le synoviosarcome, la tumeur myofibroblastique inflammatoire et le mésothéliome sarcomatoïde en cas de présentation pleurale. Le processus de transition épithélio-mésenchymateuse semble impliqué dans le CS. A stade égal, la prise en charge thérapeutique est la même mais le pronostic moins bon que pour les autres CNPC. En présence d'une mutation de l'EGFR, un traitement par TKI-EGFR peut être proposé.

Points importants à retenir

- Tumeur rare, plusieurs sous-types ;
- Expression des CK et/ou de l'EMA dans le contingent fusocellulaire ; expression de TTF-1 dans 55% des cas ;
- Métastases de localisation atypique ; tumeur agressive et chimio-résistante ;
- Eliminer un synoviosarcome chez le sujet plus jeune.

REFERENCES

- [1] Corrin B. Sarcomatoid carcinoma. *In* : Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, eds. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon : IARC Press; 2004.
- [2] Travis WD. Sarcomatoid neoplasms of lung and pleura. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:1645-58.
- [3] Franks TJ, Galvin JR. Sarcomatoid carcinoma of the lung. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:49-54.
- [4] Leone A, Graziano P, Gasbarra R, Paone G, Cardillo G, Mancuso A *et al.* Identification of EGFR mutations in lung sarcomatoid carcinoma. *Int J Cancer* 2011;128:732-5.
- [5] Vieira T, Duruisseaux M, Ruppert AM, Cadranel J, Antoine M, Wislez M. Carcinomes sarcomatoïdes pulmonaires. *Bull Cancer* 2012:1-12.

Cas N°04 Marie-Christine Copin

CHU de Lille

Renseignements cliniques

Homme de 79 ans. Epaissement diffus et mamelonné pleural droit. Masse pulmonaire opérée en 2011. Biopsies pleurales.

Diagnostic

Métastase pleurale d'un carcinome sarcomatoïde (CS)

Description macroscopique

Plèvre épaissie, mamelonnée.

Description microscopique

Prolifération tumorale maligne fusocellulaire, contenant de nombreuses mitoses. Quelques zones myxoïdes.

Commentaire et points importants à retenir :

Le mésothéliome malin (MM) sarcomatoïde ou biphasique se distingue du CS métastatique à la plèvre par sa présentation radiologique et macroscopique. En l'absence d'expression de marqueurs mésothéliaux pour le MM ou de TTF-1 pour le CS, il est impossible de distinguer ces 2 tumeurs sur les seules caractéristiques microscopiques.

REFERENCES

Galateau-Salle F, Brambilla E, Cagle PT *et al.* Pathology of malignant mesothelioma, London, Springer Verlag, 2006.

Cas N°05 Sylvie Lantuejoul

CHU de Grenoble

Renseignements cliniques

Femme de 59 ans, non fumeuse mais exposée professionnellement à des solvants, présentant un nodule de 37 mm de grand axe du lobe supérieur droit avec adénopathies médiastinales, dans un contexte d'altération de l'état général avec amaigrissement de 8 kg en 2 mois et toux modérée.

Diagnostic

Localisation ganglionnaire médiastinale d'une tumeur d'origine neuro-endocrine pulmonaire primitive.

Compte-tenu de la morphologie, du phénotype, du compte mitotique et de l'absence de nécrose, les aspects sont compatibles avec une tumeur carcinoïde atypique.

Description macroscopique

Ganglion à tranche de section tumorale, blanchâtre, molle mais sans évidence de nécrose.

Description microscopique

Destruction quasi complète de l'architecture ganglionnaire au profit d'une prolifération tumorale faite de cellules de relative petite taille, aux cytoplasmes indistincts et aux noyaux souvent allongés; leur chromatine est relativement dense, presque poivre et sel, mais on n'observe pas de mitoses ; ces cellules forment des nappes sans ébaucher de rosettes ou de palissades péri vasculaires, et se disposent parfois en petits nids ; le stroma est grêle, richement vascularisé, sans nécrose.

