



**HAL**  
open science

## SCCOHT/tumeur rhabdoïde ovarienne : à propos d'un cas

Rémi Bourgoïn, Françoise Cornelis, Julien Masliah-Planchon, Catherine Genestie, Marick Laé

### ► To cite this version:

Rémi Bourgoïn, Françoise Cornelis, Julien Masliah-Planchon, Catherine Genestie, Marick Laé. SCCOHT/tumeur rhabdoïde ovarienne : à propos d'un cas. *Annales de Pathologie*, 2019, 39, pp.357 - 363. 10.1016/j.annpat.2019.02.005 . hal-03487567

**HAL Id: hal-03487567**

**<https://hal.science/hal-03487567v1>**

Submitted on 20 Jul 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## **CAS ANATOMO-CLINIQUE**

### **Annales de pathologie**

#### **Titre :**

SCCOHT/ tumeur rhabdoïde ovarienne : A propos d'un cas

#### **Title**

SCCOHT/ ovarian rhabdoid tumor: A case report

#### **Nom des auteurs / adresse postale :**

**Rémi Bourgoïn<sup>1,2</sup>, Françoise Cornelis<sup>2</sup>, Julien Masliah-Planchon<sup>3</sup>, Catherine Genestie<sup>4</sup>, Marick Laé<sup>1,5</sup>**

<sup>1</sup> Service de Pathologie, Institut Curie-Paris, 26 rue d'Ulm, 75248 Paris, France

<sup>2</sup> Service de Pathologie, Hôpital Lariboisière, 2 Rue Ambroise Paré, 75475 Paris, France

<sup>3</sup> Service de Génétique, Institut Curie-Paris, 26 rue d'Ulm, 75248 Paris, France

<sup>4</sup> Service de Pathologie, 114 rue Edouard Vaillant, 94805 Gustave Roussy, France

<sup>5</sup> Service de Pathologie, Centre Henri Becquerel, INSERM U1245, UniRouen Normandie Université,  
Rue d'Amiens Rouen, France

#### **Auteur correspondant :**

Rémi Bourgoïn, Service de Pathologie, Institut Curie-Paris, 26 rue d'Ulm, 75248 Paris, France  
bourgoïn.remi@gmail.com

## **MOTS CLES**

**SCCOHT; *SMARCA4*/ BRG1; tumeur rhabdoïde; consultation d'oncogénétique; complexe SWI/SNF; EZH2**

## **KEYWORDS**

**SCCOHT; *SMARCA4*/ BRG1; rhabdoid tumor; oncogenetic consultation; SWI/SNF complex; EZH2**

## **Déclarations d'intérêts**

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

## **Résumé**

Nous rapportons l'observation d'une patiente de 22 ans consultant pour des douleurs abdomino-pelviennes aiguës pour laquelle le diagnostic de « carcinome » à petites cellules de type hypercalcémiant (en anglais, small cell carcinoma of hypercalcemic type : SCCOHT) / "tumeur rhabdoïde ovarienne" a été posé.

Le « carcinome » à petites cellules de type hypercalcémiant est une tumeur rare et agressive survenant chez la femme jeune.

Le diagnostic de cette tumeur et la prise en charge doivent être rapides en raison de son agressivité. A travers cette observation, nous précisons les aspects épidémiologiques, diagnostiques, moléculaires et les discussions à propos de son appellation.

## **Summary**

We report the case of a 22-year-old patient with acute abdominopelvic pain. The diagnosis of hypercalcemic small cell carcinoma (SCCOHT) / ovarian rhabdoid tumor has been made. Small cell carcinoma of hypercalcemic type is a rare and aggressive tumor that occurs in young women.

The diagnosis of this tumor and the management must be rapid in view of its aggressiveness. Through this observation, we specify the epidemiological, diagnostic, molecular aspects and discussions about its name.

## **Introduction**

Le « carcinome » à petites cellules de type hypercalcémiant (en anglais, small cell carcinoma of hypercalcemic type : SCCOHT) / "tumeur rhabdoïde ovarienne" est une tumeur rare survenant chez la jeune femme avant la ménopause. Il s'agit d'une tumeur ovarienne de grande taille, unilatérale et agressive avec 50% de localisations péritonéales et une faible survie au diagnostic. Malgré son appellation, l'hypercalcémie est inconstante. Cette tumeur est caractérisée par une perte de l'expression de la protéine BRG1 en immunohistochimie. Cette protéine, codée par le gène *SMARCA4*, fait partie du complexe de remodelage de la chromatine SWI/SNF qui un régulateur épigénétique majeur.

Nous rapportons l'observation d'un « carcinome » à petites cellules de type hypercalcémiant chez une femme de 22 ans. A travers cette dernière, nous précisons les aspects épidémiologiques, diagnostiques, moléculaires et les discussions à propos de son appellation.

### **Cas clinique**

La patiente, âgée de 22 ans, nullipare, sans antécédents, consulte pour des douleurs pelviennes et une masse pelvienne. Au scanner, il existe une tumeur pelvienne suspecte de 20 cm de diamètre, hétérogène, à double contingent, tissulaire et liquidien, semblant à point de départ annexiel gauche. Il s'associe, une ascite et des nodules péritonéaux. La calcémie et les marqueurs sériques Beta-HCG, alpha-foetoprotéine, CA125 sont normaux. La laparotomie exploratrice met en évidence une tumeur ovarienne gauche, des nodules péritonéaux au niveau de la fosse iliaque droite, de l'iléon, du cul de sac de Douglas et de l'épiploon, une ascite. L'annexe controlatérale est normale. Un diagnostic de tumeur maligne peu différencié est posé lors de l'examen extemporané. Une omentectomie et l'exérèse des nodules péritonéaux sont effectuées.

Macroscopiquement, la tumeur de 22 cm est solide, de couleur beige avec des remaniements hémorragiques, kystiques et nécrotiques.

