



HAL
open science

Histoséminaire “ tumeurs épithéliales de l’ovaire ”. Cas no 1

Tatiana Franceschi, Mojgan Devouassoux-Shisheboran

► **To cite this version:**

Tatiana Franceschi, Mojgan Devouassoux-Shisheboran. Histoséminaire “ tumeurs épithéliales de l’ovaire ”. Cas no 1. *Annales de Pathologie*, 2020, 40, pp.188 - 192. <10.1016/j.annpat.2020.02.004>. <hal-03490414>

HAL Id: hal-03490414

<https://hal.science/hal-03490414v1>

Submitted on 22 Aug 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 CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Histoséminaire « tumeurs épithéliales de l’ovaire ».

Cas n°1

Ovarian carcinomas histoseminar. Case 1

Tatiana Franceschi^a, Mojgan Devouassoux-Shisheboran^{a,b}

^a Service d’Anatomie Pathologique, Centre Hospitalier de Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, 165 Chemin du Grand Revoyet, 69310 Pierre-Bénite

^b Université Claude Bernard Lyon-1, Villeurbanne, France

Renseignements cliniques :

Patiente de 34 ans présentant une carcinose péritonéale avec des ovaires de taille normale et d’aspect macroscopique non tumoral. La lame examinée correspond à une biopsie péritonéale.

Diagnostic : carcinome séreux de bas grade^[1]

Description histologique

Le tissu péritonéal est envahi par des amas de cellules et structures micropapillaires, entourés d’un halo clair de rétraction (Figure 1). Il s’y associe une destruction du tissu adipeux et une réaction desmoplastique. Les cellules sont relativement petites, à noyaux réguliers, sans pléomorphisme. Les mitoses sont rares, une à deux par 10 champs au x400 (Figure 2).

En immunohistochimie, les cellules tumorales sont CK7+, CK20-. Il existe une expression diffuse du PAX8, des récepteurs hormonaux (RE et RP) et du WT1. La P53 présente un profil sauvage (Figure 3).

Commentaires^[1]

Parmi les tumeurs épithéliales de l’ovaire, le sous type séreux représente 46% des cas, et parmi les carcinomes ovariens la majorité (80%) sont des carcinomes séreux de haut grade. Environ 10% des carcinomes séreux sont de bas grade[1]. Devant un carcinome ovarien, après avoir **établi la nature séreuse** de la prolifération, le pathologiste doit établir le **grade** (bas ou haut grade, (cf « diagnostic différentiel ») et préciser **l’origine** surtout s’il s’agit d’un carcinome séreux de haut grade (trompes, ovaires, péritoine, endomètre ? : cf cas n°2).

Cliniquement, il s'agit de femmes d'environ 53 ans (de 10 ans plus jeunes que pour les formes de haut grade). Le diagnostic est souvent porté à un stade clinique avancé (86% de stade FIGO II-IV) [2].

Anatomo-pathologie

Macroscopiquement, on observe généralement une tumeur ovarienne bilatérale avec peu de nécrose tumorale, présentant fréquemment des calcifications.

A l'examen histologique, il s'agit d'une prolifération d'architecture variable. L'architecture est typiquement papillaire avec des papilles beaucoup plus complexes qu'une simple tumeur borderline (Figure 4), des macropapilles inversées (Figure 5), des zones cribriformes (Figure 6) ou amas compacts de cellules et micropapilles complexes (Figure 7) et des structures glandulaires avec des lumières en fente dans des massifs solides (Figure 8). Les psammomes sont fréquents, contrairement à la nécrose. La prolifération est assez uniforme composée de petites cellules avec des atypies nucléaires légères ou modérées. L'activité mitotique est peu élevée, avec < 12 mitoses/10 HPF (généralement 2 à 6 mitoses) (Figure 9).

