



**HAL**  
open science

## Aspects morphologiques et moléculaires des tumeurs malignes associées à une dérégulation des complexes BAF

Mégane Le Quang, Dominique Ranchère-Vince, Francois Le Loarer

► **To cite this version:**

Mégane Le Quang, Dominique Ranchère-Vince, Francois Le Loarer. Aspects morphologiques et moléculaires des tumeurs malignes associées à une dérégulation des complexes BAF. *Annales de Pathologie*, 2019, 39, pp.399 - 413. 10.1016/j.annpat.2019.05.001 . hal-03488663

**HAL Id: hal-03488663**

**<https://hal.science/hal-03488663v1>**

Submitted on 21 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

## Aspects morphologiques et moléculaires des tumeurs malignes associées à une dérégulation des complexes BAF

### Pathological and molecular features of malignancies underlined by BAF complexes inactivation

Mégane Le Quang (1,2), Dominique Ranchère-Vince (3), Francois Le Loarer (1,2,4)

1 Institut Bergonie, Département de Biopathologie, Bordeaux, France

2 Université de Bordeaux, Talence, France

3 Centre Léon Bérard, Département de Biopathologie, Lyon, France

4 INSERM U1218, ACTION, Bordeaux, France

#### Résumé :

Les complexes BAF sont des complexes multiprotéiques régulant l'expression des gènes dont les sous-unités les plus connues en cancérologie sont *SMARCB1*, *SMARCA4*, *ARID1A/1B* et *PBRM1*. Ils ont un rôle suppresseur de tumeurs et sont fréquemment inactivés dans les cancers, en particulier dans les sarcomes et tumeurs du système nerveux central. Leur inactivation récurrente indique leur rôle initiateur dans la tumorigénèse de certaines tumeurs comme *SMARCB1* dans les tumeurs malignes rhabdoïdes ou *SMARCA4* dans les carcinomes à petites cellules de l'ovaire avec hypercalcémie. Ces tumeurs sont morphologiquement similaires, constituées de nappes de cellules tumorales pourvues de noyaux vésiculeux monomorphes et fortement nucléolés. Leurs profils génétiques sont diploïdes dépourvus d'altérations de nombre de copies des gènes. D'autres tumeurs, distinctes des tumeurs rhabdoïdes, ont une signature mésenchymateuse mais sont génétiquement plus complexes comme les sarcomes épithélioïdes, les sarcomes thoraciques *SMARCA4*-déficients.

L'inactivation des complexes BAF survient par mutation, délétion ou plus rarement par translocation, comme dans les carcinomes médullaires du rein et les synoviosarcomes.

Certaines tumeurs sont associées à des altérations fréquentes -mais non constantes- des complexes définissant des variants ou sous-types tumoraux comme les tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques épithélioïdes et les chordomes peu différenciés.

Enfin, certaines tumeurs sont associées à de faibles fréquences mutationnelles reflétant leur acquisition tardive dans la tumorigénèse avec l'exemple des carcinomes dédifférenciés, en particulier colo-rectaux, pulmonaires et utérins, corrélant avec des contingents d'architecture solide et une cytologie rhabdoïde.

Les altérations des complexes BAF corrént avec des aspects morphologiques reconnaissables par le pathologiste, ouvrant des perspectives diagnostiques et potentiellement thérapeutiques.

**Mots clés :** tumeur maligne rhabdoïde ; *SMARCA4* ; *SMARCB1* ; carcinome à petites cellules avec hypercalcémie de l'ovaire ; sarcome épithélioïde

#### Abstract:

BAF complexes are chromatin remodelling complexes made up of 15 subunits which overview transcription regulation. A subset of their subunits are notoriously linked to cancer, with the examples of *SMARCB1*, *SMARCA4*, *ARID1A/1B* and *PBRM1*. The complexes act as tumor suppressor

genes, commonly mutated in a wide array of malignancies with an overrepresentation of sarcomas and tumors of the central nervous system. The recurrent inactivation of their genes points towards their driving role in the tumorigenesis of SMARCB1 in malignant rhabdoid tumors and SMARCA4 in small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. These tumors are morphologically similar composed of solid sheets of cells displaying vesicular nuclei dotted with clear chromatin and conspicuous nucleoli. Genomically, they share simple diploid profiles with no other alterations than in the culprit gene. Other mesenchymal tumors, distinct from malignant rhabdoid tumors are associated with BAF alterations, namely epithelioid sarcomas, *SMARCA4*-deficient thoracic sarcomas.

BAF subunits are mostly inactivated through mutations or deletions but also occur through translocations in medullary carcinoma of the kidney and synovial sarcomas.

Apart from tumors displaying recurrent alterations of the complexes, some variants or tumor variants display BAF alterations, including epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumors and poorly differentiated chordomas.

Lastly, some malignancies display low frequency of BAF alterations, in keeping with their passenger role in tumorigenesis with the example of dedifferentiated carcinomas, especially in colon, lung and uterus.

BAF complexes alterations correlate with morphological features recognizable by microscopy, paving the way for their routine diagnosis and potential therapeutic prospects.

**Key words** : Rhabdoid tumors ; SMARCA4 ; SMARCB1 ; Small cell carcinomas of the ovary ; hypercalcemic type ; epithelioid sarcoma

## Introduction

Les complexes BAF (BRG1/Brahma Associated factors, appelés SWI/SNF chez la levure) ont des fonctions de suppresseurs de tumeurs mises en évidence pour la première fois dans les tumeurs malignes rhabdoïdes [1]. La dérégulation des différentes sous-unités de ces complexes a depuis été identifiée dans une grande variété de tumeurs dont la fréquence globale de 20% est comparable à celle du gène suppresseur de tumeurs *TP53* [2, 3]. Figure 1.

Les complexes BAF dits de « remodelage de la chromatine » régulent la transcription de l'ADN en modulant la position des nucléosomes sur l'ADN. Ils orchestrent ainsi la différenciation cellulaire et régulent les propriétés « souches » des cellules [4]. Ces complexes sont constitués de l'assemblage de 10 à 15 sous-unités, codées par 28 gènes dont l'assortiment combinatoire est à l'origine d'une très grande diversité dans leur composition [5].

La sous-unité *SMARCB1* (ou *BAF57*, *INI1*), sous-unité constante des complexes BAF, a été la première associée au cancer avec l'identification de mutations inactivatrices récurrentes dans les tumeurs malignes rhabdoïdes (tératomes atypiques/tumeurs rhabdoïdes, AT/RT selon l'ancienne dénomination) [1]. Depuis, des mutations ont été identifiées dans tous les gènes codant les différentes sous-unités, dont la répartition et les fréquences varient selon les tissus concernés [2]. Les sous-unités *SMARCB1*, *SMARCA4*, *ARID1A/1B* et *PBRM1* sont ainsi nettement surreprésentées

parmi tous les gènes [2]. Le paysage mutationnel de ces gènes varie aussi d'un tissu à l'autre : par exemple, les mutations de *SMARCA4* se concentrent au niveau ovarien et thoracique.

D'un point de vue moléculaire, les altérations des complexes BAF peuvent être constantes et bi-alléliques jouant un rôle driver et initiateur dans la tumorigénèse[6]. Dans d'autres types tumoraux, elles surviennent à faible fréquence, le plus souvent à l'état hétérozygote représentant des altérations « passager » secondaires survenues tardivement durant la tumorigénèse.

Cette mise au point synthétise les aspects morphologiques et moléculaires des tumeurs malignes associées à des altérations des complexes BAF, en distinguant les différentes catégories selon leur rôle supposé dans la tumorigénèse.

## I. Tumeurs avec mutations récurrentes « driver » des complexes BAF

### Tumeurs malignes rhabdoïdes (MRT)

Ces tumeurs sont aujourd'hui regroupées sous le nom de tumeurs malignes rhabdoïdes mais des appellations distinctes étaient auparavant utilisées selon leur localisation : AT/RT dans le système nerveux central, tumeur rhabdoïde du rein (RTK) et MRT dans les tissus mous [7].

Environ 95% des MRT sont associées à des inactivations de *SMARCB1* situé en 22q11 [8]. Ces tumeurs agressives sont associées à des médianes de survie de 13 mois [7]. Typiquement elles se développent chez l'enfant âgé de moins de 1 an (avec possible développement *in utero*) mais peuvent survenir à tout âge [9].

Leur nom dérive de leur aspect morphologique « rhabdoïde », consistant en une densification éosinophile paranucléaire comme observée dans les rhabdomyoblastes. En réalité, ce aspect n'est non seulement pas spécifique mais surtout inconstant et focal [10]. Typiquement, les MRT sont constituées de plages syncytiales de cellules tumorales au cytoplasme restreint pouvant même prendre l'aspect de « cellules rondes » [11]. De façon caractéristique ; les cellules arborent des noyaux vésiculeux monomorphes à chromatine claire ponctuée d'un volumineux nucléole. **Figure 2.**

Ces tumeurs expriment de façon focale les cytokératines et le CD34 et perdent l'expression nucléaire de *SMARCB1*, en accord avec l'inactivation du gène. Le marquage *SMARCB1* peut être difficile à interpréter du fait d'un bruit de fond cytoplasmique variable qui peut être accentué suite à la dégradation cytoplasmique de la protéine tronquée. Les MRT expriment *SALL4* dans deux tiers des cas [12].

L'inactivation de *SMARCB1* résulte d'altérations bialléliques secondaires à des mutations inactivatrices, des délétions ou des duplications d'exons. Le deuxième hit peut aussi résulter d'une perte d'hétérozygotie [13]. Des altérations germinales sont retrouvées dans 35% des cas, mais seule une minorité est en fait héritée génétiquement, la plupart représentant un événement postzygotique [14]. La présence d'une mutation de *SMARCB1* dans la lignée germinale ou dans le tissu somatique définit le syndrome de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes de type 1 (RTPS1, OMIM 609322). Les individus atteints développent des MRT plus précocement, en moyenne à 6 mois d'âge.

Les MRT ont des profils génomiques remarquablement simples: ces tumeurs ont un des plus faibles taux mutationnel parmi les cancers : *SMARCB1* représente le seul gène muté dans leur génome [15] et elles ne comportent pas d'altération récurrente du nombre de copies (CNA) en dehors de celle du locus de *SMARCB1* [15, 16].

Les modèles murins de MRT ont permis d'établir que les MRT du système nerveux central dérivent des cellules progénitrices neurales [17-19].

L'étude des transcriptomes et méthylomes des MRT du système nerveux central a identifié trois sous-groupes fonctionnels corrélant avec des voies de signalisation activées distinctes, incluant les voies de la tyrosinase (impliquant MITF et la cyclineD1), de Sonic HedgeHog (en particulier les transcrits GLI) et de MYC [20-23]. Leur distinction en routine n'a pas encore d'implication thérapeutique démontrée. Les MRT de l'adulte ont des profils d'expression comparables aux cas pédiatriques [9].

Un variant génétique de MRT est associé à des mutations de *SMARCA4*[24]. *SMARCA4* code une des deux sous-unités ATPase des complexes BAF. L'implication de *SMARCA4*, alternative à *SMARCB1*, constitue un modèle unique liant les tumeurs malignes rhabdoïdes à un dysfonctionnement des complexes BAF. Ce variant *SMARCA4*-déficient est identique au MRT sur les plans morphologique, génomique et transcriptomique[25,26] mais semble associé à une évolution clinique plus agressive [27].