L'étude immunohistochimique confirme la nature neuroendocrine de la prolifération qui exprime la synaptophysine, la chromogranine A, le CD 56. Il n'y a pas d'expression du TTF1 et l'index de prolifération est à 10%.

Commentaires

Plusieurs diagnostics se discutent devant cette présentation anatomoclinique et les aspects histologiques et immunohistochimiques de cette métastase. La morphologie sur la simple coloration par l'HES fait évoquer en premier lieu un carcinome à petites cellules (taille des cellules, aspect de la chromatine) mais plusieurs éléments doivent interpeller le pathologiste : la patiente n'est pas fumeuse, elle présente plutôt une lésion périphérique avec métastases ganglionnaires, et on ne voit ni mitoses ni nécrose sur un prélèvement chirurgical ganglionnaire. L'immunohistochimie est bien celle d'une tumeur NE, ce qui permet d'éliminer l'hypothèse d'un carcinome basaloïde, mais sans expression du TTF1 et avec un Ki67 à 10 % pour une telle tumeur.

Le deuxième diagnostic à évoquer est donc celui d'une métastase d'une tumeur carcinoïde. L'aspect des cellules est trompeur mais certains carcinoïdes sont faits de cellules fusiformes, au cytoplasme peu abondant. L'aspect de la chromatine n'est pas toujours si différent de celui des carcinomes à petites cellules et nous avons aussi des foyers en nids très inhabituels pour un CPC. Enfin l'absence de nécrose, de mitoses et d'expression du TTF1, assortie d'un faible Ki67 doivent faire proposer ce diagnostic.

La nouvelle classification de l'OMS en cours de préparation maintiendra le concept de tumeurs carcinoïdes typiques et atypiques, de bas grade et de grade intermédiaires, avec les mêmes critères histologiques permettant de faire la différence entre ces deux entités (compte mitotique et nécrose) ; les experts pathologistes qui travaillent à cette nouvelle classification introduiront peut être l'index de prolifération Ki 67 comme aide à ce sous typage, notamment sur petits prélèvements.

Seront possiblement regroupés dans un chapitre tumeurs NE de haut grade les carcinomes à petites cellules et les carcinomes NE à grandes cellules (cf infra). L'entité CPC ne sera que peu modifiée très probablement, mais une discussion est en cours sur les critères discriminants les CPC des carcinomes NE à grandes cellules (taille des cellules ou aspect de la chromatine par ex.).

Points importants à retenir

- Tenir compte du contexte clinique et de la notion de tabagisme
- Privilégier la morphologie, mais jusqu'à un certain point
- Confirmer son diagnostic histologique surtout en cas de discordances, par un panel d'immunomarquages incluant les marqueurs NE, le TTF1 et le Ki 67
- Les AC CK7 CK20 sont sans aide pour ce cas ; l'immunomarquage anti P63 est à faire si les marqueurs NE sont négatifs (carcinome basaloïde ?)

REFERENCES (pour Cas N°05 et 06)

[1] Bakker MA, Willemsen S, Grunberg K, Noorduijn LA, van Oosterhout MF, van Suylen RJ, Timens W, Vrugt B, Wiersma-van Tilburg A, Thunnissen FB. Small cell carcinoma of the lung and large cell neuroendocrine carcinoma interobserver variability. *Histopathology* 2010;56:356-63.

[2] Rossi G, Nannini N, Costantini M. Morphology and more specific immunohistochemical stains are fundamental prerequisites in detection of unknown primary cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:649-50; author reply 650-2.

