

Tumeur germinale mediastinale et LAM la même cellule ? à propos de 3 cas

Audrey Bidet
Bordeaux

Dominique Penther
Rouen

GFCH 10/10/24

Jeune homme de 21 ans admis en réanimation en juillet 2021

Douleurs thoraciques à 2 mois d'un épisode de COVID / Syndrome cave

⇒ TDM TAP (04/08/2021) : masse nécrotique tissulaire médiastinal antérieur de 17 cm de grand axe au contact de l'aorte thoracique et du tronc de l'artère pulmonaire.

Épanchement péricardique réactionnel sans retentissement sur les cavités cardiaques

Infiltration ganglionnaire rétropéritonéale latéro-aortique

En // : découverte d'une thrombopénie à 40 000 et d'une blastose à 10 %.

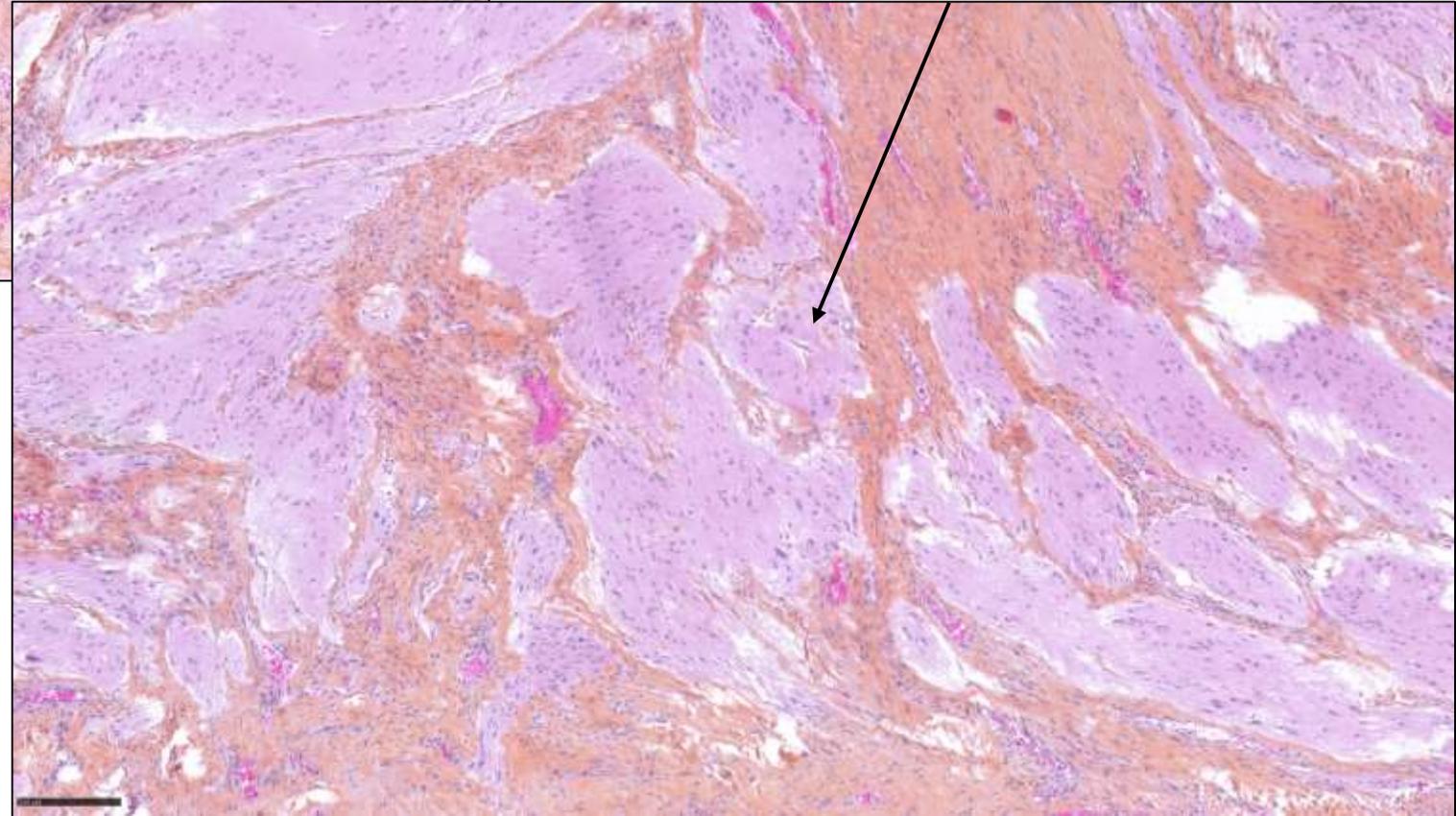


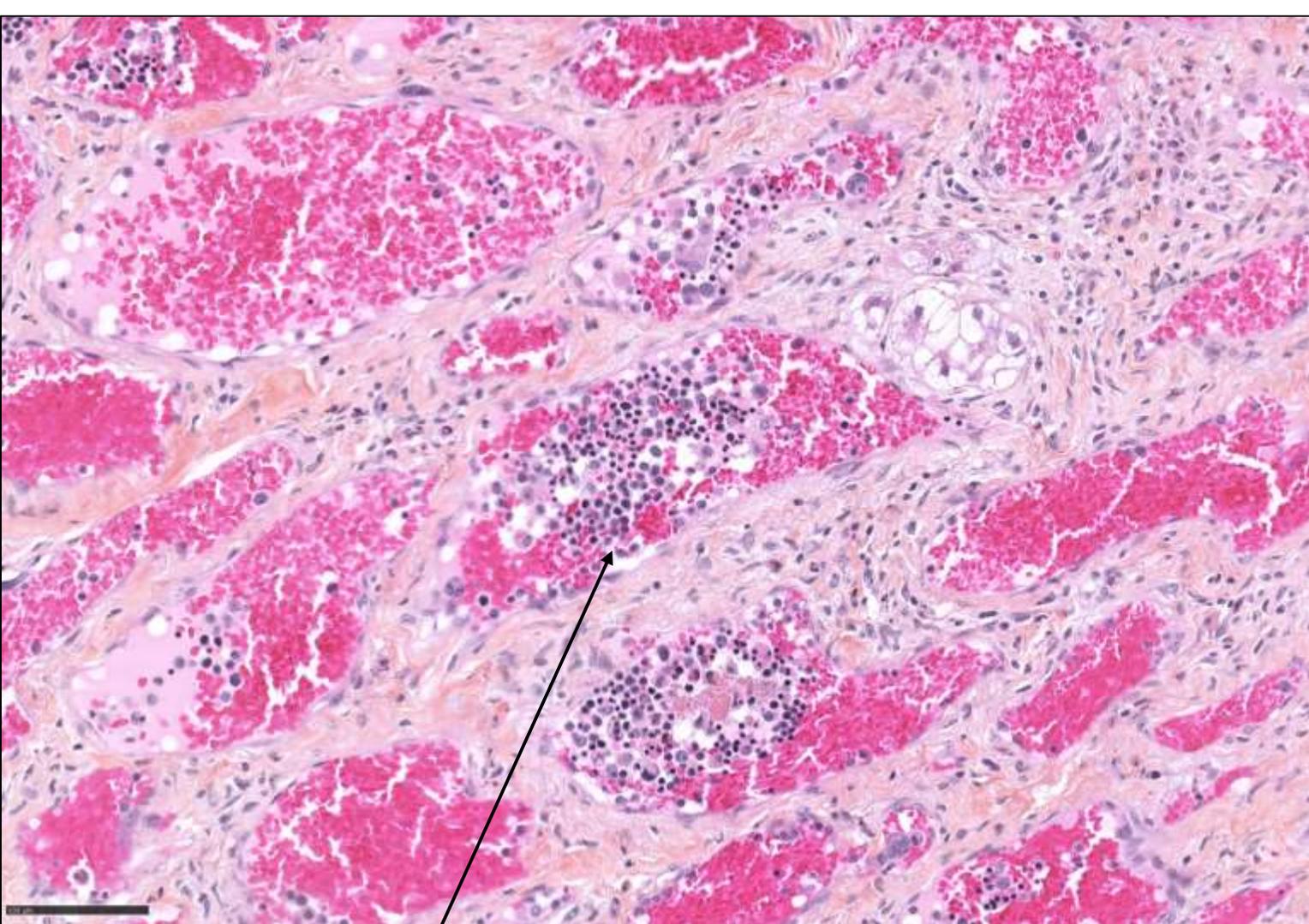
Biopsie médiastinale

Tératome mature /
Tumeur germinale non séminomateuse
médiastinale

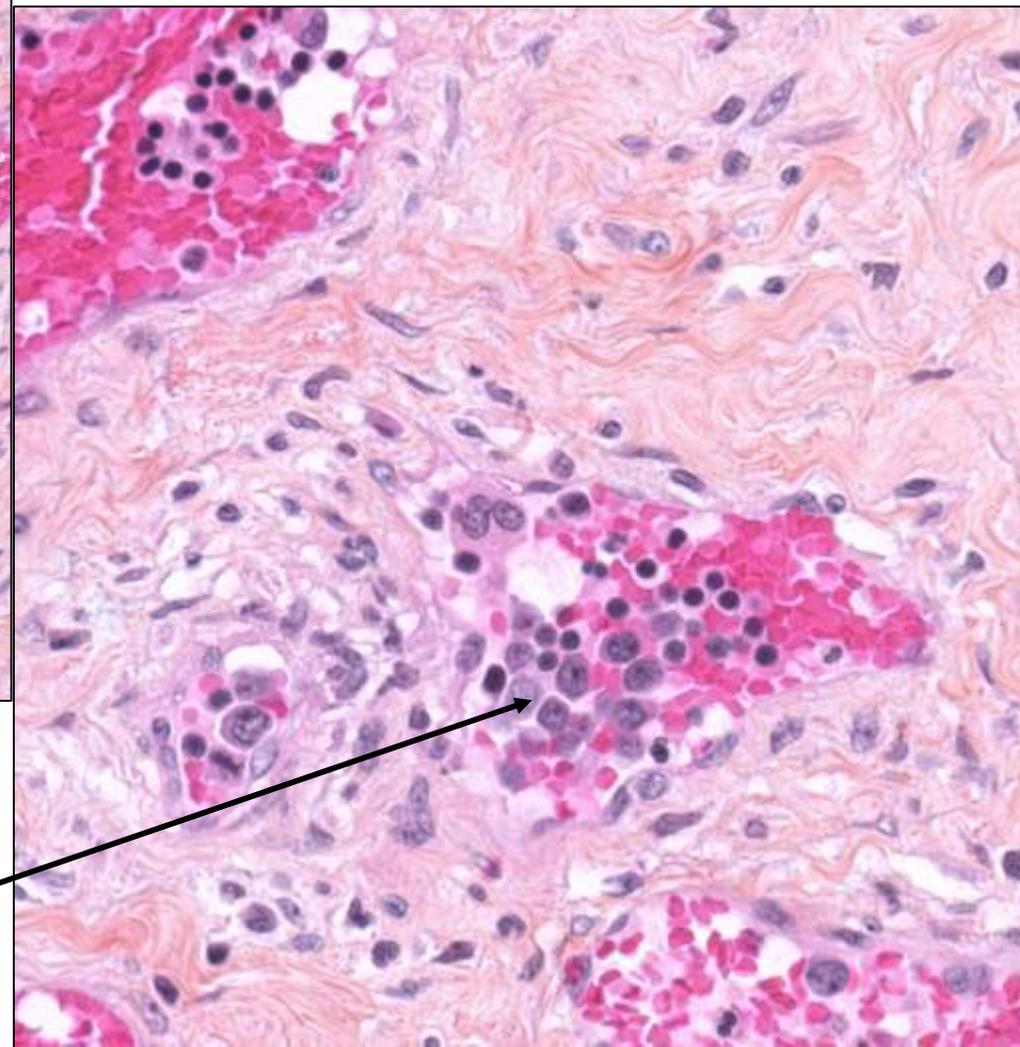
Tissu glial mature

Revêtement de type épidermique mature