Les MRT de la selle turcique représenteraient un sous-groupe distinct, affectant principalement des adultes avec prédilection féminine, volontiers associées à une vascularisation hémangiopéricytaire. Elles seraient associées à des survies prolongées dues à de meilleures réponses aux traitements [28,29].

Au niveau des ventricules cérébraux, un groupe de tumeurs dites neuroépithéliales cribriformes (« CRINET ») ont été individualisées associées à un pattern architectural cribriforme et l'expression des marqueurs épithéliaux. Ces tumeurs comportent des inactivations somatiques de *SMARCB1* mais aussi parfois germinales et sont proches sur le plan moléculaire des tumeurs rhabdoïdes. Toutefois elles sont associées à des survies prolongées et leur nosologie exacte reste à déterminer [3].

### **Remarques pratiques relatives à l'interprétation de l'immunohistochimie anti-SMARCB1 (INI1 ou BAF47)**

Il s'agit d'un marquage nucléaire pour lequel la perte d'expression signe l'inactivation du gène codant la sous-unité. Des précautions doivent être respectées pour l'interprétation d'une perte d'expression en immunohistochimie, en prenant en compte la présence d'un marqueur interne d'expression et l'intensité du signal des cellules normales. Les marqueurs nucléaires sont en effet particulièrement sensibles l'état de nécrose cellulaire et sont moins robustes que les marqueurs membranaires. En situation pré-nécrotique, le signal immunohistochimique peut se trouver affecté. Il faut donc interpréter prudemment toute perte d'expression mosaïque si le prélèvement

est très nécrotique, les pertes mosaïques reflétant le plus souvent l'état de nécrose des cellules. Une perte d'expression considérée comme significative est diffuse et nette (en comparant l'intensité du signal avec celui des cellules normales dont l'expression doit être conservée).

### **Carcinomes à petites cellules de l'ovaire avec hypercalcémie (SCCOHT)**

Ces tumeurs, initialement classées dans la catégorie des carcinomes [30] ont été récemment reclassées en tumeurs malignes rhabdoïdes depuis qu'on sait qu'elles sont associées à des mutations récurrentes de *SMARCA4* [31-33]. Les SCCOHTs sont des tumeurs ovariennes uni ou bilatérales généralement diagnostiquées à un stade localement avancé, affectant de jeunes adultes avec pointe de fréquence dans les deuxième et troisième décennies [30].

Les SCCOHT partagent les mêmes caractéristiques cytologiques que les MRT, avec présence de noyaux vésiculeux monomorphes fortement nucléolés [28]. Les cellules tumorales se disposent en nappes solides interrompues par des plages nécrotico-hémorragiques. Ces tumeurs ont volontiers des aspects morphologiques plus hétérogènes que les MRT avec en particulier présence de zones pseudo-folliculaires et microkystiques [34]. La présence de foyers de cellules au cytoplasme rhabdoïde est rapportée dans la moitié des cas. Les SCCOHTs expriment constamment de façon hétérogène les cytokératines de large spectre et/ou l'EMA [35]. Elles comportent de façon quasi-constante une perte d'expression nucléaire de *SMARCA4* et de façon concomitante de *SMARCA2* [28,36].

L'inactivation de *SMARCA4* résulte d'altérations bialléliques résultant de mutations, délétions ou pertes d'hétérozygotie. Des altérations germinales sont retrouvées dans 50% des cas [31]. Les cas familiaux surviennent dans le cadre du syndrome de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes de type 2 (RTPS2, OMIM 613325), sous-tendu par des mutations germinales de *SMARCA4* prédisposant à la survenue de SCCOHT et rarement de MRT du système nerveux ou des tissus mous [37]. Comme les MRT *SMARCB1*-déficients, les SCCOHTs arborent des profils génétiques simples avec des déséquilibres génomiques restreints au locus de *SMARCA4* en 19p12 [28, 38]. De plus leur profil transcriptionnel et leur méthylome sont proches de ceux des MRT. Ces caractéristiques communes supportent la reclassification des SCCOHTs en "tumeur rhabdoïde maligne de l'ovaire"(MRTO) [38].

### **Les sarcomes utérins indifférenciés *SMARCA4*-déficients**

Un variant de tumeurs utérines associées à une inactivation de *SMARCA4* a été récemment décrit à partir d'une petite série de 5 cas de tumeurs morphologiquement semblables à des SCCOHT. Néanmoins, même si elles sont associées à des évolutions très agressives, ces tumeurs ont été observées uniquement chez des adultes [39]. Les auteurs suggèrent leur nature sarcomateuse du fait de l'absence d'expression des kératines et d'altérations du Mismatch repair system (MMR) mais écartent à priori qu'elles représentent un variant topographique de SCCOHT. Leur signification nosologique reste à déterminer.

### **Les sarcomes thoraciques *SMARCA4*-déficients (*SMARCA4*-DTS)**

Les SMARCA4-DTS sont des tumeurs malignes agressives se présentant sous la forme de masses médiastinales, médiastino-pulmonaires ou pleurales sous-tendues par des inactivations récurrentes de *SMARCA4* [28]. 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 mais ont été rapportées à tout âge en population adulte [38]. Elles sont morphologiquement identiques aux tumeurs rhabdoïdes SMARCB1- et SMARCA4-déficientes, présentant leur aspect cytologique très évocateur sous la forme de cellules tumorales aux noyaux vésiculeux monomorphes fortement nucléolés. Les cellules se disposent en plages solides interrompues par de la nécrose extensive [26]. Les cellules tumorales expriment focalement les cytokératines de large spectre (AE1/AE3 ou EMA) dans 85% des cas, CD34 et SALL4 sont exprimés dans 85% des *SMARCA4*-DTS [41,42]. **Figure 3.** Ces tumeurs ont en commun avec les MRT SMARCA4-déficientes et les SCCOHTs de perdre l'expression de la seconde sous-unité ATPasique des complexes, SMARCA2 (synonyme: BRM) sans que son mécanisme ne soit élucidé [28,43].

Le transcriptome des *SMARCA4*-DTS est proche de ceux des tumeurs rhabdoïdes et des SCCOHT : ce groupe de tumeurs est enrichi en facteurs de cellules souches embryonnaires et SOX2 est surexprimé dans 85% de ces tumeurs [42]. Les *SMARCA4*-DTS 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 : pour cette raison ces tumeurs de nature sarcomateuse ne sont pas assimilées aux tumeurs rhabdoïdes. Compte tenu de leurs caractéristiques proches, ces tumeurs pourraient néanmoins partager des cibles thérapeutiques communes.

### **Les sarcomes épithélioïdes**

Les sarcomes épithélioïdes (ES) sont des tumeurs conjonctives particulières par leur propension à disséminer au niveau ganglionnaire [44]. Ce sont des tumeurs agressives associées à des taux élevés de métastases et de récurrence locale (de 35% et 50%, respectivement). Les ES affectent typiquement les adultes d'âge jeune à moyen bien que toutes les tranches d'âge puissent être affectées à l'exception des nourrissons [45].

Les ES ont été historiquement divisés en deux sous-types, distal et proximal, selon leur présentation anatomoclinique. Les tumeurs de type distales sont superficielles, localisées aux extrémités avec fréquentes ulcérations de la peau. Ces tumeurs sont très remaniées avec présence de cellules tumorales fusiformes à épithélioïdes mêlées à des remaniements inflammatoires macrophagiques qui peuvent prédominer [44]. Le type proximal se présente de façon plus classique sous la forme de masses tumorales profondes et les cellules comportent des aspects épithélioïdes et rhabdoïdes. Leur distinction n'a pas d'intérêt pratique [46]. Ces deux sous-types partagent la même pathogénèse associée à la perte de *SMARCB1* [45,47].

Les ES expriment les cytokératines de manière diffuse et intense [45]. Le CD34 est exprimé dans 50 à 80% des cas [12,45]. Par définition, les ES perdent par définition l'expression de *SMARCB1* [48].

### **Figure 4.**

Dans ces tumeurs, la perte de *SMARCB1* est principalement secondaire à des délétions homozygotes pouvant être mises en évidence par FISH, aCGH ou amplification par multiplex

ligation probe amplification (MLPA) [49,50]. Des mutations et des translocations ont été rarement identifiées [51,52]. Le screening moléculaire est utile seulement en cas de statut *SMARCB1* ambigu à l'immunohistochimie : il peut exister un bruit de fond cytoplasmique rendant difficile d'affirmer la perte d'expression nucléaire. *SMARCB1* est localisé sur le bras 22q comme *EWSR1*: la présence d'une délétion de *SMARCB1* peut en imposer pour un réarrangement de *EWSR1* si une FISH break-apart est réalisée [53].

Les inactivations de *SMARCB1* sont somatiques dans les ES, mais un cas unique d'ES de type distal associé à une altération germinale a été rapporté [50].

Il peut être difficile de distinguer un ES d'une tumeur rhabdoïde qui sont proches morphologiquement. En population pédiatrique, amenant à privilégier du fait du critère d'âge le diagnostic de tumeur rhabdoïde. Le profil immunohistochimie peut aider à la distinction : les kératines sont exprimées diffusément dans les ES alors que SALL4 est négatif [12,54].

La distinction formelle entre ces 2 entités repose sur la génomique car les ES comportent des profils réarrangés distincts des profils plats des tumeurs rhabdoïdes [55]. Un variant vulvaire de ES a été individualisé, comportant des patterns morphologiques plus hétérogènes avec présence de secteurs myxoides et architecture cordonnaire ou trabéculaire le rapprochant des tumeurs myoépithéliales [56]. L'individualisation de ce variant n'a toutefois pas de portée pronostique ou thérapeutique.

## **II. Les tumeurs avec translocations récurrentes "driver" impactant les complexes BAF**

La dérégulation des complexes BAF peut être secondaire à une translocation altérant la composition des complexes.

### **Les carcinomes médullaires du rein (RMC)**

Les RMC sont des tumeurs rénales de haut grade très agressives associées à une dissémination métastatique précoce [57]. Les RMC se développent chez l'enfant et le jeune adulte, volontiers associés au trait drépanocytaire [58].

Les RMC peuvent avoir des patterns architecturaux variés, combinant le plus souvent des architectures tubulaire, solide ou réticulaire [58,59]. Les cellules tumorales présentent volontiers un cytoplasme rhabdoïde ou des aspects cytologiques nucléaires évocateurs des tumeurs rhabdoïdes. Les RMC présentent une expression variable pour les cytokératines [58]. La perte d'expression de *SMARCB1* est constante [59]. Dans ces tumeurs, l'inactivation de *SMARCB1* résulte d'une translocation déséquilibrée fusionnant *SMARCB1* à différents gènes partenaires en 3' conduisant à une protéine tronquée [60]. Leur transcriptome reste distinct de celui des MRT, ces tumeurs clusterisant parmi les carcinomes [26]. **Figure 5.**

### **Les synovialosarcomes (SS)**

Les SS sont des tumeurs mésoenchymateuses fusocellulaires malignes associées à des translocations *SS18-SSX* (plusieurs gènes homologues peuvent être alternativement impliqués en 3' comme *SSX1*, *SSX2*, *SSX4*)[61]. Le gène *SS18* code une sous-unité des complexes BAF et la protéine de fusion *SS18-SSX* provoque une instabilité du complexe BAF en s'y intégrant [62]. Il



s'ensuit une labilité d'expression des sous unités du complexe et en particulier de *SMARCB1* dont l'expression est atténuée ou absente dans les cellules tumorales dans près de deux tiers des cas [63,64]. **Figure 5.**

### **III. Sous-types de tumeurs associées à des altérations “driver” des complexes BAF**

Les tumeurs listées dans ce groupe présentent des altérations des complexes BAF corrélant à des sous-types ou variants tumoraux particuliers ayant des implications diagnostiques et/ou pronostiques.