- [3] Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol* 2010;21Suppl 7:vii 65-71.
- [4] Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. WHO Histological Classification of Tumours. Histological Typing of Lung and Pleural Tumours, 3rd Ed. Berlin, Springer-Verlag, 1999.
- [5] Travis WD, Brambilla E, Muller-Hemerlink HK, Harris CC (Eds): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press (Lyon) 2004.
- [6] Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, *et al.* Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 1991;15:529–53.
- [7] Brambilla E, Moro D, Veale D, Brichon PY, Stoebner P, Paramelle B, Brambilla C. Basal cell (basaloid) carcinoma of the lung: a new morphologic and phenotypic entity with separate prognostic significance. *Hum Pathol* 1992;23:993–1003.
- [8] Lantuejoul S, Moro D, Michalides RJ, Brambilla C, Brambilla E. Neural cell adhesion molecules (NCAM) and NCAM-PSA expression in neuroendocrine lung tumors. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1267–76.
- [9] Lyda MH, Weiss LM. Immunoreactivity for epithelial and neuroendocrine antibodies are useful in the differential diagnosis of lung carcinomas. *Hum Pathol* 2000;31:980–7.
- [10] Sturm N, Lantuejoul S, Laverriere MH, Papotti M, Brichon PY, Brambilla C, Brambilla E. Thyroid transcription factor 1 and cytokeratins 1, 5, 10, 14 (34betaE12) expression in basaloid and large-cell neuroendocrine carcinomas of the lung. *Hum Pathol* 2001;32:918-25.
- [11] Sturm N, Rossi G, Lantuejoul S, Papotti M, Frachon S, Claraz C, Brichon PY, Brambilla C, Brambilla E. Expression of thyroid transcription factor-1 in the spectrum of neuroendocrine cell lung proliferations with special interest in carcinoids. *Hum Pathol* 2002;33:175-82.
- [12] Sturm N, Rossi G, Lantuejoul S, Laverriere MH, Papotti M, Brichon PY, Brambilla C, Brambilla E. Cytokeratins 1, 5, 10, 14 (34betaE12) expression along the whole spectrum of neuroendocrine proliferations of the lung, from neuroendocrine cell hyperplasia to small cell carcinoma. *Histopathology* 2002;41:1-11.

Cas N°06 Sylvie Lantuejoul

CHU de Grenoble

Renseignements cliniques

Patiente fumeuse de 79 ans aux antécédents de cholangiocarcinome et de carcinome urothélial de haut grade présentant un nodule centimétrique lobaire supérieur gauche de 9mm ; wedge résection du nodule.

Diagnostic

Carcinome neuro-endocrine à grandes cellules composite, comportant un contingent de carcinome malpighien bien différencié

Aspects macroscopiques

Nodule blanchâtre aux contours spiculés et d'allure tumorale centrée sur un trajet bronchique.

Aspects microscopiques

Carcinome neuro-endocrine à grandes cellules mais composite, comportant un contingent de carcinome malpighien bien différencié qui représente 30 % de la tumeur. Le contingent neuro-endocrine est représenté par des cellules tumorales de grande taille, souvent polygonales ou triangulaires, formant des massifs délimités par une assise palissadique périphérique et creusés, soit de vastes plages de nécrose, soit de nombreuses pseudorosettes. Ces cellules comportent un noyau tantôt poivre et sel, tantôt nucléolé et les figures de mitoses sont très nombreuses, dépassant les 5 mitoses par champ au grandissement 400. Tantôt, les cellules sont plus polygonales, dotées d'un cytoplasme éosinophile. Elles élaborent de la kératine au centre des massifs.

Les immunomarquages sur coupes déparaffinées confirment l'expression par le contingent neuroendocrine du CD 56, de la chromogranine A et de la synaptophysine ; le contingent malpighien est positif vis-à-vis des anti P63 et anti CK5-6.

