

Mémoire de fin d'études

Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité

Option : «Anatomie Pathologique»

Intitulé

LES CARCINOMES NUT

Elaboré par :

Docteur Amal FEKKAR

Sous la direction du

Professeur Mohamed DUKABLI

Année 2021

Remerciements

A tous mes maîtres

Par vos directives et votre soutien tout au long du cursus de formation, notre passion pour l'Anatomie Pathologique n'a fait que grandir.

Vous avez toujours été là, avec modestie et humilité. Vous nous avez transmis le savoir-faire avec une persévérance sans pareil.

Les mots restent insuffisants pour vous exprimer ma profonde gratitude.

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde admiration et de mon continuel respect.

A toute ma famille et mes amis

Pour leur support et amour inconditionnel

A tous mes collègues

Qui ont largement contribué à la formation dans une ambiance familiale.

A tout le personnel dans les différents services d'anatomie pathologique

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude et mes sentiments fraternels.



Sommaire

SOMMAIRE	3
LISTE DES ILLUSTRATIONS	6
LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX	10
LISTE DES MOTS CLES	11
LISTE DES ABREVIATIONS	12
RESUME	13
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : RAPPEL SUR L'ÉPIGÉNÉTIQUE ET SES ACTEURS INTERVENANT DANS LA GÉNÈSE DES CARCINOMES NUT	4
1. ÉPIGÉNÉTIQUE	5
2. CANCER ET REPROGRAMMATION DE L'ÉPIGÉNOME	10
3. LA FAMILLE BET : UN EXEMPLE D'ACTEUR DE L'ÉPIGÉNÉTIQUE	11
4. LA FAMILLE CBP/p300	12
5. LA PROTÉINE NUCLEAIRE IN TESTIS (NUT)	13
CHAPITRE II : LES CARCINOMES NUT	14
1. DÉFINITION	15
2. HISTORIQUE	15
3. ÉPIDÉMIOLOGIE	16
4. ÉTIOPATHOGENIE	18
5. TABLEAU CLINIQUE	22
6. EXAMEN RADIOLOGIQUE	24
7. EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE	27
a. Examen macroscopique :	27
b. Examen microscopique :	27
c. étude immunohistochimique	31
d. Génétique Moléculaire	33
8. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL	36
a. Carcinome épidermoïde basaloïde	37
b. Carcinome à petites cellules	39
c. Variante basaloïde du carcinome thymique	40

d. Sarcome thoracique SMARCA4 déficient.....	41
9. TRAITEMENT.....	44
10. PRONOSTIC ET EVOLUTION	46
11. LE REGISTRE INTERNATIONAL DES NC.....	46
CONCLUSION	47
REFERENCES	49



Liste des Illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : L'épigénome, un second niveau d'information : la chromatine rajoute une information à celle de l'ADN, sous la forme de méthylation de l'ADN, de modifications post-traductionnelles des histones et des ARN non codants (Image issue de Nature) 9

Figure 2: Données démographiques du NC : a-c : Distribution par âge des NC. (d) : Distribution dans le monde entier de tous les cas de NC connus depuis 1991 selon French et al..... 17

Figure 3 : Modèle de fusion du gène NUTM1 à différents partenaires dont les membres de la famille des bromodomains. La protéine de fusion reste attachée à l'ADN et recrute les histones acétyltransférases p300/ CBP avec formation de mégadomains de chromatine hyperacétylée. L'activation de la transcription des gènes et l'activation de MYC entraînent une prolifération et un blocage de la différenciation cellulaire. (Selon Shiota H et al)..... 21

Figure 4 : Images de tomodynamométrie axiale avec injection de produit de contraste illustrant le caractère très infiltrant et mal limité d'un NC médiastino-pulmonaire chez une patiente de 19 ans : **A**- Grande masse tissulaire hétérogène du lobe inférieur droit s'étendant dans l'espace rétro-cardiaque (flèche). **B**- Masse infiltrante mal circonscrite dans l'espace rétropharyngé gauche (flèches) associée à une ostéolyse du corps de la 5ème vertèbre cervicale (tête de flèche) et à une extension dans le canal cervical (flèche incurvée).. 26

Figure 5 : Cellules tumorales de taille petite à moyenne avec des noyaux ovales qui paraissent essentiellement nus dépourvus de cytoplasme. La densité de la chromatine variait de pâle à hyperchromatique, avec un moulage focal de cellules. Présence d'un ou plusieurs nucléoles (selon A. Bishop et al). 28

Figure 6: Aspect histologique de NC de présentations clinico-radiologiques différentes sur coloration Hématoxyline-Eosine-Saffron (HES) 30

Figure 7 : Etude immunohistochimique : Anticorps monoclonal anti-NUT montrant une positivité typique, nucléaire mouchetée au niveau des cellules tumorales. 32

Figure 8 : Caryotype à bandes R après une culture non stimulée de 24h effectuée sur du tissu tumoral frais montrant la translocation spécifique t (15;19) (q14;p13) (Flèches rouges)..... 34

Figure 9: Hybridation in situ en fluorescence (FISH) montrant un réarrangement du gène NUT (sonde de séparation)..... 35

Figure 10 : Aspect morphologique de carcinome épidermoïde basaloïde : **A-** massifs de cellules tumorales basaloïdes avec palissade périphérique et foyer de kératinisation central. Notez la présence de rosettes. **B-** massif tumoral centré par de la comédonécrose. **C-** stroma fibro-hyalin caractéristique. **D-** cellules tumorales en inflexion fusiforme avec plusieurs figures de mitose (images issues de USCAP 2019). 38

Figure 11 : Carcinome à petites cellules : **A-** Aspect morphologique sur HES. **B-** Marquage positif avec l'anticorps anti-CD56. **C-** Marquage positif focal avec l'anticorps anti-chromogranine A. **D-** Index de prolifération Ki 67 très élevé. **E-** Marquage nucléaire positif avec l'anticorps anti-TTF1. **F-** Marquage positif avec l'anticorps anti-synaptophysine (images issues de USCAP 2019). 39

Figure 12 : Variante basaloïde du carcinome thymique : **A-** architecture papillaire et kystique. **B-** Nids de cellules basaloïdes avec palissades périphériques. **C-** Massif de cellules tumorales centré de nécrose. **D-** marquage positif diffus avec l'anticorps anti-CD5 (images issues de la 5^{ème} édition de la classification OMS des tumeurs thoraciques). 40

Figure 13 : Sarcome thoracique SMARCA4 déficient : **A-** Aspect morphologique sur HES montrant des plages solides de cellules épithélioïdes ou rhabdoïdes. **B-** Absence de marquage des cellules tumorales avec l'anticorps anti SMARCA4 (BRG1). **C-** Absence de marquage des cellules tumorales avec l'anticorps anti SMARCA2 (BRM). **D-** Marquage nucléaire diffus avec l'anticorps anti SOX2 (images issues de USCAP 2019). 42

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques de cas de NC rapportés par French et al soulignant la diversité des présentations clinico-pathologiques _____ 23

Tableau 2: Principaux diagnostics différentiels des NC et leurs profils immunohistochimiques _____ 43

LISTE DES MOTS CLES

Carcinome NUT

t (15;19)

Epigénétique

Acétylation des histones

NUT

Famille BET

BRD-3

BRD-4

CBP/p300

Anticorps anti NUT

HDAC

LISTE DES ABREVIATIONS

BET: bromodomains et domaines extra-terminaux

BRD: bromodomaine

CBP/p300: protéine CREB-Binding/protéine de 300kD

CE: carcinome épidermoïde

EBV: Virus d'Epstein Barr

FDG: fluoro-2-désoxyglucose

FFPE: tissus fixés au formol et inclus en paraffine

HATs: histones acétyltransférases

HDACi: inhibiteurs de l'histone désacétylase

HDACs: histones déacétylases

HPV: virus du papillome humain

IRM: imagerie par résonance magnétique

NC: carcinome NUT

NE: neuro-endocrines

NUT: protéine nucléaire in testis

NUTM1: NUClear protein in Testis Midline carcinoma family member 1

PET scan: tomographie par émission de positons

TDM: tomodensitométrie

TSA: TrichoStatin A



Résumé

Le carcinome NUT (NC), anciennement connu sous le nom de carcinome NUT de la ligne médiane, est un cancer humain rare et très agressif. Il est génétiquement défini par la présence d'un réarrangement chromosomique acquis du gène NUTM1 (NUclear protein in Testis Midline carcinoma family member 1) au niveau du chromosome 15q14 avec un membre du gène de la famille des protéines contenant une bromodomaine (BRD), généralement BRD4. Bien que les cas de NC aient été principalement signalés dans la tête, le cou et le médiastin de jeunes individus, il est maintenant établi que les NC surviennent dans de multiples organes, chez des personnes de tous âges, sans prédilection pour le sexe. Le NC est très probablement sous-diagnostiqué en raison d'un manque de sensibilisation des cliniciens et des pathologistes d'une part, et d'une présentation pathologique non spécifique d'autre part. Comme il est impossible de le distinguer des autres carcinomes peu différenciés, les pathologistes doivent considérer le NC comme un diagnostic différentiel de toute tumeur peu ou indifférenciée. Le diagnostic est maintenant facilement réalisé par immunohistochimie, en utilisant un anticorps monoclonal NUT très sensible et spécifique. Malgré la chimio ou la radio-chimiothérapie, le pronostic de cette tumeur reste très mauvais.



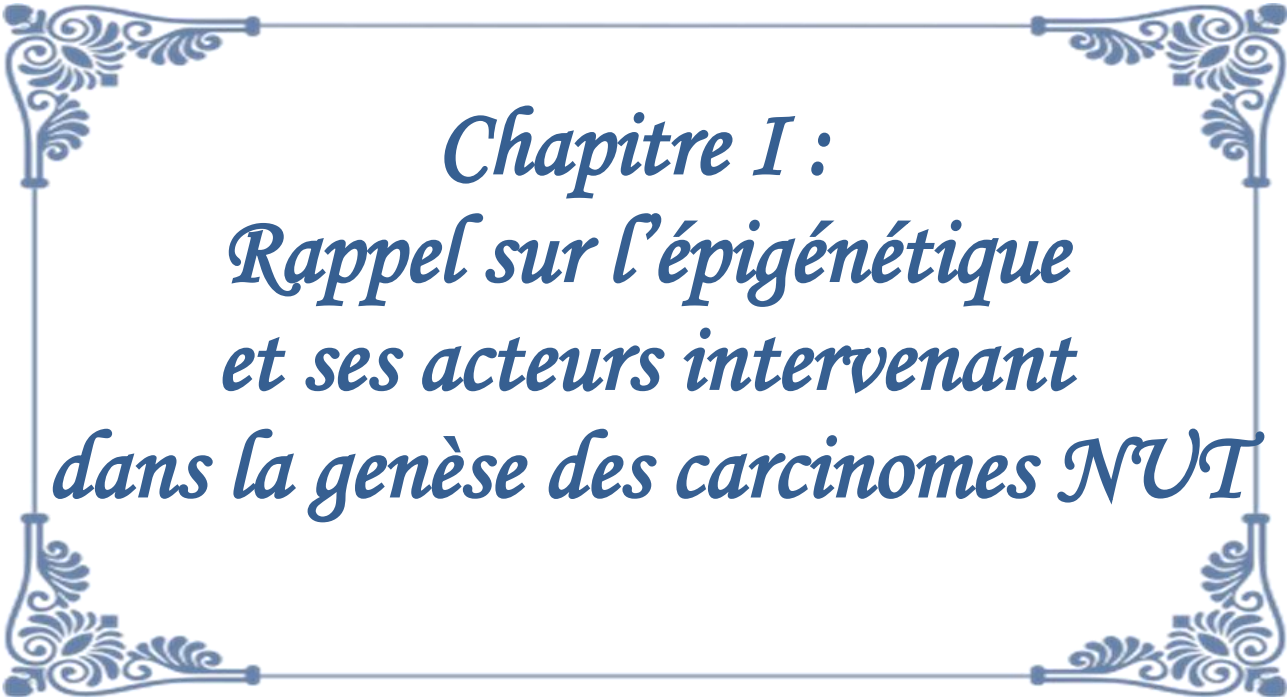
Introduction

Le NC, une entité relativement récente et très rare, est un sous-type extrêmement agressif et peu différencié de carcinome épidermoïde (CE) (1,2) défini par la présence d'un réarrangement chromosomique acquis du gène NUTM1 localisé sur le chromosome 15q14, avec d'autres gènes, le plus souvent avec BRD4 un membre de la famille des bromodomains et des domaines extraterminaux (BET) situé sur le chromosome 19, et, dans une moindre mesure, avec BRD3, un autre membre de cette famille (3). Cette t (15;19) code pour une protéine de fusion qui semble contribuer à la carcinogenèse en bloquant la différenciation des cellules épithéliales et en favorisant la croissance incontrôlée des cellules carcinomateuses (2,4). Le premier cas de NC a été décrit en 1990, mais ce groupe de tumeurs n'a été individualisé comme entité génétiquement définie qu'en 2004 par French et ses collaborateurs (5). Le NC est sous-diagnostiqué, principalement en raison d'une morphologie non spécifique (4), et son incidence réelle n'est donc pas bien établie. Il a été rapporté principalement dans la tête, le cou et le médiastin d'individus jeunes (6), mais il s'est avéré qu'il peut survenir dans différents tissus et organes chez des patients de tout âge (1,4). Morphologiquement, il se présente comme une prolifération maligne indifférenciée ou un carcinome peu différencié, d'où l'importance de considérer ce diagnostic face à toute tumeur agressive cliniquement, d'aspect peu ou indifférencié histologiquement (4). Le diagnostic est maintenant facilement réalisé par immunohistochimie, en utilisant un anticorps monoclonal NUT très sensible et spécifique. Il est essentiel de diagnostiquer correctement les NC car ces tumeurs ayant une propension inhabituelle à la propagation hématogène précoce et étendue et un pronostic très sombre nécessitent d'être traitées différemment des autres carcinomes (3) même si à ce jour, il n'existe pas de

recommandations et les protocoles de chimio ou de radio-chimiothérapie semblent inefficaces.

INTERET DE LA QUESTION :

- Comprendre l'étiopathogénie et les différents acteurs intervenant dans la genèse de ces cancers très agressifs, d'où découlent des pistes thérapeutiques prometteuses.
- Montrer l'importance de faire un diagnostic correct de ces tumeurs sous diagnostiquées pour une prise en charge plus optimale.
- Exposer les difficultés diagnostiques de ces cancers ne présentant pas de caractéristiques spécifiques en termes de facteurs de risque ou de présentation clinico-pathologique et d'exposer les outils actuellement disponibles pour aboutir à un diagnostic pathologique précis.
- Attirer l'attention des pathologistes sur certaines caractéristiques morphologiques communes des NC qui peuvent les aider à envisager ce diagnostic rare devant une tumeur peu ou indifférenciée.



Chapitre I :
Rappel sur l'épigénétique
et ses acteurs intervenant
dans la genèse des carcinomes NUT

1. EPIGENETIQUE

L'épigénétique est l'étude des changements héréditaires dans l'activité des gènes qui ne sont pas basés sur le code génétique mais plutôt sur la modulation des propriétés. Les phénomènes épigénétiques pourraient être définis, du moins en partie, comme étant "des altérations du modèle chromatinien qui établissent différents modèles d'expression génique à partir du même génome " (7). Ainsi, l'épigénétique constitue l'ensemble des mécanismes qui permettent à une cellule de faire face aux différents événements au cours de sa vie (différenciation, stress...) via la modulation de son programme d'expression génétique (8).

Les modifications de l'information épigénétique sont stables et modulables par de nombreux facteurs cellulaires ce qui reflète un état physiologique ou pathologique de la cellule ainsi qu'une adaptabilité à son environnement. En comparaison au génome représentant l'ensemble des gènes transcrits d'une cellule, l'épigénome représente quant à lui l'ensemble des marques et variations épigénétiques d'une cellule. Cet épigénome est propre à chaque cellule à un instant donné, et influe directement sur le génome et par conséquent sur le programme génétique usité par la cellule.