#### **Les tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques épithélioïdes (MPNSTep)**

Les MPNSTep sont des sarcomes à phénotype nerveux de bas grade, distincts des MPNST conventionnelles. Les MPNSTep sont sporadiques, sans association rapportée avec les neurofibromatoses [65]. Ces tumeurs se développent principalement au niveau des extrémités (50%) et du tronc (25%) et peuvent être superficielles. Elles sont associées à des taux de récurrence locale de 29% et de métastase de 15%. Leur traitement repose sur une excision complète [65].

Sur le plan morphologique, elles sont composées de cellules épithélioïdes à rhabdoïdes pourvues d'un cytoplasme éosinophile abondant et de noyaux vésiculeux nucléolés avec atypies modérées à sévères. Les cellules adoptent une architecture multinodulaire découpée par des septas fibreux. Il existe fréquemment des foyers de nécrose tumorale et l'activité mitotique est évidente bien que restant limitée.

Les cellules tumorales expriment diffusément les marqueurs nerveux PS100 et SOX10 à la différence des MPNST conventionnelles. Sur le plan moléculaires, ces tumeurs ne sont pas associées aux mutations de *SUZ12* [66] mais présentent des délétions homozygotes de *SMARCB1* entraînant une perte d'expression de la protéine dans deux tiers des cas [47,65]. De façon exceptionnelles, les MPNSTep se développent au contact d'un nerf ou comportent un aspect hétérogène avec contingent bénin à type de schwannome épithélioïde (SCWep). Les SCWep constituent ainsi le principal diagnostic différentiel de ces tumeurs d'autant qu'ils sont associés à une perte d'expression de *SMARCB1* dans près de la moitié des cas et que certains d'entre eux comportent des atypies. **Figure 6.**

22% epSCWep présentent ainsi des atypies diffuses et une activité mitotique augmentée sans que ces caractéristiques corrélerent avec une évolution défavorable [67]. Certains auteurs ont proposé d'individualiser un groupe de SCWep dits atypiques, définis par des variations de taille nucléaire supérieure à 3 : 1 et une activité mitotique > 3M/10HPF qu'ils distinguent des MPNSTep en l'absence de nécrose tumorale et du fait de la présence d'une encapsulation [67]. Ces formes atypiques ne semblent pas associées à une évolution défavorable mais d'exceptionnelles cas reports rapportent des MPNSTep développés au sein de SCWep [65] et un cas de MPNSTep est rapporté par transformation maligne de schwannome chez un patient atteint d'un syndrome des schwannomes multiples [68].

Le mécanisme génétique à l'origine de la perte d'expression *SMARCB1* n'a pas encore été explorée dans ces tumeurs.

## **Méningiomes associés à des dérégulations des complexes BAF**

Ces tumeurs bien que bénignes comportent un potentiel d'agressivité locale.

### **Les méningiomes *SMARCB1*-déficients**

Des méningiomes surviennent chez 5% des patients atteints du syndrome des schwannomes multiples (schwannomatose) lié à des mutations germinales de *SMARCB1*. Dans ce contexte, les méningiomes perdent l'expression de *SMARCB1* mais ne comportent pas de particularité morphologique[69]. Des formes agressives de méningiomes avec morphologie épithélioïde et rhabdoïde ont été également décrites en dehors de tout contexte syndromique et corrélant parfois avec une perte d'expression de *SMARCB1*[10].

### **Méningiomes *SMARCE1*-déficients**

Une forme familiale de méningiomes multiples survenant en particulier au niveau spinal et crânial [70] est associée à des mutations germinales de *SMARCE1* [71]. Ces méningiomes sont associés à un phénotype à cellules claires. L'immunomarquage anti-*SMARCE1* corrèle bien avec le statut muté/inactivé de *SMARCE1*, supportant ainsi le diagnostic différentiel avec les méningiomes à phénotype clair survenant en dehors de ce contexte syndromique [72].

### **Les chordomes**

Les chordomes sont des tumeurs localement agressives dérivant des résidus notochordiaux, en majorité localisés en paraxial au niveau du sacrum ou de la base du crâne. Moins de 5% des chordomes affectent la population pédiatrique.

Ces tumeurs sont composées de cellules dites « physalliphores » dotées d'un cytoplasme vacuolisé clair en bulle de savon se disposant en travées ou en cordons dans un stroma myxo-hyalin. Les cellules tumorales expriment la protéine S100, les cytokératines et de façon spécifique la brachyurie.

Les chordomes dit peu différenciés présentent une architecture solide avec stroma restreint et les cellules tumorales ont un cytoplasme éosinophile plus abondant leur conférant un aspect épithélioïde [73]. Ces formes peu différenciées sont mitotiques et nécrotiques corrélant avec une évolution clinique agressive. Ces formes peu différenciées comportent des inactivations de *SMARCB1* dans près de 50% des cas [74-77]. Ils surviennent avec prédilection au niveau du clivus et sont sur-représentés en population pédiatrique [73].

## **IV. Les tumeurs avec mutations “passenger” des complexes BAF**

Les études de séquençage haut débit ont démontré que les gènes codant les sous-unités des complexes BAF ont dans leur ensemble une fréquence mutationnelle proche de celle du gène suppresseur de tumeur *TP53* [2] même si elles ne surviennent qu'à basse fréquence dans la plupart des types tumoraux. Ces altérations reflètent des mutations passagères acquises à un stade tardif de la tumorigénèse. Dans ce groupe, les mutations sont surtout hétérozygotes et moins délétères, de type faux-sens [78]. On peut citer pour les plus étudiés *ARID1A* et *B* dans les

carcinomes endométrioides de l'ovaire [79,80], *SMARCA4* dans les carcinomes à cellules claires de l'endomètre et du poumon [81], *PBRM1* dans l'adénocarcinome à cellules claires du rein [78].

### Les carcinomes sinonasaux

Les carcinomes sinonasaux sont associés à des pertes d'expression de *SMARCB1* [82]. Ces tumeurs affectent des adultes de 59 ans en moyenne, et sont découvertes fréquemment à un stade localement avancé [83]. Les cellules tumorales présentent un phénotype basaloïde avec présence focale de condensations cytoplasmiques rhabdoïdes. Aucune étude moléculaire n'a été menée sur ces tumeurs rares.

### Les carcinomes dédifférenciés

Des formes de carcinomes comportant des pertes d'expression de *SMARCB1*, *ARID1A* ou *SMARCA4* ont été rapportées et représenteraient des contingents tumoraux dédifférenciés coexistant au sein d'un carcinome bien différencié. Ces foyers de dédifférenciation ont été rapportés dans les carcinomes endométriaux dédifférenciés [84,85], les carcinomes dédifférenciés de l'ovaire [85], les carcinomes du tractus gastro-intestinal [86] et les carcinomes du poumon [28].

#### Figure 7.

Ces foyers de dédifférenciation se manifestent volontiers sous la forme de foyers tumoraux d'architecture solide avec présence focale de condensations cytoplasmiques rhabdoïdes.

Ces carcinomes sont associés à un pronostic péjoratif [87].

### Conclusion

Au total, si les études de séquençage haut débit ont montré la grande fréquence des altérations des gènes des complexes BAF dans les cancers, elles ne jouent un rôle initiateur que dans une fraction d'entre eux, en particulier des sarcomes et des tumeurs neurologiques le plus souvent malignes et même parfois bénignes. Leur altérations corrèlent ainsi avec des entités tumorales reconnaissables par le pathologiste en routine diagnostique. **Tableau 1.**

### Liens d'intérêts :

F.L.L. et l'équipe sarcome de l'unité INSERM 1218 remercient l'Association « Au fil d'Oriane » pour son soutien. M.L, D.R. Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

### Légendes images

*Tableau 1 récapitulatif des Tumeurs avec inactivation des complexes BAF.*

*Figure 1 Représentation schématique du complexe BAF. Ces complexes comportent 10 à 15 sous-unités dont certaines sont constantes comme la sous-unité SMARCB1 (INI1/BAF47) et l'une des 2 sous-unités catalytique SMARCA4 et SMARCA2. Le complexe agit comme une translocase modifiant la position des nucléosomes sur l'ADN aboutissant à réprimer ou activer l'expression des régions génomiques modifiées.*

*Figure 1 Schematic representation of BAF complexes. They are composed of the assembly of 10-15 subunits, a subset of which are mandatory such as SMARCB1 (aka INI1/BAF47) and one of the 2 ATPase subunit SMARCA4 or SMARCA2. BAF complexes act as translocase removing or displacing nucleosomes along DNA, thereby modifying expression of genomic regions.*

*Figure 2. A-D. Tumeur rhabdoïde maligne (MRT). A. Aspect cytologique typique d'une tumeur rhabdoïde avec cellules tumorales disposées en nappes avec noyaux vésiculeux fortement nucléolés. (Coloration à l'hématoxyline, éosine, safran, X10). B. Tumeur rhabdoïde de la selle turcique avec réseau vasculaire hémangiopéricytaire. C. Perte d'expression de SMARCB1 (synonymes: INI1, BAF47) dans les noyaux des cellules tumorales avec marquage conservé dans les cellules normales. D-G. SCCOHT. D. Aspect cytologique typique d'une tumeur rhabdoïde au sein d'une SCCOHT. E. Prolifération tumorale disposée en nappe sans stroma avec architecture en pseudo-kyste folliculaire, évocateur du diagnostic de SCCOHT. F-G. Perte d'expression nucléaire diffuse de SMARCA4 et SMARCA2, respectivement. H. Profil aCGH typique d'une tumeur rhabdoïde SMARCB1-déficiente mettant en évidence une délétion homozygote de 22q12 comprenant le locus de SMARCB1 sans autre altération du nombre de copies des gènes.*

*Figure 2. A-D. Malignant rhabdoid tumor (MRT). A. Cytological features of MRT with solid sheets of tumor cells displaying vesicular nuclei dotted with distinct nucleoli (Hematoxylin, eosin, saffron stain, X10). B. Sellar MRT with staghorn vasculature. C. Loss of nuclear SMARCB1 (aka INI1, BAF47) expression in tumor cells while retained in normal cells.*

*D-G. SCCOHT. D. Typical cytological features of a SCCOHT. E. Tumor cells arranged in solid sheets without stroma with focal foci of pseudo-follicular cyst reminiscent of a SCCOHT. F-G. Diffuse loss of the nuclear expression of SMARCA4 and SMARCA2, respectively. H. Typical malignant rhabdoid tumor's aCGH profile highlighting homozygous loss of 22q12 encompassing SMARCB1 locus but no other copy number alteration.*

*Figure 3. SMARCA4-DTS. A. Volumineuse masse médiastino-pulmonaire avec infiltration pariétale. B. Prolifération organisée en plages solides de cellules tumorales d'aspect épithélioïde à rhabdoïde. C et D. Perte d'expression nucléaire de SMARCA4 et SMARCA2, respectivement.*

*Figure 3. SMARCA4-DTS A. SMARCA4-DTS present with large mediastino-pulmonary masses with common parietal infiltration. B Tumor cells are arranged in solid sheets and display epithelioid to rhabdoid features. C and D Loss of nuclear expression of SMARCA4 and SMARCA2, respectively.*

*Figure 4. Sarcome épithélioïde (ES). A. Sarcome épithélioïde de type proximal d'aspect très rhabdoïde avec nappes de cellules pourvues de noyaux vésiculeux irréguliers, non pléomorphes, fortement nucléolés. B. Positivité diffuse des cytokératines AE1-AE3. C. Perte d'expression nucléaire de SMARCB1. D. Profil aCGH montrant la perte hétérozygote du chromosome 22 avec délétion homozygote comprenant le locus SMARCB1. Des altérations du nombre de copies sont présentes, incluant notamment une perte homozygote de CDKN2A sur le chromosome 9.*

*Figure 4. Epithelioid sarcoma (ES) A. ES cells display vesicular nuclei slightly variable in size and shape but not pleomorphic. B. Cytoplasmic expression of the cytokeratin AE1-AE3. C. Loss of nuclear expression of SMARCB1. D. aCGH profile show heterozygous loss of chromosome 22 with*

homozygous deletion encompassing *SMARCB1* locus. Additional copy number alterations are present, including notably homozygous loss of *CDKNEA* on chromosome 9.