Commentaires

Le carcinome NE à grandes cellules est une variante des carcinomes à grandes cellules dans la classification de l'OMS de 2004. Cette entité rejoindra peut être un chapitre consacré aux tumeurs NE de haut grade dans la nouvelle classification. Les carcinomes NE à grandes cellules sont caractérisés par une architecture organoïde insulaire, trabéculaire, et la présence de rosettes, et de palissades périlobulaires. Les cellules tumorales sont habituellement de grande taille avec un rapport nucléo-cytoplasmique situé entre 5 et 7 sur 10, la chromatine nucléaire est vésiculaire ou grossière, le nucléole très visible ce qui l'oppose au carcinome à petites cellules. L'index mitotique est élevé (≥ 11 , moyenne 75 pour 2 mm^2), de vastes zones

de nécrose aux contours géographiques ou de type comédonienne centro-lobulaire sont quasi constantes. La définition du carcinome NE à grandes cellules comporte à la fois une différenciation morphologique NE et des caractères de différenciation NE démontrable par l'immunohistochimie. Au moins un des trois marqueurs NE spécifiques chromogranine, synaptophysine, NCAM (CD56) doit être exprimé. Si un seul de ces 3 marqueurs est exprimé, il doit l'être par au moins 50 % de la population cellulaire. Environ 50 % des carcinomes NE à grandes cellules exprime TTF-1 et l'expression des cytokératines 1, 5, 10, 14, reconnues par l'anticorps 34βE12 est constamment absente.

Le carcinome NE à grandes cellules composite se définit comme un carcinome NE à grandes cellules combiné avec tout autre contingent classique adénocarcinome, carcinome épidermoïde, voire carcinome sarcomatoïde. Si un carcinome NE à grandes cellules est associé à un carcinome à petites cellules (au moins 10 %), le diagnostic de carcinome à petites cellules composite doit être fait.

Le diagnostic différentiel du carcinome NE à grandes cellules inclut les carcinoïdes atypiques, le carcinome basaloïde et le carcinome à petites cellules. Le carcinome NE à grandes cellules se distingue du carcinoïde atypique sur un critère essentiel qui est l'activité mitotique (\geq à 11 mitoses pour 2 mm²) et/ou une nécrose extensive. Le diagnostic différentiel entre le carcinome NE à grandes cellules et le carcinome basaloïde est plus difficile étant donnée la présence de rosettes dans un tiers des carcinomes basaloïdes et la permanente présence de palissades périlobulaires qui font partie de leur définition. Leurs phénotypes sont cependant opposés vis-à-vis de l'expression des cytokératines 1, 5, 10, 14 exprimées de façon permanente et constante dans les carcinomes basaloïdes, et toujours absente des carcinomes NE à grandes cellules non composites. On ne peut nier l'existence de carcinomes de morphologie relativement intermédiaires entre les carcinomes NE à grandes cellules et les carcinomes à petites cellules. Si l'on peut avec assurance définir un contingent à petites cellules d'au moins 10 % par la taille cellulaire, un plus haut rapport nucléo-cytoplasmique, une chromatine plus dense, une inflexion fusiforme, la déformation réciproque des noyaux, on fera le diagnostic de carcinome à petites cellules composite. Les carcinomes NE à grandes cellules peuvent se doter d'une chromatine voisine de celle des carcinomes à petites cellules (dense, poivre et sel, dissimulant le nucléole). Dans ce cas, une constellation de critères associant la taille cellulaire, le rapport nucléo-cytoplasmique, l'architecture permettront le diagnostic différentiel.

REFERENCES (pour Cas N°05 et 06)