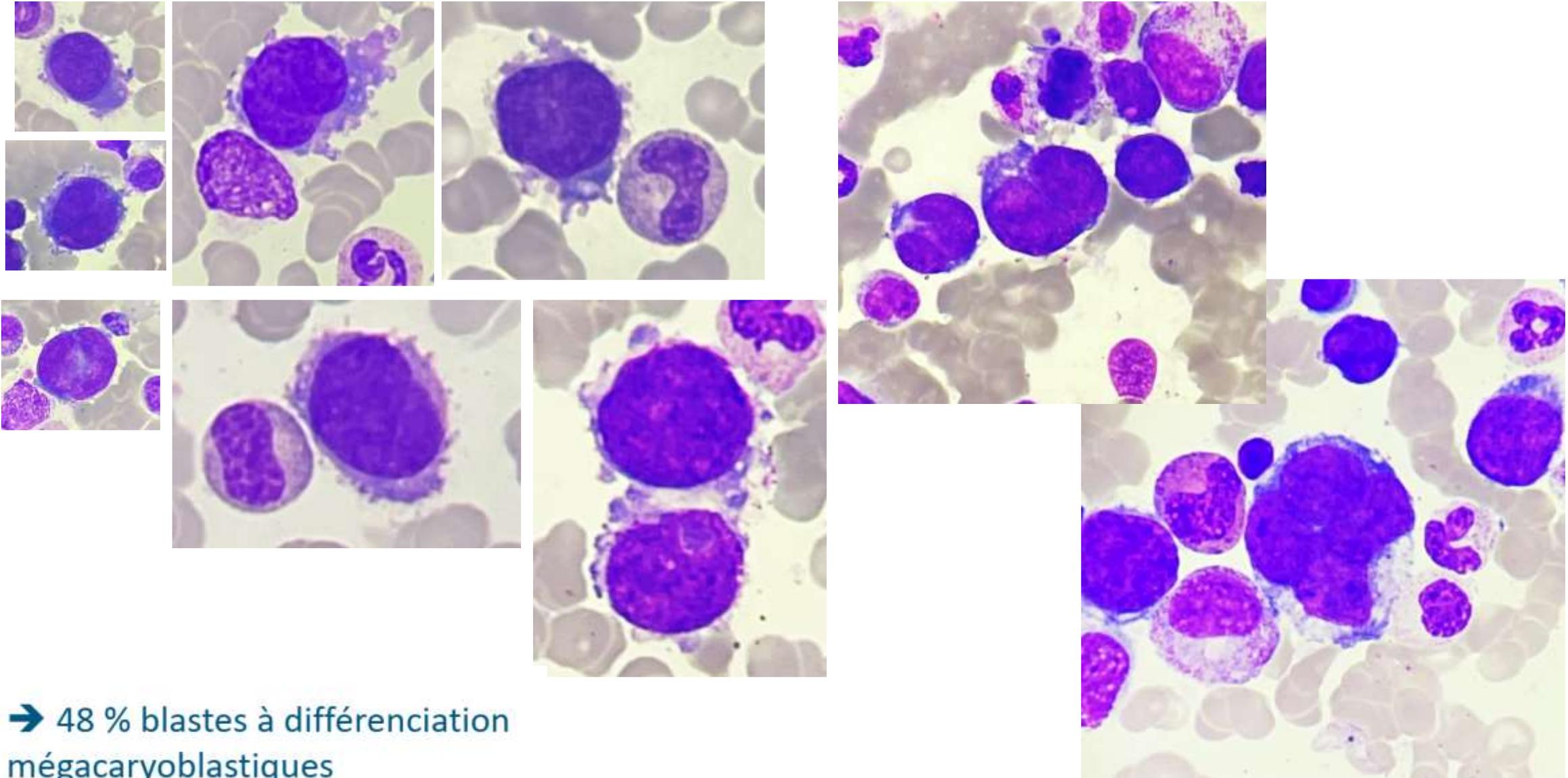




Foyers d'hématopoïèse extra-médullaire avec quelques cellules myéloïde immatures



Myélogramme



cMPO-

CD34-

CD117+ faible

CD33-

CD13-

CD123-

CD38+

HLA-DR-

CD4+

CD56+

CD36+

CD41+

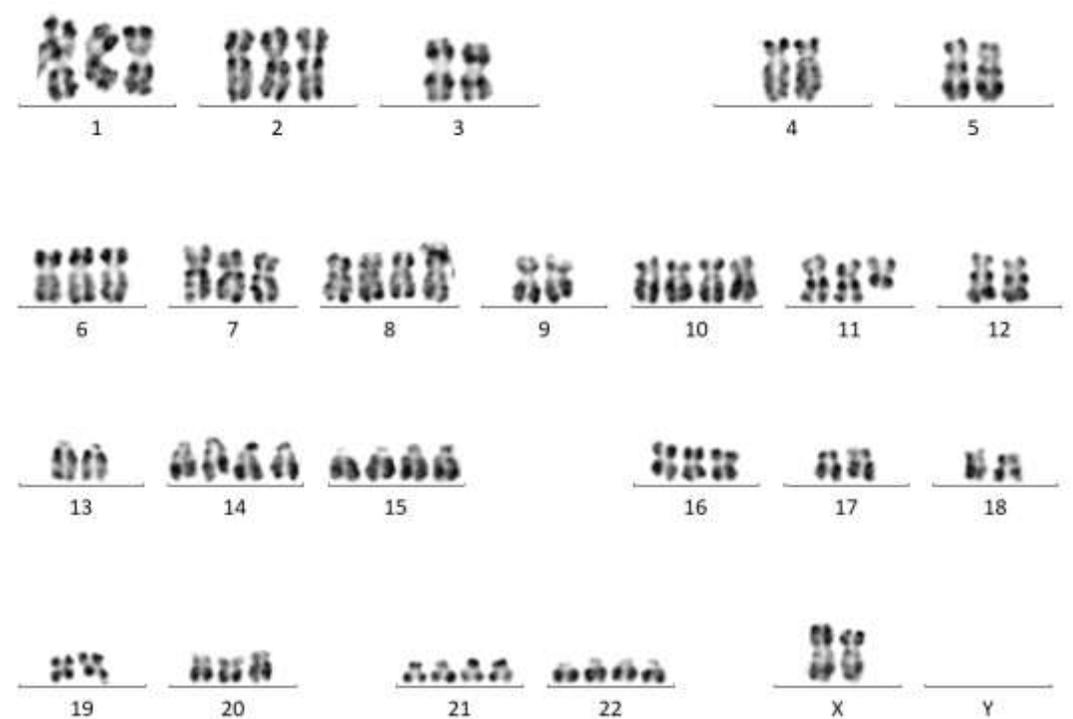
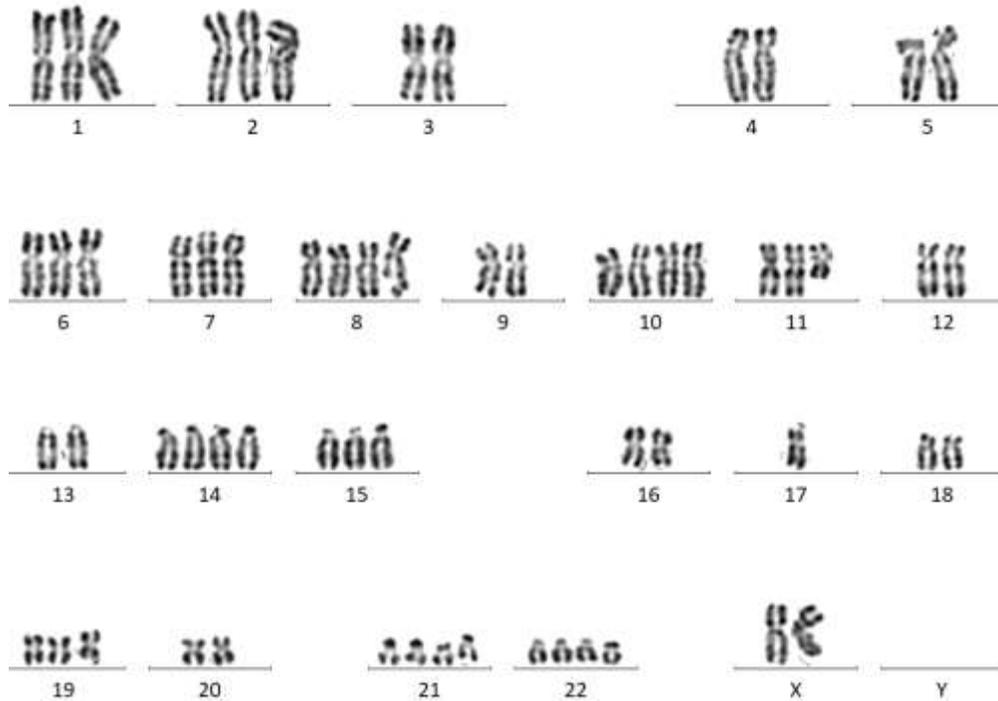
CD61+