*Figure 5.* A-C. Carcinome médullaire rénal (RMC). A. RMC d'architecture tubulaire. B Cellules tumorales aux noyaux monomorphes ronds à ovoïdes. C. Perte du marquage nucléaire de *SMARCB1* dans les cellules tumorales. D. Synoviosarcome (SS) monomorphe associé à un gène de fusion *SS18-SSX1*. Ces tumeurs comportent une expression atténuée voire éteinte de *SMARCB1* dans deux tiers des cas.

*Figure 5.* Renal medullary carcinoma (RMC) A. RMC of tubular architectural patterns. B. Tumor cells display round to ovoid monomorphic nuclei. C. Loss of *SMARCB1* nuclear staining in tumor cells. D. Synovial sarcoma (SS) monophasic associated with *SS18-SSX1* fusion.

*Figure 6.* MPNST épithélioïde. A. Architecture multinodulaire. B. Architecture épithélioïde et fusiforme. Les cellules tumorales ont des noyaux vésiculeux. Il existe une activité mitotique marquée. C. epMPNST exprimant de manière diffuse la protéine S100 et SOX10 (non montré). D. Perte d'expression nucléaire diffuse de *SMARCB1*.

*Figure 6.* Epithelioid MPNST. A. multinodular architecture B. Predominant epithelioid features with vesicular nuclei and conspicuous mitotic activity C. EpMPNST express diffusely S100 protein and SOX10 (not shown) D. *SMARCB1* is loss in 70% of cases.

*Figure 7.* Adénocarcinome pulmonaire *SMARCA4*-déficient. A. Zone d'Architecture glandulaire dans le primitif pulmonaire. B. Expression diffuse des cytokératines AE1/AE3. C. Présence d'un contingent d'architecture solide au sein d'une métastase ganglionnaire D. Perte nucléaire d'expression de *SMARCA4* présente au sein de la composante solide.

*Figure 7.* *SMARCA4*-deficient pulmonary carcinoma. A. Alveolar pattern. B. Cytoplasmic expression of cytokeratin AE1/AE3. C. Ganglionar metastasis with a solid pattern. D. Nuclear loss of expression of *SMARCA4*.

## Bibliographie

- [1] Versteeg I, Sevenet N, Lange J, Rousseau-Merck MF, Ambros P, Handgretinger R, et al. Truncating mutations of *hSNF5/INI1* in aggressive paediatric cancer. *Nature*. 1998;394(6689):203-6.
- [2] Kadoch C, Hargreaves DC, Hodges C, Elias L, Ho L, Ranish J, et al. Proteomic and bioinformatic analysis of mammalian SWI/SNF complexes identifies extensive roles in human malignancy. *Nat Genet*. 2013;45(6):592-601.
- [3] Shain AH, Pollack JR. The spectrum of SWI/SNF mutations, ubiquitous in human cancers. *PLoS One*. 2013;8(1):e55119.
- [4] Hargreaves DC, Crabtree GR. ATP-dependent chromatin remodeling: genetics, genomics and mechanisms. *Cell Res*. 2011;21(3):396-420.
- [5] Wang W, Cote J, Xue Y, et al. Purification and biochemical heterogeneity of the mammalian SWI-SNF complex. *The EMBO journal*. 1996;15(19):5370-5382.
- [6] Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Jr., Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science*. 2013;339(6127):1546-1558.

- [7] Brennan B, Stiller C, Bourdeaut F. Extracranial rhabdoid tumours: what we have learned so far and future directions. *Lancet Oncol.* 2013;14(8):e329-336.
- [8] Klochendler-Yeivin A, Fiette L, Barra J, Muchardt C, Babinet C, Yaniv M. The murine SNF5/INI1 chromatin remodeling factor is essential for embryonic development and tumor suppression. *EMBO reports.* 2000;1(6):500-506.
- [9] Richer W, Masliah-Planchon J, Clement N, et al. Embryonic signature distinguishes pediatric and adult rhabdoid tumors from other SMARCB1-deficient cancers. *Oncotarget.* 2017.
- [10] Perry A, Fuller CE, Judkins AR, Dehner LP, Biegel JA. INI1 expression is retained in composite rhabdoid tumors, including rhabdoid meningiomas. *Mod Pathol.* 2005;18(7):951-958.
- [11] Margol AS, Judkins AR. Pathology and diagnosis of SMARCB1-deficient tumors. *Cancer genetics.* 2014;207(9):358-364.
- [12] Yoshida A, Asano N, Kawai A, et al. Differential SALL4 immunoexpression in malignant rhabdoid tumours and epithelioid sarcomas. *Histopathology.* 2015;66(2):252-261.
- [13] Nakata S, Nobusawa S, Hirose T, et al. Sellar Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor (AT/RT): A Clinicopathologically and Genetically Distinct Variant of AT/RT. *Am J Surg Pathol.* 2017.
- [14] Johann PD, Hasselblatt M, Bens S, Oyen F, Wagener R, Giannini C et al. Sellar Region Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors (ATRT) in Adults Display DNA Methylation Profiles of the ATRT-MYC Subgroup. *Am J Surg Pathol.* 2018 Apr;42(4):506-511.
- [15] Sévenet N, Lellouch-Tubiana A, Schofield D, et al. Spectrum of hSNF5/INI1 somatic mutations in human cancer and genotype-phenotype correlations. *Hum Mol Genet.* 1999;8(13):2359-2368.
- [16] Bourdeaut F, Lequin D, Brugières L, et al. Frequent hSNF5/INI1 germline mutations in patients with rhabdoid tumor. *Clin Cancer Res.* 2011;17(1):31-38.
- [17] Lee RS, Stewart C, Carter SL, et al. A remarkably simple genome underlies highly malignant pediatric rhabdoid cancers. *The Journal of clinical investigation.* 2012;122(8):2983-2988.
- [18] Hasselblatt M, Isken S, Linge A, et al. High-resolution genomic analysis suggests the absence of recurrent genomic alterations other than SMARCB1 aberrations in atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* 2013;52(2):185-190.
- [19] Ng JM, Martinez D, Marsh ED, et al. Generation of a mouse model of atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system through combined deletion of Snf5 and p53. *Cancer Res.* 2015;75(21):4629-4639.
- [20] Han ZY, Richer W, Fréneaux P, et al. The occurrence of intracranial rhabdoid tumours in mice depends on temporal control of Smarcb1 inactivation. *Nat Commun.* 2016;7:10421.
- [21] Roberts CW, Leroux MM, Fleming MD, Orkin SH. Highly penetrant, rapid tumorigenesis through conditional inversion of the tumor suppressor gene Snf5. *Cancer Cell.* 2002;2(5):415-25.
- [22] Sturm D, Orr BA, Toprak UH, et al. New Brain Tumor Entities Emerge from Molecular Classification of CNS-PNETs. *Cell.* 2016;164(5):1060-1072.
- [23] Torchia J, Picard D, Lafay-Cousin L, et al. Molecular subgroups of atypical teratoid rhabdoid tumours in children: an integrated genomic and clinicopathological analysis. *Lancet Oncol.* 2015;16(5):569-582.
- [24] Torchia J, Golbourn B, Feng S, et al. Integrated (epi)-Genomic Analyses Identify Subgroup-Specific Therapeutic Targets in CNS Rhabdoid Tumors. *Cancer Cell.* 2016;30(6):891-908.
- [25] Johann PD, Erkek S, Zapatka M, et al. Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors Are Comprised of Three Epigenetic Subgroups with Distinct Enhancer Landscapes. *Cancer Cell.* 2016;29(3):379-393.
- [26] Schneppenheim R, Frühwald MC, Gesk S, et al. Germline nonsense mutation and somatic inactivation of SMARCA4/BRG1 in a family with rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Am J Hum Genet.* 2010;86(2):279-284.

- [27] [22] he occurrence of intraHasselblatt M, Gesk S, Oyen F, et al. Nonsense mutation and inactivation of SMARCA4 (BRG1) in an atypical teratoid/rhabdoid tumor showing retained SMARCB1 (INI1) expression. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(6):933-935.
- [28] Le Loarer F, Watson S, Pierron G, et al. SMARCA4 inactivation defines a group of undifferentiated thoracic malignancies transcriptionally related to BAF-deficient sarcomas. *Nat Genet*. 2015;47(10):1200-1205.
- [29] Hasselblatt M, Nagel I, Oyen F, et al. SMARCA4-mutated atypical teratoid/rhabdoid tumors are associated with inherited germline alterations and poor prognosis. *Acta Neuropathol*. 2014.
- [30] Dickersin GR, Kline IW, Scully RE. Small cell carcinoma of the ovary with hypercalcemia: a report of eleven cases. *Cancer*. 1982;49(1):188-197.
- [31] Witkowski L, Carrot-Zhang J, Albrecht S, et al. Germline and somatic SMARCA4 mutations characterize small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. *Nat Genet*. 2014.
- [32] Ramos P, Karnezis AN, Craig DW, et al. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type, displays frequent inactivating germline and somatic mutations in SMARCA4. *Nat Genet*. 2014.
- [33] Jelinic P, Mueller JJ, Olvera N, et al. Recurrent SMARCA4 mutations in small cell carcinoma of the ovary. *Nat Genet*. 2014.
- [34] Lavrut PM, Le Loarer F, Normand C, et al. Small Cell Carcinoma of the Ovary, Hypercalcemic Type: Report of a Bilateral Case in a Teenager Associated with SMARCA4 Germline Mutation. *Pediatr Dev Pathol*. 2016;19(1):56-60.
- [35] 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;70(7):1147-1154.
- [36] Jelinic P, Schlappe BA, Conlon N, et al. Concomitant loss of SMARCA2 and SMARCA4 expression in
- [37] Witkowski L, Lalonde E, Zhang J, et al. Familial rhabdoid tumour from pathology review to exome sequencing and back again. *The Journal of pathology*. 2013;231(1):35-43.
- [38] Fahiminiya S, Witkowski L, Nadaf J, et al. Molecular analyses reveal close similarities between small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type and atypical teratoid/rhabdoid tumor. *Oncotarget*. 2016;7(2):1732-1740.
- [39] Kolin DL, Howitt BE, Dong F, Baltay M, Lindeman N, MacConaill L et al. SMARCA4-deficient undifferentiated uterine sarcoma (malignant rhabdoid tumor of the uterus): a clinicopathologic entity distinct from undifferentiated carcinoma. *Mod Pathol*. 2018 Sep;31(9):1442-1456.
- [40] Perret R, Le Loarer F, Chalabreysse L, Watson S, Serre I, Garcia S et al. SMARCA4-deficient Thoracic Sarcomas: Clinicopathologic Study of 30 Cases With an Emphasis on Their Nosology and Differential Diagnoses. *Am J Surg Pathol*. 2018 Nov 16.
- [41] Sauter JL, Graham RP, Larsen BT, Jenkins SM, Roden AC, Boland JM. SMARCA4-deficient thoracic sarcoma: a distinctive clinicopathological entity with undifferentiated rhabdoid morphology and aggressive behavior. *Mod Pathol*. 2017.
- [42] Yoshida A, Kobayashi E, Kubo T, et al. Clinicopathological and molecular characterization of SMARCA4-deficient thoracic sarcomas with comparison to potentially related entities. *Mod Pathol*. 2017.
- [43] Karnezis AN, Wang Y, Ramos P, 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. *The Journal of pathology*. 2016;238(3):389-400.