L'analyse morphologique montre une tumeur développée aux dépens de l'ovaire, d'architecture diffuse et pseudo-folliculaire (Figures 1 et 2). Les cellules tumorales sont le plus souvent de taille petite à moyenne, monotones, au noyau hyperchromatique et finement nucléolé, au cytoplasme peu abondant plus ou moins clarifié (Figure 3). Dans certains secteurs, on note des cellules très atypiques parfois de morphologie rhabdoïde (Figure 4). L'activité mitotique est élevée. Le liquide d'ascite contient de nombreuses cellules tumorales. Les nodules péritonéaux sont tumoraux. L'annexe controlatérale est indemne.

L'étude immunohistochimique montre une positivité des cellules tumorales pour les anticorps anti : AE1/AE3, EMA, CD99, CD10, CD56, inhibine (focalemment), calrétinine (focalemment), synaptophysine (focalemment). Les cellules tumorales sont négatives pour les anticorps anti- : CK7, CK20, CD45-RB, WT1-N, chromogranine-A, PS100, SALL-4, TTF1, RO, RP. Le Ki67 est à 60%.

Le phénotype fait discuter les diagnostics de sarcome d'Ewing et de tumeur à cellules de la granulosa de type adulte. L'absence de remaniement du gène *EWSR1* en FISH va à l'encontre du diagnostic de tumeur d'Ewing. L'absence d'expression de la protéine FOXL2 et de mutation du gène *FOXL2* n'est pas en faveur du diagnostic de tumeur de la granulosa.

L'analyse immunohistochimique complémentaire a montré une perte d'expression de BRG1 (protéine encodée par le gène *SMARCA4*) en présence de témoins internes positifs ce qui est en

faveur du diagnostic de « carcinome » ovarien à petites cellules de type hypercalcémiant (SCCOHT) / « tumeur rhabdoïde ovarienne ». (Figure 5). L'analyse d'autres protéines du complexe SWI/SNF montre une perte d'expression de BRM (protéine encodée par *SMARCA2*) sans perte d'expression d'INI1 (protéine encodée par *SMARCB1*).

Afin de confirmer le diagnostic de « carcinome » à petites cellules de type hypercalcémiant, une analyse moléculaire a été réalisée. Le séquençage de l'ADN tumoral par NGS sur bloc FFPE a mis en évidence une mutation somatique du gène *SMARCA4* à l'état homozygote (c.3229C>T ; p.Arg1077\*). Le séquençage de l'ADN constitutionnel par technique Sanger a identifié la même mutation du gène *SMARCA4* à l'état hétérozygote.

L'évolution clinique a été caractérisée par l'apparition d'une lésion intra-hépatique suspecte d'allure secondaire. La patiente a bénéficié d'une première chimiothérapie s'inspirant des protocoles pédiatriques des tumeurs rhabdoïdes avec lesquelles les SCCOHT partagent quelques similitudes biologiques (VDCy-IE : Vincristine, Doxorubicine, Cyclophosphamide, Ifosfamide, Etoposide) et une deuxième ligne de chimiothérapie (« EpSSG-NRSTS 2005 », un protocole pédiatrique pour les sarcomes localisés hors rhabdomyosarcomes). Une chimiothérapie intrapéritonéale (CHIP) a été proposée devant la progression péritonéale et hépatique, mais la mauvaise tolérance hématologique des cures avec notamment l'apparition d'une aplasie fébrile ont limité les possibilités thérapeutiques. La patiente est décédée d'une évolution polymétastatique un an après le diagnostic.

## **Discussion**

Le « carcinome » à petites cellules de type hypercalcémiant, appelé « small cell carcinoma of hypercalcemic type » (SCCOHT), a été décrit par Scully en 1979 (1) et Dickersin en 1982 (2). Il s'agit d'une tumeur rare touchant les femmes jeunes de 24 ans d'âge moyen (4 mois – 44 ans) (3, 4). Elle se manifeste le plus souvent par une masse pelvienne comme dans notre observation. La tumeur est de grande taille (15 cm en moyenne), unilatérale dans 99% des cas et agressive avec 50% de localisations secondaires au diagnostic. La mortalité est de plus de 65% à 2 ans, avec une médiane de survie de 18 mois.

L'hypercalcémie paranéoplasique est inconstante (2/3 des cas), et rarement symptomatique (3, 4).

### *La morphologie*

Macroscopiquement, cette tumeur est en grande partie solide, de couleur beige, avec des remaniements kystiques, hémorragiques et nécrotiques.

Histologiquement, l'architecture est diffuse en nappes avec de rares nids, cordons ou travées et un aspect pseudo-folliculaire dans 80% des cas. Les cellules sont petites, rondes, monotones. Elles ont des noyaux hyperchromatiques et finement nucléolés. Leur cytoplasme est peu abondant plus ou moins clarifié. L'activité mitotique est augmentée. La nécrose tumorale est fréquente. Dans 50% des cas, il s'associe une composante à grandes cellules qui peut être focale, prédominante ou exceptionnellement exclusive (variante dite à grandes cellules d'aspect rhabdoïde). Les cellules tumorales ont des noyaux fortement atypiques avec un nucléole proéminent et un cytoplasme éosinophile en verre dépoli. Rarement, les cellules sont fusiformes ou clarifiées. Il existe, dans 10% des cas, des kystes bordés par un épithélium mucineux. Le stroma est peu abondant.

Morphologiquement, de par l'architecture diffuse ou pseudo-folliculaire, les diagnostics différentiels sont principalement le carcinome à petites cellules de type pulmonaire primitifs de l'ovaire ou métastatique et les tumeurs à cellules de la granulosa de type adulte ou juvénile. D'autres diagnostics différentiels peuvent être évoqués : tumeur germinale, carcinome indifférencié, sarcome d'Ewing, tumeur desmoplastique à petites cellules rondes, sarcome *CIC-DUX4*, mélanome, lymphome, sarcome du stroma endométrial ou la localisation secondaire d'un carcinome.