Il existe trois catégories majeures d'information épigénétique :

➤ **La méthylation de l'ADN** : un des moyens d'apporter une information épigénétique à la cellule, et permet de réprimer spécifiquement certaines régions du génome. L'homéostasie cellulaire dépend donc de la bonne régulation de cette information, et de nombreuses pathologies impliquent un dérèglement du bon contrôle de la méthylation de l'ADN. Cette dernière fut la première des modifications épigénétiques détectées dans les cancers (9,10). Un épigénome de cellule tumorale est généralement hypométhylé avec des îlots CpG

spécifiquement hyperméthylés au sein des promoteurs de gènes clés de la transformation cellulaire (11). Cette altération semble être un évènement précoce de la genèse tumorale en contribuant à l'initiation des cancers (12). Contrastant avec cette diminution globale de la méthylation de l'ADN, l'hyperméthylation des îlots CpG joue également un rôle important dans le processus de tumorigenèse. Un nombre important de gènes suppresseurs de tumeur est alors réprimé, et on dénombre parmi cette longue liste de gènes : p16, BRCA1, MHL1 et Rb (11,13–15). La répression transcriptionnelle touche ainsi des gènes impliqués dans des mécanismes de réparation de l'ADN, du cycle cellulaire, de la mort cellulaire programmée, de l'adhésion cellulaire, et de l'angiogenèse, tous impliqués dans le processus de cancérogenèse. De plus, si la répression des gènes touche des facteurs transcriptionnels, il est évident que les conséquences de cette répression seront énormes sur le programme génétique de la cellule.

➤ **Les ARN non codants** : il existe 4 classes principales d'ARN non-codants à savoir :

- ARNs interférant courts (siRNA)
- Micro-ARNs (miRNA)
- Petits ARNs piwi (piRNA), associés spécifiques des cellules germinales
- Longs ARNs non codants (lncRNA), récemment identifiés et encore mal caractérisés.

➤ **Les modifications des histones** : Ces modifications sont diverses et multiples, et sont actuellement répertoriées : méthylation, acétylation, ubiquitination, sumoylation et biotinylation des lysines, phosphorylation des

sérines et thréonines, ADP ribosylation des acides glutamiques, méthylation des arginines, déamination des arginines et isomérisation des prolines (16). On détaillera dans ce chapitre l'acétylation des histones ayant des implications majeures dans la tumorigenèse des NC.

• **L'acétylation des histones** au sein de la chromatine engendre la déstabilisation des nucléosomes et de l'ADN, permettant un accès plus facile à la machinerie transcriptionnelle ou rendant plus aisé le remodelage de la chromatine (17). La dynamique d'acétylation des lysines est très rapide naissant de l'équilibre entre les histones acétyltransférases (HATs) et les histones déacétylases (HDACs). Les HATs sont scindés en quatre grandes familles, selon leur domaine catalytique d'acétylation : superfamille des GNAT, superfamille MYST, famille CBP/p300 (protéine CREB-Binding/protéine de 300kD) et famille SRC (18,19). Grâce à un bromodomaine, étant un motif d'environ 110 acides aminés, capable d'interagir avec les différentes lysines acétylées via une poche hydrophobe créée par quatre hélices alpha, les lysines acétylées peuvent être spécifiquement reconnues par des protéines lectrices (dont certaines HATs) (20).

Il est important de noter qu'il existe une importante connectivité entre ces différentes informations épigénétiques et d'innombrables travaux mettent en évidence une synergie et un enchaînement de modifications épigénétiques pour arriver in fine à la régulation spécifique de l'expression du génome. Ces différents mécanismes sollicitent toute une batterie de facteurs et de complexes (21):

- « Écrivains » et « effaceurs » : ayant la capacité de modifier les marques épigénétiques.

- « Lecteurs » et « recruteurs » : capables d'identifier une ou plusieurs marques épigénétiques et de cibler ainsi des régions spécifiques de la chromatine afin d'y recruter différents complexes protéiques.
- « Effecteurs » : pouvant remanier la chromatine et/ou entraîner différents processus biologiques.

A l'instar des mutations génétiques, les perturbations des signalisations épigénétiques semblent causer de nombreuses maladies et peuvent aussi être acquises de façon héréditaire ou apparaître spontanément au sein de cellules somatiques. Ces mécanismes de régulation des gènes basés sur la chromatine jouent également un rôle essentiel dans la prévention de l'activation ou de la répression aberrante de certains gènes, qui sont potentiellement pathogènes, comme on l'observe dans les maladies humaines, principalement le cancer. Cependant, contrairement à la génétique, l'épigénétique présente l'avantage énorme d'être une information potentiellement réversible. Il est donc théoriquement possible de porter des modifications à l'épigénome d'une cellule et de la faire revenir vers un état propre et normal à sa lignée et à sa fonction. Il est alors compréhensible que la recherche, ces dernières années, se soit particulièrement focalisée sur la caractérisation des signalisations épigénétiques et sur la détermination de leurs altérations au sein de diverses maladies.

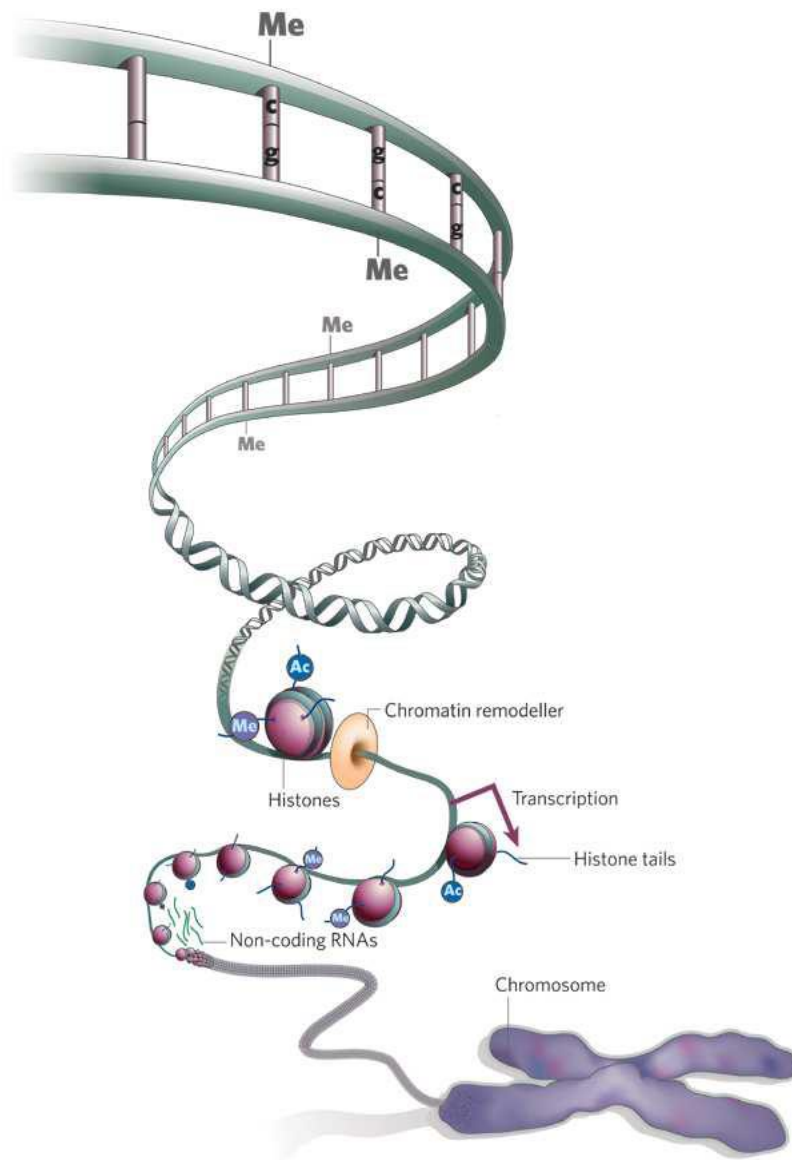


Figure 1 : L'épigénome, un second niveau d'information : la chromatine rajoute une information à celle de l'ADN, sous la forme de méthylation de l'ADN, de modifications post-traductionnelles des histones et des ARN non codants (Image issue de Nature).

2. CANCER ET REPROGRAMMATION DE L'ÉPIGÉNOME

Le paysage épigénétique, précisément délimité et propre à chaque cellule, se trouve complètement altéré au sein des cellules tumorales (15). Une dérégulation épigénétique vient alors s'ajouter aux diverses mutations et aberrations chromosomiques que subit le génome de ces cellules. Ces anomalies épigénétiques interviennent à différents stades de tumorigenèse aussi bien dans les phases d'initiation du cancer que lors de sa progression (11).

L'épigénome des cellules tumorales est caractérisé par un changement radical de la méthylation de l'ADN, des modifications d'histones ainsi que dans l'activité des différents acteurs de l'épigénétique. L'ensemble de ces événements engendre une totale reprogrammation de l'expression des gènes responsables des différents stades de la tumorigenèse (22).

Ainsi, en synergie avec les mutations génétiques, les « épimutations » peuvent causer la répression des gènes suppresseurs de tumeur, ou au contraire entraîner l'activation des oncogènes. Les événements aboutissant à ces défauts épigénétiques ne sont pas complètement caractérisés à présent et plusieurs questions sont soulevées dans ce sens, à savoir s'ils découlent d'une mutation génétique spontanée dérégulant un acteur de l'information épigénétique, ou bien à l'opposé si c'est un événement épigénétique initiateur qui favoriserait ensuite une mutation génétique notamment en fragilisant certaines régions de la chromatine.

Enfin, les altérations épigénétiques, à l'instar des mutations génétiques, sont transmissibles par division cellulaire et sont donc rapidement sélectionnées

au sein d'une population cellulaire, conférant un pouvoir important de prolifération et de transformation par rapport aux cellules normales.

3.LA FAMILLE BET : UN EXEMPLE D'ACTEUR DE L'EPIGENETIQUE

La famille *BET* englobe un groupe de protéines retrouvées chez plusieurs espèces. Chez Les mammifères, on dénombre quatre membres : un spécifique du tissu testiculaire, *BRDT*, et trois ubiquistes, *BRD2*, *BRD3*, *BRD4*. La caractéristique principale de cette famille est que ses membres possèdent un double bromodomaine leur conférant le pouvoir de s'associer fortement à la chromatine acétylée, sur différents résidus lysines acétylés. Ils possèdent aussi un second domaine qui leur est propre, le domaine Extra-Terminal, permettant des interactions protéine-protéine (23).

Les bromodomains de la famille *BET* ont des affinités différentes dans un environnement chromatinien acétylé, ce qui permet de pouvoir les cibler sur des régions spécifiques du génome. Les protéines *BET* sont indispensables à la vie chez les différents organismes grâce à leur rôle central d'intermédiaire entre la chromatine et les facteurs nucléaires. Des études expérimentales ont prouvé leur rôle vital dans la régulation du cycle cellulaire, l'embryogenèse et la fertilité (24–27). Une dérégulation de l'activité de ces protéines semble aussi responsable de nombreuses maladies. Des translocations chromosomiques faisant intervenir les gènes *BRD4* ou *BRD3* sont impliquées dans des cancers extrêmement agressifs (28) notamment les NC. *BRD2* est surexprimée dans des lymphomes et lignées leucémiques et *BRDT* dans des cancers du poumon. Enfin, il faut signaler que ces facteurs épigénétiques sont souvent détournés de leur fonction principale par les virus (29,30).

4. LA FAMILLE CBP/p300

Les protéines *CBP* et *p300* ont été identifiées pour la première fois au début des années 1990 et depuis elles ont été très étudiées. Elles sont impliquées dans de multiples fonctions biologiques variées notamment dans la prolifération, la régulation du cycle cellulaire, l'apoptose, la différenciation et la réponse aux dommages de l'ADN (31–33). *CBP* et *p300* sont deux protéines de taille importante, respectivement de 265kDa et 300kDa, présentant de nombreux domaines caractéristiques. *CBP* et *p300* présentent un bromodomaine et un domaine *PHD* (Plant-HoméoDomaine) qui leur confèrent la capacité de s'associer aux modifications d'histones. Il a été démontré que ces deux domaines coopéraient pour l'association aux nucléosomes hyperacétylés (34). En plus du domaine catalytique *HAT*, elles comportent d'innombrables domaines d'interactions protéiques ce qui leur permet d'interagir avec plusieurs centaines de partenaires différents. La principale fonction de *CBP/p300* est d'agir en tant que cofacteur de la transcription pour un grand nombre de protéines nucléaires. Le second aspect important de la fonction de co-activateur de *CBP/p300* est le pouvoir d'acétyler les histones des nucléosomes localisés au sein des promoteurs de gènes, permettant ainsi un accès plus aisé à la machinerie transcriptionnelle et le recrutement de facteurs chromatinien (35,36). Il a été démontré également que *CBP/p300* est capable d'accroître la cinétique d'ubiquitylation de *p53* médiée par *MDM2* (37). Ainsi, *CBP/p300* est un régulateur multifonctionnel de *p53* (38).

5. LA PROTEINE NUCLEAR IN TESTIS (NUT)

La protéine *NUT* est un facteur testiculaire spécifique dont la fonction physiologique était inconnue dans les cellules germinales mâles. Des études récentes ont démontré que *NUT* est un facteur essentiel pour la production des spermatozoïdes et la fertilité masculine. La génération récente d'un modèle de souris, où ce gène est invalidé, a montré que, dans son contexte physiologique, *NUT* recrute *p300* pour induire une hyperacétylation des histones à l'échelle du génome qui se produit dans les cellules germinales mâles en fin de différenciation avant l'échange histone-protamine (39). Cette protéine se trouve exprimée dans les *NC* de manière ectopique, en fusion avec *BRD4*, produisant ainsi une protéine de fusion hautement oncogène. Dans les cellules tumorales malignes, *NUT* conserve son pouvoir de recruter et d'activer l'histone acétyltransférase *p300*, contribuant alors à l'activité oncogénique de la protéine de fusion *BRD4-NUT*.



Chapitre II :
Les Carcinomes NUT

1. DEFINITION

Le *NC*, anciennement appelé carcinome *NUT* de la ligne médiane, est un sous-type agressif et peu différencié de carcinome épidermoïde (1,2). Il est génétiquement défini par la présence d'un réarrangement chromosomique acquis du gène *NUTM1* localisé sur le chromosome 15q14, avec d'autres gènes, le plus souvent avec *BRD4* situé sur le chromosome 19, un membre de la famille des bromodomaines et des *BET* et, dans une moindre mesure, avec *BRD3*, un autre membre de cette famille (3). Cette t (15;19) code pour une protéine de fusion qui est à l'origine de la carcinogenèse. Le *NC* ne provient pas d'un type de tissu ou d'un organe spécifique (4) il ne peut donc pas être catégorisé par organe d'origine comme la majorité des carcinomes (1).

2. HISTORIQUE

Le *NC* est un groupe de cancers génétiquement défini, ainsi nommé en raison du gène *NUT* récemment rebaptisé *NUTM1* qui est invariablement réarrangé dans cette tumeur. Ce cancer n'a pas toujours été appelé *NC*, car il a été décrit initialement dans des rapports de cas isolés avant l'identification de l'oncogène de fusion à l'origine de la carcinogenèse. Le premier cas était celui d'un carcinome thymique portant une t (15;19), rapporté au Japon en 1991(40). Il est devenu évident, après quatre autres cas isolés rapportés dans les années 1990 et au début des années 2000 avec une translocation similaire et un pronostic semblable très fâcheux (41–43), que le "carcinome t(15;19)" était une entité distincte. En 2000, French et ses collaborateurs, ont acquis la lignée cellulaire Ty-82 issue du cas japonais original (44) et ont créé leur propre lignée cellulaire 00-143. A partir de ces lignées, ils ont cartographié et identifié le gène de fusion résultant de la t(15;19), *BRD4-NUT* (45). Par le biais d'un dépistage

des néoplasmes peu différenciés chez les enfants et les jeunes adultes, ils ont identifié onze cas présentant un réarrangement *NUTM1*, ce qui leur a permis de caractériser pour la première fois en 2004 cette entité génétiquement définie et distincte sur le plan clinico-pathologique (5). Très peu d'oncogènes de fusion chimériques ont été identifiés dans les tumeurs épithéliales, *BRD4-NUTM1* étant le premier mécanisme identifié dans une forme hautement létale de carcinome (45). Ainsi *NC* était responsable de l'identification de *NUTM1* et de *BRD4* humain qui n'étaient pas connus auparavant. Etant donné que ce cancer ait été rapporté principalement dans la tête, le cou et le médiastin, il était anciennement appelé carcinome *NUT* de la ligne médiane. Il est désormais établi que ces cancers apparaissent dans de multiples sites et organes (3) d'où la dénomination actuelle carcinome *NUT*.