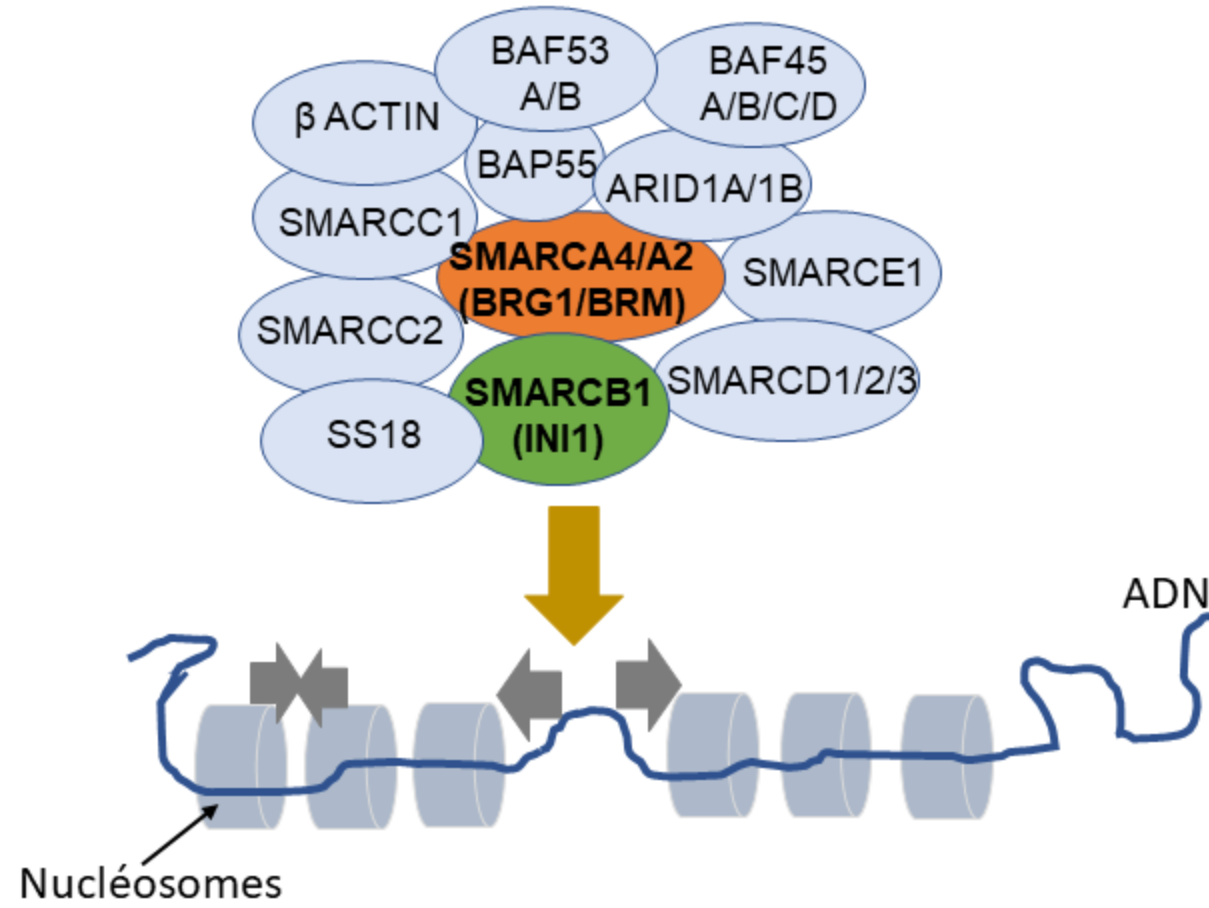
- [44] Enzinger FM. Epithelioid sarcoma. A sarcoma simulating a granuloma or a carcinoma. *Cancer*. 1970;26(5):1029-1041.
- [45] Chbani L, Guillou L, Terrier P, et al. Epithelioid sarcoma: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 106 cases from the French sarcoma group. *Am J Clin Pathol*. 2009;131(2):222-227.
- [46] Gasparini P, Facchinetti F, Boeri M, et al. Prognostic determinants in epithelioid sarcoma. *Eur J Cancer*. 2011;47(2):287-295.
- [47] Hornick JL, Dal Cin P, Fletcher CD. Loss of INI1 expression is characteristic of both conventional and proximal-type epithelioid sarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(4):542-550.
- [48] Modena P, Lualdi E, Facchinetti F, et al. SMARCB1/INI1 tumor suppressor gene is frequently inactivated in epithelioid sarcomas. *Cancer Res*. 2005;65(10):4012-4019.
- [49] Sullivan LM, Folpe AL, Pawel BR, Judkins AR, Biegel JA. Epithelioid sarcoma is associated with a high percentage of SMARCB1 deletions. *Mod Pathol*. 2013;26(3):385-392.
- [50] Le Loarer F, Zhang L, Fletcher CD, et al. Consistent SMARCB1 homozygous deletions in epithelioid sarcoma and in a subset of myoepithelial carcinomas can be reliably detected by FISH in archival material. *Genes Chromosomes Cancer*. 2014.
- [51] Lualdi E, Modena P, Debiec-Rychter M, et al. Molecular cytogenetic characterization of proximal-type epithelioid sarcoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2004;41(3):283-290.
- [52] Flucke U, Slootweg PJ, Mentzel T, Pauwels P, Hulsebos TJ. Re: Infrequent SMARCB1/INI1 gene alteration in epithelioid sarcoma: a useful tool in distinguishing epithelioid sarcoma from malignant rhabdoid tumor: Direct evidence of mutational inactivation of SMARCB1/INI1 in epithelioid sarcoma. *Hum Pathol*. 2009;40(9):1361-1362; author reply 1362-1364.
- [53] Huang SC, Zhang L, Sung YS, et al. Secondary EWSR1 gene abnormalities in SMARCB1-deficient tumors with 22q11-12 regional deletions: Potential pitfalls in interpreting EWSR1 FISH results. *Genes Chromosomes Cancer*. 2016;55(10):767-776.
- [54] Venneti S, Le P, Martinez D, et al. Malignant rhabdoid tumors express stem cell factors, which relate to the expression of EZH2 and Id proteins. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(10):1463-1472.
- [55] Jamshidi F, Bashashati A, Shumansky K, et al. The genomic landscape of epithelioid sarcoma cell lines and tumours. *The Journal of pathology*. 2016;238(1):63-73.
- [56] Folpe AL, Schoolmeester JK, McCluggage WG, Sullivan LM, Castagna K, Ahrens WA, et al. SMARCB1-deficient Vulvar Neoplasms: A Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Genetic Study of 14 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(6):836-49.
- [57] Davis CJ, Jr., Mostofi FK, Sesterhenn IA. Renal medullary carcinoma. The seventh sickle cell nephropathy. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(1):1-11.
- [58] Swartz MA, Karth J, Schneider DT, Rodriguez R, Beckwith JB, Perlman EJ. Renal medullary carcinoma: clinical, pathologic, immunohistochemical, and genetic analysis with pathogenetic implications. *Urology*. 2002;60(6):1083-1089.
- [59] Cheng JX, Tretiakova M, Gong C, Mandal S, Krausz T, Taxy JB. Renal medullary carcinoma: rhabdoid features and the absence of INI1 expression as markers of aggressive behavior. *Mod Pathol*. 2008;21(6):647-652.
- [60] Calderaro J, Maslah-Planchon J, Richer W, et al. Balanced Translocations Disrupting SMARCB1 Are Hallmark Recurrent Genetic Alterations in Renal Medullary Carcinomas. *Eur Urol*. 2015.
- [61] Turc-Carel C, Dal Cin P, Limon J, Li F, Sandberg AA. Translocation X;18 in synovial sarcoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 1986;23(1):93.