marqueurs B et T négatifs

Typiquement les mégacaryoblastes sont : CD34-, HLA DR -, MPO –
CD41 +, CD61 +, CD13 + et CD33+

→ Confirmation d'un LA mégacaryoblastique

Génétique moelle et TNGS



66<3n>,X,+X,-Y,del(1)(p36p34),-3,-4,-5,+8,-9,+10,del(11)(q13q25),-12,-13,+14,+15,-17,-18,+21,+22[10]/46,XY[10]

associé à une **mutation de TP53** : p.(Arg213Gln) , VAF à 49%, vérifiée non constitutionnelle sur bulbe capillaire et retrouvée également dans la TNGS

L'urgence est la **prise en charge de la TGNS** : 1 cure de BEP (Bléomycine –Vepeside-Cisplatine) puis 3 cures de VIP (Etoposide - Ifosfamide –Cisplatine)

Aplasia fébrile post-première cure de chimiothérapie, sans germe retrouvé

Réévaluation à la suite des 4 cures de VIP : scanner crâne-TAP (11/21) : progression de la masse médiastinale sans apparition de lésion suspecte à distance.

11/21 : **Chirurgie d'exérèse** de la masse médiastinale

Myélogramme d'oct-nov-dec : <5% de blastes => **LAM contrôlée par la chimio**

PBH réalisée en 01/22 => **infiltration sinusoïdale massive du foie** par les 3 lignées hématopoïétiques, à tous les stades de maturation et avec présence de dystrophies et de blastes faisant suspecter une localisation hépatique de la LAM
=> AraC haute dose associée à une dose de VP16 => décès le lendemain par hémorragie cérébrale

Laboratoire d'hématologie

JP Vial
A Mimoun
V Cadro

E Klein

Service d'Hématologie clinique

PY Dumas
H Leroy

Laboratoire de pathologie

MC Parrens
H Begueret

Service d'oncologie médicale

F Lefort



Cas 1

Diagnostic

Garçon 10 ans

Douleurs thoraciques, fatigue, orthopnée

RP/IRM : masse médiastinale 17x7 cm

Biologie : α FP : 566 ng/ml, β HCG : 2.6 IU/L

Biopsie : Tumeur germinale non séminomateuse NSGCT

Traitement : chimio selon TGM 95 =>5 cures



4 mois post fin traitement

Pancytopenie : Hb 8.4 g/dL, GB 2.4 G/L, plaquettes 20 G/L

Frottis sanguin : 21% blastes

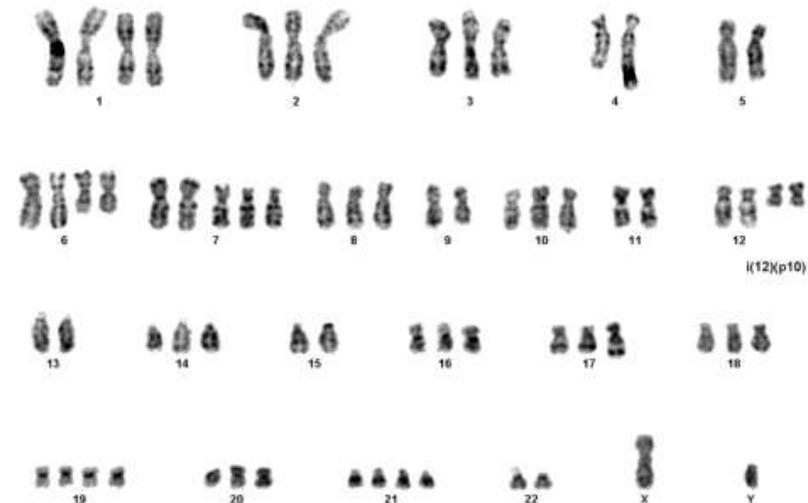
Myélogramme : 6.5% megacaryoblastes

CMF moelle : CD117+, CD42b+, CD41+, CD61+ (id sang)