Le carcinome séreux de bas grade peut correspondre à la totalité de la tumeur ovarienne ou bien peut représenter un contingent au sein d'une tumeur séreuse borderline (ou frontière). Il existe en effet une association fréquente à des tumeurs séreuses borderline (continuum lésionnel dans 84% des cas) [2,3] : la tumeur borderline associée peut être classique (27%), cribriforme (18%), micropapillaire (11%) et mixte cribriforme/micropapillaire (7%). Il faut s'attacher à rechercher des foyers invasifs, en particulier en cas de borderline micropapillaire. Ce variant morphologique se caractérise par des papilles au moins 5 fois plus longues que larges (Figure 10). Les cellules tendent à être plus chromatiques et monomorphes que dans les TSBL classiques [4]. En comparaison avec la forme classique, la TSBL variante micropapillaire est plus souvent bilatérale (80% versus 38%), avec une extension plus fréquente à la surface de l'ovaire (64% versus 34%), plus souvent de stade FIGO >I (67% versus 24%), associée à des implants péritonéaux plus souvent invasifs (54% versus 10%) [5]. Cette variante même de stade FIGO I est plus souvent associée à la survenue ultérieure d'un carcinome séreux de bas grade invasif, par rapport à la forme classique (7,3% versus 1,7%)[6].

Le carcinome séreux de bas grade peut se développer dans les suites d'une tumeur séreuse borderline de l'ovaire (environ 7% des cas), parfois plus de 10 ans après le diagnostic initial,

et après plusieurs récurrences de la tumeur borderline [7].

Les carcinomes séreux de bas grade peuvent être d'origine péritonéale primitive. Dans ces cas, les ovaires sont de taille normale, et ne présentent pas de tumeur. Ils peuvent être atteints de façon bilatérale et multifocale à leur surface uniquement. Il n'existe pas de tumeur borderline séreuse au niveau ovarien si le carcinome s'est primitivement développé au niveau péritonéal. La variante psammocarcinome des carcinomes séreux de bas grade se caractérise par la présence de très nombreuses calcosphérites (occupant > 75% de la surface tumorale) mêlées à des amas de cellules tumorales de moins de 15 cellules [8].

En immunohistochimie, le profil est celui des carcinomes ovariens (CK7+++ / CK20-, PAX8+, RE/RP+++), de type séreux (positivité du WT1). La P53 présente un profil sauvage (rares noyaux positifs d'intensité variable). La calrétinine est négative (permettant le diagnostic différentiel avec un mésothéliome, en particulier dans les localisations péritonéales.)

Biologie moléculaire

Les carcinomes séreux de bas grade de l'ovaire ne présentent pas de mutation du gène *TP53*, sauf de façon très exceptionnelle dans moins de 10% des cas. Ils se caractérisent par la mutation des gènes *KRAS* (19%) et *BRAF* (5 – 38%) et *ERBB2* (6%), mutations mutuellement exclusives [9]. La mutation de ces gènes est retrouvée dès le stade de tumeur séreuse borderline, considérée comme le précurseur du carcinome séreux de bas grade. La mutation de *BRAF* est plus fréquente dans les tumeurs séreuses borderline que les carcinomes séreux de bas grade, alors que celle de *KRAS* est plus souvent retrouvée dans les tumeurs séreuses borderlines qui récidivent en carcinome séreux de bas grade invasif. La mutation de *BRAF* aurait un effet protecteur contre l'invasion alors que celle de *KRAS* serait associée à un pronostic plus péjoratif.

Diagnostic différentiel

Carcinome séreux de haut grade

Contrairement aux carcinomes séreux de haut grade, les atypies cytonucléaires sont discrètes et l'activité mitotique peu élevée [1] (valeur seuil : < 12 mitoses / 10 CFG). La P53 présente un

profil sauvage dans les séreux de bas grade (rares noyaux positifs d'intensité variable). En cas de tumeur difficile à grader, le profil d'expression de la p53 s'avère l'outil le plus fiable. La P16 peut apporter un complément d'aide au diagnostic du grade d'un carcinome séreux, dans le cas d'un profil P53 ambigu. En effet, il existe une surexpression (expression cytoplasmique et nucléaire intense, continue et diffuse) de la P16 dans les carcinomes séreux de haut grade.

Dans de rares cas, une tumeur séreuse borderline peut récidiver comme un carcinome séreux de haut grade [6]. Il peut également exister de façon exceptionnelle une association de carcinome séreux de bas grade et de haut grade au sein d'une même tumeur (transformation d'un carcinome de bas grade en carcinome de haut grade) [10].