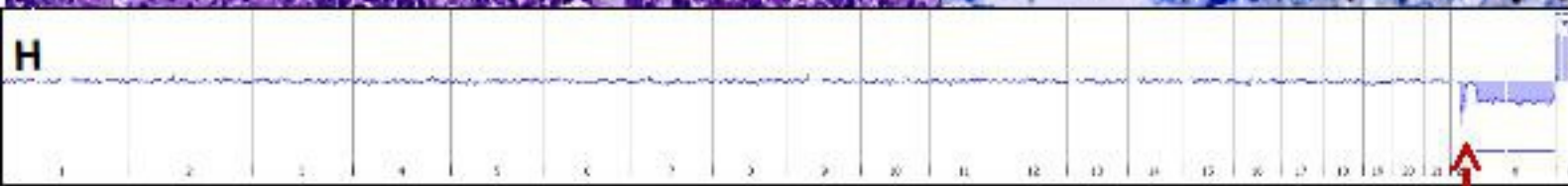
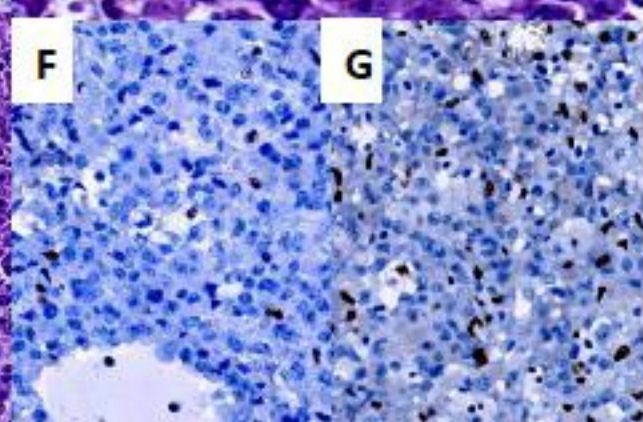
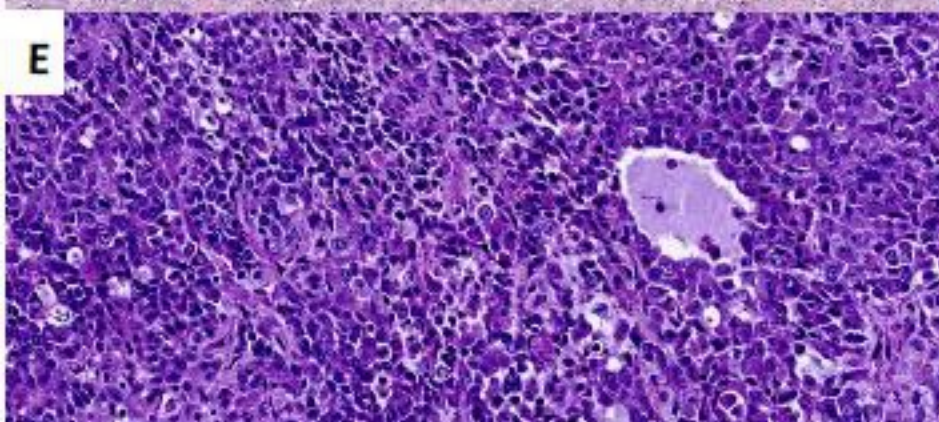
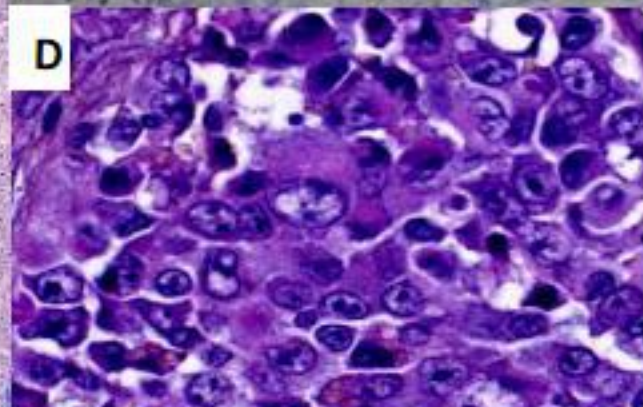
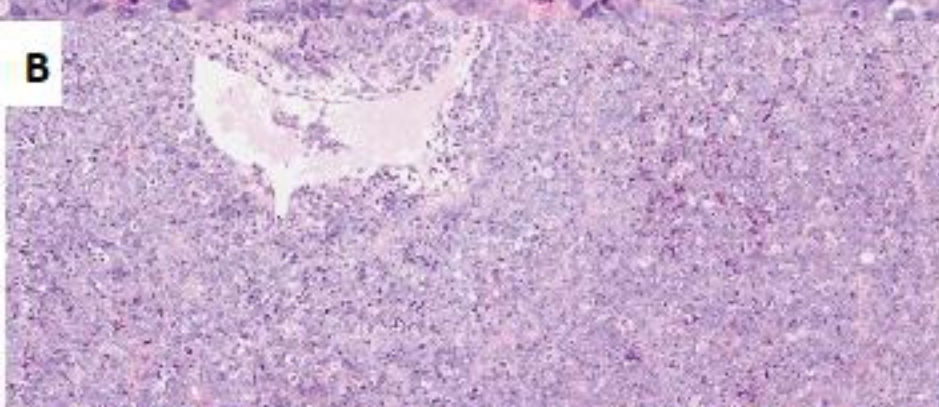
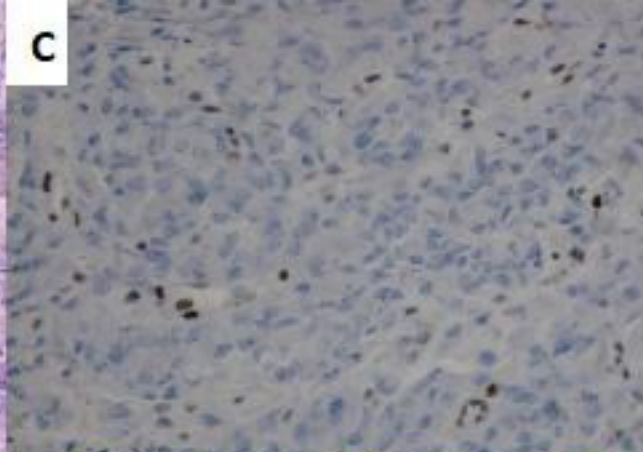
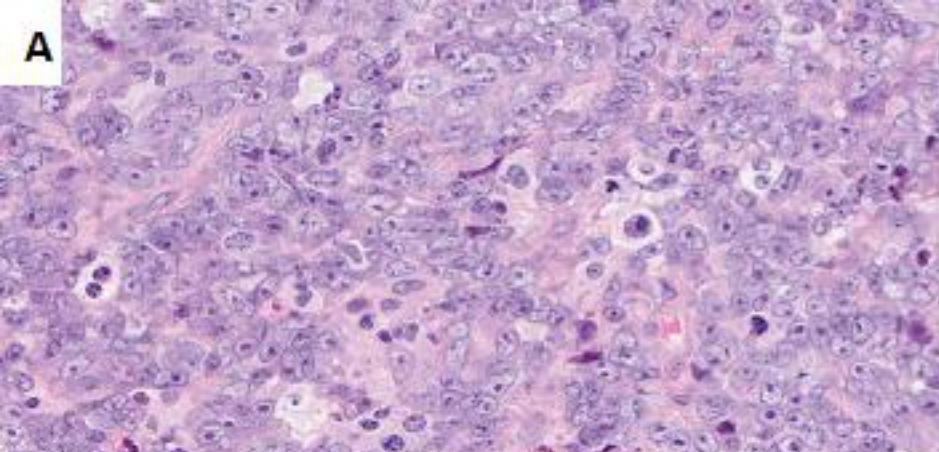


- [62] Turc-Carel C, Dal Cin P, Limon J, et al. Involvement of chromosome X in primary cytogenetic change in human neoplasia: nonrandom translocation in synovial sarcoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(7):1981-1985.
- [63] K, Oda Y, Yamamoto H, et al. Reduced expression of SMARCB1/INI1 protein in synovial sarcoma. *Mod Pathol*. 2010;23(7):981-990.
- [64] Arnold MA, Arnold CA, Li G, et al. A unique pattern of INI1 immunohistochemistry distinguishes synovial sarcoma from its histologic mimics. *Hum Pathol*. 2013;44(5):881-887.
- [65] Jo VY, Fletcher CD. Epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor: clinicopathologic analysis of 63 cases. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(5):673-682
- [66] Zhang M, Wang Y, Jones S, et al. Somatic mutations of SUZ12 in malignant peripheral nerve sheath tumors. *Nat Genet*. 2014;46(11):1170-1172.
- [67] Hart J, Gardner JM, Edgar M, Weiss SW. Epithelioid Schwannomas: An Analysis of 58 Cases Including Atypical Variants. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(5):704-13.
- [68] Carter JM, O'Hara C, Dundas G, et al. Epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor arising in a schwannoma, in a patient with "neuroblastoma-like" schwannomatosis and a novel germline SMARCB1 mutation. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(1):154-160.
- [69] Ammerlaan AC, Ararou A, Houben MP, Baas F, Tijssen CC, Teepen JL et al. Long-term survival and transmission of INI1-mutation via nonpenetrant males in a family with rhabdoid tumour predisposition syndrome. *Br J Cancer*. 2008 Jan 29;98(2):474-9.
- [70] Smith MJ, Wallace AJ, Bennett C, et al. Germline SMARCE1 mutations predispose to both spinal and cranial clear cell meningiomas. *The Journal of pathology*. 2014;234(4):436-440.
- [71] Smith MJ, O'Sullivan J, Bhaskar SS, et al. Loss-of-function mutations in SMARCE1 cause an inherited disorder of multiple spinal meningiomas. *Nat Genet*. 2013;45(3):295-298.
- [72] Smith MJ, Ahn S, Lee JI, Bulman M, Plessis DD, Suh YL. SMARCE1 mutation screening in classification of clear cell meningiomas. *Histopathology*. 2017;70(5):814-820.
- [73] Hoch BL, Nielsen GP, Liebsch NJ, Rosenberg AE. Base of skull chordomas in children and adolescents: a clinicopathologic study of 73 cases. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(7):811-818.
- [74] Hasselblatt M, Thomas C, Hovestadt V, et al. Poorly differentiated chordoma with SMARCB1/INI1 loss: a distinct molecular entity with dismal prognosis. *Acta Neuropathol*. 2016;132(1):149-151.
- [75] Mobley BC, McKenney JK, Bangs CD, et al. Loss of SMARCB1/INI1 expression in poorly differentiated chordomas. *Acta Neuropathol*. 2010;120(6):745-753.
- [76] Choy E, MacConaill LE, Cote GM, et al. Genotyping Cancer-Associated Genes in Chordoma Identifies Mutations in Oncogenes and Areas of Chromosomal Loss Involving CDKN2A, PTEN, and SMARCB1. *PLoS One*. 2014;9(7):e101283.
- [77] Antonelli M, Raso A, Mascelli S, et al. SMARCB1/INI1 Involvement in Pediatric Chordoma: A Mutational and Immunohistochemical Analysis. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(1):56-61.
- [78] Hodges C, Kirkland JG, Crabtree GR. The Many Roles of BAF (mSWI/SNF) and PBAF Complexes in Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(8).
- [79] Jones S, Wang TL, Shih Ie M, Mao TL, Nakayama K, Roden R, et al. Frequent mutations of chromatin remodeling gene ARID1A in ovarian clear cell carcinoma. *Science*. 2010;330(6001):228-31.
- [80] Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *The New England journal of medicine*. 2010;363(16):1532-43.
- [81] Imielinski M, Berger AH, Hammerman PS, et al. Mapping the hallmarks of lung adenocarcinoma with massively parallel sequencing. *Cell*. 2012;150(6):1107-1120.
- [82] Bishop JA, Antonescu CR, Westra WH. SMARCB1 (INI-1)-deficient Carcinomas of the Sinonasal Tract. *Am J Surg Pathol*. 2014.

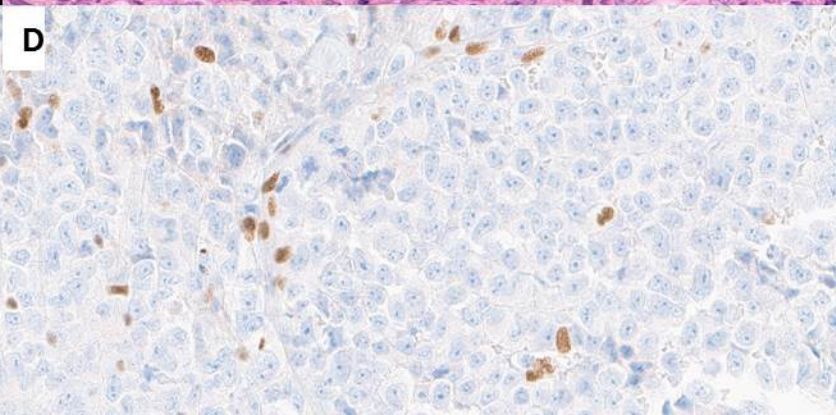
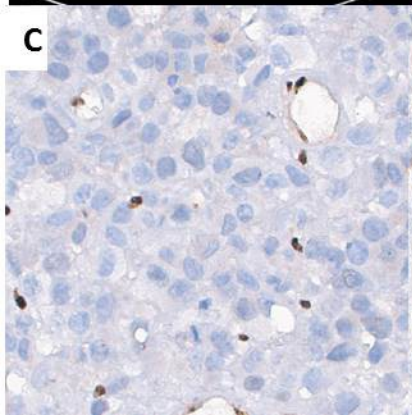
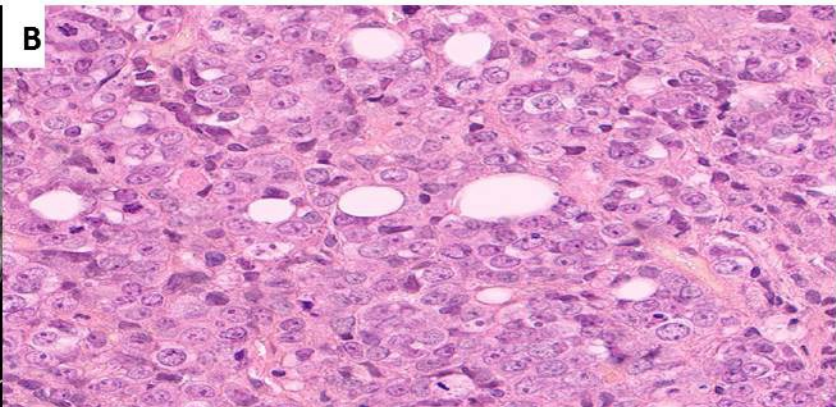
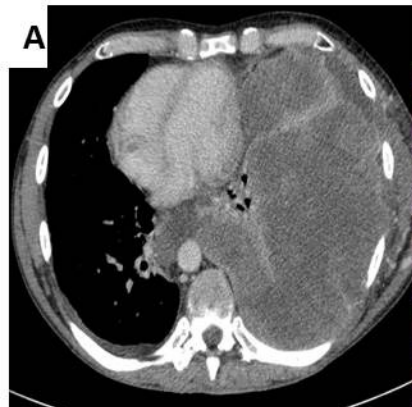
- [83] Agaimy A, Hartmann A, Antonescu CR, Chiosea SI, El-Mofty SK, Geddert H, et al. SMARCB1 (INI-1)-deficient Sinonasal Carcinoma: A Series of 39 Cases Expanding the Morphologic and Clinicopathologic Spectrum of a Recently Described Entity. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(4):458-71.
- [84] Karnezis AN, Hoang LN, Coatham M, Ravn S, Almadani N, Cloutier B, et al. Loss of switch/sucrose non-fermenting complex protein expression is associated with dedifferentiation in endometrial carcinomas. *Mod Pathol*. 2016.
- [85] Coatham M, Li X, Karnezis AN, Hoang LN, Tessier-Cloutier B, Meng B, et al. Concurrent ARID1A and ARID1B inactivation in endometrial and ovarian dedifferentiated carcinomas. *Mod Pathol*. 2016;29(12):1586-93.
- [86] Agaimy A, Daum O, Märkl B, Lichtmanegger I, Michal M, Hartmann A. SWI/SNF Complex-deficient Undifferentiated/Rhabdoid Carcinomas of the Gastrointestinal Tract: A Series of 13 Cases Highlighting Mutually Exclusive Loss of SMARCA4 and SMARCA2 and Frequent Co-inactivation of SMARCB1 and SMARCA2. *Am J Surg Pathol*. 2015.
- [87] Agaimy A, Koch M, Lell M, Semrau S, Dudek W, Wachter DL, et al. SMARCB1(INI1)-deficient sinonasal basaloid carcinoma: a novel member of the expanding family of SMARCB1-deficient neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(9):1274-81.