Caryotype médullaire : hyperdiploïde complexe

Diagnostic : LAM7

Traitement : ELAM02 puis allogreffe phéno

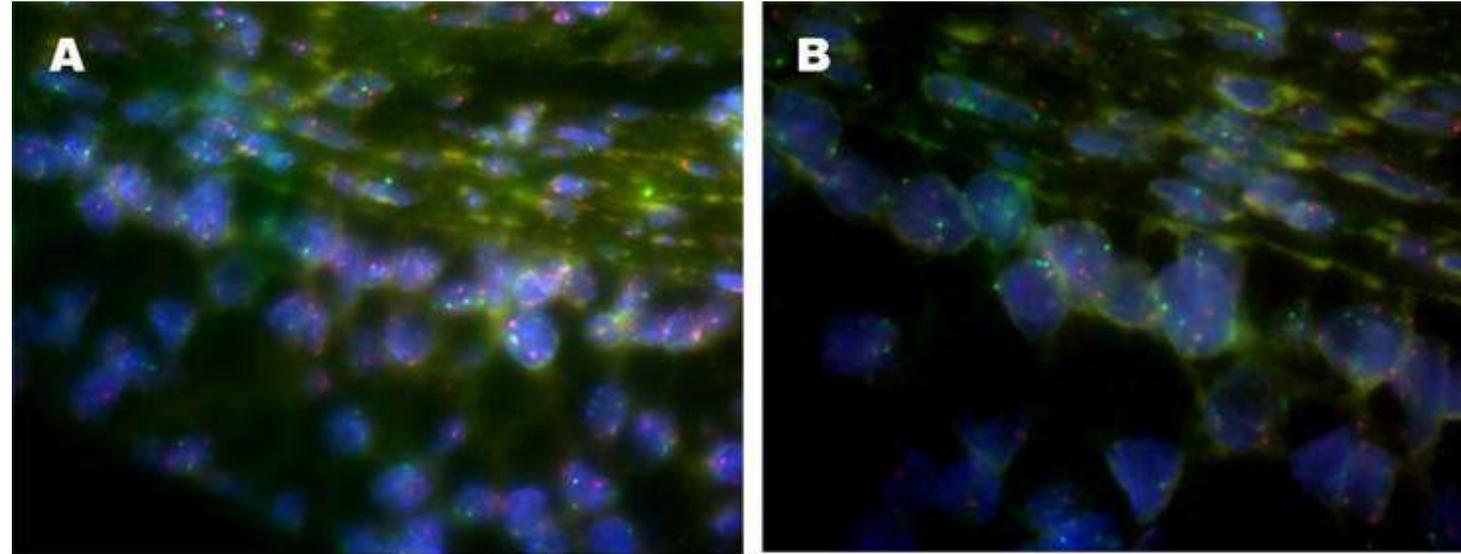


Lien NSGCT / LAM7

Fish CEP8 et CEP7 sur tumeur du diagnostic : gains de 8 et 7



Caryotype médullaire LAM7



Evolution

RC 2 ans

Rechute : sarcome médiastinal avec composant rhabdomyosarcome

Traitement : chirurgie d'exérèse + 8 cures de chimio (ifosfamide, vincristine, actinomycine) + Rx 50Gy

⇒ RC

1 an post RC

Rechute sous forme de tératome

Décès par progression tumorale chimio R

Cas 2

Jeune homme de 20 ans admis en Oncologie en mai 2021

Douleurs thoraciques

⇒ TDM : masse médiastinale de 14x11x17 cm avec nodules pulmonaires

⇒ α FP : 9670 ng/ml, β HCG : 1900 IU/L

Biopsie masse médiastinale : TNGS tumeur germinale non séminomateuse composée de carcinome embryonnaire avec territoires focaux de tumeur du sac vitellin

Traitement :

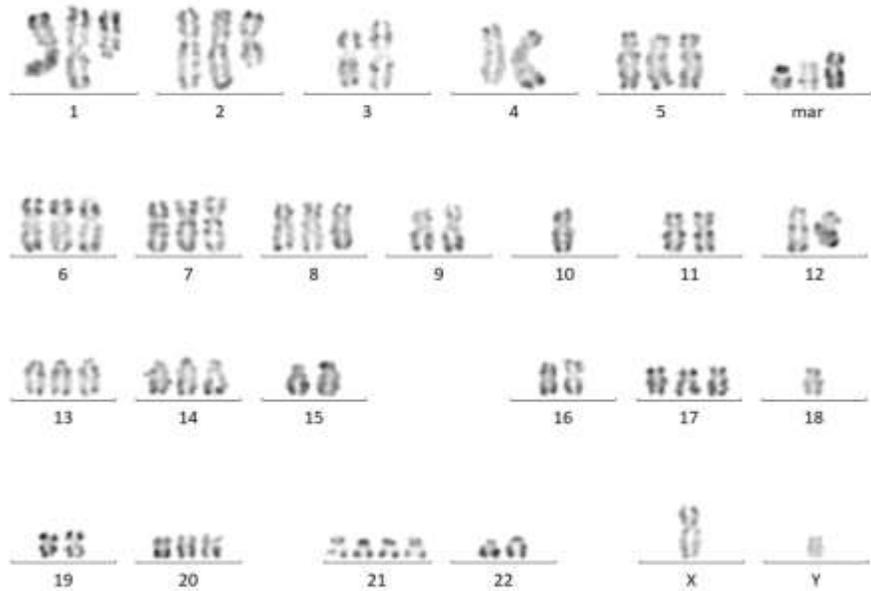
- J1C1 le 31/05 : BEP (Bléomycine –Vepeside-Cisplatine)
- 21/06 : Décroissance défavorable des marqueurs : majoration du traitement
- 02/08 : augmentation taille de la tumeur : aspect de growing teratoma
- 11/08 : Chirurgie d'exérèse (1.3kg)