- [1] Bakker MA, Willemsen S, Grunberg K, Noorduijn LA, van Oosterhout MF, van Suylen RJ, Timens W, Vrugt B, Wiersma-van Tilburg A, Thunnissen FB. Small cell carcinoma of the lung and large cell neuroendocrine carcinoma interobserver variability. *Histopathology* 2010;56:356-63.
- [2] Rossi G, Nannini N, Costantini M. Morphology and more specific immunohistochemical stains are fundamental prerequisites in detection of unknown primary cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:649-50; author reply 650-2.
- [3] Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol* 2010;21Suppl 7:vii 65-71.
- [4] Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. WHO Histological Classification of Tumours. Histological Typing of Lung and Pleural Tumours, 3rd Ed. Berlin, Springer-Verlag, 1999.
- [5] Travis WD, Brambilla E, Muller-Hemerlink HK, Harris CC (Eds): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press (Lyon) 2004.
- [6] Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, *et al.* Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 1991;15:529-53.
- [7] Brambilla E, Moro D, Veale D, Brichon PY, Stoebner P, Paramelle B, Brambilla C. Basal cell (basaloid) carcinoma of the lung: a new morphologic and phenotypic entity with separate prognostic significance. *Hum Pathol* 1992;23:993-1003.
- [8] Lantuejoul S, Moro D, Michalides RJ, Brambilla C, Brambilla E. Neural cell adhesion molecules (NCAM) and NCAM-PSA expression in neuroendocrine lung tumors. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1267-76.
- [9] Lyda MH, Weiss LM. Immunoreactivity for epithelial and neuroendocrine antibodies are useful in the differential diagnosis of lung carcinomas. *Hum Pathol* 2000;31:980-7.
- [10] Sturm N, Lantuejoul S, Laverriere MH, Papotti M, Brichon PY, Brambilla C, Brambilla E. Thyroid transcription factor 1 and cytokeratins 1, 5, 10, 14 (34betaE12) expression in basaloid and large-cell neuroendocrine carcinomas of the lung. *Hum Pathol* 2001;32:918-25.
- [11] Sturm N, Rossi G, Lantuejoul S, Papotti M, Frachon S, Claraz C, Brichon PY, Brambilla C, Brambilla E. Expression of thyroid transcription factor-1 in the spectrum of

neuroendocrine cell lung proliferations with special interest in carcinoids. Hum Pathol 2002;33:175-82.

[12] Sturm N, Rossi G, Lantuejoul S, Laverriere MH, Papotti M, Brichon PY, Brambilla C, Brambilla E. Cytokeratins 1, 5, 10, 14 (34betaE12) expression along the whole spectrum of neuroendocrine proliferations of the lung, from neuroendocrine cell hyperplasia to small cell carcinoma. Histopathology 2002;41:1-11.

Cas N°07 Cécile Badoual

Hôpital Européen G Pompidou, APHP, Paris

Renseignements cliniques

Patient de 78 ans, tabagique à 40 P.A., opacité pulmonaire du lobe supérieur gauche, toux + asthénie. A la fibroscopie, diagnostic de carcinome épidermoïde peu différencié.

Lobectomie supérieure gauche et curage ganglionnaire

Diagnostic

Carcinome adénoïde kystique (CAK)

Description macroscopique

Il existe une zone tumorale, péribronchique engainant la bronche apicale mesurant 1,5 cm. Elle est mal limitée. Cette zone tumorale est entourée d'un parenchyme pulmonaire condensé, remanié, où l'on observe des bronchectasies et des sécrétions mucopurulentes. Il n'y a pas de rétraction pleurale..

Description histologique

Les cellules tumorales s'agencent en petits lobules, en travées ou en massifs plus compacts. Certains massifs sont cribriformes. Les cellules tumorales ont un noyau assez volumineux, clair et un cytoplasme peu abondant. Le stroma tumoral est myxoïde, par endroits plus fibreux et inflammatoire. On observe des images d'embols vasculaires ainsi que d'enroulements périnerveux. La tumeur détruit et infiltre, par endroits, la paroi bronchique. Cette tumeur est mal limitée, elle infiltre le poumon sous forme de petits cordons dispersés.

La coloration par le Bleu Alcian et le PAS ne révèlent pas de mucosécrétion.

Commentaires

Le CAK pulmonaire est une tumeur rare, et représente moins de 1% des tumeurs pulmonaires primitives. Il s'agit de carcinome ayant un développement le plus souvent intraluminal dans la trachée ou dans les grosses bronches. Il peut, cependant, y avoir une extension au sein du parenchyme pulmonaire ou de la graisse médiastinale. Le CAK est observé le plus souvent chez des adultes de 40-50 ans avec une petite prédominance chez les femmes (60%). La majorité des CAK pulmonaires ont une évolution lente et insidieuse. Il n'a pas été retrouvé de relation avec le tabagisme.