#### *L'immunohistochimie*

L'immunohistochimie, montrant une perte d'expression de la protéine BRG1, permet d'évoquer le diagnostic de SCCOHT et d'éliminer les diagnostics différentiels. L'immunohistochimie BRG1 doit être interprétée en présence de contrôles internes positifs tels que : les cellules endothéliales, les cellules inflammatoires, les fibroblastes, les cellules de la granulosa. Les cellules du stroma ovarien et les cellules thécales sont en revanche négatives ou faiblement positives. (5, 6, 7). L'immunophénotypage de ces tumeurs montre une expression des marqueurs épithéliaux (CKAE1/AE3, EMA, CK7), WT1-N, CD10, calrétinine, une expression possible des marqueurs neuroendocrines (chromogranine-A, synaptophysine, CD56), de SALL-4 (50%). L'inhibine, la PS100, la desmine, le TTF1, FOXL2 sont négatifs.

Dans tous les cas, une relecture dans le réseau d'expertise des tumeurs malignes rares de l'ovaire (TMRO) ou dans le réseau RRePS (réseau de référence en pathologie des sarcomes) est souhaitable.

#### *La biologie moléculaire*

La perte d'expression de BRG1 est le reflet d'une mutation inactivatrice du gène *SMARCA4* qui appartient au complexe SWI/SNF de remodelage de la chromatine (complexe BAF (BRG1/Brahma Associated Factors)). Ce complexe est requis pour la réplication, la réparation et l'activation transcriptionnelle de gènes réprimés dont la chromatine passe d'un état d'hétérochromatine à un état ouvert par modulation des nucléosomes. Il joue un rôle épigénétique majeur et a une fonction de suppresseur de tumeurs. Il est constitué de 10-15 sous-unités codées par 28 gènes dont *SMARCB1* (ou *BAF47*, *INI1*), *SMARCA4*, *SMARCA2*. Des mutations de ce complexe sont retrouvées dans environ 20% de tous les cancers.

Les SCCOHT sont caractérisées par un profil génétique simple avec des déséquilibres génomiques restreints au locus de *SMARCA4* en 19p12. Il s'agit typiquement de mutations non-sens, des délétions-insertions avec décalage du cadre de lecture, des mutations splice-site et plus rarement des mutations faux sens (6,8, 9). Ces mutations sont souvent accompagnées d'une perte hétérozygotie (LOH) de l'allèle sauvage.

Ces mutations sont présentes dans toutes les cellules tumorales indiquant leur rôle « driver » dans l'oncogenèse des SCCOHT.

Une mutation constitutionnelle est retrouvée dans 40 à 50% des cas (9,11). Les cas familiaux surviennent dans le syndrome de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes (RTPS2, OMIM 613325) (SCCOHT et rarement tumeur rhabdoïde du système nerveux ou des tissus mous)

#### *Sensibilité / Spécificité de l'IHC et de la biologie moléculaire.*

L'interprétation de l'immunohistochimie anti-BRG1 doit être précise et nécessite une absence complète de marquage des cellules tumorales avec un contrôle interne positif intact. Clarke et al., (10) décrit dans une étude et revue de la littérature (129 SCCOHT et 2600 diagnostics différentiels de tous types de tumeurs gynécologiques de sarcomes et de mélanomes) (11, 12, 13) une sensibilité de la perte de BRG1 en immunohistochimie de 94% et une spécificité proche de 100% (10). Concernant la spécificité, de rares adénocarcinomes ovariens à cellules claires (3,8%) et d'exceptionnels carcinomes indifférenciés de l'ovaire (4,5%) sont les seules autres tumeurs ovariennes à perdre l'expression de BRG1. Parmi les autres tumeurs gynécologiques, 1% des adénocarcinomes endométrioïdes de l'endomètre, 7.5% des sarcomes stromaux de l'endomètre, et 27% des carcinomes indifférenciés de l'endomètre présentent une perte d'expression de BRG1 (10).

Concernant la sensibilité, il a été rapporté d'exceptionnelles SCCOHT montrant une conservation de l'expression de BRG1 et une altération moléculaire de *SMARCA4* (10). Inversement,



d'exceptionnelles SCCOHT sans mutation de *SMARCA4* présentent une perte d'expression de BRG1, suggérant des altérations post-transcriptionnelles (6). Sur des prélèvements biopsiques, il convient d'être prudent pour poser le diagnostic de SCCOHT devant une tumeur présentant une perte d'expression de BRG1. En effet, les tumeurs de la granulosa adulte ou juvénile), ainsi que les tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes, les sarcomes d'Ewing et les tumeurs du stroma gonadique, peuvent avoir une expression de BRG1 hétérogène mais sans perte complète de l'expression de BRG1 (5, 10). Ces tumeurs n'ont pas de mutation de *SMARCA4*.

Voici un tableau récapitulatif des caractéristiques immunohistochimiques et moléculaires des SCCOHT et ses diagnostics différentiels :

	SCCOHT	Granulosa	Ewing/ Tumeur desmoplastique
<b>Immunohistochimie</b>			
	Perte d'expression de BRG1	Expression conservée de BRG1 (ou perte d'expression hétérogène)	Expression conservée de BRG1 (ou perte d'expression hétérogène)
	Expression conservée d'INI1	Expression conservée d'INI1	Expression conservée d'INI1
	Absence d'expression de FOXL2	Expression de FOXL2	Absence d'expression de FOXL2
<b>Biologie moléculaire</b>			
	Mutation <i>SMARCA4</i>	Mutation <i>FOXL2</i>	Remaniement <i>EWSR1</i>

Karnesis a montré que les analyses immunohistochimiques couplées de BRG1 et BRM (protéine *SMARCA2*) montrent une spécificité de 100% pour le diagnostic de SCCOHT (11). De très exceptionnelles SCCOHT présentent une perte d'expression d'INI1 et une mutation de *SMARCB1* (6).

L'identification d'une mutation de *SMARCA4* n'est pas spécifique de SCCOHT. Elles ont été décrites dans divers carcinomes tels que ceux du poumon, du pancréas, du sein, de l'endomètre et de la prostate et récemment dans le sarcome thoracique *SMARCA4* déficient (16).