En // : pancytopénie : Hb 6.5 g/dL, plaquettes 23 G/L, GB 9.4 G/L avec myélémie à 6% et 12% blastes
Myélogramme + CMF : LAM7 43% de blastes

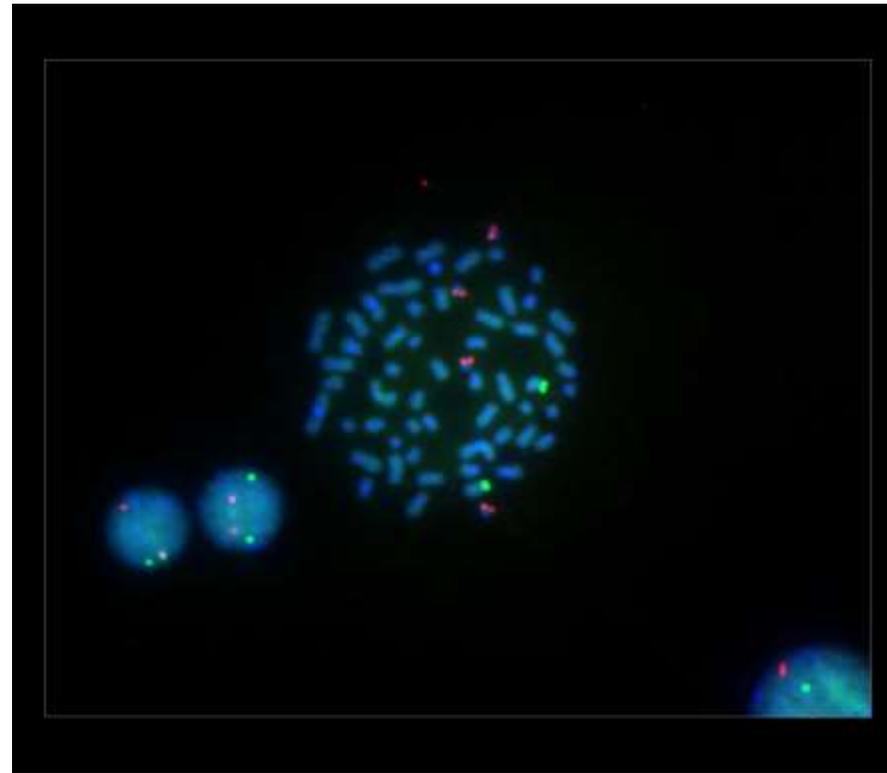
Evolution : pneumopathie bilatérale sévère => décès 2/09/21.

CAS 2

Caryotype médullaire



57-59,XY,+1,add(1)(q12),+2,add(2)(q22),add(3)(p24),add(4)(q35),+5,+6,+7,+8,+11,+ 13,+14,+17,+20,+21x2,+22,+m2-6[cp11]/46,XY[1]



Fish ETV6/RUNX1 : Moelle

ETV6 x2

Pas d'iso12p

RUNX1 x4

NGS TGNS et Moelle
Profils identiques

	TNGS	Moelle
<i>TP53</i>	C742 C>T VAF 39%	C742 C>T VAF 39%
	C637 C>T VAF 36%	C637 C>T VAF 36%
<i>KIT</i>	C1670 G>C VAF 36%	C1670 G>C VAF 36%

ORIGINE DES GERM CELL TUMOR (GCTS)

Développement normal

Early PGCs : primordial germ cell précoce

Migration dans les gonades

⇒ Gonocytes 2N (hypométhylation)