3. EPIDEMIOLOGIE

Le *NC* est une entité rare relativement récente, ayant été définie pour la première fois en 2004 (1,2), et depuis un nombre limité de cas a été rapporté dans la littérature. A ce jour la plus grande série de cas, issue du registre international des *NC*, rapporte 143 patients (46). Cependant, il est admis que ces tumeurs sont sous-diagnostiquées et leur incidence réelle n'est donc pas bien établie, principalement en raison d'une morphologie non spécifique (4) et du recours limité à l'anticorps anti-*NUT* dans le panel immunohistochimique utilisé face à des tumeurs peu ou indifférenciées. Dans certaines études, le *NC* représente, dans des localisations extra pulmonaires, de 4% à 18% des tumeurs diagnostiquées comme carcinomes peu différenciés ou tumeurs malignes indifférenciées (5,6,47) et correspond à 18% de l'ensemble des carcinomes peu différenciés des voies aérodigestives supérieures, notamment de la région sino-

nasale (4). Le NC a été rapporté principalement dans la tête, le cou et le médiastin d'individus jeunes (6). Néanmoins, il est maintenant établi que les NC surviennent dans de multiples organes, affectent des personnes de tous les âges, et touchent aussi bien les hommes que les femmes de façon égale (3). L'âge au diagnostic varie de 3 à 78 ans (4), avec une médiane de 24 ans (48).

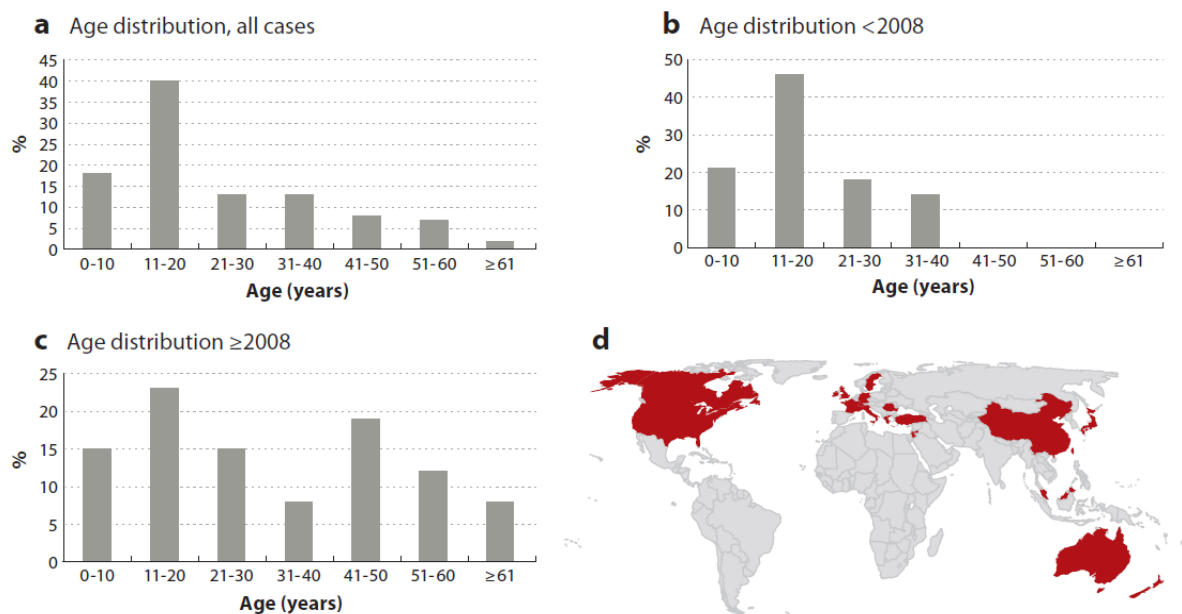


Figure 2: Données démographiques du NC : a-c : Distribution par âge des NC. (d) : Distribution dans le monde entier de tous les cas de NC connus depuis 1991 selon French et al.

4. ETIOPATHOGENIE

Tandis que la majorité des cancers à translocations chromosomiques arborent une quantité importante de remodelage de leurs chromosomes, les *NC* ne présentent qu'une seule translocation, suffisante pour entraîner à elle seule la tumorigenèse. Environ deux tiers des *NC* résultent d'une translocation chromosomique réciproque impliquant *NUT* sur le chromosome 15q14 et le gène de la famille *BET*, *BRD4* (également connu sous les noms de *MCAP* et *HUNK1*) localisé sur le chromosome 19p13. Cette translocation aboutit à la création d'un oncogène fusionnant deux protéines : *BRD4* et *NUT* dont le produit est dirigé par le promoteur *BRD4* (28,45). Cette association crée un système apte à promouvoir la cancérogenèse en induisant l'altération de l'épigénome et de la voie d'apoptose. À l'heure actuelle, la formation de cet oncogène de fusion paraît être un événement aléatoire et ne semble pas lié à une quelconque exposition environnementale et aucune prédisposition ethnique n'a été rapportée. Étant donné l'absence d'antécédents de tabagisme chez la plupart des patients atteints de *NC*, le tabac ne semble pas avoir un rôle pathogène dans cette tumeur (2,49). En outre, aucune association avec le virus d'Epstein Barr (*EBV*) ou le virus du papillome humain (*HPV*) n'a été identifiée (2). Le *NC* n'est pas non plus héréditaire.

La protéine *BRD4* est une protéine à double bromodomaine, capable d'interagir directement avec les histones acétylées permettant alors le recrutement de différents facteurs cellulaires (50). *NUT* est une protéine de fonction inconnue s'exprimant exclusivement dans les cellules germinales mâles. Cette translocation fusionne le gène *NUT* dans le cadre exact de lecture du gène *BRD4*. La protéine de fusion est donc sous le contrôle du promoteur ubiquiste de *BRD4*, et *NUT* se retrouve ainsi illégitimement exprimé dans des

cellules somatiques. Dans toutes les translocations caractérisées, le gène *BRD4* montre une délétion d'environ un tiers de sa région 3' et seuls quelques nucléotides de la région 5' du gène *NUT* manquent. La protéine *BRD4-NUT* comporte alors le double bromodomaine de *BRD4* et son domaine d'interaction *ET*, ainsi que la totalité des domaines de fonctions inconnues de la protéine *NUT*.

La protéine oncogénique *BRD4-NUT* induit un phénomène de propagation de l'acétylation de la chromatine. Elle s'associe à la chromatine acétylée grâce à ses bromodomains puis recrute *CBP/p300* tout en la sur-activant. L'interaction de *NUT* avec *p300* potentialise son activité d'acétylation (*HAT*) ce qui conduit à la création de domaines chromatinien hyperacétylés (51).

La même étude a démontré que les *HDACs* restreignent cette propagation au niveau des foci.

En plus de créer une hyperacétylation localisée, *BRD4-NUT* séquestre *CBP/p300*. *P53* et *CBP/p300* agissent en synergie sur la transcription de gènes clés de l'apoptose ou de régulation du cycle cellulaire. La séquestration de *CBP/p300* la rend indisponible dans le reste du génome pour les différentes signalisations cellulaires impliquant ces enzymes, comme l'acétylation de *p53* en réponse aux agressions génotoxiques ce qui induit l'inactivation de la voie de signalisation d'apoptose de *p53* (51).

La protéine *BRD4* est souvent considérée comme régulateur clé de l'expression de *MYC* dans divers cancers (52,53). Dans le cas des *NC*, l'un des mécanismes oncogènes est causé par la régulation positive *BRD4*-dépendante de l'oncogène *MYC* (54). L'activation de *MYC* entraîne une prolifération et un blocage de la différenciation cellulaire (55).

Ainsi, l'expression illégitime de la protéine testiculaire *NUT* et son association à des bromodomains semblent être des facteurs clés pour la formation de ces cancers extrêmement agressifs et métastatiques.

Plus rarement, le *NC* présente un réarrangement différent impliquant le *NUT* avec différents partenaires, notamment *BRD3* (6%) un homologue de *BRD4* ou la méthyltransférase *NSD3* (3%) (56), encore plus rarement, avec d'autres protéines associées du complexe *Z4* telles que *ZNF532* et *ZNF592* (55,57).

Le gène de fusion *BRD3-NUT* entraîne également l'expression d'une protéine chimérique constituée des deux bromodomains, d'un domaine *ET* et d'un signal de localisation nucléaire bipartite (*NLS*) de *BRD3*, fusionnée à l'intégralité de *NUT*. La *NSD3*, une protéine de liaison *BET*, est un partenaire de fusion nouvellement identifié de *NUTM1*, également requis pour le blocage de la différenciation dans les *NC* exprimant *BRD4-NUTM1*(58). Récemment, des cas de tumeurs pédiatriques à cellules rondes, et un cas de néoplasme épithélioïde malin d'un patient adulte, abritant des fusions *CIC-NUTM1* ont été identifiés dans des tissus mous somatiques (59). Ces cas pourraient élargir encore le spectre des tumeurs malignes avec réarrangement *NUTM1*. D'autres gènes impliqués dans les autres réarrangements de la variante *NUT* ne sont pas identifiés. Il sera intéressant de déterminer si ces gènes codent pour des protéines qui ont des fonctions similaires ou s'ils font partie du même complexe fonctionnel que *BRD4* et *BRD3*. Sur la base des résultats obtenus dans un petit nombre de cas, il a été suggéré que les *NC* variants de *NUT* peuvent être associés à une survie plus longue (5).

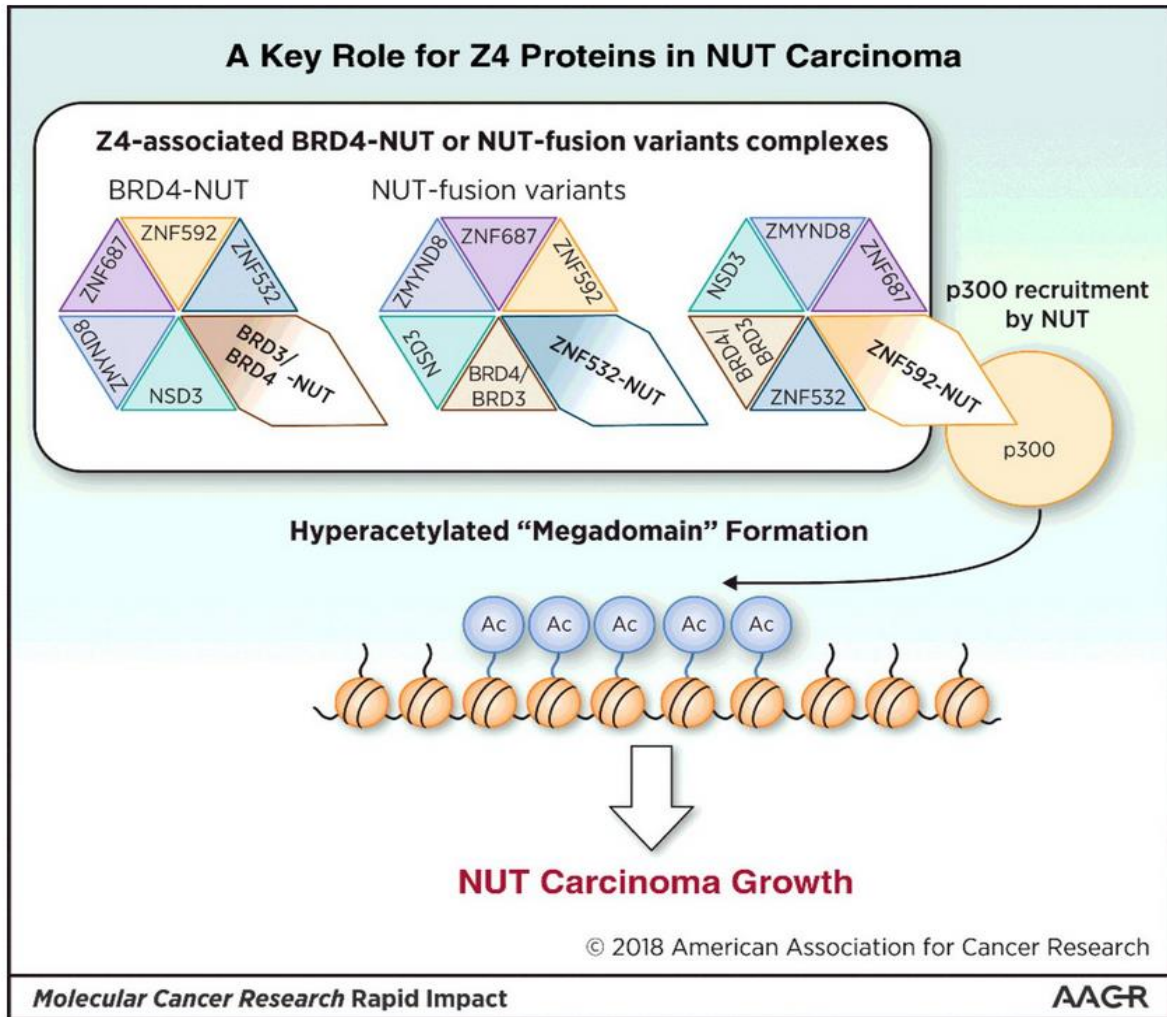


Figure 3 : Modèle de fusion du gène NUTM1 à différents partenaires dont les membres de la famille des bromodomaines. La protéine de fusion reste attachée à l'ADN et recrute les histones acétyltransférases p300/CBP avec formation de mégadomains de chromatine hyperacétylée. L'activation de la transcription des gènes et l'activation de MYC entraînent une prolifération et un blocage de la différenciation cellulaire. (Selon Shiota H et al)

5. TABLEAU CLINIQUE

Le *NC* ne provient pas d'un type de tissu ou d'un organe spécifique (4), il ne peut donc pas être catégorisé par organe d'origine comme la majorité des carcinomes (1). Le *NC* était rapporté initialement au niveau de la ligne médiane dans la région de la tête, du cou et du médiastin mais il est maintenant établi qu'il peut survenir dans de multiples sites et organes. De nombreux cas ont été diagnostiqués au niveau du poumon (56) des glandes salivaires (60–62), du pancréas (63), de la vessie (5), du rein (64,65), de la glande surrénale (2) et dans diverses localisations des tissus mous et des os (64,66). Néanmoins les *NC* primaires du thorax et de la tête et du cou restent les plus fréquents représentant respectivement 50 % et 39 % des cas de *NC* rapportés contre 11 % pour les autres localisations (46).

De ce fait les *NC* sont caractérisés par une grande diversité des présentations clinico-radiologiques qui sont très variables d'un cas à l'autre et en fonction du site tumoral, mais ils partagent la particularité d'avoir une brève histoire clinique avec une masse tumorale rapidement progressive (67) et d'être localement invasifs et largement métastatiques au moment du diagnostic (2). Les patients présentent une altération rapide de l'état général notamment une asthénie marquée, une perte du poids et une anorexie. Les autres symptômes dépendent de la localisation de la ou des tumeurs. Il peut s'agir d'une masse, d'une douleur, d'une toux persistante, d'un essoufflement, d'une obstruction nasale ...