*Questions de nomenclatures*

La catégorisation des SCCOHT dans les « *miscellaneous tumors* » dans la classification OMS 2014 des tumeurs gynécologiques (12) n'est pas satisfaisante mais reflète le fait que l'histogénèse des SCCOHT ne soit pas encore établie. Certains auteurs plaident pour une tumeur épithéliale, une tumeur germinale (13), une tumeur des cordons sexuels ou la rapproche des tumeurs rhabdoïdes (9,11,15).

Witkowski et al (9) ont postulé qu'il pourrait y avoir un lien de développement entre les tumeurs tératoïdes / rhabdoïdes atypiques extracrâniennes (AT / RT) et les SCCOHT par la morphologie focale rhabdoïde dans les contingents à grandes cellules et par le fait qu'un syndrome de prédisposition de la tumeur rhabdoïde familiale associée à la mutation *SMARCA4* a été décrit au cours des dernières années (14). La majorité des tumeurs rhabdoïdes étant associées néanmoins à la présence d'une mutation germinale de *SMARCB1*, un autre élément clé du complexe SWI / SNF.

Foulkes et al., (15) suggèrent que les SCCOHT soient renommées « tumeur rhabdoïde maligne de l'ovaire » arguant notamment que certaines nomenclatures pouvaient être déroutantes comme : « variante à grande cellule du carcinome à petites cellules de type hypercalcémiant sans hypercalcémie ». Karnesis relie également les SCCOHT aux tumeurs rhabdoïdes en raison de leur morphologie (cellules petites/rhabdoïdes), cytogénétique diploïde, altérations du complexe SWI/SNF et mauvais pronostic (11).

#### *Traitement et pronostic*

Les traitements sont proposés par les cliniciens membres du réseau de tumeurs malignes gynécologiques rares. En raison de la présence d'une mutation récurrente « driver » de *SMARCA4*, des protocoles de chimiothérapies sont inspirés des traitements des tumeurs rhabdoïdes. Actuellement, des essais thérapeutiques avec notamment des inhibiteurs de EZH2/PRC2 (répresseur transcriptionnel agoniste à SWI/SNF) sont en cours. (17,18).

Le stade TNM est le facteur prédictif le plus important et on identifie, dans les stades Ia, les facteurs de bon pronostic suivants : un âge > 30 ans, une calcémie pré-opératoire normale, une taille tumorale < 10 cm et une absence de grande cellule (3). L'analyse de plus grande série de 293 SCCOHT a montré que l'âge > 40 ans, le stage FIGO et le type de traitement (chimiothérapie à haut dose) sont les facteurs pronostiques les plus importants (19).

## **Conclusion**

Le « carcinome » à petites cellules de type hypercalcémiant (small cell carcinoma of hypercalcemic type : SCCOHT) est une tumeur rare et agressive survenant chez la femme jeune.

Cette entité également dénommée « tumeur rhabdoïde ovarienne » demeure classée comme « *miscellaneous ovarian tumors* » dans la Classification OMS 2014 des tumeurs gynécologiques et non dans les carcinomes. Son origine n'est pas déterminée (épithéliale, mésenchymateuse, germinale, neuroendocrine ?).

Le diagnostic est à évoquer devant une perte d'expression de BRG1 en immunohistochimie (sensible et spécifique) au niveau d'une tumeur gynécologique non classique surtout chez jeune patiente. Dans ce contexte, la perte d'expression concomitante de BRG1 et BRM est très spécifique des SCCOHT.

Il convient d'éliminer les principaux diagnostics différentiels que sont le carcinome à petites cellules de type pulmonaire, les tumeurs de la granulosa de type adulte et juvénile ainsi que les mélanomes, sarcomes, carcinomes.

L'identification une mutation « driver » récurrente (mutation biallélique de *SMARCA4*) dans les SCCOHT permet d'envisager de nouvelles approches thérapeutiques.

Une confirmation du diagnostic de SCCOHT est souhaitable par analyse du statut mutationnel somatique de *SMARCA4*. En présence d'une mutation somatique, il est primordial de proposer une consultation d'oncogénétique pour réalisation d'une analyse constitutionnelle, 40 à 50% des SCCOHT présentant une mutation germinale de *SMARCA4* (syndrome de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes).

Déclaration d'intérêts.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt.

## **Références**

Scully Tumors of the ovary and maldeveloped gonads, AFIP, 1979

- 1) Dickersin GR, Kline IW, Scully RE. Small cell carcinoma of the ovary with hypercalcemia: a report of eleven cases. *Cancer*. 1982;49:188–197
- 2) Young RH, Oliva E, Scully RE. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. A clinicopathological analysis of 150 cases. *Am J Surg Pathol*. 1994;18:1102–1116
- 3) Estel R, Hackethal A, Kalder M, Münstedt K. Small cell carcinoma of the ovary of the hypercalcaemic type: an analysis of clinical and prognostic aspects of a rare disease on the basis of cases published in the literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2011
- 4) Karanian-Philippe M, Velasco V, Longy M, Floquet A, Arnould L, Coindre JM, et al. *SMARCA4* (BRG1) loss of expression is a useful marker for the diagnosis of ovarian small cell carcinoma of the hypercalcemic type (ovarian rhabdoid tumor): a comprehensive analysis of 116 rare gynecologic tumors, 9 soft tissue tumors, and 9 melanomas. *Am J Surg Pathol*. 2015;39:1197–1205
- 5) Ramos P, Karnezis AN, Craig DW, Sekulic A, Russell ML, Hendricks WP et al. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type, displays frequent inactivating germline and somatic mutations in *SMARCA4*. *Nat Genet*. 2014 May;46(5):427-9.
- 6) Reisman DN, Sciarrotta J, Bouldin TW, Weissman BE, Funkhouser WK. The expression of the SWI/SNF ATPase subunits BRG1 and BRM in normal human tissues. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2005 Mar;13(1):66-74.
- 7) Jelinic P, Mueller JJ, Olvera N, Dao F, Scott SN, Shah R et al. Recurrent *SMARCA4* mutations in small cell carcinoma of the ovary. *Nat Genet*. 2014 May;46(5):424-6.
- 8) Witkowski L, Carrot-Zhang J, Albrecht S, Fahiminiya S, Hamel N, Tomiak E et al. Germline and somatic *SMARCA4* mutations characterize small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. *Nat Genet*. 2014 May;46(5):438-43.