Tumeur séreuse borderline (ou frontière) (TSBL) avec micro-invasion

Environ 10-15% des TSBL peuvent présenter des secteurs d'invasion n'entraînant pas de réaction stromale [4]. Ces foyers doivent rester <5mm (Figure 11). Il est important de distinguer le carcinome séreux de bas grade de la TSBL avec foyers microinvasifs : en effet, dans ce dernier cas le pronostic reste celui de la tumeur borderline [4].

Pour porter le diagnostic de carcinome séreux de bas grade, il faut exiger la présence de foyers d' « invasion destructrice » : *amas de contours irréguliers, de grande taille, solides et compacts, avec une réaction stromale*. Si cette invasion destructrice mesure moins de 5mm, on portera le diagnostic de microcarcinome sur TSBL et non pas de TSBL avec foyers microinvasifs.

Au sein d'une tumeur séreuse borderline, les foyers d'invasion présentent cinq types architecturaux : 1) cellules isolées éosinophiles, 2) papilles simples, 3) micropapilles complexes, 4) macropapilles inversées.

Au sein d'une tumeur séreuse borderline, il est important de distinguer une microinvasion (foyers invasifs de < 5mm chacun, sans stroma réaction desmoplastique), d'un microcarcinome invasif de < 5mm caractérisé par la présence d'une réaction stromale au contact des massifs cellulaires infiltrants. En effet, ce dernier cas est associé à un pronostic péjoratif [2].

Pronostic

Le pronostic des carcinomes séreux de bas grade confinés aux ovaires est bon après chirurgie.

Pour les stades avancés, le pronostic à 5 ans est de 85% et de 50% à 10 ans (82% survie globale et 47% de survie sans progression à 5 ans dans la série de Stanford, tous stades confondus [2]. Le pronostic est meilleur que celui des carcinomes séreux de haut grade mais bien plus péjoratif qu'une tumeur séreuse borderline (survie à 5 ans de 95%). Le facteur pronostic le plus important est le résidu tumoral post chirurgical [11] (un résidu >2 cm est de mauvais pronostic). Ces tumeurs ne répondent pas bien aux sels de platine mais n'y sont pas réfractaires.

Points importants à retenir SEP

1- Le carcinome séreux de bas grade se distingue du carcinome séreux de haut grade par l'absence d'atypie nucléaire, par un index mitotique faible avec de rares mitoses (en général <2-6/10 champs au 40X), par un profil de la P53 de type sauvage.

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

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

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêt.

—

Références

- [1] Malpica A, Deavers MT, Lu K, Bodurka DC, Atkinson EN, Gershenson DM, et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol.* avr 2004;28(4):496-504.
- [2] Ahn G, Folkins AK, McKenney JK, Longacre TA. Low-grade Serous Carcinoma of the Ovary: Clinicopathologic Analysis of 52 Invasive Cases and Identification of a Possible Noninvasive Intermediate Lesion. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(9):1165-76.
- [3] Hatano Y, Hatano K, Tamada M, Morishige K-I, Tomita H, Yanai H, et al. A Comprehensive Review of Ovarian Serous Carcinoma. *Adv Anat Pathol.* sept 2019;26(5):329-39.
- [4] Malpica A, Longacre TA. Prognostic indicators in ovarian serous borderline tumours. *Pathology (Phila).* févr 2018;50(2):205-13.
- [5] Eichhorn JH, Bell DA, Young RH, Scully RE. Ovarian serous borderline tumors with micropapillary and cribriform patterns: a study of 40 cases and comparison with 44 cases without these patterns. *Am J Surg Pathol.* avr 1999;23(4):397-409.
- [6] Vang R, Hannibal CG, Junge J, Frederiksen K, Kjaer SK, Kurman RJ. Long-term Behavior of Serous Borderline Tumors Subdivided Into Atypical Proliferative Tumors and Noninvasive Low-grade Carcinomas: A Population-based Clinicopathologic Study of 942 Cases. *Am J Surg Pathol.* juin 2017;41(6):725-37.
- [7] Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD, Kempson RL, Hendrickson MR. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (> or =5-year) follow-up. *Am J Surg Pathol.* juin 2005;29(6):707-23.
- [8] Gilks CB, Bell DA, Scully RE. Serous psammocarcinoma of the ovary and peritoneum. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* 1990;9(2):110-21.
- [9] Singer G, Oldt R, Cohen Y, Wang BG, Sidransky D, Kurman RJ, et al. Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 19 mars 2003;95(6):484-6.
- [10] Vang R, Shih I-M, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol.* sept 2009;16(5):267-82.
- [11] Kaldawy A, Segev Y, Lavie O, Auslender R, Sopik V, Narod SA. Low-grade serous ovarian cancer: A review. *Gynecol Oncol.* nov 2016;143(2):433-8.