Case number	Age (years)	Sex	Location	Diagnosis	Survival (months)	BRD4-NUT	NUT variant
1	3	M	Bladder	PD squamous cell carcinoma	8.5	Present	Absent
2	5	M	Mediastinum	Mucoepidermoid carcinoma	3.5	Present	Absent
3	10	M	Iliac bone	Ewing sarcoma/ PNET	AWOD 180 ^b	Present	Absent
4	11	F	Thorax	Undifferentiated carcinoma	4.5	Present	Absent
5	12	F	Nasopharynx	PD squamous cell carcinoma	3.25	Present	Absent
6	13	F	Epiglottis	Undifferentiated carcinoma	9	Present	Absent
7	15	M	Mediastinum	Thymic PD squamous cell carcinoma	6	Present	Absent
8	15	F	Orbit	PD squamous cell carcinoma	7	Present	Absent
9	16	M	Lung	Squamous cell carcinoma	37	Absent	Present ^c
10	16	F	Trachea	PD carcinoma	31.5	Absent	Present
11	21	F	Nasopharynx	Nasopharyngeal carcinoma	10.25	Absent	Present
12	22	F	Thymus	PD carcinoma	3.5	Present	Absent
13	26	M	Sinonasal	Undifferentiated carcinoma	16.75	Present	Absent
14	30	F	Mediastinum	PD carcinoma	3.25	Present	Absent
15	31	M	Nasal cavity	Sinonasal undifferentiated carcinoma	—	Present	Absent
16	34	F	Thorax	NK	NK	Present	Absent
17	34	M	Mediastinum	PD carcinoma	2	Absent	Present ^c
18	35	F	Mediastinum	PD carcinoma	2	Present	Absent
19	39	F	Nasal cavity and sinus	PD squamous cell carcinoma	—	Present	Absent
20	40	F	Nasal cavity and sinus	PD squamous cell carcinoma	—	Present	Absent
21	47	M	Nasal cavity and sinus	Sinonasal undifferentiated carcinoma	—	Present	Absent
22	78	F	Supraglottic larynx	Undifferentiated carcinoma	—	Present	Absent
Average	25.14	—	—	—	9.53	—	—

Tableau 1 : Caractéristiques de cas de NC rapportés par French et al soulignant la diversité des présentations clinico-pathologiques.

c: variant BRD3-NUT, AWOD: vivant sans maladie, PD: peu différencié, NK: inconnu, PNET ; tumeur neuroectodermique primitive

6. EXAMEN RADIOLOGIQUE

Les *NC* ne présentent pas de signes radiologiques spécifiques ainsi l'imagerie ne permet pas de faire le diagnostic de ces cancers. Cependant, étant donné leur nature particulièrement agressive, les *NC* se présentent radiologiquement comme des masses très infiltrantes qui ne tiennent absolument pas compte des limites des tissus normaux et qui progressent rapidement sur des brefs intervalles (68).

Sur la tomодensitométrie (*TDM*), le *NC* apparaît typiquement comme une masse infiltrante hypodense et hétérogène avec des marges mal définies (69,70). La tumeur présente généralement une nécrose (47,69) et occasionnellement des calcifications (69) et a tendance à envahir les structures adjacentes (68,68). Compte tenu de la nature agressive de la tumeur et de sa propension à envahir les structures vasculaires et les voies respiratoires centrales, la *TDM* thoracique avec injection de produit de contraste est utile dans certaines situations pour évaluer et guider une chirurgie de désobstruction urgente (68).

A l'imagerie par résonance magnétique (*IRM*) ces tumeurs ont été décrites comme hétérogènes avec un signal hypo-intense prédominant sur les images pondérées en T1 et un signal hyper-intense sur les images pondérées en T2. Les images renforcées par contraste montrent une nécrose centrale marquée de ces lésions et révèlent également des lésions plus petites non appréciées par la *TDM* (70). L'*IRM* offre une meilleure analyse des tissus mous que la *TDM* et doit être utilisée en association avec cette dernière lors de l'évaluation radiologique du *NC* de la tête et du cou et de l'appareil locomoteur (68). Lorsque ces tumeurs se localisent au niveau de la tête et du cou, l'*IRM* peut fournir des informations sur la présence d'une invasion de la moelle osseuse, d'une atteinte péri-neurale et

d'une invasion de la base du crâne (71). Ces informations sont essentielles pour la planification du traitement par radiothérapie et aident à déterminer la faisabilité d'une résection chirurgicale permettant ainsi de choisir la modalité de traitement la plus appropriée pour chaque patient. Pour les *NC* thoraciques l'*IRM* joue un rôle complémentaire à la *TDM* en cas de suspicion d'atteinte de la paroi thoracique, du myocarde ou d'invasion vasculaire (68,72) et elle est supérieure à la *TDM* pour différencier l'étendue de la tumeur de l'hémorragie liée à la tumeur, et pour détecter les métastases osseuses (68,70,71). De plus, chez les patients recevant une chimiothérapie ou une radiothérapie, l'*IRM* peut être utilisée pour évaluer la réponse au traitement et la progression de la maladie (68).

La tomographie par émission de positons (*PET scan*) au (F-18) -fluoro-2-désoxyglucose (*FDG*) est la modalité d'imagerie de choix pour évaluer la maladie métastatique et surveiller la réponse au traitement (63,73,74). Le *PET scan* au *FDG* est également très utile pour orienter la biopsie percutanée afin d'obtenir des tissus viables, surtout si les biopsies précédentes étaient non concluantes en raison d'une nécrose étendue (68).

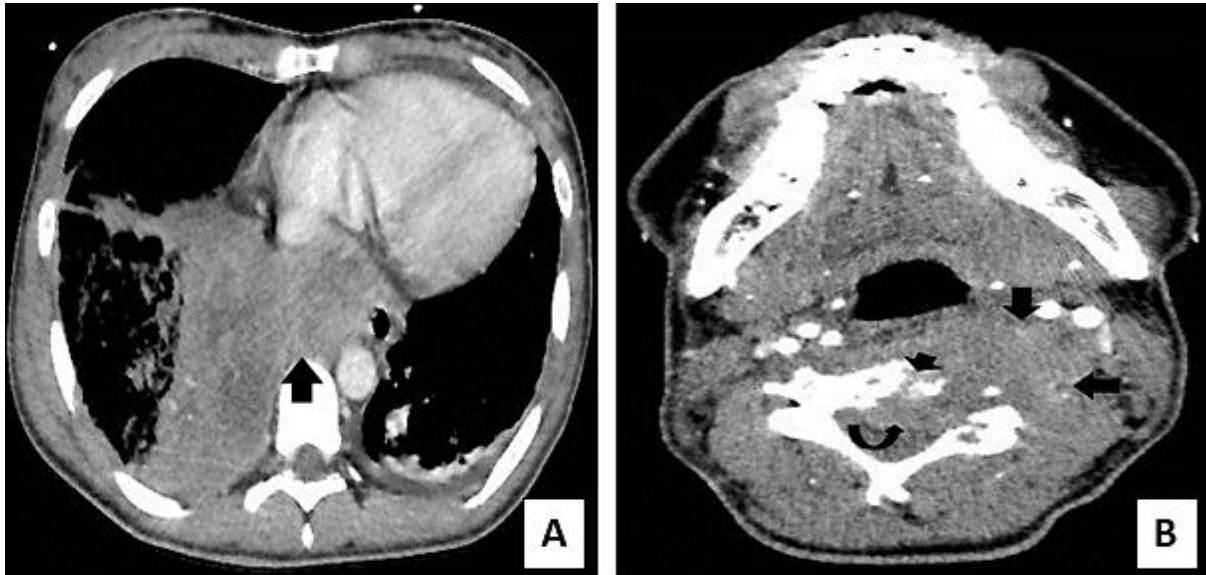


Figure 4 : Images de tomodensitométrie axiale avec injection de produit de contraste illustrant le caractère très infiltrant et mal limité d'un NC médiastino-pulmonaire chez une patiente de 19 ans : **A-** Grande masse tissulaire hétérogène du lobe inférieur droit s'étendant dans l'espace rétro-cardiaque (flèche). **B-** Masse infiltrante mal circonscrite dans l'espace rétro-pharyngé gauche (flèches) associée à une ostéolyse du corps de la 5ème vertèbre cervicale (tête de flèche) et à une extension dans le canal cervical (flèche incurvée).

7. EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE

a. Examen macroscopique :

Le NC est le plus souvent diagnostiqué à des stades très avancés et le recours à la chirurgie s'avère le plus souvent impossible. La tumeur se présente habituellement comme une masse hétérogène très infiltrante à tranche de section blanc-brunâtre avec des plages de nécrose en carte de géographie et des remaniements hémorragiques.

b. Examen microscopique :

Cytologiquement, les cellules tumorales sont 2 à 2,5 fois plus grandes qu'un lymphocyte. Ils sont le plus souvent dépourvues de cytoplasme. Les noyaux sont ronds ou ovales, légèrement irréguliers et contiennent un ou plusieurs nucléoles proéminents. L'aspect de la chromatine est variable, dense ou finement granuleux (75,76).

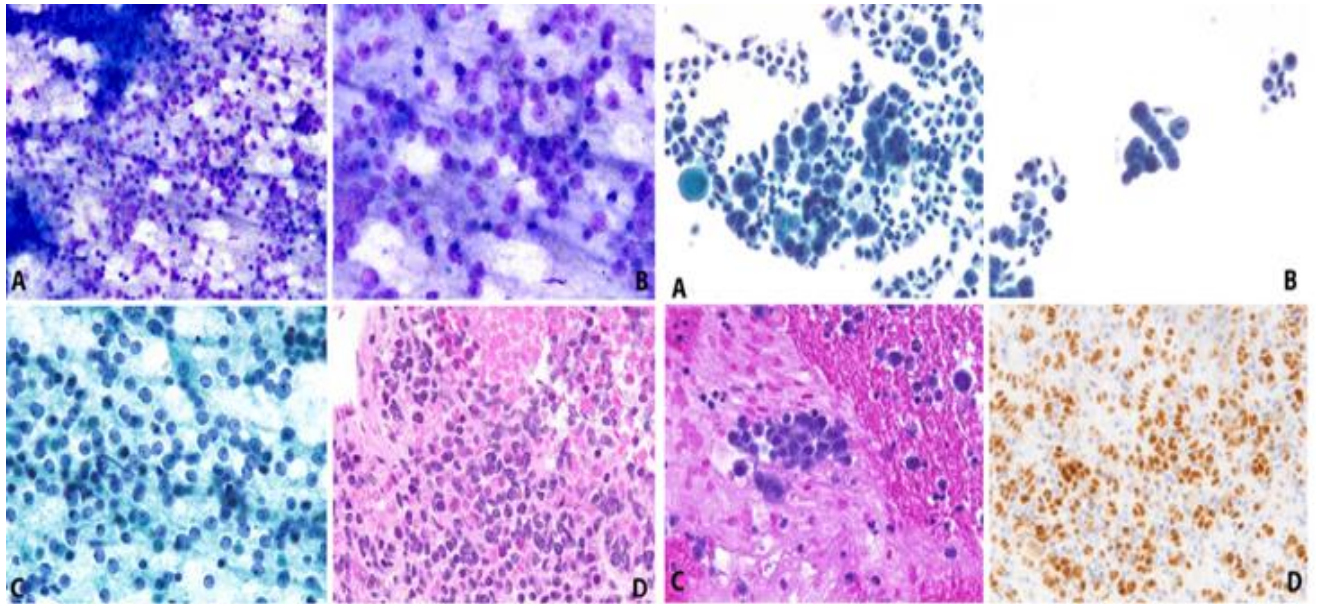


Figure 5 : Cellules tumorales de taille petite à moyenne avec des noyaux ovales qui paraissent essentiellement nus dépourvus de cytoplasme. La densité de la chromatine variait de pâle à hyperchromatique, avec un moulage focal de cellules. Présence d'un ou plusieurs nucléoles (selon A. Bishop et al).

La morphologie des *NC* est celle d'un carcinome peu différencié, présentant au moins une différenciation squameuse focale avec une kératinisation abrupte dans 33-40 % des cas (1). Contrairement aux caryotypes complexes des autres carcinomes épidermoïdes, le caryotype du *NC* est simple avec une instabilité génomique, contenant uniquement la translocation clonale du gène *NUTM1*, ce qui suggère que ces tumeurs arrivent par un raccourci génétique ou épigénétique vers le phénotype de carcinome épidermoïde (2). En raison de ce caryotype simple (4), les *NC* ont un aspect clonal et monomorphe distinct. Il s'agit typiquement de nappes et de nids de cellules indifférenciées de taille petite à moyenne munies d'un cytoplasme d'aspect variable éosinophile, clair, basophile ou parfois granuleux, peu à modérément abondant et de noyaux aux contours irréguliers à chromatine vésiculaire ou fine. Des artefacts d'écrasement et des moulages nucléaires ont été décrits. La différenciation glandulaire définitive n'est pas observée dans les *NC*, et elle peut être utilisée comme critère d'exclusion. Les cellules tumorales présentent des mitoses fréquentes et une nécrose unicellulaire ou géographique. Il n'a jamais été observé de composante épithéliale *in situ* (1,2). Des cas de *NC* présentant un aspect myoépithélial proéminent sont rapportés dans les glandes salivaires et les tissus mous (1,59).

Les caractéristiques histologiques des *NC* se distinguent par (1):

- Le monomorphisme des cellules
- Les artefacts de séparation avec un aspect d'œuf au plat
- La différenciation squameuse abrupte
- La présence de neutrophiles infiltrants la tumeur

Les données de la littérature suggèrent que devant une tumeur maligne indifférenciée ou un carcinome peu différencié, l'infiltration de la tumeur par les neutrophiles est une caractéristique importante orientant vers le diagnostic de *NC* et doit inciter les pathologistes à demander l'anticorps anti-*NUT* (1,77).

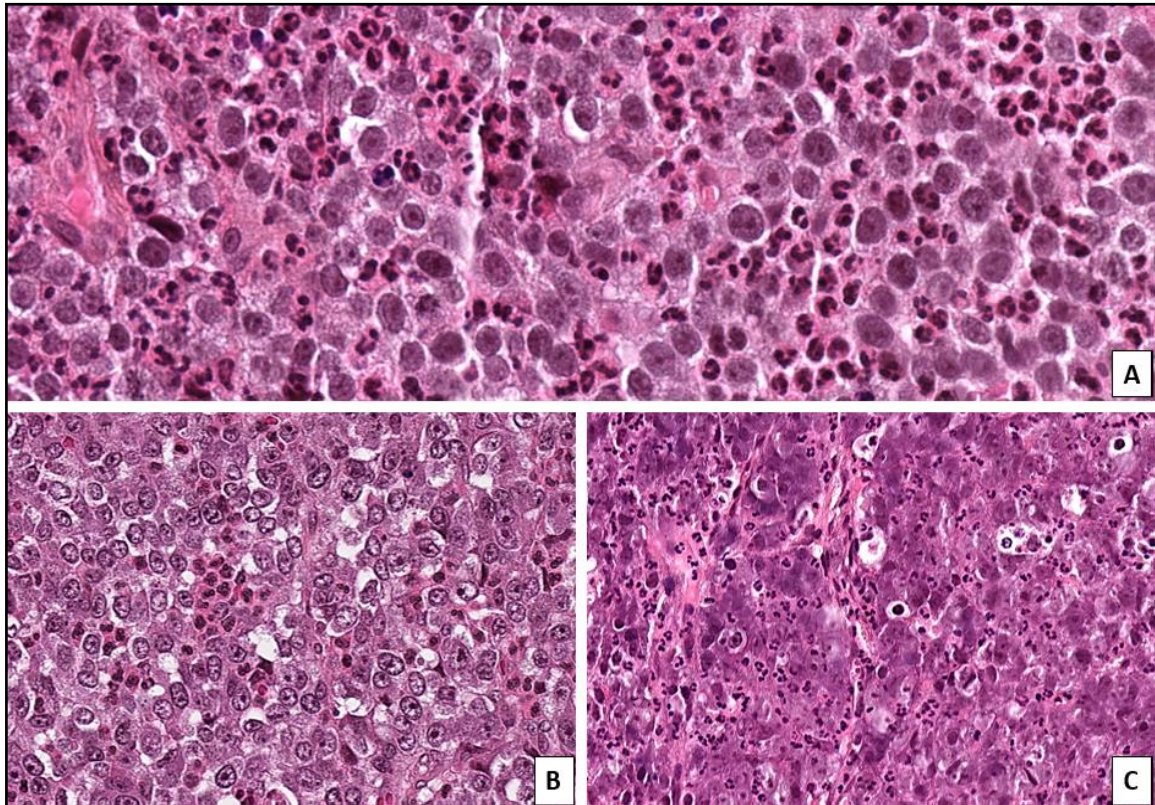


Figure 6: Aspect histologique de *NC* de présentations clinico-radiologiques différentes sur coloration Hématoxyline-Eosine-Saffron (HES) :

A. Masse pulmonaire du lobe inférieur droit montrant une prolifération diffuse de cellules montrant des artéfacts de rétraction, dotées de noyaux ronds, aux nucléoles proéminents et d'un cytoplasme peu abondant et clarifié. De nombreux neutrophiles infiltrent la tumeur (HES X40).