- 9) Clarke BA, Witkowski L, Ton Nu TN, Shaw PA, Gilks CB, Huntsman D et al. Loss of *SMARCA4* (BRG1) protein expression as determined by immunohistochemistry in small-cell carcinoma of the ovary, hypercalcaemic type distinguishes these tumours from their mimics. *Histopathology*. 2016 Nov;69(5):727-738.
- 10) Karnezis AN, Wang Y, Ramos P, Hendricks WP, Oliva E, D'Angelo EJ et al. Dual loss of the SWI/SNF complex ATPases *SMARCA4/BRG1* and *SMARCA2/BRM* is highly sensitive and specific for small cell carcinoma of the ovary, hypercalcaemic type. *Pathol*. 2016 Feb;238(3):389-400.
- 11) Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young R (Eds.): *WHO Classification of tumors of the Female Reproductive Organs, Vol4*. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2014.
- 12) McCluggage WG, Witkowski L, Clarke BA, Foulkes WD. Clinical, morphological and immunohistochemical evidence that small-cell carcinoma of the ovary of hypercalcaemic type (SCCOHT) may be a primitive germ-cell neoplasm. *Histopathology*. 2017 Jun;70(7):1147-1154.
- 13) Schneppenheim R, Frühwald MC, Gesk S, Hasselblatt M, Jeibmann A, Kordes U et al. Germline nonsense mutation and somatic inactivation of *SMARCA4/BRG1* in a family with rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Am J Hum Genet*. 2010 Feb 12;86(2):279-84.
- 14) Foulkes WD, Clarke BA, Hasselblatt M, Majewski J, Albrecht S, McCluggage WG et al. No small surprise - small cell carcinoma of the ovary, hypercalcaemic type, is a malignant rhabdoid tumour. *Pathol*. 2014 Jul;233(3):209-14.
- 15) Le Loarer F, Watson S, Pierron G, de Montpreville VT, Ballet S, Firmin N et al. *SMARCA4* inactivation defines a group of undifferentiated thoracic malignancies transcriptionally related to BAF-deficient sarcomas. *Nat Genet*. 2015 Oct;47(10):1200-5.

- 16) Chan-Penebre E, Armstrong K, Drew A, Grassian AR, Feldman I, Knutson SK et al. Selective Killing of SMARCA2- and SMARCA4-deficient Small Cell Carcinoma of the Ovary, Hypercalcemic Type Cells by Inhibition of EZH2: In Vitro and In Vivo Preclinical Models. *Mol Cancer Ther.* 2017 May;16(5):850-860.
- 17) Kim KH1, Kim W, Howard TP, Vazquez F, Tsherniak A, Wu JN et al. SWI/SNF-mutant cancers depend on catalytic and non-catalytic activity of EZH2. *Nat Med.* 2015 Dec;21(12):1491-6.
- 18) Witkowski L, Goudie C, Ramos P, Boshari T, Brunet JS, Karnezis AN et al. The influence of clinical and genetic factors on patient outcome in small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. *Gynecol Oncol.* 2016 Jun;141(3):454-460.

## Iconographie

Figure 1. Architecture diffuse en nappe sans stroma (coloration HES, x10).

Diffuse pattern (hematein-eosin-safran staining, x10)

Figure 2. Architecture pseudo-folliculaire (coloration HES, x10).

Pseudofollicular pattern (hematein-eosin-safran staining, x10)

Figure 3. Cytologie plutôt monotone. Noyaux finement nucléolés. Cytoplasme peu abondant (coloration HES, x40).

Cytology rather monotonous. Nuclei finely nucleated. Scarce cytoplasm (hematein-eosin-safran staining, 40)

Figure 4. Variante à grandes cellules avec un aspect rhabdoïde : noyaux fortement atypique, nucléole proéminent, cytoplasme éosinophile en verre dépoli au sein d'un stroma myxoïde ou œdémateux (coloration HES, x40).