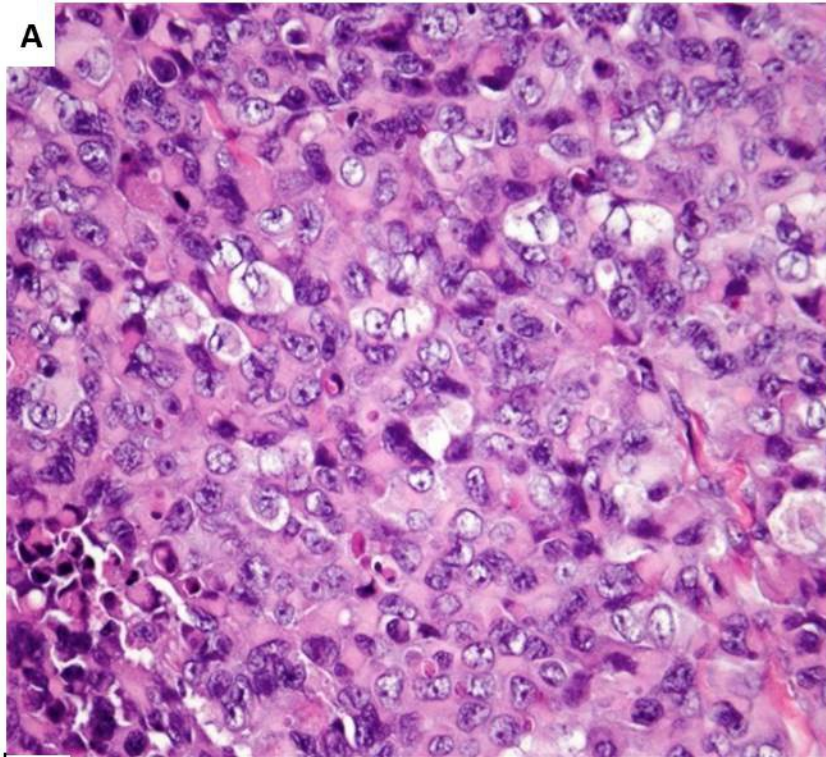
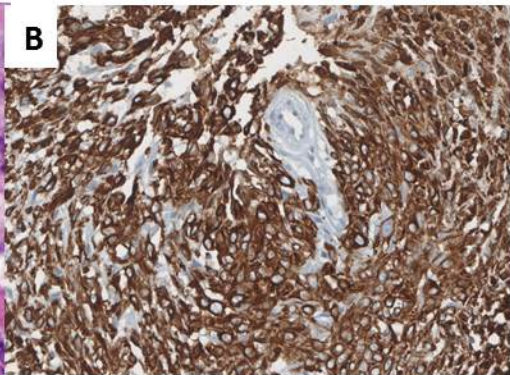
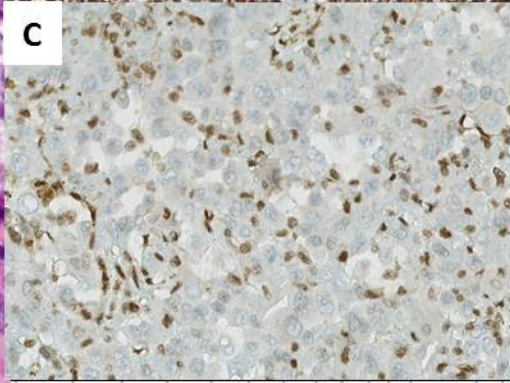
Complexe BAF



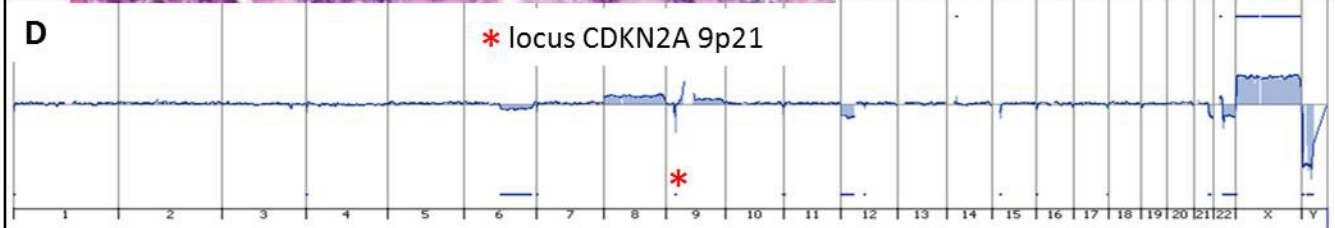


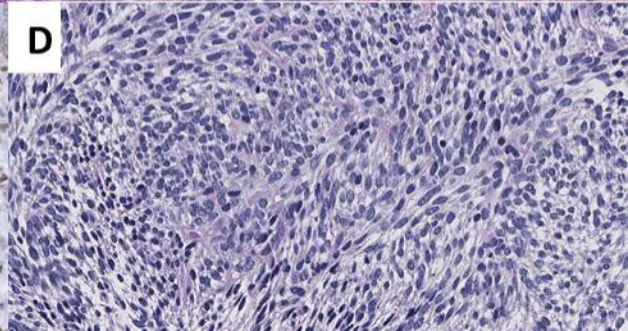
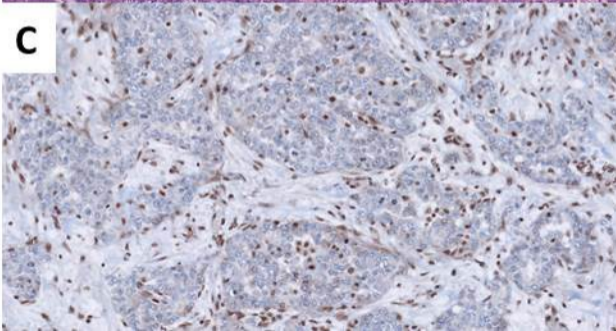
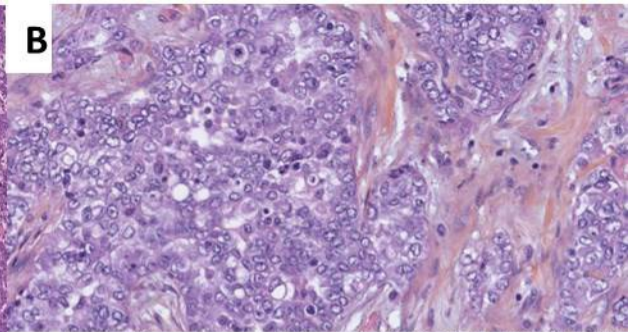
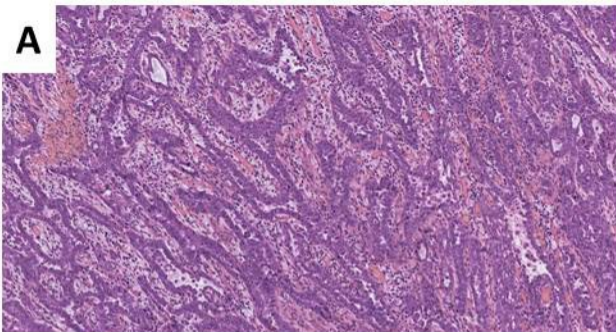
SMARCB1

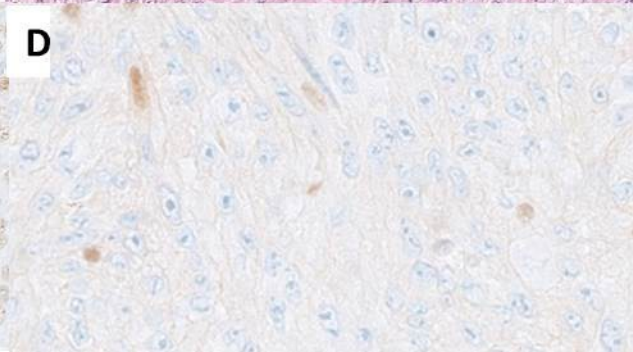
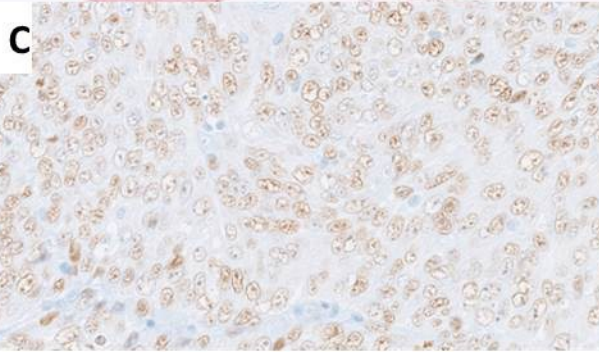
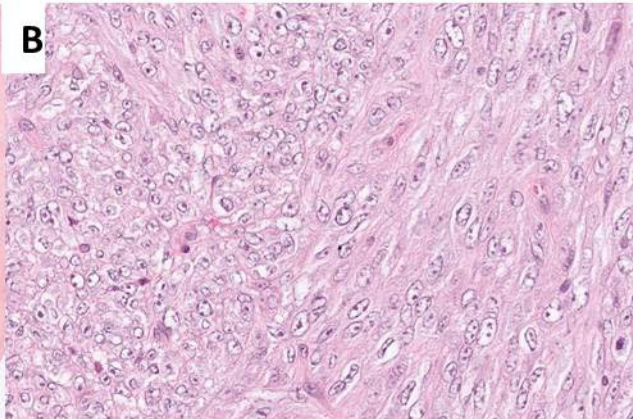
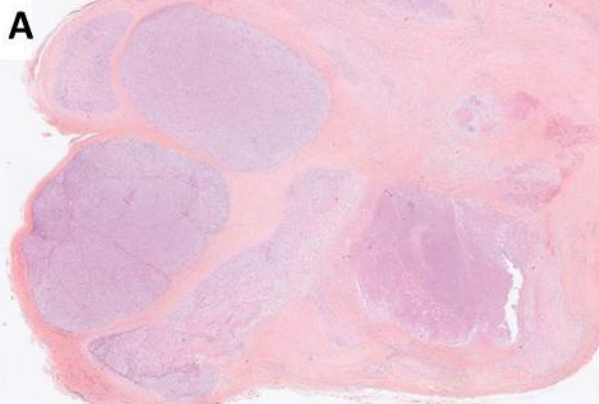