B. Tumeur ovarienne droite montrant une prolifération d'architecture diffuse de cellules tumorales de taille intermédiaire à grande, peu cohésives, avec des noyaux vésiculeux irréguliers et un nucléole proéminent. Notez bien l'infiltration diffuse de la tumeur par de nombreux neutrophiles (HES X40).

C. Localisation osseuse d'une prolifération tumorale diffuse de cellules monomorphes et cohésives d'aspect basophile munies de noyaux ovales et hyperromantiques aux nucléoles proéminents et d'un cytoplasme peu abondant, avec de nombreux neutrophiles infiltrent la tumeur (HES X20).

c. Etude Immunohistochimique

Profitant du fait que l'expression de la protéine native *NUT* est normalement confinée aux cellules germinales du testicule et de l'ovaire et qu'elle n'a pas été détectée dans des tumeurs humaines autres que les *NC* (3) à l'exception de quelques tumeurs germinales, l'anticorps monoclonal C52B1 dirigé contre la protéine *NUT* a été développé en 2009 (78). Les anticorps spécifiques étant désormais disponibles pour la routine clinique, le diagnostic de *NC* est devenu facile, grâce à la démonstration de l'expression de la protéine de fusion *NUT* par *IHC*. Pour être considéré comme positif, l'anticorps anti-*NUT* doit présenter un marquage nucléaire moucheté typique et être observé dans plus de 50 % des cellules tumorales (65). En se référant à la *FISH*, considérée comme "gold standard", l'*IHC* a une sensibilité de 87%, une spécificité de 100%, une valeur prédictive négative de 99% et une valeur prédictive positive de 100% (4). Ce test immunohistochimique offre en plus l'avantage d'être facile à réaliser, rapide et économique, et peut être mis en œuvre dans tous les laboratoires de pathologie.

Les *NC* expriment à quelques exceptions près les cytokératines et sont généralement positifs de manière diffuse pour l'anticorps anti p63. Bien que rares, les marqueurs neuroendocriniens et même le *TTF1* peuvent être positifs et ne doivent pas être utilisés pour exclure le diagnostic de *NC* (1).

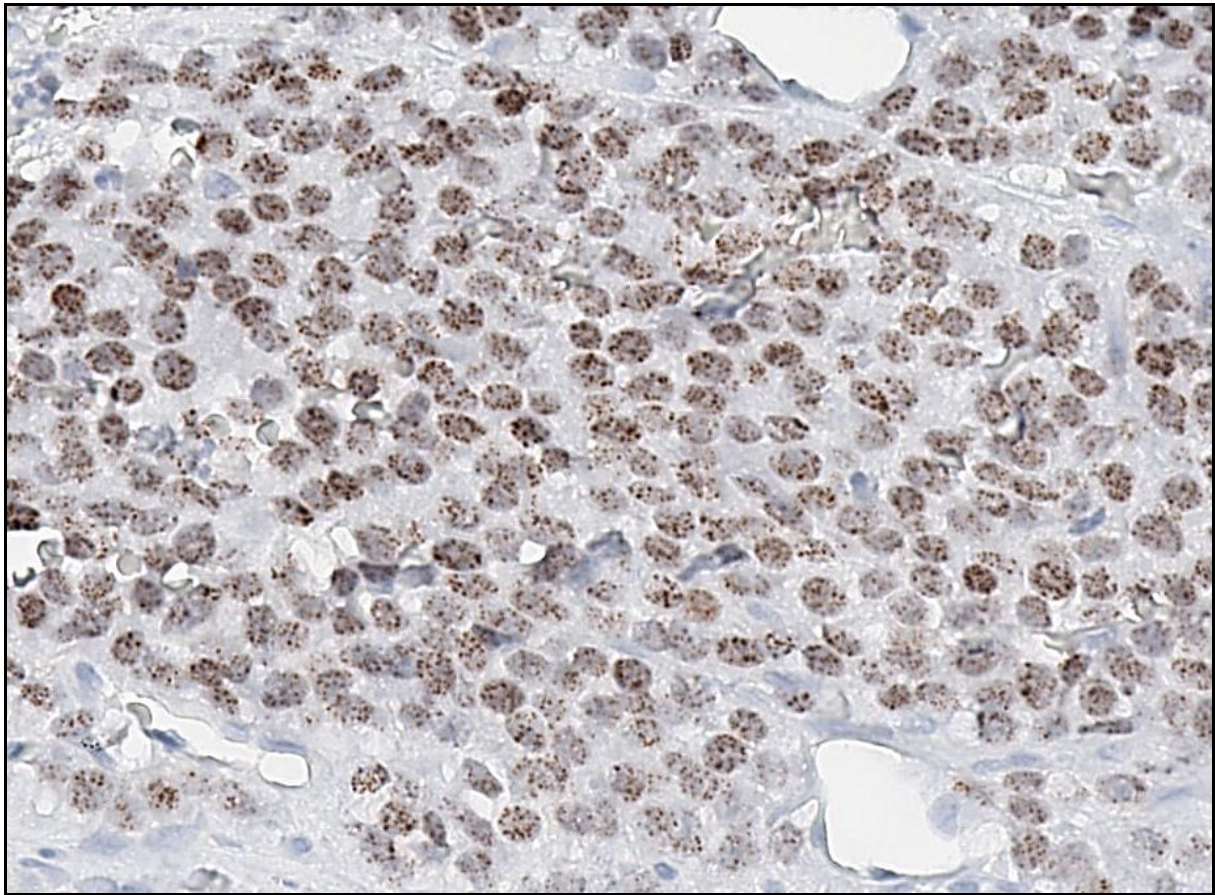


Figure 7 : Etude immunohistochimique : Anticorps monoclonal anti-NUT montrant une positivité typique, nucléaire mouchetée au niveau des cellules tumorales.

d. Génétique Moléculaire

Bien que la démonstration cytogénétique d'une t (15;19) par caryotype est suffisante pour un diagnostic présomptif de *NC*, peu de cas font l'objet d'une étude par caryotype nécessitant du tissu frais. Actuellement, vu que la plupart des diagnostics sont basés sur des tissus fixés au formol et inclus en paraffine (*FFPE*) la *FISH* est de plus en plus utilisée dans la pratique courante. Ce test offre l'avantage d'être utilisé sur pratiquement toutes les préparations de prélèvement (à l'exception de ceux fixés avec des métaux lourds), notamment les tissus congelés, les préparations cytogénétiques fixées à l'acide acétique, les coupes fines (4-5- μ m) de tissus *FFPE* ou de cellules désagrégées, ainsi que sur des lames séchées à l'air ou fixées à l'éthanol. Comme cette approche fonctionne sur des tissus archivés, fixés au formol, une analyse rétrospective peut être effectuée sur des échantillons vieux de plusieurs décennies (5). La *FISH* permet de détecter le schéma de fusion dans tous les variants de *NUT* mais elle est incapable d'identifier le partenaire de fusion de *NUTM1*(4).

Si des tissus frais ou congelés sont disponibles, une technique plus rapide, la *RT-PCR* peut être employée en utilisant des amorces flanquant les points de rupture connus de *BRD4* et *NUT*. Cette méthode a l'avantage d'identifier le partenaire de fusion de *NUTM1* cependant, elle ne tient pas compte des gènes de fusion variant de *NUT*. Elle ne détecte actuellement que les fusions *BRD3-* ou *BRD4-NUT*(4). Néanmoins, il convient de noter que l'identification du partenaire de fusion de *NUTM1* peut avoir une pertinence clinique, car une étude récente indique que les variants *NSD3* ou *BRD3-NUT* pourraient être associés à une survie globale significativement meilleure que ceux avec une fusion *BRD4-NUT* (46).

Actuellement, grâce à la haute sensibilité et spécificité de l'anticorps anti-*NUT*, la démonstration d'un réarrangement chromosomique spécifique par des analyses moléculaires telles que la *RT-PCR* ou la *FISH* n'est plus obligatoire pour confirmer le diagnostic de NC (6). Cependant la *FISH* continue d'être couramment utilisée dans plusieurs structures pour confirmer la fusion *NUMT1*.

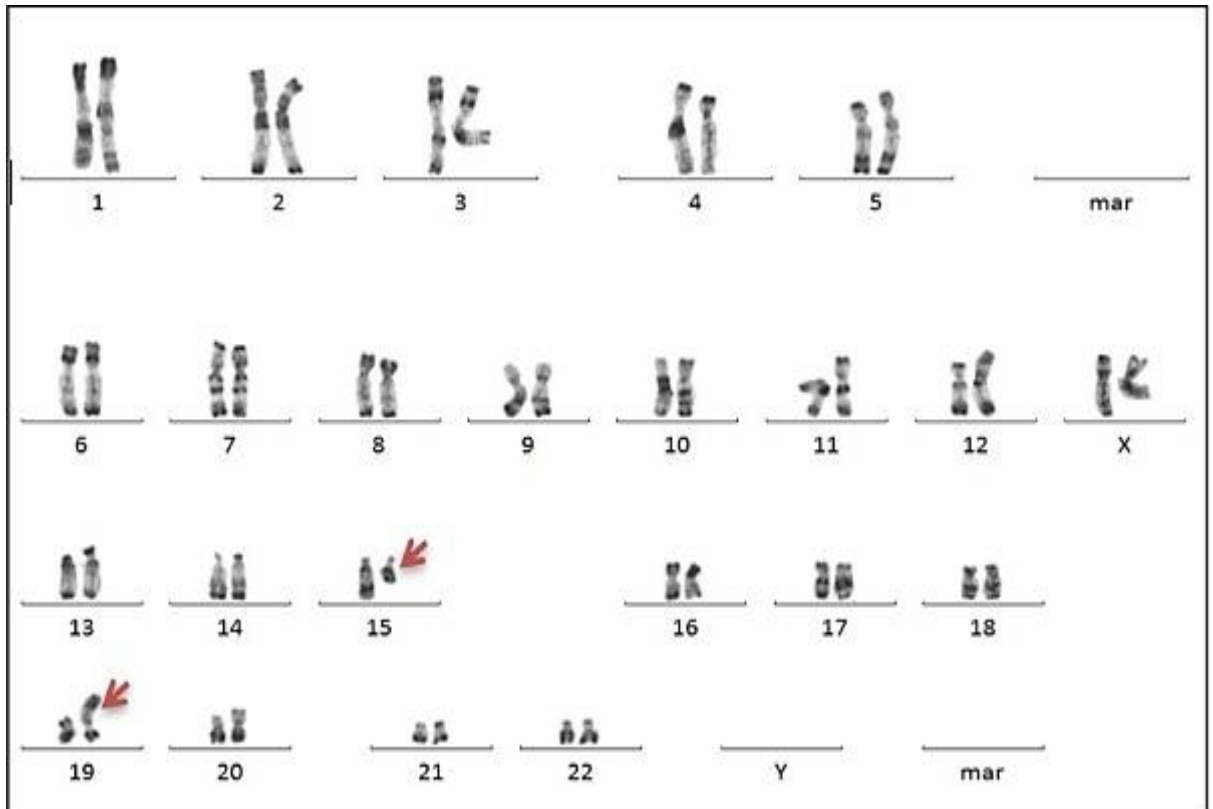


Figure 8 : Caryotype à bandes R après une culture non stimulée de 24h effectuée sur du tissu tumoral frais montrant la translocation spécifique t (15;19) (q14;p13) (Flèches rouges).

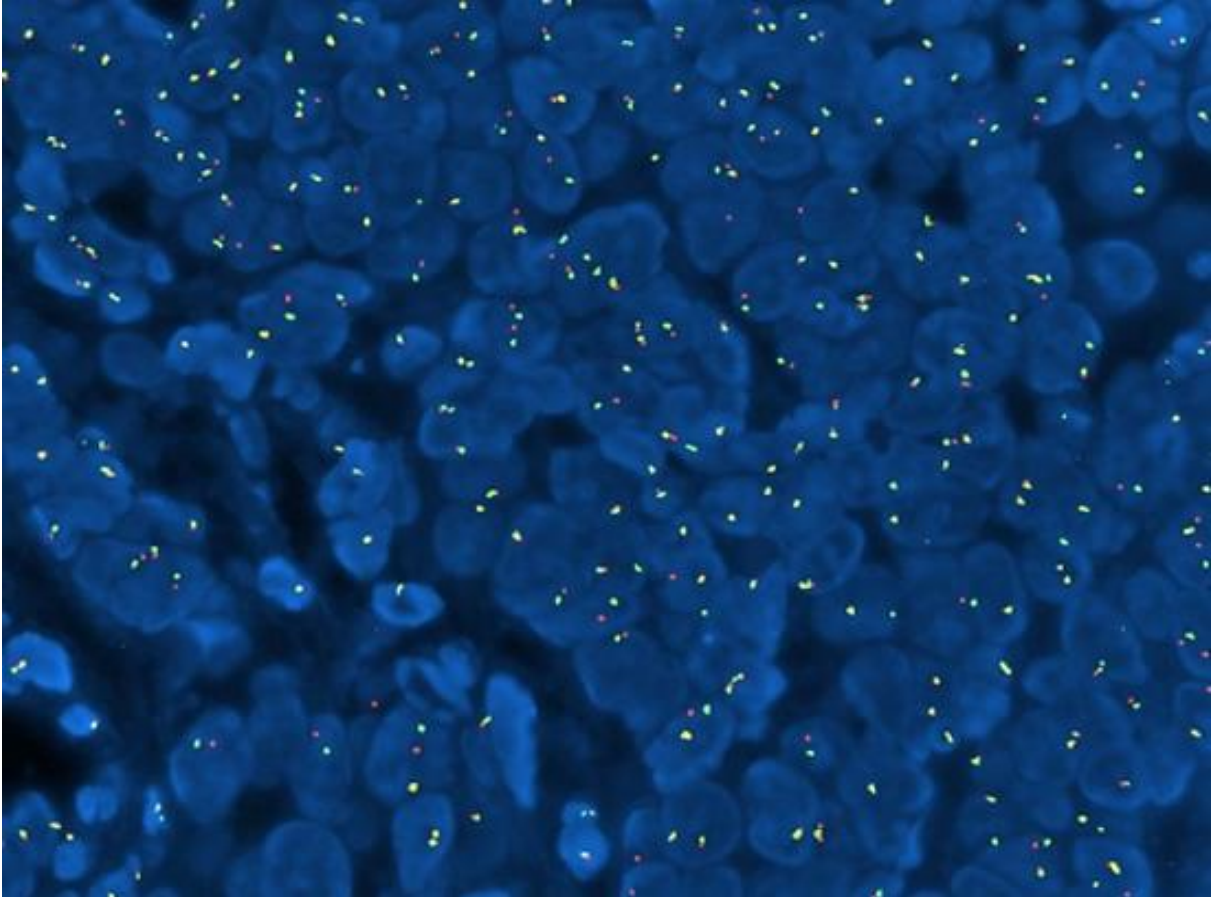


Figure 9: Hybridation in situ en fluorescence (FISH) montrant un réarrangement du gène NUT (sonde de séparation).

8. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

La nature indifférenciée des *NC* entraîne des difficultés de reconnaissance morphologique. Par conséquent, le *NC* doit être considéré dans le diagnostic différentiel d'une variété de carcinomes peu différenciés et de tumeurs indifférenciées (3). Il est fréquemment diagnostiqué à tort comme un carcinome peu différencié, un carcinome épidermoïde classique, un sarcome d'Ewing, un carcinome indifférencié sinonasal (SNUC), un carcinome thymique, un pancréatoblastome, un neuroblastome ou même une leucémie aigüe (1,3). Certains auteurs proposent une ligne directrice utile pour ne pas sous diagnostiquer ces tumeurs consistant à considérer les *NC* dans le diagnostic différentiel de tout carcinome non cutané peu différencié, avec ou sans différenciation malpighienne, ayant un aspect monomorphe et en l'absence d'EBV ou d'HPV dans la tumeur (1). D'autres auteurs soulignent l'importance d'évoquer le *NC* face à une tumeur indifférenciée montrant une infiltration par les polynucléaires neutrophiles (77).

Le *NC* est, à quelques exceptions près, positif pour les cytokératines qui éliminent en principe le mélanome, le lymphome, la leucémie et la plupart des cas de sarcomes d'Ewing/*PNET*. Il est habituellement positif de façon diffuse pour *p63* (contrairement au carcinome indifférencié sino nasal *INI1* conservé), et *INI1* intact (contrairement au carcinome sino nasal *INI1* déficient) et habituellement négatif pour les marqueurs neuroendocrines et *TTF1* (contrairement au carcinome à petites cellules) (65). Cependant, la présence d'une différenciation neuroendocrine et même la positivité du *TTF1* ont été observées dans les *NC* et ne doivent pas constituer des arguments pour les exclure (1). Il faut noter qu'une expression faible et focale de l'anticorps anti-

NUT est possible dans le séminome classique, plus diffuse et intense dans la tumeur spermatocytaire et la tumeur vitelline (79), mais les marqueurs des tumeurs germinales sont négatifs dans les *NC*. Le *NC* montre un immunomarquage positif avec l'anticorps anti-*BRG1*, ce qui permet d'exclure une tumeur *SMARCA4/BRG1* déficiente qui fait partie d'un nouveau groupe de tumeurs indifférenciées décrites dans la 5^{ème} édition de la classification OMS des tumeurs thoraciques (80).

Parmi les diagnostics différentiels les plus piégeant au niveau thoracique on cite :

a. Carcinome épidermoïde basaloïde

Il atteint essentiellement les hommes, tabagiques chroniques, âgés d'environ 60 ans. La tumeur se présente habituellement comme une masse endobronchique centrale. Histologiquement, la prolifération tumorale est d'architecture massive ou trabéculaire avec palissades périphériques. Les Cellules tumorales sont monomorphes relativement petites, cuboïdes à fusiformes sans moulage nucléaire. La chromatine est d'aspect granuleux ou vésiculaire. L'index mitotique est élevé. Présence de foyers de différenciation malpighienne (kératinisation abrupte) et de comédonécrose. Présence de carcinome in situ étendu. Des rosettes peuvent être observées dans un tiers des cas. Le stroma est souvent fibro-hyalin. Les cellules tumorales expriment fortement la P40.

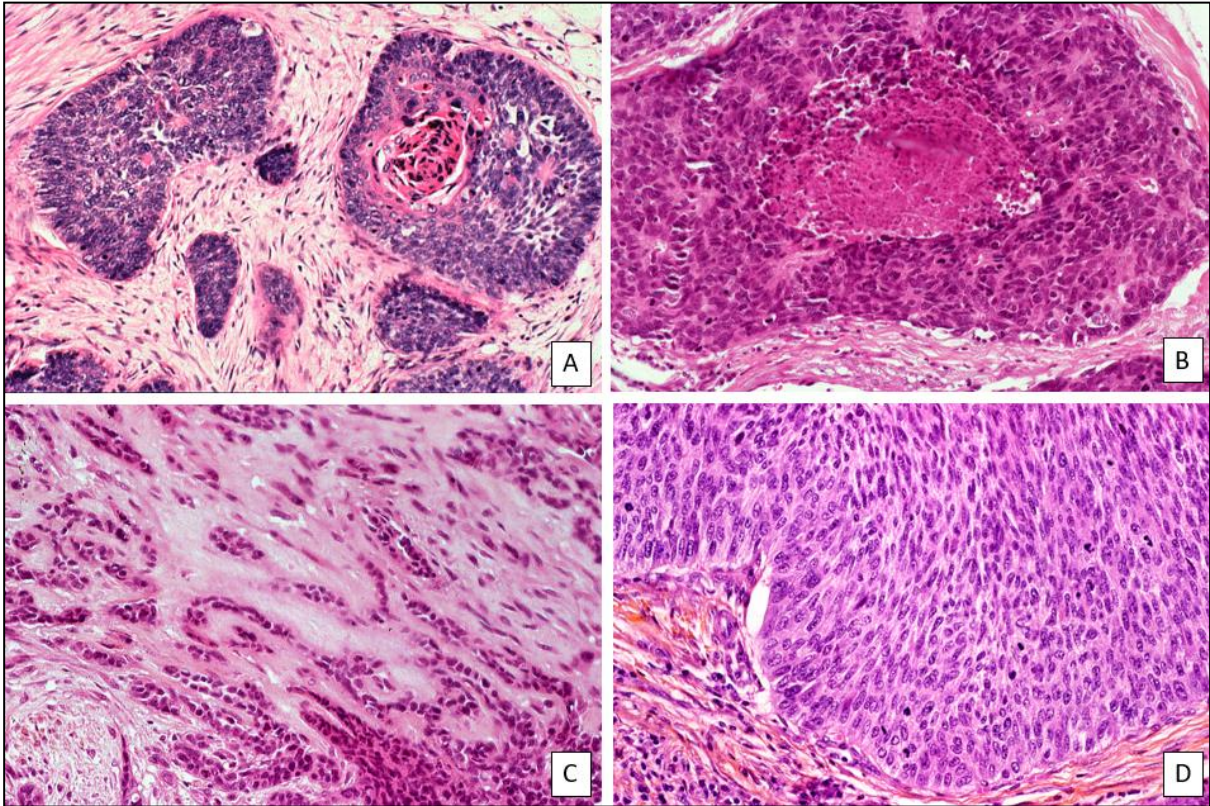


Figure 10 : Aspect morphologique de carcinome épidermoïde basaloïde : **A-** massifs de cellules tumorales basaloïdes avec palissade périphérique et foyer de kératinisation central. Notez la présence de rosettes. **B-** massif tumoral centré par de la comédonécrose. **C-** stroma fibro-hyalin caractéristique. **D-** cellules tumorales en inflexion fusiforme avec plusieurs figures de mitose (images issues de USCAP 2019).

b. Carcinome à petites cellules

Il atteint souvent des gros fumeurs âgés de plus de 60 ans. Morphologiquement, la tumeur est faite de petites cellules au cytoplasme peu abondant et aux noyaux ronds ou fusiformes non nucléolés munis d'une chromatine fine poivre et sel. Présence d'aspects de moulage nucléaire, d'artefacts d'écrasement et d'effet d'Azzopardi. L'index mitotique est élevé avec nécrose étendue. Les cellules tumorales expriment les marqueurs neuro-endocrines (*NE*) et le *TTF1*.

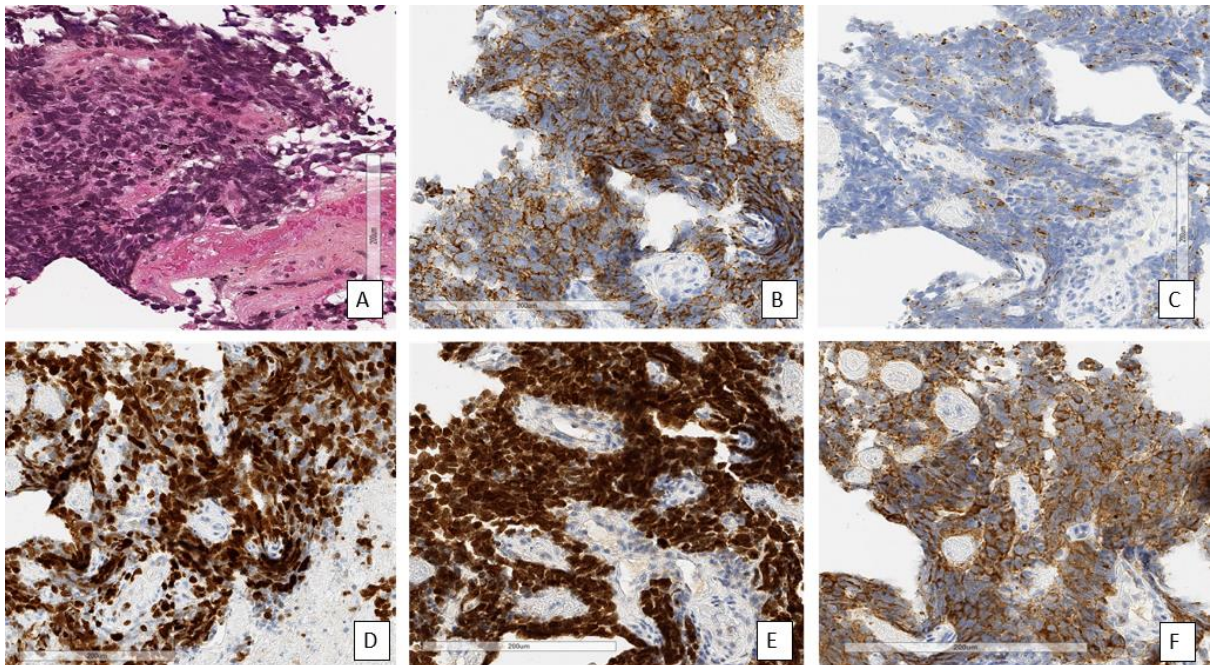


Figure 11 : Carcinome à petites cellules : **A-** Aspect morphologique sur HES. **B-** Marquage positif avec l'anticorps anti-CD56. **C-** Marquage positif focal avec l'anticorps anti-chromogranine A. **D-** Index de prolifération Ki 67 très élevé. **E-** Marquage nucléaire positif avec l'anticorps anti-TTF1. **F-** Marquage positif avec l'anticorps anti-synaptophysine (images issues de USCAP 2019).

c. Variante basaloïde du carcinome thymique

Cette tumeur survient chez les adultes avec un âge moyen de 60 ans. Elle atteint surtout les hommes avec un rapport homme/femme : 2,5/1. Histologiquement, cette prolifération est faite d'espaces glandulaires ou pseudo kystiques étendus (50%) et de nids de cellules monotones de taille petite à moyenne avec palissades périphériques. Présence de foyers de différenciation malpighienne. L'index mitotique est élevé avec la présence de foyers de nécrose (comédonécrose). Le stroma est scléreux ou desmoplastique. Les cellules tumorales expriment intensément la P40. Le CD5 est positif dans moins de 50 % des cas. L'anticorps anti-NUT est négatif.

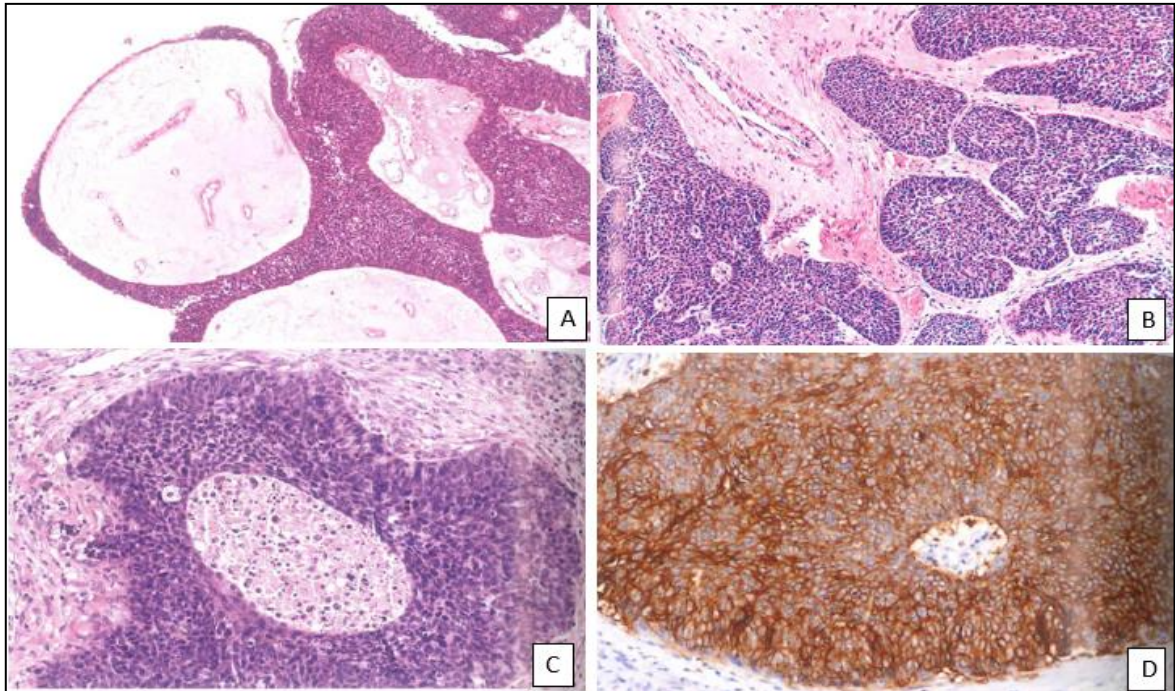


Figure 12 : Variante basaloïde du carcinome thymique : A- architecture papillaire et kystique. B- Nids de cellules basaloïdes avec palissades périphériques. C- Massif de cellules tumorales centré de nécrose. D- marquage positif diffus avec l'anticorps anti-CD5 (images issues de la 5^{ème} édition de la classification OMS des tumeurs thoraciques).

d. Sarcome thoracique SMARCA4 déficient

Il survient le plus souvent chez des hommes tabagiques chroniques âgés entre 28 et 72 ans avec un âge moyen de 48 ans. Il se présente comme une grande masse thoracique mesurant en moyenne 130 mm (35 - 210mm) de siège médiastinal, pleurale ou pulmonaire, avec des cas rapportés au niveau du péritoine. Sur le plan histologique elle est faite de plages solides de cellules épithélioïdes ou rhabdoïdes. Sur le plan immunohistochimiques l'expression de SMARCA4 (BRG1), et de SMARCA2 (BRM) est perdue. Les cellules tumorales expriment SOX2, SALL4 et parfois le CD34. Les CK et la P40 sont exprimés focalement. TTF1, NUT, et CD5 sont négatifs. Ces tumeurs sont d'évolution rapide avec une réponse limitée à la chimiothérapie et une durée médiane de survie de 6 mois (81).