Légende des figures :

Figure 1 : Cas 1 HES X10

Envahissement du tissu péritonéal par des amas de cellules carcinomateuses associées à des calcosphérites, formés de micropapilles complexes

Figure 1 : Case 1 HES 10X

Peritoneal involvement by clusters of cells associated with psammoma bodies showing complex micropapillary pattern

Figure 2 : Cas 1 HES X40

Les cellules tumorales sont petites sans atypies nucléaires et sans activité mitotique élevée

Figure 2 : Case1 HES 40X

Carcinomatous cells are small without nuclear atypia and without high mitotic activity

Figure 3 : Cas 1 Immunopéroxydase anticorps anti-P53 X 20

Profil de P53 sauvage avec un marquage de rares noyaux d'intensité variable

Figure 3 : Immunoperoxidase anti-P53 antibody 20X

Wild type P53 profile with few nuclei stained with variable intensity

Figure 4 : Carcinome séreux invasif de bas grade HES X 10

Prolifération papillaire complexe avec des zones solides creusées de lumières glandulaires en fente

Figure 4 : Low grade invasif serous carcinoma HES 10X

Complex papillary proliferation with solid sheets of cells with slit-like spaces

Figure 5 : Carcinome séreux invasif de bas grade HES X 10

Papilles inversées bordées par des cellules tumorales, infiltrant le stroma et entourées d'espace clair

Figure 5 : Low grade invasif serous carcinoma HES 10X

Inverted macropapillae lined by tumor cells surrounded by empty spaces

Figure 6 : Carcinome séreux invasif de bas grade HES X20

Prolifération d'architecture cribriforme infiltrant le stroma

Figure 6 : Low grade invasif serous carcinoma HES 20X

Elongated aggregates of cribriform glands invading the stroma

Figure 7 : Carcinome séreux invasif de bas grade HES X 20

Architecture micropapillaire complexe avec des nids de cellules et micropapilles entourées de halo clairs

Figure 7 : Low grade invasif serous carcinoma HES 20X

Complex micropapillae and small clusters of cells surrounded by empty spaces

Figure 8 : Carcinome séreux invasif de bas grade HES X 20

Lumières glandulaire en fente

Figure 8 : Low grade invasif serous carcinoma HES 20X

Slit-like glandular lumens

Figure 9 : Carcinome séreux invasif de bas grade HES X 40

Petits nids compacts de cellules tumorales, cellules isolées et petites papilles entourées de halo clairs et formées de cellules petites sans atypie et avec très peu de mitoses

Figure 9 : Low grade invasif serous carcinoma HES 40X

Small clusters of cells, isolated cells and small papillae set in clear spaces. Tumor cells are small without atypia and with a very low mitotic index.

Figure 10 : Tumeur séreuse borderline (frontière) variante micropapillaire HES X4

Les papilles sont revêtues par un épithélium proliférant formant des colonnes 5X plus longue

que large autour des papilles donnat un aspect en « tête de Méduse »

Figure 10 : Serous borderline tumor micropapillary type HES 4X

The papillae are lined by a proliferative epithelium forming longitudinal columns 5 time longer than large, with a “medusa head” appearance

Figure 11 : Tumeur séreuse borderline avec foyer de microinvasion HES X 20

Amas infiltrant < 5mm dans l'axe d'une papille sans réaction stromale, formé de cellules éosinophiles isolées, de petits amas de 2 à 3 cellules et papilles, entourés de halo clairs.

Figure 11 : Serous borderline tumor with microinvasion HES 20X

Areas < 5 mm within a papillae without stromal reaction composed of isolated eosinophilic cells and small clusters of 2 – 3 cells and papillae set in clear spaces





