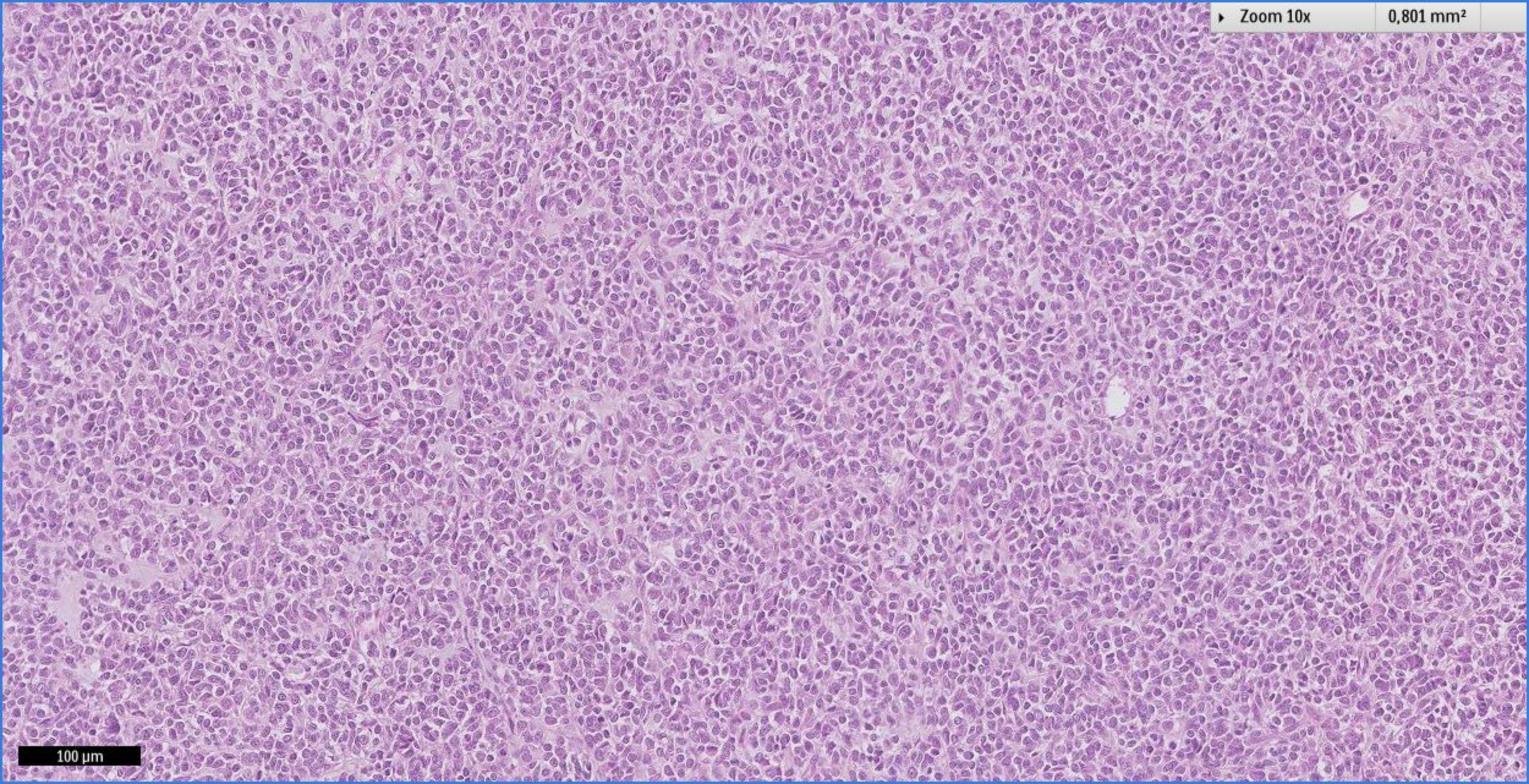
Large-cell variant with a rhabdoid features: strongly atypical nuclei, prominent nucleolus, abundant and eosinophilic cytoplasm within a myxoid or edematous stroma (hematein-eosin-safran staining, x40)

Figure 5. Immunomarquage par l'anticorps anti-BRG1 : perte d'expression dans les noyaux tumoraux. Notez le marquage conservé dans les cellules normales (coloration HES, x20).

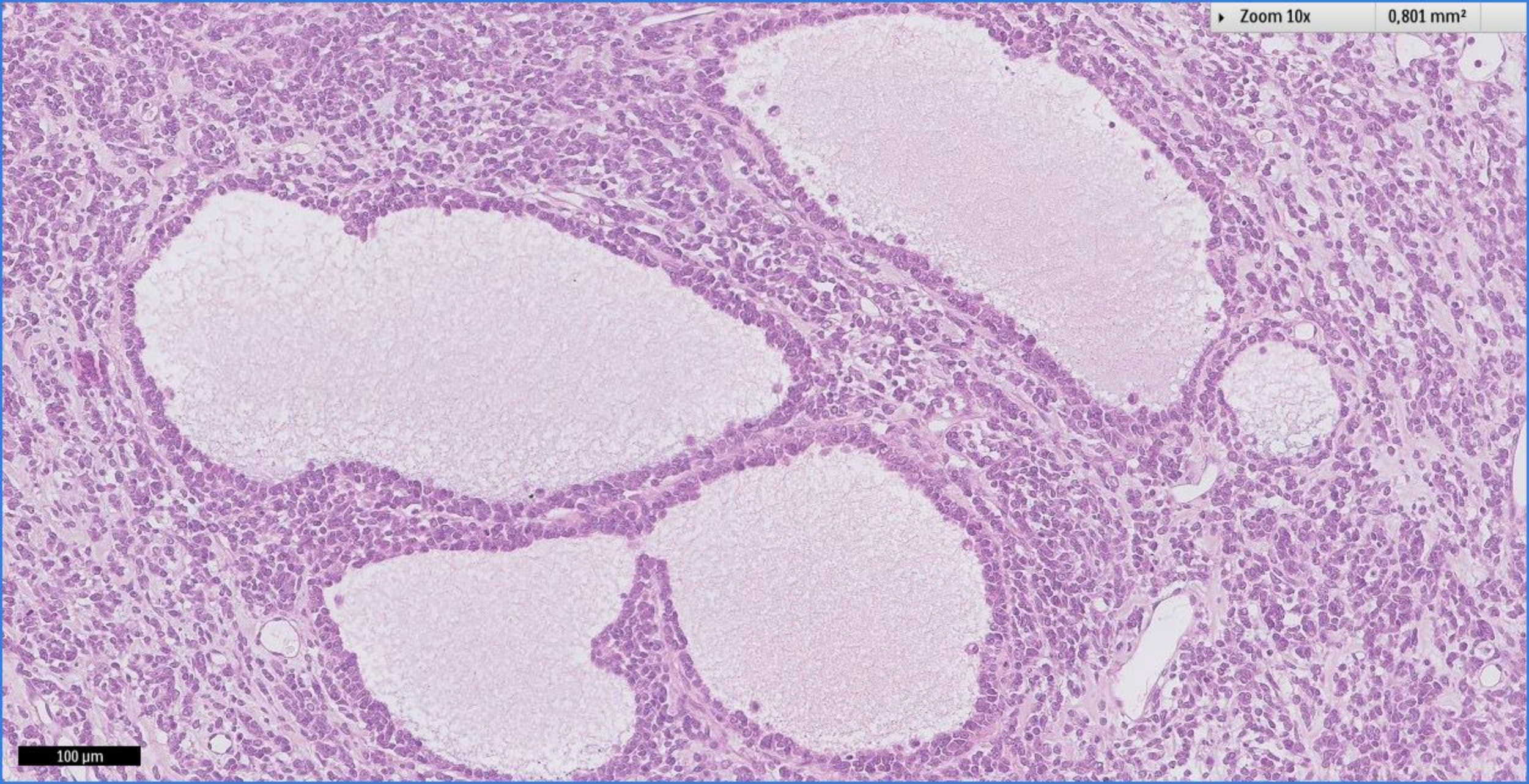
Immunohistochemistry with anti-BRG1 : loss of expression by tumor nuclei. Note the positive internal controls. (hematein-eosin-safran staining, x20).