**A****B****C****D**

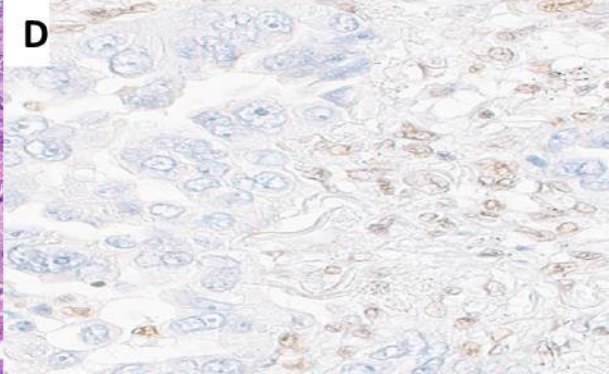
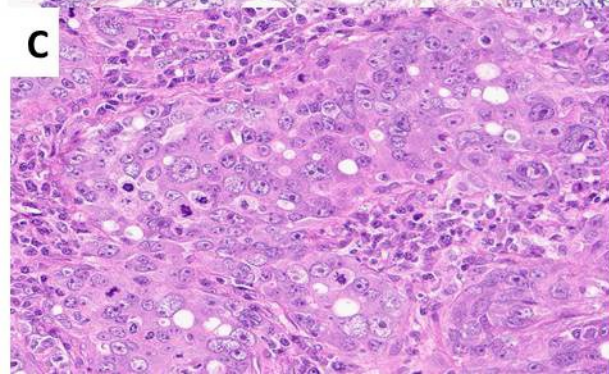
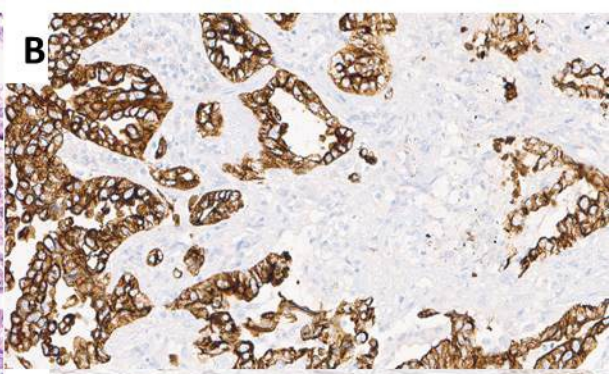
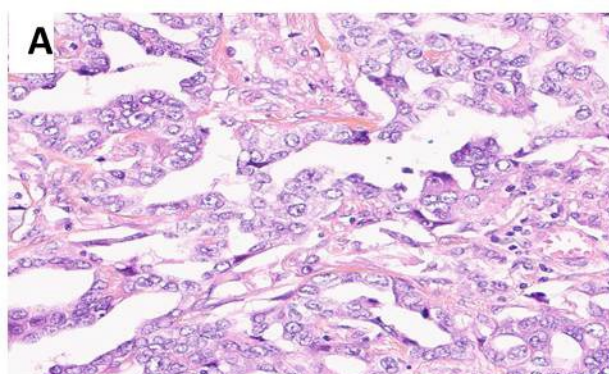
\* locus CDKN2A 9p21











**Tableau récapitulatif des tumeurs conjonctives avec inactivation des complexes BAF (SWI/SNF)**

<b>Tumeur</b>	<b>Sous-unité BAF inactivée</b>	<b>Mécanisme d'inactivation</b>	<b>Présentation clinique typique</b>	<b>Morphologie</b>	<b>Immunohistochimie</b>	<b>Aspect génomique</b>
Tumeurs malignes rhabdoïdes (MRT)	<i>SMARCB1/INI1</i> (95%), <i>SMARCA4/BRG1</i> (<5%)	Mutation perte de fonction	Typiquement nourrisson mais possible à tout âge, localisation ubiquitaire (SNC, rein, tissus mous)	Plages syncytiales solides, Cellules à noyau vésiculeux avec ou sans cytoplasme rhabdoïde, Nécrose extensive.	Cytokératines et CD34 positifs focaux; perte d'expression nucléaire de SMARCB1 ou SMARCA4, SALL4 positif (66%)	Profils génomiques diploïdes
Carcinomes à petites cellules de l'ovaire avec hypercalcémie (SCCOHT)	<i>SMARCA4</i>	Mutation perte de fonction	Tumeurs ovariennes uni ou bi-latérales, Présentation à stade localement avancé, Jeune adulte (pic entre 20 et 30 ans)	Plages syncytiales solides, Cellules à noyau vésiculeux avec ou sans cytoplasme rhabdoïde, Nécrose extensive. Zones myxoides avec architecture pseudo-folliculaire.	Cytokératines et EMA positifs focaux, Perte d'expression nucléaire de SMARCA4 et SMARCA2	Profils génomiques diploïdes avec des déséquilibres génomiques restreints au locus de SMARCA4
Sarcomes thoraciques SMARCA4-déficients (SMARCA4-DTS)	<i>SMARCA4</i>	Mutation perte de fonction	Masses médiastinales, médiastino-pulmonaires ou pleurales de croissance rapide, prédilection pour les hommes fumeurs, âge médian: 41 ans	Plages syncytiales solides, Cellules à noyau vésiculeux avec ou sans cytoplasme rhabdoïde, Nécrose extensive. Absence de territoire d'architecture épithéliale.	Cytokératines (AE1/AE3 ou EMA) positifs focaux (85%), CD34 et SALL4 positifs (85%), perte d'expression de SMARCA4 et SMARCA2, SOX2 positif (75%)	Profils génétiques aneuploïdes ou réarrangés
Sarcomes épithélioïdes	<i>SMARCB1</i>	Délétion génomique (90%), mutation (10%)	Jeune Adulte, Tropisme ganglionnaire, Pronostic sombre au stade avancé - Type distal : tumeurs superficielles des extrémités avec ulcération cutanée - Type proximal : masses tumorales profondes	Type distal : aspect hétérogène épithélioïde et inflammatoire, Type proximal : aspect solide épithélioïde et rhabdoïde	Cytokératines/EMA positif diffus, CD34 positif (50 à 80%), SALL4 négatif, perte d'expression de SMARCB1	Délétion homo- ou hétérozygote de SMARCB1, délétion de CDKN2A dans 35% des cas

**Entités tumorales avec inactivation du complexe secondaire à translocation génétique**

Carcinomes médullaires du rein (RMC)	<i>SMARCB1</i>	Translocations récurrentes tronquant <i>SMARCB1</i>	Enfant et jeune adulte, Terrain: trait drépanocytaire, Pronostic sombre	Architecture variée combinant le plus souvent des architectures tubulaire, solide ou réticulaire, cellules avec des aspects rhabdoïdes	cytokératines : expression variable, perte d'expression de <i>SMARCB1</i>	Profil diploïde
Synoviosarcomes (SS)	<i>SMARCB1</i>	Translocations récurrentes (SS18-SSX)	Adulte, Tumeur profonde des membres	Prolifération dense fusiforme monomorphe avec possible foyers pseudoglandulaires	Perte mosaïque ou totale ou atténuation d'expression de <i>SMARCB1</i> , CD34 négatif, AE1/E3 et EMA + multifocal	Profil variable : aneuploïdie corrélée à risque métastatique.
<b>Entités tumorales avec inactivation occasionnelle du complexe</b>						
Tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques épithélioïdes (MPNSTep)	<i>SMARCB1</i>	Délétions génomiques	Pas d'association aux neurofibromatoses, Localisation profonde aux extrémités (50%) et tronc (25%).	Architecture multinodulaire, cellules épithélioïdes à rhabdoïdes avec noyaux atypiques et mitotiques, foyers de nécrose tumorale.	PS100 et SOX10 positif diffus, perte d'expression de <i>SMARCB1</i> (attention les schwannomes épithélioïdes sont également associés à une perte d'expression de <i>SMARCB1</i> dans près de la moitié des cas)	-
Méningiomes <i>SMARCB1</i> -déficients	<i>SMARCB1</i>	Mutations somatiques ou germinales (schwannomatose)	Le plus souvent isolé mais parfois associé au syndrome des schwannomes multiples (schwannomatose)	Parfois morphologie épithélioïde et rhabdoïde.	Perte d'expression de <i>SMARCB1</i>	-
Méningiomes <i>SMARCE1</i> -déficients	<i>SMARCE1</i>	Mutations germinales	Forme familiale de méningiomes multiples survenant en particulier au niveau spinal et crânial	Phénotype à cellules claires	Perte d'expression de <i>SMARCE1</i>	-
Chordomes	<i>SMARCB1</i>	Délétions génomiques	Localisation préférentielle au clivus, Prédilection pédiatrique, Formes plus agressives et métastasiées.	Formes peu différenciées d'aspect solide et épithélioïde.	S100, cytokératine et brachyurie positif, Inactivation de <i>SMARCB1</i> dans 50% des formes peu différenciées	-
Carcinomes sinonasaux	<i>SMARCB1</i>	Mutations passager	Adulte, âge moyen 59 ans, stade localement avancé	phénotype basaloïde avec foyers rhabdoïdes focaux	Perte de <i>SMARCB1</i>	-

Inactivation du complexe et dédifférenciation carcinomateuse						
Carcinomes dédifférenciés	SMARCB1, ARID1A ou SMARCA4	Mutations passager	Pronostic péjoratif. SMARCA4 et SMARCB1 impliqués au niveau thoracique, colorectal et utérin. ARID1A au niveau ovarien.	Foyers de dédifférenciation d'architecture solide et rhabdoïdes coexistant avec secteurs carcinomateux classiques	Pertes d'expression de SMARCB1, ARID1A ou SMARCA4 au niveau des contingents tumoraux dédifférenciés	-
Adénocarcinome à cellules claires du rein	<i>PBRM1</i>	Mutations passager	Pronostic péjoratif	Possibles foyers rhabdoïdes	Perte d'expression de PBRM1	-
Sarcomes utérins indifférenciés SMARCA4-déficients	<i>SMARCA4</i>	Mutation driver	Uniquement retrouvé chez l'adulte, évolution agressive. Pourraient représenter un équivalent utérin des sarcomes thoraciques SMARCA4-déficients ou une forme dédifférenciée de carcinome.	Tumeurs morphologiquement semblables à des SCCOHTs.	cytokératines négatifs, CD34 négatif, SMARCA2 conservé	Altération du Mismatch Repair system (MMR)