⇒ Risque de défaut de migration des PGCs

Contexte pathologique

Doublement du génome 4N

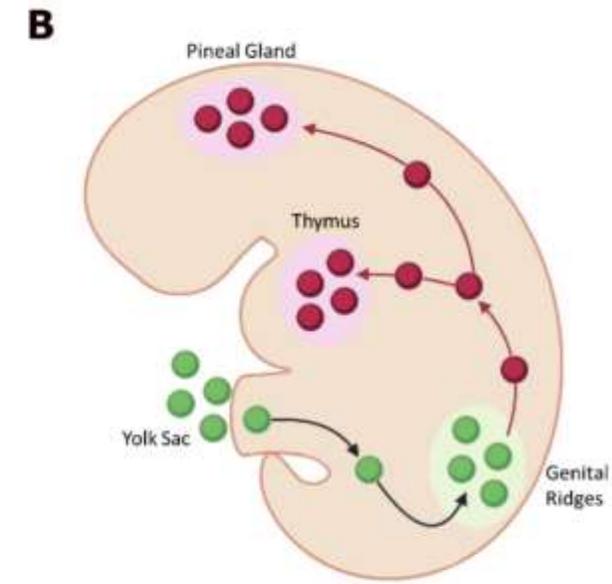
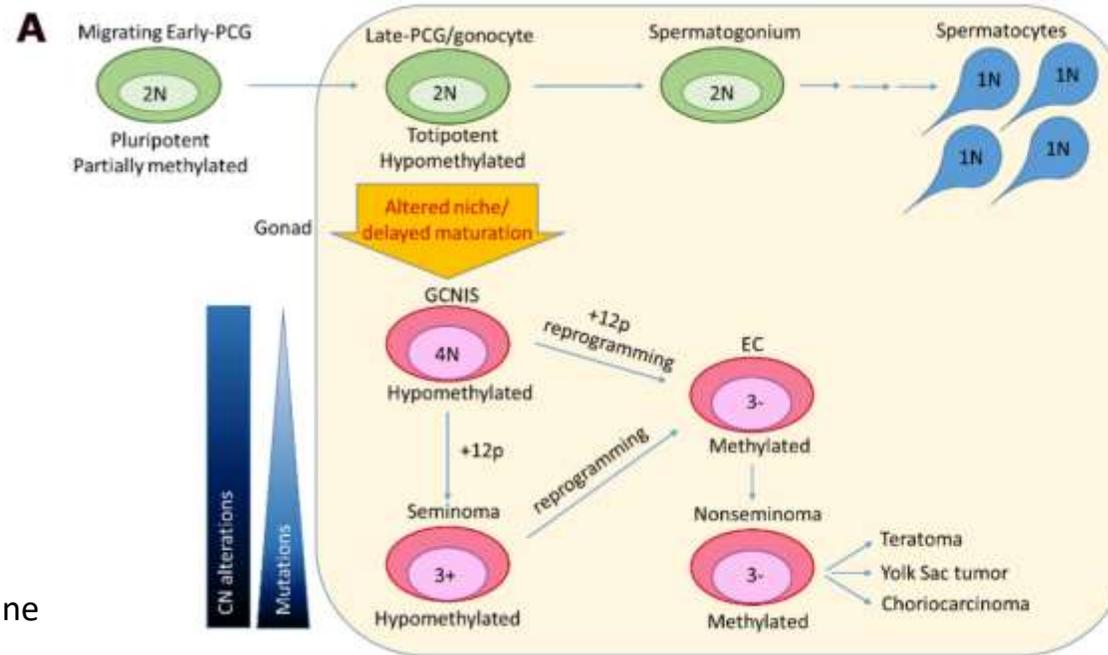
Accumulation de CNV (12p)

Reprogrammation épigénétique

⇒ Carcinome embryonnaire (EC)

⇒ Si défaut de migration : thymus, ligne médiane

⇒ Risque majoré si Klinefelter



Germ Cell Tumor (GCTs) : séminomateuse (S) ou non séminomateuse (NS)

- TGCTs : testicule
- MGCTs : Médiastinale : 5%
- Les NS : composées de différentes histologies



MGCT ET HÉMOPATHIE MALIGNE

MGCT : association avec sarcome, carcinome, hémopathie maligne ++

- MGCT : 4% des tumeurs du médiastin
- Homme jeune
- HM dans 6%
- Apparition de HM < 6 mois / MGCT ou concomitant
- MGCT forme non séminomateuse
- LAM7
- Pronostic très péjoratif
- 1ere description 1985 : Nichols, Ann Int Med

Preuves de la relation clonale entre MGCT et HM

- iso12p, 12p gain (47% des cas) dans MGCT et HM
- Clone hyperdiploïde identique dans MGCT et HM
- HM n'a pas les anomalies canoniques des HM classiques ni des LAM secondaires
- Pas de KMT2A ni FLT3 ni NPM1
- Mutations *TP53*, *KRAS*, *PTEN*
- *TP53* : muté dans 90% des MGCT avec HM

MGCT ET HÉMOPATHIE MALIGNE

Hypothèse d'un Précurseur commun

- Clone initiateur commun PGC migre dans médiastin
- Trafic cellulaire / thymus
- Migration dans moelle osseuse par phénomène de « homing »
- Reprogrammation de la cellule transformée
- HM
- Altérations de *TP53* et *RAS* => nécessaires pour la survie du PGC dans une niche extragonadique

MGCT ET HÉMOPATHIE MALIGNNE

- Entité clinique et biologique
- Association rare
- Mutations de *TP53* : facteur de résistance ou non efficacité des traitements
- Difficultés de traitement de la MGCT et de la LAM
- Pronostic très péjoratif