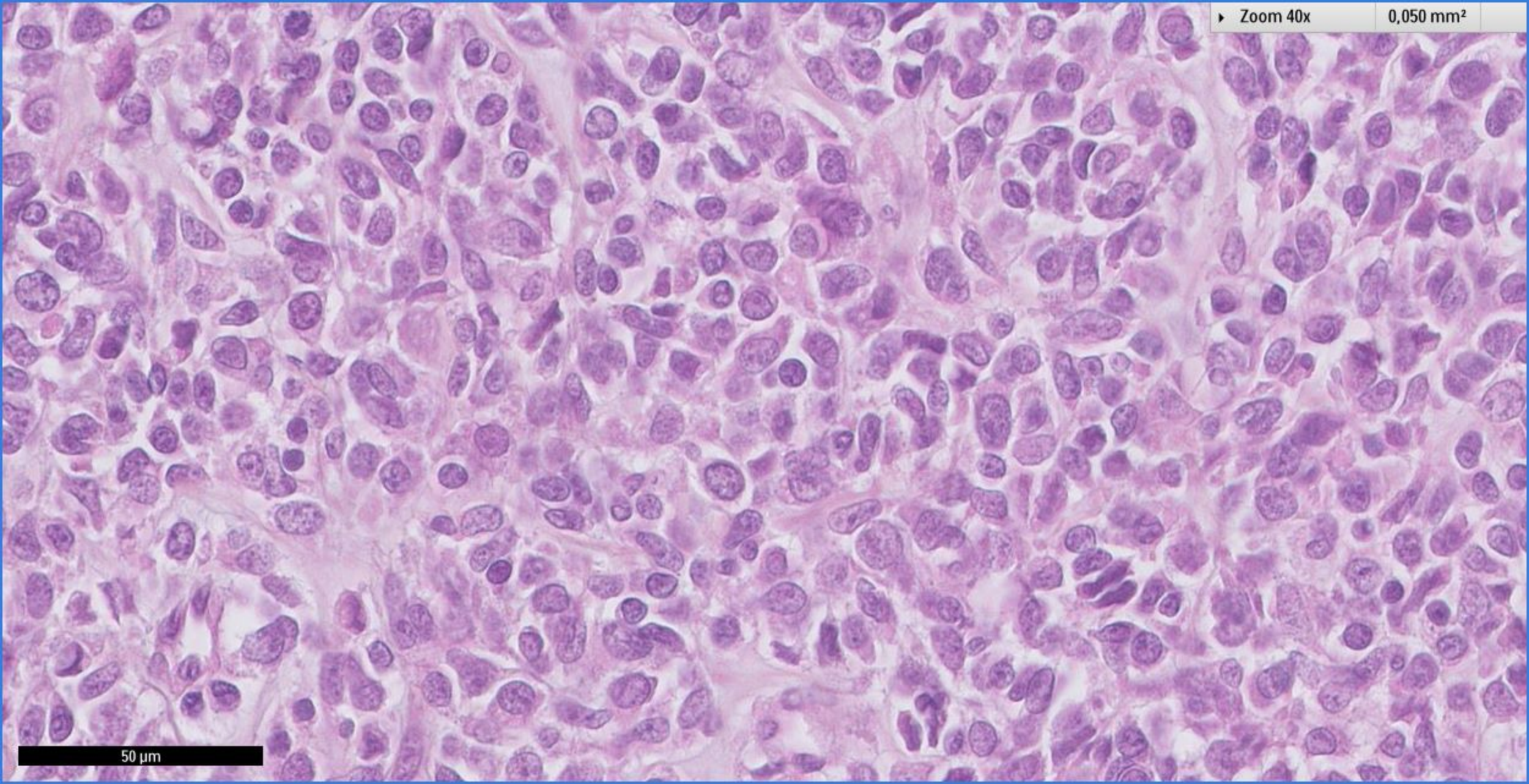






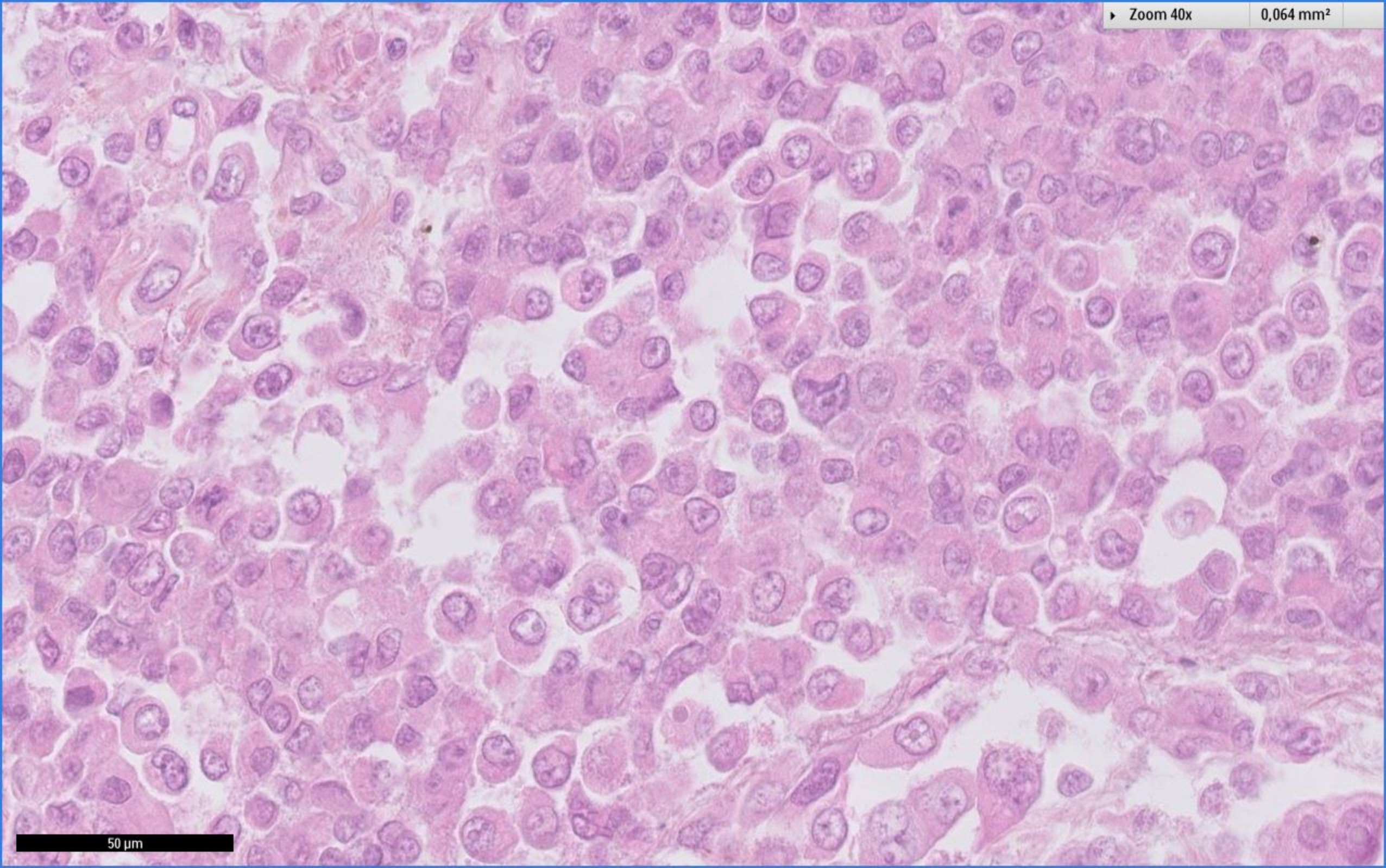