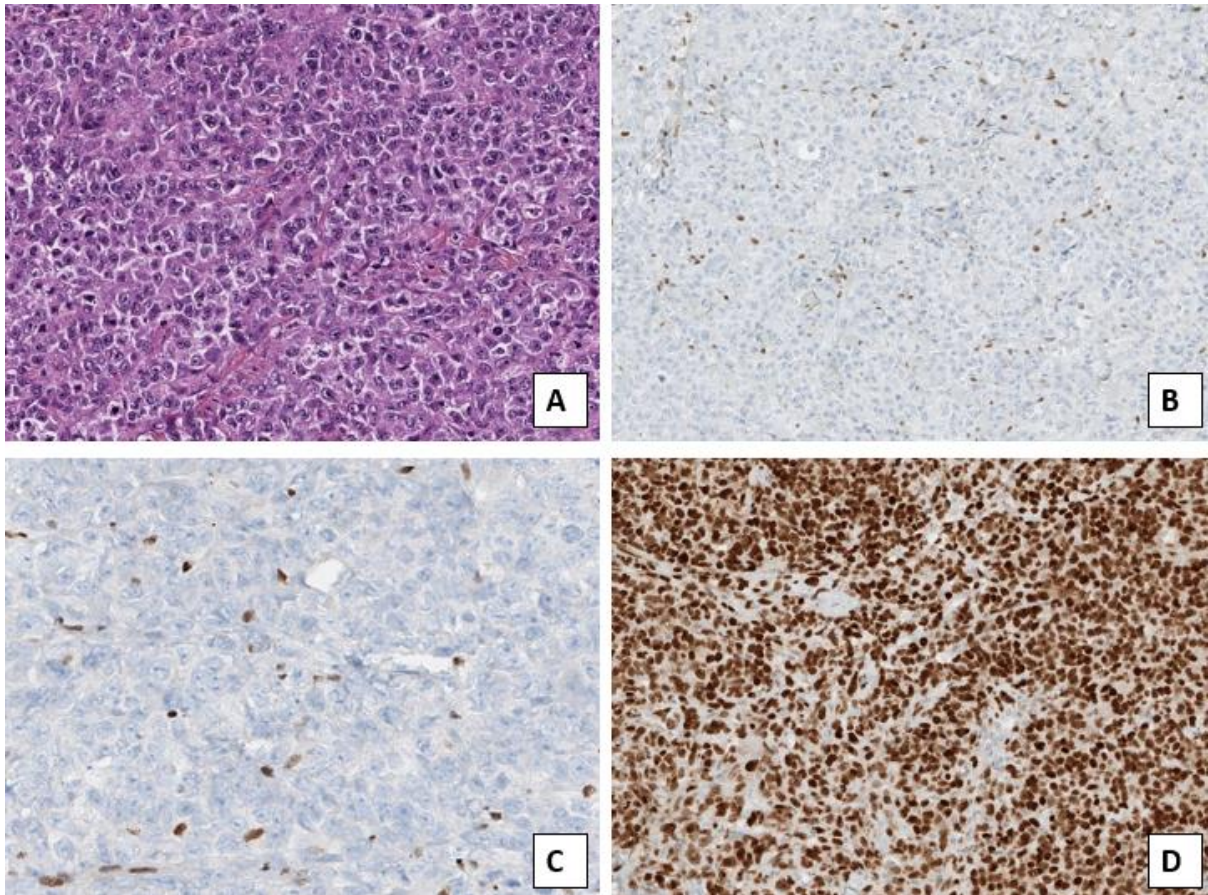


Figure 13 : Sarcome thoracique SMARCA4 déficient : **A-** Aspect morphologique sur HES montrant des plages solides de cellules épithélioïdes ou rhabdoïdes. **B-** Absence de marquage des cellules tumorales avec l'anticorps anti SMARCA4 (BRG1). **C-** Absence de marquage des cellules tumorales avec l'anticorps anti SMARCA2 (BRM). **D-** Marquage nucléaire diffus avec l'anticorps anti SOX2 (images issues de USCAP 2019).

	Tumeur desmoplastique à cellules rondes	Rhabdomyosarcome alvéolaire	Leucémie/LMNH	Ewing/PNET / sarcome à cellules rondes	Synovio-sarcome	Tumeur rhabdoïde et sarcome épithélioïde	Mélanome
CK	+	-	-	-/+	+/-	+	-
EMA	+	-	-	-	+	+	-
WT1	+	-	-	-	-	-	-
Desmine	+	+	-	-	-	-	-
Myogenine	-	+	-	-	-	-	-
CD45	-	-	+	-	-	-	-
INI1	+	+	+		-	-	+
Marqueurs spécifiques/translocations	Translocation spécifique EWSR1-WT1	Translocations spécifiques (PAX3, PAX7, FOXO1)	CD34, marqueurs des cellules B ou T	CD99, EWSR1, CIC, BCOR fusions	SSX-18 translocation	SMARCB1 (INI1) deletion	S100/ SOX10/ HMB45

Tableau 2: Principaux diagnostics différentiels des NC et leurs profils immunohistochimiques

9. TRAITEMENT

Dans la majorité des cas, les NC sont diagnostiqués à un stade très avancé et ils sont traités par chimiothérapie et/ou une radiothérapie. Seule une minorité de patients sont traités par chirurgie (78). Jusqu'à présent aucun régime de chimiothérapie n'a été associé à une meilleure survie (82).

Des études expérimentales ont révélé les bases moléculaires de l'oncogénèse induite par la protéine de fusion *BRD4-NUT*, et identifié de nouvelles stratégies thérapeutiques spécifiques potentielles, d'où l'importance de faire un diagnostic histologique précis de ces cancers.

En effet, comme mentionné précédemment, *NUT* est un facteur spécifique du testicule. La génération récente d'un modèle de souris, où ce gène est invalidé, a montré que, dans son contexte physiologique, *NUT* recrute *p300* pour induire une hyperacétylation des histones à l'échelle du génome se produisant dans les cellules germinales mâles en fin de différenciation avant l'échange histone-protamine (39). Dans le cas de la protéine de fusion *BRD4-NUT*, *NUT* conserve sa capacité à recruter *p300*, ce qui conduit à la création de domaines chromatiniens hyperacétylés ou mégadomains (foyers *BRD4-NUT*) (51). Les *CBP/p300* cellulaires sont séquestrés dans ces foyers, ce qui les rend indisponibles pour les différentes signalisations cellulaires impliquant ces enzymes, comme l'acétylation de *p53* en réponse aux agressions génotoxiques (51).

De ce fait toute approche thérapeutique conduisant à la dispersion de ces foyers *BRD4-NUT* pourrait être considérée comme une solution thérapeutique valable. À cet égard, de petites molécules ciblant directement la partie *BDR4* de

BRD4-NUT, appelées inhibiteurs de bromodomaine, entraînent la différenciation terminale des cellules de *NC* in vitro et pourraient ainsi inhiber l'expression de l'oncogène *BRD-NUT* (1,56). Il est intéressant de noter que parmi quatre patients atteints de fusions *BRD4-NUT* et traités avec l'inhibiteur de bromodomaine *OTX015/MK-8628*, deux d'entre eux ont eu une réponse rapide avec une régression tumorale et un soulagement des symptômes, et un autre une stabilisation relative de la tumeur (83). En outre, une petite molécule inhibitrice de *CBP/p300* a été récemment mise au point, ce qui entraîne une nette dispersion des foyers *BRD4-NUT* et *p300* (51), et pourrait également être considérée comme une approche anti-NC possible.

Etant donné que l'expression de *BRD4-NUT* est associée à une hyperacétylation localisée au niveau des mégadomaines mais à une diminution globale de l'acétylation des histones, les inhibiteurs de l'histone désacétylase (*HDACi*) pourraient également représenter des agents thérapeutiques ciblés prometteurs en rétablissant l'acétylation de la chromatine et donc en dispersant les foyers oncogènes *BRD4-NUT* (74,84). De façon remarquable, l'équipe de C. French a réalisé le premier essai clinique sur un patient à base de Vorinostat, un *HDACi* de classe I et II. Le Vorinostat est un analogue de la TrichoStatin A (*TSA*), qui déstabilise la formation des foci *BRD4-NUT* et permet ainsi de récupérer les fonctions de *CBP/p300* et de *p53*. Ce traitement a permis une stabilisation et une régression significative d'une tumeur pulmonaire d'un patient de dix ans pendant cinq semaines, date à partir de laquelle le traitement ne fut malheureusement plus supporté par le patient, qui est mort peu de temps après. Néanmoins, cette étude démontre l'importance d'un travail en synergie entre la recherche fondamentale et la recherche appliquée. Un diagnostic précoce de ces cancers couplé à différentes thérapies à base d'*HDACi* de classe

I et II, qu'il faudrait cependant réussir à mieux cibler pour contrer les effets secondaires, permettront, on peut espérer, de venir à bout de ces tumeurs agressives. Ces traitements prometteurs renforcent l'importance d'identifier les *NC* parmi d'autres néoplasmes indifférenciés, en particulier les tumeurs thoraciques indifférenciées déficientes en *SMARCA4*, qui sont peu sensibles aux chimiothérapies cytotoxiques et qui ne disposent malheureusement pas de thérapie ciblée (80).

10. PRONOSTIC ET EVOLUTION

Le *NC* est généralement localement invasif et largement métastatique au moment du diagnostic (2). 70 % des patients se présentent avec des métastases à distance ganglionnaires et viscérales notamment au niveau des os, de la moelle osseuse, de la plèvre et du cerveau. Malgré le traitement, la durée médiane de survie n'est que de 6,7 mois (56,82), et la survie sans progression à 2 ans est estimée à seulement 9 % (56).

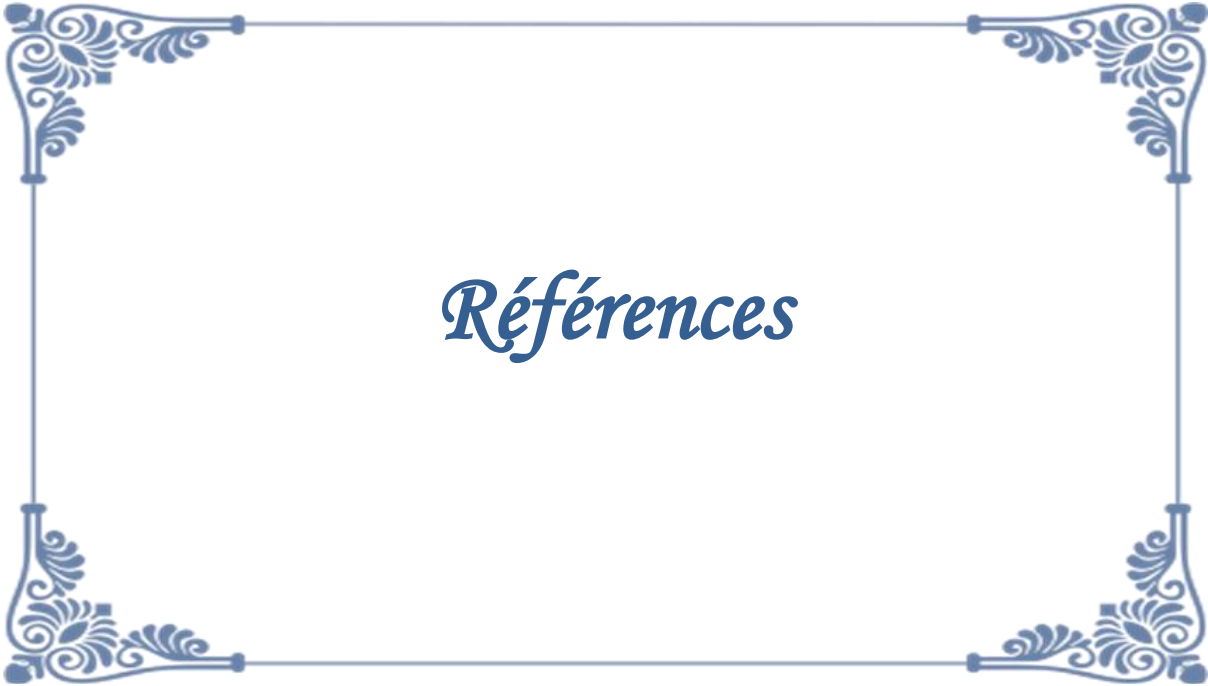
11. LE REGISTRE INTERNATIONAL DES NC

Le registre international du *NC* a pour but de collecter des données sur les patients atteints de ces cancers extrêmement agressifs. Des patients de tous les âges et partout dans le monde peuvent participer. Ces données sont cruciales pour soutenir les recherches futures et ouvrir la voie à des découvertes scientifiques prometteuses que ça soit sur le plan diagnostique ou thérapeutique. L'objectif ultime étant d'améliorer la prise en charge et la survie de ces patients.



Conclusion

Le *NC* est extrêmement agressif avec une évolution clinique dévastatrice. L'hypothèse du *NC* doit être systématiquement évoquée dans un contexte clinique rapidement évolutif devant toute prolifération cellulaire peu différenciée, monomorphe, avec ou sans différenciation malpighienne ou endocrine, surtout lorsque l'infiltrat inflammatoire neutrophile est remarquable. L'IHC est un outil diagnostique facile à utiliser et l'anticorps anti-*NUT* doit faire partie du panel des marqueurs immunohistochimiques utilisés dans ce contexte, avec une très bonne sensibilité et spécificité, permettant de poser le diagnostic sans avoir recours à la *FISH*. Les pathologistes jouent ainsi un rôle crucial dans l'identification des *NC*, permettant l'inclusion des patients dans des essais thérapeutiques spécifiques et conduire à la découverte de traitements prometteurs.



1. French CA. NUT Carcinoma: Clinicopathologic features, pathogenesis, and treatment. *Pathol Int.* nov 2018;68(11):583-95.
2. French CA. Pathogenesis of NUT Midline Carcinoma. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 7 févr 2012;7(1):247-65.
3. Haack H, Johnson LA, Fry CJ, Crosby K, Polakiewicz RD, Stelow EB, et al. Diagnosis of NUT Midline Carcinoma Using a NUT-Specific Monoclonal Antibody. *Am J Surg Pathol.* juill 2009;33(7):984-91.
4. French CA. NUT Midline Carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet.* nov 2010;203(1):16-20.
5. French CA, Kutok JL, Faquin WC, Toretsky JA, Antonescu CR, Griffin CA, et al. Midline Carcinoma of Children and Young Adults With *NUT* Rearrangement. *JCO.* 15 oct 2004;22(20):4135-9.
6. Evans AG, French CA, Cameron MJ, Fletcher CDM, Jackman DM, Lathan CS, et al. Pathologic characteristics of NUT midline carcinoma arising in the mediastinum. *Am J Surg Pathol.* août 2012;36(8):1222-7.
7. Soshnev A, Josefowicz S, Allis C. Greater Than the Sum of Parts: Complexity of the Dynamic Epigenome. *Molecular Cell.* 1 févr 2018;69:533.
8. Bird A. Perceptions of epigenetics. *Nature.* 24 mai 2007;447(7143):396-8.
9. Feinberg AP, Vogelstein B. Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts. *Nature.* janv 1983;301(5895):89-92.

10. Riggs AD, Jones PA. 5-Methylcytosine, Gene Regulation, and Cancer. In: *Advances in Cancer Research* [Internet]. Elsevier; 1983 [cité 29 mai 2021]. p. 1-30. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065230X08606788>
11. Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet.* juin 2002;3(6):415-28.
12. Feinberg AP, Ohlsson R, Henikoff S. The epigenetic progenitor origin of human cancer. *Nat Rev Genet.* janv 2006;7(1):21-33.
13. Baylin SB. DNA methylation and gene silencing in cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* déc 2005;2(S1):S4-11.
14. Greger V, Passarge E, Hopping W, Messmer E, Horsthemke B. Epigenetic changes may contribute to the formation and spontaneous regression of retinoblastoma. *Hum Genet.* sept 1989;83(2):155-8.
15. Jones PA, Baylin SB. The Epigenomics of Cancer. *Cell.* févr 2007;128(4):683-92.
16. Kouzarides T. Chromatin Modifications and Their Function. *Cell.* févr 2007;128(4):693-705.
17. Shogren-Knaak M. Histone H4-K16 Acetylation Controls Chromatin Structure and Protein Interactions. *Science.* 10 févr 2006;311(5762):844-7.
18. Carrozza MJ, Utley RT, Workman JL, Côté J. The diverse functions of histone acetyltransferase complexes. *Trends in Genetics.* juin 2003;19(6):321-9.