Le CAK est constitué de deux types cellulaires. On trouve les cellules épithéliales cuboïdales à chromatine condensée et les cellules myoépithéliales avec un noyau hyperchromatique, anguleux et le plus souvent un cytoplasme clarifié. Les atypies cytonucléaires et les mitoses

sont rares. Le stroma est généralement hyalin. Il s'agit d'une tumeur neurotrophe, il faut donc s'atteler à rechercher des engainements périnerveux (présente dans plus de 40% des cas).

On décrit trois variantes architecturales. La forme tubulaire est faite de tubes et canaux bordés par une double couche cellulaire interne épithéliale et externe myoépithéliale. La forme cribriforme, la plus fréquente, est formée de massifs d'aspect cylindromateux et de microkystique occupés par un matériel hyalin mucoïde et basophile. La forme solide, est constituée d'amas de cellules basales uniformes.

Les tumeurs peuvent être composites ou présenter une variante prédominante.

L'interprétation de l'expression d'E-Cadherin, Ki67, p53, des récepteurs hormonaux reste encore discutée. Dans les cas difficiles il est souvent utile de faire un marquage avec l'AE1/AE3 et l'actine musculaire lisse pour souligner la présence d'une double population cellulaire. Les cellules sont TTF1-. Le cKIT est souvent exprimé par les cellules tumorales, cependant, il n'y a pas de corrélation avec des mutations activatrices de KIT.

Le pronostic est très réservé, il s'agit d'une tumeur maligne à évolution lente qui récidive très fréquemment au bout de 7 voire 15 ans. Les récurrences sont aussi dues au fait d'une mauvaise limitation des CAK, les limites chirurgicales sont parfois en zones non saines. Il est donc recommandé, pour ce type de tumeur, d'effectuer des examens extemporanés pour vérifier les marges. Comme il s'agit de tumeurs rares peu d'études de cohortes sont disponibles. Une des plus grosse série à rapporté 21% de survie à 5 ans, par extension locale ou métastases.

La classification des CAK salivaires peut être appliquée aux CAK pulmonaires primitifs. Généralement les tumeurs de type de tubulaires sont considérées comme étant moins agressives que celles comportant un contingents solides > 30 %.

Les principaux diagnostics sont : l'adénocarcinome primitif du poumon, l'adénocarcinome polymorphe de bas grade, le carcinome épithélial myoépithélial, une métastase pulmonaire d'un CAK salivaire.

Points importants à retenir

- Les CAK sont constitués d'une double population cellulaire, épithéliale et myoépithéliale.
- Les CAK ont un comportement souvent agressif, malgré l'absence d'atypies cytonucléaires.
- La chirurgie est délicate car ce sont des tumeurs mal limitées dont il est difficile de faire une exérèse complète. Le risque de récurrence est grand.
- Il existe un grade histologique, les formes d'architecture solide sont associées à un moins bon pronostic.

REFERENCES

- [1] Aubry MC, Heinrich MC, Molina J, Lewis JE, Yang Ping, Cassivi SD, Corless CL. Primary adenoid cystic carcinoma of the lung, absence of KIT mutation. *Cancer* 2007;110:2507-10.
- [2] Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Head and neck pathology. In: WHO classification of tumours. Lyon: IARC Press, 2005.
- [3] Ellis GI, Auclair Pl. Tumors of the major salivary glands. Atlas of Tumor Pathology, third series, Fascicle 17. Washington, Dc: Armed Forces Institute of Pathology, 1996.
- [4] Masih I, Porter G, Porter S, Clarke R, Sidhu P, Harney J, McCarthy A, Convery R. Primary adenoid cystic carcinoma of the bronchus in a female teenager. *BMJ case report*. 2010; 29
- [5] Molina JR, Aubry MC, Lewis JE, Wampfler J, Williams BA, Midthun DE, Ping Yang, Cassivi S. Primary salivary gland-type lung cancer *Cancer* 2007;110:2253-9.
- [6] Tomaszewski JF, Cagle PT, Farver CF, Fraire AE. Dail Hammar's Pulmonary Pathology. New-York :Springer, 2008.
- [7] Travis D, Brambilla E, Müller-Hermelink HR, Harris CC. Tumors of the lung, pleura, thymus and heart. In : WHO classification of tumours. Lyon: IARC Press, 2004.