Zoom 40x

0,050 mm<sup>2</sup>

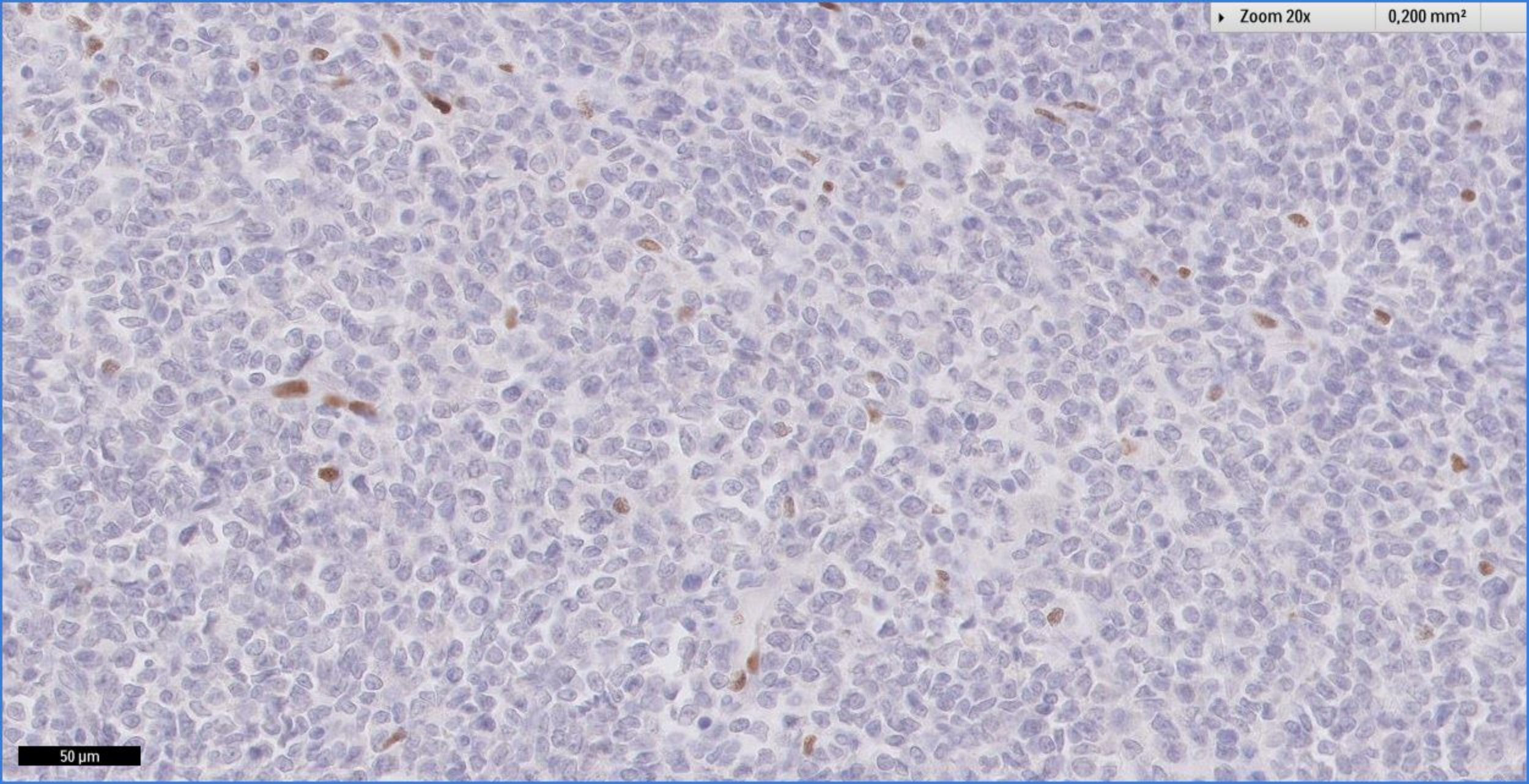


50 μm









50 μm