19. Marmorstein R, Roth SY. Histone acetyltransferases: function, structure, and catalysis. *Current Opinion in Genetics & Development*. avr 2001;11(2):155-61.
20. Owen DJ. The structural basis for the recognition of acetylated histone H4 by the bromodomain of histone acetyltransferase Gcn5p. *The EMBO Journal*. 15 nov 2000;19(22):6141-9.
21. Goldberg AD, Allis CD, Bernstein E. Epigenetics: A Landscape Takes Shape. *Cell*. févr 2007;128(4):635-8.
22. Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature*. mai 2004;429(6990):457-63.
23. Florence B, Faller DV. You bet-cha: a novel family of transcriptional regulators. *Front Biosci*. 1 août 2001;6:D1008-1018.
24. Chua P, Roeder GS. Bdf1, a yeast chromosomal protein required for sporulation. *Mol Cell Biol*. juill 1995;15(7):3685-96.
25. Gyuris A, Donovan DJ, Seymour KA, Lovasco LA, Smilowitz NR, Halperin ALP, et al. The chromatin-targeting protein Brd2 is required for neural tube closure and embryogenesis. *Biochim Biophys Acta*. mai 2009;1789(5):413-21.
26. Houzelstein D, Bullock SL, Lynch DE, Grigorieva EF, Wilson VA, Beddington RSP. Growth and early postimplantation defects in mice deficient for the bromodomain-containing protein Brd4. *Mol Cell Biol*. juin 2002;22(11):3794-802.

27. Shang E, Nickerson HD, Wen D, Wang X, Wolgemuth DJ. The first bromodomain of Brdt, a testis-specific member of the BET sub-family of double-bromodomain-containing proteins, is essential for male germ cell differentiation. *Development*. oct 2007;134(19):3507-15.
28. French CA, Ramirez CL, Kolmakova J, Hickman TT, Cameron MJ, Thyne ME, et al. BRD-NUT oncoproteins: a family of closely related nuclear proteins that block epithelial differentiation and maintain the growth of carcinoma cells. *Oncogene*. 3 avr 2008;27(15):2237-42.
29. Ottinger M, Christalla T, Nathan K, Brinkmann MM, Viejo-Borbolla A, Schulz TF. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus LANA-1 interacts with the short variant of BRD4 and releases cells from a BRD4- and BRD2/RING3-induced G1 cell cycle arrest. *J Virol*. nov 2006;80(21):10772-86.
30. Schweiger M-R, You J, Howley PM. Bromodomain protein 4 mediates the papillomavirus E2 transcriptional activation function. *J Virol*. mai 2006;80(9):4276-85.
31. Chan HM, La Thangue NB. p300/CBP proteins: HATs for transcriptional bridges and scaffolds. *J Cell Sci*. juill 2001;114(Pt 13):2363-73.
32. Giordano A, Avantaggiati ML. p300 and CBP: partners for life and death. *J Cell Physiol*. nov 1999;181(2):218-30.
33. Goodman RH, Smolik S. CBP/p300 in cell growth, transformation, and development. *Genes Dev*. 1 juill 2000;14(13):1553-77.

34. Ragvin A, Valvatne H, Erdal S, Årskog V, Tufteland KR, Breen K, et al. Nucleosome Binding by the Bromodomain and PHD Finger of the Transcriptional Cofactor p300. *Journal of Molecular Biology*. avr 2004;337(4):773-88.
35. Bannister AJ, Kouzarides T. The CBP co-activator is a histone acetyltransferase. *Nature*. 19 déc 1996;384(6610):641-3.
36. Ogryzko VV, Schiltz RL, Russanova V, Howard BH, Nakatani Y. The transcriptional coactivators p300 and CBP are histone acetyltransferases. *Cell*. 29 nov 1996;87(5):953-9.
37. Grossman SR. p300/CBP/p53 interaction and regulation of the p53 response. *Eur J Biochem*. mai 2001;268(10):2773-8.
38. Shi D, Pop MS, Kulikov R, Love IM, Kung AL, Grossman SR. CBP and p300 are cytoplasmic E4 polyubiquitin ligases for p53. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 22 sept 2009;106(38):16275-80.
39. Shiota H, Barral S, Buchou T, Tan M, Couté Y, Charbonnier G, et al. Nut Directs p300-Dependent, Genome-Wide H4 Hyperacetylation in Male Germ Cells. *Cell Reports*. 25 sept 2018;24(13):3477-3487.e6.
40. Kubonishi I, Takehara N, Iwata J, Sonobe H, Ohtsuki Y, Abe T, et al. Novel t(15;19)(q15;p13) chromosome abnormality in a thymic carcinoma. *Cancer Res*. 15 juin 1991;51(12):3327-8.
41. Kees UR, Mulcahy MT, Willoughby MLN. Intrathoracic Carcinoma in an 11-Year-Old Girl Showing a Translocation t(15;19): *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 1991;13(4):459-64.

42. Lee AC, Kwong YI, Fu KH, Chan GC, Ma L, Lau YL. Disseminated mediastinal carcinoma with chromosomal translocation (15;19). A distinctive clinicopathologic syndrome. *Cancer*. 1 oct 1993;72(7):2273-6.
43. Vargas SO, French CA, Faul PN, Fletcher JA, Davis IJ, Dal Cin P, et al. Upper respiratory tract carcinoma with chromosomal translocation 15;19: evidence for a distinct disease entity of young patients with a rapidly fatal course. *Cancer*. 1 sept 2001;92(5):1195-203.
44. Kuzume T, Kubonishi I, Takeuchi S, Takeuchi T, Iwata J, Sonobe H, et al. Establishment and characterization of a thymic carcinoma cell line (Ty-82) carrying t(15;19)(q15;p13) chromosome abnormality. *Int J Cancer*. 21 janv 1992;50(2):259-64.
45. French CA, Miyoshi I, Kubonishi I, Grier HE, Perez-Atayde AR, Fletcher JA. BRD4-NUT fusion oncogene: a novel mechanism in aggressive carcinoma. *Cancer Res*. 15 janv 2003;63(2):304-7.
46. Chau NG, Ma C, Danga K, Al-Sayegh H, Sridharan M, Nardi V, et al. A novel prognostic risk classification model for NUT midline carcinoma: a largest cohort analysis from the NMC registry. *JCO*. 20 mai 2018;36(15_suppl):6085-6085.
47. Stelow EB, French CA. Carcinomas of the upper aerodigestive tract with rearrangement of the nuclear protein of the testis (NUT) gene (NUT midline carcinomas). *Adv Anat Pathol*. mars 2009;16(2):92-6.

48. Anatomical Site and Genetic-Based Prognostic Model for Patients With Nuclear Protein in Testis (NUT) Midline Carcinoma: Analysis of 124 Patients | JNCI Cancer Spectrum | Oxford Academic [Internet]. [cité 23 sept 2020]. Disponible sur:
<https://academic.oup.com/jncics/article/4/2/pkz094/5613895>
49. Parikh SA, French CA, Costello BA, Marks RS, Dronca RS, Nerby CL, et al. NUT midline carcinoma: An aggressive intrathoracic neoplasm. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 1 janv 2013;8(10):1335-8.
50. Wu S-Y, Chiang C-M. The double bromodomain-containing chromatin adaptor Brd4 and transcriptional regulation. *J Biol Chem*. 4 mai 2007;282(18):13141-5.
51. Reynoird N, Schwartz BE, Delvecchio M, Sadoul K, Meyers D, Mukherjee C, et al. Oncogenesis by sequestration of CBP/p300 in transcriptionally inactive hyperacetylated chromatin domains. *EMBO J*. 1 sept 2010;29(17):2943-52.
52. Liebertz DJ, Lechner MG, Masood R, Sinha UK, Han J, Puri RK, et al. Establishment and characterization of a novel head and neck squamous cell carcinoma cell line USC-HN1. *Head Neck Oncol*. 22 févr 2010;2:5.
53. Bielas JH, Loeb KR, Rubin BP, True LD, Loeb LA. Human cancers express a mutator phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 28 nov 2006;103(48):18238-42.

54. Grayson AR, Walsh EM, Cameron MJ, Godec J, Ashworth T, Ambrose JM, et al. MYC, a downstream target of BRD-NUT, is necessary and sufficient for the blockade of differentiation in NUT midline carcinoma. *Oncogene*. 27 mars 2014;33(13):1736-42.
55. Shiota H, Elya JE, Alekseyenko AA, Chou PM, Gorman SA, Barbash O, et al. 'Z4' Complex Member Fusions in NUT Carcinoma: Implications for a Novel Oncogenic Mechanism. *Mol Cancer Res*. déc 2018;16(12):1826-33.
56. Sholl LM, Nishino M, Pokharel S, Mino-Kenudson M, French CA, Janne PA, et al. Primary Pulmonary NUT Midline Carcinoma: Clinical, Radiographic, and Pathologic Characterizations. *Journal of Thoracic Oncology*. 1 juin 2015;10(6):951-9.
57. Alekseyenko AA, Walsh EM, Zee BM, Pakozdi T, Hsi P, Lemieux ME, et al. Ectopic protein interactions within BRD4–chromatin complexes drive oncogenic megadomain formation in NUT midline carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 23 mai 2017;114(21):E4184-92.
58. French CA, Rahman S, Walsh EM, Kühnle S, Grayson AR, Lemieux ME, et al. NSD3–NUT Fusion Oncoprotein in NUT Midline Carcinoma: Implications for a Novel Oncogenic Mechanism. *Cancer Discov*. 1 août 2014;4(8):928-41.
59. Schaefer I-M, Cin PD, Landry LM, Fletcher CDM, Hanna GJ, French CA. CIC-NUTM1 fusion: A case which expands the spectrum of NUT-rearranged epithelioid malignancies. *Genes, Chromosomes and Cancer*. 2018;57(9):446-51.

60. Chau NG, Hurwitz S, Mitchell CM, Aserlind A, Grunfeld N, Kaplan L, et al. Intensive treatment and survival outcomes in NUT midline carcinoma of the head and neck: Head and Neck NMC Treatment and Outcomes. *Cancer*. 1 déc 2016;122(23):3632-40.
61. Ziai J, French CA, Zambrano E. NUT Gene Rearrangement in a Poorly-differentiated Carcinoma of the Submandibular Gland. *Head and Neck Pathol*. juin 2010;4(2):163-8.
62. den Bakker MA, Beverloo BH, van den Heuvel-Eibrink MM, Meeuwis CA, Tan LM, Johnson LA, et al. NUT Midline Carcinoma of the Parotid Gland With Mesenchymal Differentiation. *American Journal of Surgical Pathology*. août 2009;33(8):1253-8.
63. Shehata BM, Steelman CK, Abramowsky CR, Olson TA, French CA, Saxe DF, et al. NUT midline carcinoma in a newborn with multiorgan disseminated tumor and a 2-year-old with a pancreatic/hepatic primary. *Pediatr Dev Pathol*. déc 2010;13(6):481-5.
64. Dickson BC, Sung Y-S, Rosenblum MK, Reuter VE, Harb M, Wunder JS, et al. NUTM1 Gene Fusions Characterize a Subset of Undifferentiated Soft Tissue and Visceral Tumors. *American Journal of Surgical Pathology*. mai 2018;42(5):636-45.
65. Bishop JA, French CA, Ali SZ. Cytopathologic features of NUT midline carcinoma: A series of 26 specimens from 13 patients. *Cancer Cytopathol*. déc 2016;124(12):901-8.

66. Mertens F, Wiebe T, Adlercreutz C, Mandahl N, French CA. Successful treatment of a child with t(15;19)-positive tumor. *Pediatr Blood Cancer*. déc 2007;49(7):1015-7.
67. Lopes ANG, Furtado MH de M, Silva KGP, Sousa L de O, Aguiar AV do V, Silveira GC. Overview and different perspectives on possible treatments related to NUT carcinoma: a systematic review. *Brazilian Journal of Oncology*. 2019;15(0):1-5.
68. Bair RJ, Chick JF, Chauhan NR, French C, Madan R. Demystifying NUT midline carcinoma: radiologic and pathologic correlations of an aggressive malignancy. *AJR Am J Roentgenol*. oct 2014;203(4):W391-399.
69. Polsani A, Braithwaite KA, Alazraki AL, Abramowsky C, Shehata BM. NUT midline carcinoma: an imaging case series and review of literature. *Pediatr Radiol*. févr 2012;42(2):205-10.
70. Nelson BA, Lee EY, French CA, Bauer DE, Vargas SO. BRD4-NUT carcinoma of the mediastinum in a pediatric patient: multidetector computed tomography imaging findings. *J Thorac Imaging*. août 2010;25(3):W93-96.
71. Rasch C, Keus R, Pameijer FA, Koops W, de Ru V, Muller S, et al. The potential impact of CT-MRI matching on tumor volume delineation in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 nov 1997;39(4):841-8.

72. Bruzzi JF, Komaki R, Walsh GL, Truong MT, Gladish GW, Munden RF, et al. Imaging of non-small cell lung cancer of the superior sulcus: part 1: anatomy, clinical manifestations, and management. *Radiographics*. avr 2008;28(2):551-60; quiz 620.
73. Rosenbaum DG, Teruya-Feldstein J, Price AP, Meyers P, Abramson S. Radiologic features of NUT midline carcinoma in an adolescent. *Pediatr Radiol*. févr 2012;42(2):249-52.
74. Schwartz BE, Hofer MD, Lemieux ME, Bauer DE, Cameron MJ, West NH, et al. Differentiation of NUT midline carcinoma by epigenomic reprogramming. *Cancer Res*. 1 avr 2011;71(7):2686-96.
75. Kuroda S, Suzuki S, Kurita A, Muraki M, Aoshima Y, Tanioka F, et al. Cytological Features of a Variant NUT Midline Carcinoma of the Lung Harboring the *NSD3-NUT* Fusion Gene: A Case Report and Literature Review. *Case Reports in Pathology*. 2015;2015:1-5.
76. Policarpio-Nicolas MLC, de Leon EMB, Jagirdar J. Cytologic findings of NUT midline carcinoma in the hilum of the lung. *Diagn Cytopathol*. sept 2015;43(9):739-42.
77. Fekkar A, Emprou C, Lefebvre C, Ferretti G, Stephanov O, Pissaloux D, et al. Thoracic NUT carcinoma: Common pathological features despite diversity of clinical presentations. *Lung Cancer*. 8 juin 2021;158:55-9.
78. Cao J, Chen D, Yang F, Yao J, Zhu W, Zhao C. NUT midline carcinoma as a primary lung tumor: a case report. *J Thorac Dis*. déc 2017;9(12):E1045-9.

79. Kao C-S, Badve SS, Ulbright TM. The utility of immunostaining for NUT, GAGE7 and NY-ESO-1 in the diagnosis of spermatocytic seminoma. *Histopathology*. juill 2014;65(1):35-44.
80. D. Lokuhetty, V.A. White, I.A. Cree. Thoracic Tumors, WHO Classification of Tumours. 5th Edition. Vol. Volume 5. Lyon: IARC; 2021.
81. Perret R, Chalabreysse L, Watson S, Serre I, Garcia S, Forest F, et al. SMARCA4-deficient Thoracic Sarcomas: Clinicopathologic Study of 30 Cases With an Emphasis on Their Nosology and Differential Diagnoses. *American Journal of Surgical Pathology*. avr 2019;43(4):455-65.
82. Bauer DE, Mitchell CM, Strait KM, Lathan CS, Stelow EB, Lüer SC, et al. Clinicopathologic features and long-term outcomes of NUT midline carcinoma. *Clin Cancer Res*. 15 oct 2012;18(20):5773-9.
83. Stathis A, Zucca E, Bekradda M, Gomez-Roca C, Delord J-P, de La Motte Rouge T, et al. Clinical Response of Carcinomas Harboring the BRD4-NUT Oncoprotein to the Targeted Bromodomain Inhibitor OTX015/MK-8628. *Cancer Discov*. 2016;6(5):492-500.
84. Esteves G, Ferreira J, Afonso R, Martins C, Zagalo C, Félix A. HDAC Overexpression in a NUT Midline Carcinoma of the Parotid Gland with Exceptional Survival: A Case Report. *Head and Neck Pathol* [Internet]. 27 janv 2020 [cité 30 août 2020]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s12105-020-01130-6>