Cas N°08 Cécile Badoual

Hôpital Européen G Pompidou, APHP, Paris

Renseignements cliniques

Patiente de 56 ans tabagique. Antécédent récent de colectomie pour adénocarcinome. Nodule proximal du lobe inférieur gauche. Lobectomie pulmonaire inférieure gauche et curage ganglionnaire.

Diagnostic

Carcinome muco-épidermoïde (CME)

Description macroscopique

Le lobe comporte une lésion nodulaire de 2,8 cm de grand axe, faisant saillie dans une bronche distale, à distance de la recoupe bronchique, à distance de la plèvre. Lésion d'aspect jaunâtre, bien limitée, à centre hémorragique.

Description histologique

Le CM est constitué de cellules épidermoïdes non kératinisantes, de cellules de morphologie intermédiaire et de cellules muco-sécrétantes, soulignées par les colorations de bleu alcian et PAS. Il y a peu d'atypies cytonucléaires et peu de mitoses. Ces différentes cellules s'agencent en lobules souvent kystisés et séparés par des travées conjonctives fibreuses plus ou moins denses. La tumeur se développe dans et autour de bronches périphériques et infiltre le parenchyme pulmonaire en restant relativement bien limité. Il n'y a pas d'emboles tumoraux. Il n'y a pas d'infiltration pleurale. L'étude immuno-histochimique montre que les cellules tumorales expriment la cytokératine 7. Les cellules épidermoïdes et intermédiaires expriment les cytokératines 5/6. Il n'y a pas d'expression du TTF1 ni de la cytokératine 20.

Commentaires

En pathologie pulmonaire, c'est le sous-type de carcinome de type glande salivaire le plus fréquent avec le carcinome adénoïde kystique. Il représente moins de 1% des tumeurs pulmonaires (environ 0,2%). Le sexe ratio est de 1. Le CME s'observe de 3 à 78 ans, cependant, 50% des cas s'observent chez des patients de moins de 30 ans. Le CME représente 10% des tumeurs primitives pulmonaires chez l'enfant. Les caucasiens semblent être plus souvent concernés que les patients de race noire. Il n'a pas été retrouvé de relation avec le tabagisme. Le CME est une tumeur des glandes péri-bronchiques, le plus souvent autour des bronches de gros calibre (lobaires et segmentaires). Certaines tumeurs ont une extension intra bronchique, elles sont alors polypoïdes ou sessile. Macroscopiquement, les CME sont bien délimités. Des calcifications peuvent être décrites, ainsi que d'exceptionnelles cavitations.

Trois types cellulaires, en proportion variable, composent cette tumeur : les cellules intermédiaires, de taille moyenne, au cytoplasme éosinophile ; les cellules à mucus, cylindriques à pôle muqueux ouvert ; les cellules malpighiennes, de grande taille au cytoplasme éosinophile avec une différenciation kératosique focale, et peu abondante. La proportion de ces trois types cellulaires varie d'une tumeur à l'autre mais aussi au sein d'une même tumeur. Plusieurs systèmes de grading ont été proposés pour les CME des glandes salivaires. Pour les glandes salivaires, celui retenu par l'OMS est similaire à celui proposé par Goode et al. et il est applicable dans les autres localisations

- CME de bas grade : les cellules mucosécrétantes sont prédominantes (>50%), bordant souvent des kystes. Les cellules malpighiennes sont bien différenciées et les cellules intermédiaires sont rares. Leurs noyaux sont réguliers et les mitoses sont rares.

- CME de haut grade : Moins de 10% des cellules sont mucosécrétantes, les cellules malpighiennes ou intermédiaires sont prédominante. On observe des mitoses et des irrégularités nucléaires marquées.

-CME de grade intermédiaire : Il s'agit de tumeur présentant des caractéristiques intermédiaires entre les deux types précédents.

Les cellules tumorales sont toujours marquées par les marqueurs épithéliaux cytokératine (AE1/AE3 et pour les cellules intermédiaires et malpighiennes CK5/6) et EMA, le marquage des cellules par la vimentine, l'actine musculaire lisse et la PS100 est inconstant. Les cellules intermédiaires et malpighiennes sont le plus souvent p63+.

Les cellules tumorales sont TTF1-, le marquage avec CK7 est inconstant. La plupart des CME expriment EGFR sans qu'aucune mutation d'un domaine thyrosine kinase ne soit retrouvé.

Les carcinomes de bas grade sont de bon pronostic avec un risque métastatique de 5%. De façon générale les patients avec des CME opérés ont une survie à 10 ans de 87%.

Des translocations peuvent être retrouvées sur tous les chromosomes, mais elles sont le plus souvent retrouvées sur les chromosomes 1, 5, 7 et 11. Une translocation t(11 ;19)(q21 ;p13) est présente dans certains CME générant un transcrite de fusion MECT1-MAML2, responsable d'une altération de la voie *Notch*.

Cela a permis d'établir un sous-groupe de tumeurs au pronostic particulièrement favorable.

Les diagnostics différentiels sont le carcinome épidermoïde peu différencié, dans les formes où les cellules mucosécrétantes sont très rares, et le carcinome adénosquameux qui comporte un contingent de carcinome épidermoïde vrai associé à un contingent d'adénocarcinome. Les métastases pulmonaires des CME sont indissociables, sur le plan histologique des CME pulmonaires primitifs

Points importants à retenir

- En pathologie pulmonaire, même s'il s'agit d'un diagnostic peu fréquent, il faut savoir évoquer le diagnostic de CME devant une tumeur péribronchique, constituée d'un triple contingent cellulaire (glandulaire, intermédiaire et épidermoïde).
- Savoir penser au CME devant une tumeur peu différenciée exprimant CK5/6 et p63 et s'atteler à rechercher des cellules muco-sécrétantes.
- Il existe plusieurs grades de CME qui sont associés à une évolution différente.

REFERENCES

- [1] Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Head and neck pathology. In: WHO classification of tumours. Lyon: IARC Press, 2005.
- [2] Kitada M, Matsuda Y, Sato K, Hayashi S, Ishibashi K, Miyokawa N, Sasajima T. Mucoepidermoid carcinoma of the lung : a case report. J Cardiothor Surg 2011;6:1-3.
- [3] Liu X, Adams A Mucoepidermoid carcinoma of the bronchus. Arch Pathol Lab Med 2007;131:1400-4.
- [4] Macareno R, Uphoff T, Gilmer HF, Jekins RB, Thibodeau S, Lewis JE, Molina J, Aubry MC. Salivary gland-type lung carcinomas : an EGFR immunohistochemical, molecular genetic, and mutational analysis study. Mod Pathol .2008;21:1168-75.
- [5] Molina JR, Aubry MC, Lewis JE, Wampfler J, Williams BA, Midthun DE, Ping Yang, Cassivi S. Primary salivary gland-type lung cancer. Cancer 2007;110:2253-9.
- [6] Singh A, Pandley K, Pant NK. Cavitory mucoepidermoid carcinoma of lung with metastases in skeletal muscles as presenting features: A case report and review of the literature. J Cancer Res Ther 2010;6:350-2.
- [7] Travis D, Brambilla E, Müller-Hermelink HR, Harris CC. Tumors of the lung, pleura, thymus and heart. In : WHO classification of tumours. Lyon: IARC Press, 2004.